

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMÁTICAS APLICADAS Y EN
SISTEMAS

EVALUACIÓN DE MODELOS PARA DESCRIBIR LA
CAUSALIDAD EN LA RELACIÓN ENTRE LA SALUD
CARDIOVASCULAR, LA EDAD CRONOLÓGICA Y LA
COMPOSICIÓN CORPORAL

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN ESTADÍSTICA APLICADA

PRESENTA:

LUISA FERNÁNDEZ CHIRINO

TUTOR:

DR. OMAR YAXMEHEN BELLO CHAVOLLA



iimas

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX A 31 DE MARZO DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis papás, Laura y Juan y a mi hermano Julián.

Para Salami, el mejor compañero de desveladas.

Agradecimientos

- Un agradecimiento particular a los profesores de la Especialización en Estadística Aplicada. Es un programa de posgrado único y multidisciplinario donde además de las herramientas estadísticas, se aprende a solucionar problemas.
- Otro agradecimiento a mi tutor y amigo el Dr Omar Bello Chavolla, quien vio aptitudes en mi que no sabía que tenía. A través de este trabajo, recuperé la motivación para realizar investigación, además de que sin él definitivamente no habría tenido la estructura ni la perseverancia para concluir este proyecto.
- Agradezco a Neftali y a Eduardo, por ayudarme a ver de lo que soy capaz y a amenizar la estadía en la especialidad.
- Agradezco a mi familia. Agradezco a mis amigos. A Fer por enseñarme que las tesis se acaban, a Ana, Clara y Luis por ayudarme a poder asistir a mis clases y a Alfredo, la única persona que le emocionaba hablar del tema.
- Y agradezco a Aarón, por contagiarme de su fuerza, motivarme cada día y no dejarme vencer.
- Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por mi formación profesional. Por mi raza hablará el espíritu.

Resumen del trabajo

Introducción: La salud cardiorrespiratoria medida por el VO_2 máx es un indicador de aptitud física que integra el adecuado funcionamiento de los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso. Evidencia previa sugiere que el envejecimiento, cuantificado por la edad cronológica, y la composición corporal que determina la distribución del tejido adiposo, son modificadores importantes de los niveles de VO_2 máx en humanos. Sin embargo, el papel que juega el envejecimiento sobre la relación entre la composición corporal y la salud cardiorrespiratoria no ha sido completamente descrito.

Objetivo: Explorar y cuantificar rutas que establezcan una relación causal entre el envejecimiento, la composición corporal y la salud cardiorrespiratoria en una muestra representativa de adultos jóvenes en Estados Unidos.

Metodología: Se realizó un análisis secundario de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES) en individuos con datos completos de VO_2 máx medido por protocolo de ejercicio submáximo y composición corporal evaluado por absorbiometría de rayos X de energía dual (DXA). Se plantearon modelos de regresión lineal múltiple estratificados entre hombres y mujeres para explorar la relación entre la edad cronológica, el porcentaje de grasa total e índices derivados de DXA con el VO_2 máx. Posteriormente, se plantearon modelos con ecuaciones estructurales (SEM) y análisis de mediación moderada para explorar la hipótesis de que el impacto de la edad cronológica sobre la VO_2 máx está parcialmente mediada por el efecto que el envejecimiento tiene sobre la composición corporal y que existen diferencias notables entre hombres y mujeres.

Resultados: Se analizaron 3,500 sujetos con datos completos de NHANES. Se identificó una relación significativa e inversa entre la edad, el porcentaje de grasa total y el VO_2 máx tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, en mujeres solo el índice cintura-estatura (ICE) y la proporción Grasa troncal/grasa en extremidades fueron significativas, mientras que en hombres todos los índices de adiposidad fueron predictivos de menores niveles de VO_2 máx. La R^2_{adj} fue de 0.1052 para mujeres y 0.1993 para hombres. En los modelos SEM se identificó que la contribución relativa de cada componente de la ruta causal estudiada difería entre hombres y mujeres; sin embargo, el constructo latente de distribución del tejido adiposo en su totalidad no

se identificó como un mediador de la relación entre la edad cronológica y el $\text{VO}_2\text{máx}$. A partir de esta conclusión, se propuso un modelo de mediación moderada mediante el cual el porcentaje de grasa total se identificó como un mediador de 18% de la relación entre la edad cronológica y el $\text{VO}_2\text{máx}$ moderada por índices de distribución del tejido adiposo en hombres, sin identificar una mediación significativa en mujeres. Además, se identificó que el porcentaje de grasa total ejerce un efecto mediado por adiposidad visceral (definido por el ICE) y moderado por índices de distribución del tejido adiposo, que en hombres representa 6-9% y en mujeres 15-21% del efecto del porcentaje de la grasa total sobre el $\text{VO}_2\text{máx}$.

Conclusiones: A través de la implementación de modelos que exploran la causalidad, se identificaron dimorfismos sexuales relevantes en la relación existente entre la edad cronológica y la salud cardiorrespiratoria. En hombres, esta relación está mediada por la cantidad adiposidad y moderada por la distribución del tejido adiposo, mientras que en mujeres el efecto de la edad cronológica sobre el $\text{VO}_2\text{máx}$ es independiente de la distribución del tejido adiposo, la cual ejerce su efecto primordialmente a través de la cantidad de grasa visceral. La implementación de modelos SEM y modelos de mediación moderada permitió la descomposición del efecto causal y favorece la propuesta de rutas causales que podrán ser estudiadas en entornos longitudinales para confirmar su relevancia fisiopatológica.

Índice general

1. Introducción	11
1.1. Salud cardiorrespiratoria	11
1.2. Estimación del nivel de salud cardiorrespiratoria	13
1.3. Características metabólicas de la grasa visceral y subcutánea	15
1.4. Evaluación de la distribución del tejido adiposo	19
1.5. Justificación y planteamiento del problema	21
1.6. Justificación metodológica	21
1.7. Objetivos	22
1.8. Hipótesis	23
2. Metodología	25
2.1. Datos para análisis	25
2.1.1. Origen de los datos y manejo de base	26
2.2. Análisis estadístico	27
2.2.1. Descripción de la población	27
2.2.2. Causalidad en el análisis estadístico	30

2.2.3. Modelo de regresión lineal múltiple (RLM)	34
2.2.4. Gráficas acíclicas dirigidas (DAG)	41
2.2.5. SEM: Modelo con ecuaciones estructurales (Path analysis)	44
2.2.6. Análisis de mediación	51
3. Resultados	61
3.1. Descripción general de la población	61
3.2. Modelos de regresión lineal múltiple	65
3.3. Modelos de ecuaciones estructurales	80
3.4. Modelos de mediación moderada	87
4. Discusión	93
4.1. Conclusiones	107
4.2. Perspectivas	108
5. Bibliografía	109
6. Anexos	121
6.1. Código de R	121
6.2. Tablas de índices de modificación	122

Capítulo 1

Introducción

1.1. Salud cardiorrespiratoria

“La salud es un estado de bienestar físico, mental y social, y no simplemente la ausencia de enfermedad” [1]. Así es como describe la Organización Mundial de la Salud el término salud. La salud cardiorrespiratoria entonces es un componente de la salud relacionado con la aptitud física que se adquiere a través de la actividad física prolongada, la cual se cuantifica a través de la capacidad que se tiene para repartir oxígeno al tejido muscular [2]. La salud cardiorrespiratoria y la salud cardiovascular se llegan a utilizar como sinónimos. Sin embargo, una es un subconjunto de la otra; la salud cardiovascular comprende de aquella referente al corazón y al sistema vascular, mientras que la salud cardiorrespiratoria como tal conjunta la última con la integración del sistema respiratorio y nervioso, para llegar a un concepto que integra la relación de todos estos sistemas. La evaluación de la salud cardiorrespiratoria provee de mayor información que la valoración únicamente de la salud cardiovascular.

¿Por qué importa entonces la salud cardiorrespiratoria? Una perspectiva comúnmente aceptada es que mantener actividad física constante presenta beneficios para la

salud cardiorrespiratoria. Estos beneficios observados incluyen una disminución en mortalidad por causas cardiovasculares, además de una menor probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular, como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, entre otras. Personas con salud cardiorrespiratoria buena tienden a realizar actividad física de forma frecuente. Estas personas suelen tener una presión sanguínea menor que aquellas que no la realizan, además de mayor sensibilidad a la insulina y un perfil de lipoproteínas en plasma más favorable [3]. Sin embargo, el comportamiento de la gráfica en cuanto a beneficios del ejercicio tiene forma de J-invertida, mostrando ciertos desenlaces adversos al incrementar la carga de actividad. En atletas de alto rendimiento se ha observado que niveles extremos de actividad física ocasionan adaptaciones no benéficas a raíz de programas de entrenamiento con alto volumen y alta intensidad, como calcificaciones coronarias tempranas y fibrilación auricular incidente. Sin embargo, los atletas de alto rendimiento suelen vivir más tiempo a comparación del resto de la población [4]. Además, se ha demostrado igualmente que en personas mayores que fueron atletas de alto rendimiento en su juventud el VO_2 máx es responsable de un porcentaje de la disminución de niveles de colesterol de alta densidad (cHDL) y triglicéridos a comparación con sus contrapartes sedentarios [5].

El estado físico aeróbico es el mayor contribuyente hacia los marcadores de salud cardiovascular de muchas personas [2]. Al final del día, el ejercicio beneficia a la salud cardiorrespiratoria a través de mecanismos biológicos diversos, que se ligan con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El ejercicio aumenta la cantidad de mitocondrias en los adipocitos, en los miocitos del músculo esquelético y del corazón, aumentando la capacidad de respiración aeróbica en estos tejidos. Igualmente, el ejercicio mejora la distribución de oxígeno en el cuerpo mediante procesos de vasodilatación y angiogénesis, con un efecto protector hacia el desgaste cardiaco. Además,

el ejercicio continuo se relaciona con una señalización antiinflamatoria constante que contrarresta la inflamación perpetua característica de estados de obesidad y enfermedad cardiovascular. Esta señalización es mediada por las miocinas liberadas por el músculo esquelético durante el ejercicio, y promueve la comunicación entre tejidos resultando en beneficios cardiovasculares [6].

1.2. Estimación del nivel de salud cardiorrespiratoria

La salud cardiorrespiratoria se evalúa a través del consumo máximo de oxígeno (conocido como $\text{VO}_2\text{máx}$), el cual evalúa la función conjunta de los sistemas pulmonar, cardiovascular y muscular, mediante la valoración de su capacidad de absorción eficiente de oxígeno (qué tan buena es la difusión de oxígeno en el pulmón y en los capilares musculares), de su capacidad de transporte del gas y de su uso por las mitocondrias dentro del músculo estriado. El concepto de $\text{VO}_2\text{máx}$ se ha utilizado desde 1923 después de ser propuesto por Hill y Lupton, y su popularidad permanece dado que funciona bajo la premisa de que existe cierto umbral de velocidad o ritmo de trabajo sobre el cual el cuerpo es incapaz de absorber más oxígeno. Se evalúa en unidades de litros por minuto, que puede estandarizarse por kilogramos de peso [7].

Existen dos protocolos comúnmente utilizados para la evaluación del consumo máximo de oxígeno [8]. El primero, que era popular antes de que los analizadores de gas fueran comunes, consiste de una serie de esfuerzos discontinuos donde se va subiendo la intensidad hasta alcanzar el estado estacionario o hasta que el sujeto esté demasiado exhausto para continuar. Al permitir periodos de recuperación entre los periodos de esfuerzo, se llega a la meseta asociada para la definición del $\text{VO}_2\text{máx}$

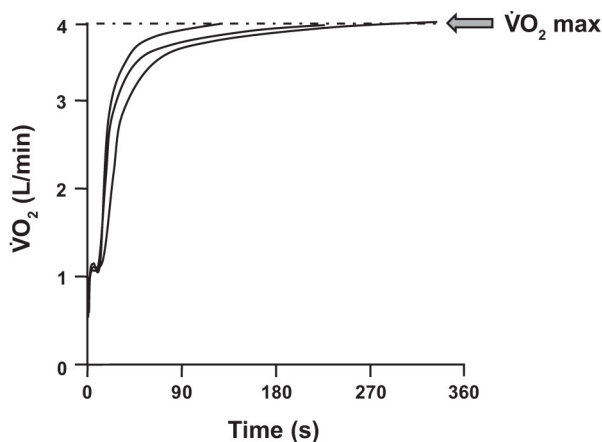


Figura 1.1: Gráfico que visualiza la meseta de $\dot{V}O_2\text{máx}$ contra tiempo transcurrido de prueba. La meseta es el nivel máximo de consumo de oxígeno para el paciente. Recuperado de [7].

en la gran mayoría de los casos (Figura 1.1). Debido a que este proceso era muy tardado, se desarrollaron nuevas evaluaciones más cortas y prácticas, como el protocolo incremental de rampa. Esta prueba consiste en ir aumentando la velocidad de trabajo progresivamente durante 8 a 12 minutos hacia el límite de la tolerancia física del sujeto. El $\dot{V}O_2\text{máx}$ aumenta en una manera casi lineal conforme se va incrementando el esfuerzo hacia la fatiga. Este protocolo resulta más práctico en un entorno clínico que la otra prueba, sin embargo, en poco más del 40 por ciento de los casos en personas sanas no se alcanza a distinguir la meseta del $\dot{V}O_2\text{máx}$, acentuándose la situación en niños, ancianos, personas con muy poca condición física o con alguna comorbilidad cardiopulmonar [7]. Existen diversas ecuaciones para poder evaluar el consumo máximo de oxígeno sin realizar la prueba de esfuerzo, pero han sido validadas más comúnmente para atletas de alto rendimiento, observándose una buena correlación con lo obtenido en el proceso experimental [9, 10].

La evaluación de $\dot{V}O_2\text{máx}$ ha demostrado ser reproducible y confiable para personas jóvenes y sanas que están acostumbradas a realizar ejercicio, sin embargo, en personas que no están acostumbradas a llevar a su cuerpo a un esfuerzo físico

constante, el resultado no llega a ser tan confiable. Cuando se está evaluando un programa de entrenamiento, al usar esta evaluación como indicador de avance en el sujeto, se puede tener un sesgo debido a que el sujeto adquiere más confianza en sí mismo y familiaridad con la prueba. Entonces, si en un inicio el $\text{VO}_2\text{máx}$ no se midió de la forma correcta, es difícil evaluar si existió una mejora tras la intervención. La disminución de consumo máximo de oxígeno está directamente relacionada con la edad cronológica; con el proceso natural de envejecimiento, se irá perdiendo la capacidad cardiorrespiratoria.

1.3. Características metabólicas de la grasa visceral y subcutánea

Antes de hablar de adiposidad visceral, hay que describir qué es el tejido adiposo en sí. El tejido adiposo se encarga del “almacenamiento y liberación de depósitos grasos en función del balance energético del organismo” [11], es decir, mantener la homeostasis energética. Es altamente sensible a la insulina y también para mantener este balance, almacena a los ácidos grasos en forma de VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y AGL (ácidos grasos libres). Es un órgano endócrino con alta actividad metabólica, el cual secreta varios compuestos con actividad biológica denominados adipocinas. Su composición histológica consiste principalmente en tres tipos de adipocitos, la unidad funcional del tejido. Los adipocitos se diferencian a partir de los preadipocitos, células que también tienen potencial para ser macrófagos, progenitores musculoesqueléticos y los demás tipos de tejido adiposo. Estas células tienen propiedades paracrinas y de inmunidad innata, las cuales les permiten responder a estímulos hormonales de diferenciación, pero que no se ven de forma contundente en los adipocitos maduros, independientemente del tipo de tejido adiposo al que perte-

nezcán. La obesidad llega a definirse como la inflamación crónica del tejido adiposo, descripción basada en el fenotipo proinflamatorio que existe en estos pacientes, el cual surge a partir de la senescencia de los adipocitos maduros característica del padecimiento.

Hay tres tipos de adipocitos diferenciados que conforman los distintos depósitos de grasa en el tejido adiposo, formando tres tejidos en esencia distintos. Primero se encuentra el tejido adiposo blanco, el cual es principalmente el depósito energético en forma de lípidos del cuerpo humano. Este tipo de adipocitos se diferencian a través de una cascada mediada por PPAR- γ , (Receptor activado por proliferadores de peroxisomas) el cual también se ha visto relacionado con niveles elevados de ácido úrico sérico. “Este almacén energético funciona a través de la liberación de AGL no esterificados, a partir de un proceso de lipólisis.” [11]. Este tejido posee innervación simpática adrenérgica por el receptor β_3 , al cual se le atribuye la señalización para el proceso de lipólisis [12]. A resumidas cuentas, el tejido adiposo blanco es la ubicación predominante para los procesos tanto de lipólisis como de β -oxidación.

El segundo tipo de tejido adiposo es el pardo, y es el que tiene mayores atribuciones metabólicas, ya que proviene de la misma línea germinal que células musculares y células del endotelio vascular. Por esto mismo, tiene alta vasculatura e innervación simpática adrenérgica, observando particular relación con el receptor adrenérgico β_3 . Al estimularse, aumenta la actividad de la enzima adenilato ciclasa junto con el AMPc (adenosín monofosfato cíclico), el cual se produce a partir de ATP ocasionando su disminución. Esto resulta en un aumento de la actividad en la cadena respiratoria y el movimiento de electrones. Mutaciones asociadas a este receptor han demostrado tener cierta relación con la predisposición de un paciente hacia la obesidad, sin embargo falta realizar más investigación al respecto [12].

1.3. CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS DE LA GRASA VISCERAL Y SUBCUTÁNEA 17

Este tejido es el encargado del proceso de termogénesis no mecánica ya que contiene un gran número de mitocondrias las cuales poseen una proteína llamada proteína desacoplante 1 (UCP1). Esta proteína funciona como desacoplante de la respiración celular, ya que disipa el gradiente protón motriz de la membrana mitocondrial utilizado que permite al complejo V de la respiración (ATP sintetasa) sintetizar ATP. Como esos electrones quedan libres, esta energía generada a partir de la oxidación metabólica de triglicéridos se disipa como energía térmica, generando calor. Este tejido es más abundante en recién nacidos, además de otros mamíferos, y está relacionado con la manutención de la temperatura corporal. Cuando los termorreceptores del sistema nervioso identifican la señal de frío, el sistema simpático libera norepinefrina estimulando la actividad de UCP1, y así la generación de calor [13]. Sin embargo, aún hay dudas al respecto de la localización del tejido adiposo pardo en humanos adultos. En sujetos jóvenes y delgados se han observado depósitos más evidentes de este tejido, sugiriendo que la presencia o ausencia de este tejido pueda tener relación con el peso corporal. La falta de este tejido podría ser consecuencia de resistencia a la insulina u obesidad. Se ha mostrado que este tejido funciona como un supresor metabólico tanto para glucosa como para otros tipos de moléculas energéticas, como lo son lipoproteínas y ácidos grasos [14].

El tercer tipo de tejido adiposo consiste entonces en el tejido adiposo beige, el cual puede burdamente describirse como un tejido adiposo intermedio entre el blanco y el pardo. Mientras el tejido pardo es constitutivo, el beige es inducible a través de receptores β_3 adrenérgicos y hormonas tiroideas a partir de tejido adiposo blanco. Esta característica es la que lo ha hecho un blanco terapéutico farmacológico para la obesidad [14]. Son UCP1 positivas, y se encuentran donde se esperaría encontrar tejido adiposo pardo. Se ha sugerido que estos dos tipos de tejido tienen un papel en la manutención de la homeostasis de la glucosa que va más allá de la disipación

de calorías almacenadas como ácidos grasos. Un ejemplo de estos mecanismos puede observarse en la disminución de los niveles de glucosa y ácidos grasos en sangre, ya que la oxidación de estos últimos aparenta tener un efecto de activación hacia otros procesos en la homeostasis energética por parte del hígado, ya que éste se vería obligado a absorber esta energía y entrar a un estado esteatótico al perder el tejido adiposo beige.

Histología y localización

El tejido adiposo se acumula en diferentes ubicaciones en el cuerpo humano. Esta distribución de la adiposidad tiene también relación con factores como el sexo, la edad, el grupo étnico, genética, entre otros factores ambientales. Esencialmente, se puede localizar en dos formas: la adiposidad visceral, la cual significa de un 6 a un 20 % del tejido adiposo corporal total; y la adiposidad subcutánea, la cual en total compone de un 80 a un 90 % de la adiposidad corporal. A su vez, el tejido adiposo subcutáneo se subdivide en superficial y profundo, cada uno con características metabólicas diferentes, pero ambas asociadas con un factor protector hacia la sensibilidad a la insulina [15]. Algunos depósitos relevantes para el tejido adiposo, de tipo blanco sobre todo, son la intrabdominal o intravisceral, la cual incluye a la grasa omental y mesentérica; y la subcutánea, tanto de “extremos corporales inferiores (grasa glútea, grasa en pierna e intramuscular) como de superiores (superficial y profunda en tronco)” [11].

Por el momento, no existe evidencia de que haya cambios en la distribución del tejido adiposo pardo en los cuales se conserve la función para humanos. La adiposidad visceral entonces es un componente del tejido adiposo intrabdominal, la cual a su vez es parte, junto con la grasa subcutánea, del tejido adiposo abdominal. Está compuesto principalmente por tejido adiposo blanco y beige inducible. La adiposi-

dad visceral junto con la subcutánea profunda están relacionadas con la resistencia a la insulina. Tienen características inflamatorias importantes debido a la alta infiltración de macrófagos lo cual resulta en una mayor relación con la resistencia a la insulina. Normalmente se utilizaba como herramienta de identificación entre ambos tipos de tejido adiposo la imagenología por resonancia magnética y tomografías computarizadas. “La adiposidad visceral, también conocida como grasa intraperitoneal, está compuesta principalmente de grasas mesentéricas y omentales, además de masas adiposas retroperitoneales separadas por medio del delineado del límite dorsal del intestino y la superficie ventral del riñón” [16].

Sin embargo, este proceso de diagnóstico es caro e impráctico para su aplicación en estudios poblacionales y/o epidemiológicos, y es por eso por lo que se han buscado nuevas formas de identificación. Normalmente se utiliza la proporción entre circunferencia en cintura y estatura para la determinación de la adiposidad visceral en un paciente.

Se ha mostrado ya que existe una fuerte correlación de la masa visceral abdominal con algunas variables sistémicas asociadas al síndrome metabólico, como lo son insulina plasmática, niveles de glucosa en ayuno, tasa de disposición de glucosa medida por el clamp euglicémico además de presión arterial sistólica.

1.4. Evaluación de la distribución del tejido adiposo

La evaluación de la composición corporal consiste en la cuantificación de los componentes de los distintos compartimentos del cuerpo humano [17], y puede tener distintos enfoques. El sobrepeso y la obesidad poseen un importante componente

de adiposidad visceral, tejido adiposo metabólicamente distinto al subcutáneo, el cual tiene atributos tanto endócrinos (secreción de adipocinas) como inflamatorios crónicos (secreción de citocinas proinflamatorias). La obesidad se ha considerado durante mucho tiempo un factor de riesgo importante para la salud cardiovascular, a pesar de que es una relación relativamente compleja. La acumulación de tejido adiposo en el área abdominal se liga con cambios en la biología del adipocito, con una inflamación sistémica que impacta a todo el metabolismo, resultando en resistencia a la insulina, dislipidemias, desregulación en la presión sanguínea y otras alteraciones. Sin embargo, se ha reportado que la acumulación de tejido adiposo subcutáneo en extremidades inferiores no se relaciona directamente con el riesgo cardiovascular, indicando que la distribución de tejido adiposo tendrá distintas consecuencias sobre los efectos de la acumulación de este tejido sobre distintos aspectos de la salud cardiorrespiratoria [18]. Por ejemplo, al considerar la concentración de tejido adiposo en el área abdominal, cuando hay acumulación en las piernas se relaciona con un factor protector hacia disregulaciones en el metabolismo de la glucosa [19].

Históricamente, se ha utilizado el índice de masa corporal (IMC) para evaluar los niveles de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, una sólida crítica hacia este indicador es que representa tanto la masa grasa como la masa que no lo es. Entonces, suele favorecerse el uso de otros indicadores como el índice cintura-estatura (ICE) o el índice cintura-cadera (ICC) para evaluar de forma más certera la obesidad (y la distribución del tejido adiposo) en relación a la masa corporal total [20]. Particularmente, hay dos índices que pueden ayudar a evaluar la manera en que el tejido adiposo se está distribuyendo en el cuerpo: porcentaje de grasa troncal dividido entre el porcentaje de grasa de las piernas, y la masa grasa del tronco dividida entre la masa grasa de las extremidades (masa grasa de piernas más masa grasa de brazos), de acuerdo con la estandarización realizada en la base de datos de la Encuesta Nacional

de Salud y Nutrición (NHANES) por Kelly et. al [21].

1.5. Justificación y planteamiento del problema

Siete de cada diez mexicanos tienen sobrepeso u obesidad. El 58 % de la población mexicana se reporta como sedentaria de acuerdo con números del INEGI. La pirámide poblacional en México y en el mundo tiende a moverse hacia el envejecimiento. La salud cardiorrespiratoria está directamente relacionada con la edad, el porcentaje de grasa en el cuerpo y con la distribución de la adiposidad en el cuerpo. Sin embargo, no se conoce del todo los intermediarios causales que conectan a la edad cronológica con el deterioro de la salud cardiorrespiratoria. Conocer cómo la adiposidad visceral y la distribución de tejido adiposo en el cuerpo llegan a mediar el efecto que tiene la edad sobre la salud cardiorrespiratoria puede ayudar a orientar y definir estrategias para la disminución de las consecuencias sobre la salud cardiovascular en un proceso de envejecimiento saludable. Además, las estrategias para evaluar causalidad estadística en estudios transversales presentan limitantes relevantes. Por lo tanto, formalizar una metodología que pueda simplificar este acercamiento podría tener aplicaciones posteriores para ayudar a dilucidar mecanismos metabólicos que vinculen el impacto de la edad en la composición corporal con la salud cardiorrespiratoria.

1.6. Justificación metodológica

Previamente, los estudios enfocados a la salud cardiorrespiratoria juntaban a hombres y mujeres considerando el sexo únicamente como variable de ajuste, sin tomar en cuenta que pueden existir importantes dimorfismos sexuales implicados dentro de un proceso de envejecimiento reflejado en la salud cardiorrespiratoria. A su vez, los modelos para evaluar causalidad tienen diferentes usos y fortalezas, y

no todos proveen la misma información, por lo cual idealmente se debe de modelar el fenómeno utilizando más de uno. Por ejemplo, un modelo basado en ecuaciones estructurales ayudaría a ver si la composición corporal como variable latente tiene un papel dentro del proceso causal del envejecimiento cardiorrespiratorio. Por otra parte, el análisis de mediación causal tendrá un papel complementario al permitir determinar la naturaleza y contribución de cada variable individual dentro del proceso causal. Por esto mismo, ambos acercamientos metodológicos serán necesarios para poder modelar de forma adecuada este proceso y para hacer inferencias adecuadas sobre la naturaleza causal de las relaciones identificadas.

1.7. Objetivos

- Proponer un mecanismo de mediación causal utilizando diferentes metodologías estadísticas para determinar el mecanismo mediador de la distribución del tejido adiposo corporal y la adiposidad visceral sobre la relación entre la edad y el porcentaje de grasa total con la salud cardiorrespiratoria.
- **Objetivos específicos:**
 1. Describir la relación entre la distribución del tejido adiposo y la salud cardiorrespiratoria en población norteamericana considerando la existencia de dimorfismos sexuales.
 2. Establecer intermediarios causales relacionados a la composición corporal en el proceso de envejecimiento cardiorrespiratorio.
 3. Estandarizar los estimadores para el tamaño del efecto de mediación causal utilizando distintas metodologías, y comparar modelos para definir cuál describe mejor el mecanismo del proceso biológico.

1.8. Hipótesis

La salud cardiorrespiratoria evaluada a través del consumo máximo de oxígeno como resultado de un proceso de envejecimiento será influida de forma causal por procesos fisiológicos resultantes del envejecimiento del tejido adiposo, la adiposidad visceral y su distribución en el cuerpo. La contribución de la edad cronológica y la participación de los diferentes segmentos corporales de tejido adiposo tendrán contribuciones diferenciales en hombres comparado con mujeres.

Capítulo 2

Metodología

2.1. Datos para análisis

La base de datos proveniente de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos de América (NHANES) es un conjunto de estudios diseñados para evaluar el estado de salud y nutricional de la población de los Estados Unidos. El estudio está compuesto tanto de un cuestionario como de pruebas bioquímicas de laboratorio y otras evaluaciones de gabinete. La encuesta se encuentra a cargo del Centro Nacional Para Estadística en Salud (NCHS). El primer ciclo de la encuesta se realizó en la década de los 60s, y a lo largo de los años ha buscado enfocarse en distintos grupos de la población con diferentes problemas de salud. A partir de 1999, se convirtió en una encuesta cíclica (continua) que entrevista a aproximadamente 5,000 personas al año, representativa de todo el país. La base de datos incluye información demográfica, socioeconómica, datos de hábitos de dieta y de antecedentes clínico-familiares, al igual que estudios físicos, medidas antropométricas, componente dental y evaluaciones de laboratorio llevados a cabo por personal médico capacitado [22].

Los ciclos desde 1999 hasta 2006 de NHANES se diseñaron para obtener una muestra auto-ponderada para cada dominio de muestreo, produciendo una cantidad de trabajo adecuada para cada una de las unidades primarias de muestreo. Una muestra auto-ponderada es un tipo de muestreo probabilístico en la que todas las unidades en la muestra son seleccionadas con probabilidades iguales, y como consecuencia, cada unidad tiene el mismo *peso* o contribución hacia el resultado final. Esta metodología de muestreo permite que la muestra sea representativa de la población estudiada, sin la necesidad de ajustes de ponderación. Las unidades primarias de muestreo se seleccionaron con probabilidades proporcionales al tamaño a través de 23 dominios de muestreo delimitados por edad, etnicidad y nivel de ingreso económico [22].

2.1.1. Origen de los datos y manejo de base

Los datos utilizados para el análisis provienen de los ciclos 1999-2000, 2001-2002 y 2003-2004 de la encuesta NHANES. Estos ciclos poseen la evaluación de nivel de salud cardiorrespiratoria estimada a través de VO_2 máx por protocolo de ejercicio submáximo. Con base en el sexo, edad, IMC, y nivel de actividad física autorreportada, se le asignó a cada uno de los participantes del estudio uno de ocho protocolos en una corredora. El propósito de la prueba es lograr un pulso que represente aproximadamente el 75% del pulso máximo teórico según la edad ($220 - \text{Edad}$) al final de la prueba. Cada protocolo incluye dos minutos de calentamiento, dos trabajos de tres minutos de ejercicio, y dos minutos de enfriamiento. El pulso se monitoreó a través de electrodos conectados al tórax y abdomen de los participantes, y se registró al finalizar el calentamiento, en cada uno de los trabajos, y en cada minuto del enfriamiento. También se midió la presión arterial al finalizar cada etapa, junto con un cuestionamiento de la autopercepción de su cansancio usando la escala

de Borg [23].

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los sujetos, hombres y mujeres, que cumplieran con los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años.
- Menores de 50 años.
- Sin ninguna comorbilidad cardiorespiratoria reportada (hipertensión, asma, bronquitis, angina, infarto, diabetes, etc.).
- Que completaron el protocolo de prueba de esfuerzo en su totalidad.

Se seleccionaron como observaciones completas a aquellos sujetos que contaran con mediciones de absorbiometría de rayos X de energía dual (DXA) y valor estimado de VO_2 máx. El proceso de selección de muestra se ilustra en la Figura 2.1.

2.2. Análisis estadístico

Todo el análisis estadístico, desde el proceso de armado de la base de datos hasta los análisis de causalidad se llevaron a cabo utilizando el software **R** versión 4.1.2. Se utilizó como umbral de significancia a un valor $\alpha < 0.05$.

2.2.1. Descripción de la población

El primer paso en cualquier análisis estadístico complejo es realizar una descripción íntegra de la población de interés. Para esto se seleccionaron variables provenientes de la base de datos armonizada para realizar el análisis estadístico descriptivo: edad, etnicidad, sexo, VO_2 máx, grasa en brazos y piernas en gramos y porcentaje,

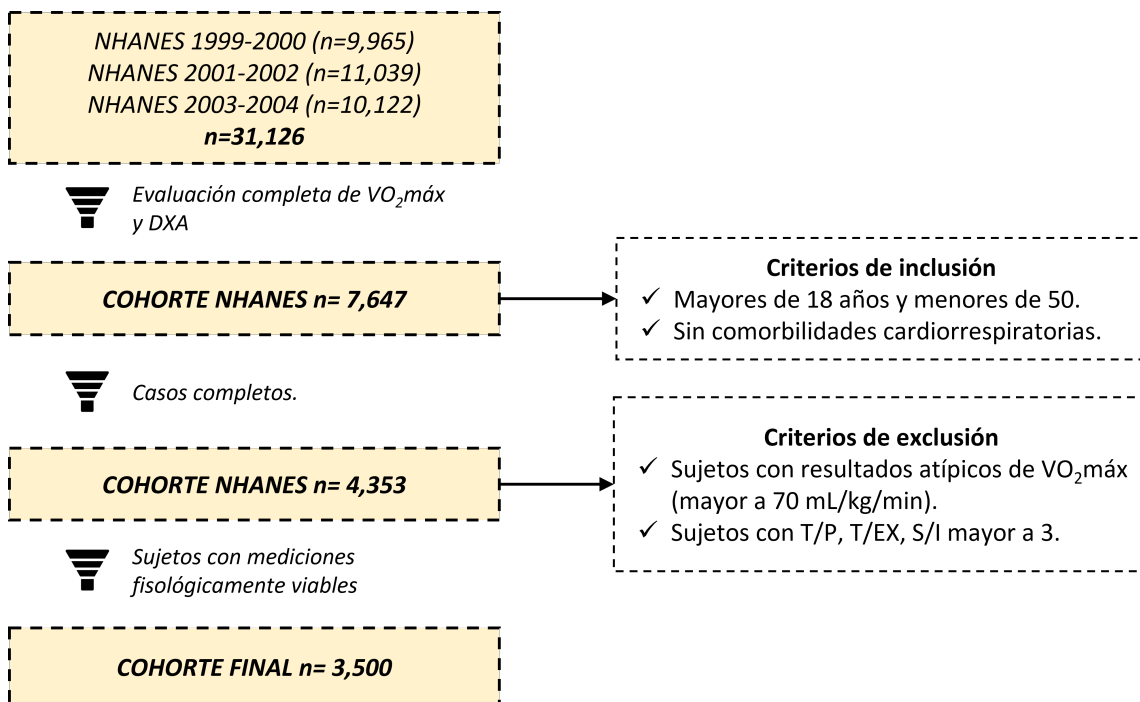


Figura 2.1: Diagrama de flujo para ilustrar el proceso de selección de la muestra.

peso y estatura, a partir de las cuales se calcularon IMC, ICE, y los tres índices distintos a utilizar para evaluar la distribución corporal de tejido adiposo (T/P, T/EX, S/I) de la siguiente manera:

- **T/P:** Porcentaje de grasa total dividido entre porcentaje de grasa en piernas.
- **T/EX:** Cantidad de grasa total en gramos dividido entre cantidad de grasa en extremidades en gramos.
- **S/I:** Porcentaje de grasa en segmento superior (brazos y tronco) dividido entre porcentaje de grasa en segmento inferior.
- **IMC:** Índice de Grasa Corporal. Se calcula como peso en kilogramos sobre estatura en metros elevado al cuadrado.
- **ICE:** Índice Cintura-Estatura. Se calcula como el diámetro de la cintura en centímetros dividido entre la estatura en centímetros.

Las variables categóricas (Etnicidad) se representaron como un conteo y porcentaje. La independencia en frecuencias observadas se evaluó a través de una prueba de χ^2 para valorar las posibles diferencias en las distribuciones de estas variables entre hombres y mujeres. Es bueno recordar que para una variable categórica, podemos resumir la información que esta contiene contando el número de observaciones que hay en una u otra categoría. Las proporciones en la muestra observadas a través de la categorización estiman las probabilidades de las distribuciones poblacionales, es decir, las probabilidades que modelan la variación aleatoria de la variable de interés en cierta población. Estas probabilidades que se observan a través de las distintas categorías en las que se busca clasificar a la población, se pueden visualizar a través de una tabla de contingencias, como el apartado de Etnicidad en la Tabla 3.1. Se dice que dos variables son estadísticamente independientes si las distribuciones condicionales de la población son idénticas para cada nivel, o categoría, de la variable de interés. Cuando las variables son independientes, la probabilidad de que haya alguna respuesta particular es igual para cada categoría, o sea, de que la presencia de una categoría no afecta la probabilidad de que la otra exista. La prueba de independencia de la χ^2 considera a la hipótesis nula H_0 como eso mismo, que las probabilidades por celda son iguales a ciertos valores ya fijos (frecuencias esperadas en función de la distribución de χ^2). La hipótesis alterna H_A indica que las probabilidades observadas en cada celda se desvían de lo esperado [24].

Las variables continuas se representan como mediana y rango intercuartil como medida de dispersión, ya que no todas las variables poseen distribución simétrica. Además, que no se realizaron transformaciones para la descripción de la población. Considerando un acercamiento no paramétrico para no asumir una distribución subyacente, se compararon las medianas de las variables entre hombres y mujeres a través de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para muestras no pareadas. Esta

prueba de hipótesis se utiliza como alternativa no paramétrica a la prueba de T, donde se evalúa la hipótesis de que la distribución de rangos de una variable en una población es igual a otra (H_0). La prueba entonces detecta un desplazamiento en alguna de las distribuciones (H_A).

El primer acercamiento a la identificación de una posible causalidad se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis para comparar entre estratos de edad, la cual es una alternativa no paramétrica para el análisis de varianza. Esta prueba se realiza a través de rangos, de manera similar a la prueba de rangos de Wilcoxon descrita en el párrafo anterior. Para la prueba de Kruskal-Wallis la hipótesis nula (H_0) es que los rangos de todos los grupos son iguales, mientras que la hipótesis alterna (H_A) se aceptará cuando al menos los rangos de un grupo sean distintos a alguno otro.

2.2.2. Causalidad en el análisis estadístico

La correlación no implica causalidad. A principios del siglo XX, Pearson, siendo una de las autoridades más relevantes en el campo de la estadística (y de la filosofía de la estadística) y habiendo establecido el estimador por máxima verosimilitud para el coeficiente de correlación y otras contribuciones relevantes, manejaba la causalidad como asociación, y creía que el modelaje de fenómenos físicos se estaba desviando hacia una perspectiva probabilística, alejada del determinismo. Estaba en contra del uso de pruebas de hipótesis, y sostuvo que la distinción entre causalidad y correlación era inútil, ya que una relación de causalidad se podía expresar con un coeficiente de correlación perfecto. Niles, otro estadístico contemporáneo a Pearson, apoyó estas ideas sosteniendo que el análisis causal no tenía ningún sentido ya que requería del establecimiento de hipótesis completamente *a priori*. El trabajo de Sewell Wright en 1921, 1931 y 1934 estableció por primera vez la propuesta de que la causalidad implica

direccionalidad, a través de su trabajo en modelaje con ecuaciones estructurales en el campo de la genética [25].

La percepción de lo que implica la causalidad desde el punto de vista filosófico ha sido históricamente compleja. Aristóteles propuso cuatro tipos de *causas*: material, formal, efectiva y final, definiéndolas a través del ejemplo de una estatua. El bronce del que está hecha la estatua es su causa material. La forma del bronce es su causa formal, ya que eso es lo que lo convierte en estatua. El escultor es su causa eficiente, ya que él es el motivo por el cual la estatua es una estatua. La causa final entonces es el motivo por el cual el escultor creó la estatua. Puede verse en un sentido lógico que la única definición que puede extrapolarse hacia otros dominios de la naturaleza es la causalidad efectiva, y es esa definición la que evolucionó desde una perspectiva histórica [26]. La causalidad efectiva, que es el concepto actualmente conocido como simplemente *causalidad*, se reinterpretó desde la medicina ocupacional por Sir Austin Bradford Hill en 1965 partiendo con la pregunta de ¿en qué circunstancias se puede pasar de una asociación observada hacia un veredicto de causalidad? A través de los nueve criterios establecidos por Hill, se puede conjuntar la evolución de las tecnologías y el avance en la integración de las diversas disciplinas científicas hacia qué es lo que establece un pensamiento causal [27]. Los nueve criterios son:

- 1. Fuerza de asociación:** A pesar de que la correlación no implica causalidad, si no existe correlación entonces no se podrá establecer una relación causal. La fuerza de asociación en un contexto de investigación moderno se define a través de criterios inferenciales como el umbral de significancia ($\alpha > 0.05$). Sin embargo, la evidencia de fuerza se define con mayor claridad utilizando como métrica la magnitud de la asociación, observada como el valor numérico de un coeficiente de correlación o de un coeficiente β dentro de un modelo de

regresión. Mientras el valor absoluto de estos coeficientes sea mayor, mayor será entonces la fuerza de asociación.

2. **Consistencia:** Una misma asociación debe de poderse confirmar con estudios *in vitro* y estudios epidemiológicos en distintas poblaciones. Este criterio busca la consistencia de la asociación en contexto de un análisis interdisciplinario y la reproducibilidad del fenómeno en distintos diseños metodológicos y entornos de investigación.
3. **Especificidad:** Originalmente, Hill propuso este criterio bajo la premisa de que una enfermedad es causada por un único factor. Este criterio se había descartado porque ese enunciado no es necesariamente cierto, pero con el desarrollo en investigación interdisciplinaria, por ejemplo, en metabolismo y rutas bioquímicas presentes, se llegó a la conclusión de que el criterio de la especificidad más bien ayuda a discernir factores causales entre mezclas complejas de determinantes ambientales y biológicos.
4. **Temporalidad:** Este es probablemente el criterio de causalidad con más peso, y el que los estudios epidemiológicos argumentan es indispensable. Se resume en que el factor de exposición debe de preceder al estado de enfermedad. Comprender los cambios que suceden de forma previa al evento de interés en un nivel molecular puede ayudar a establecer el camino de progresión temporal de un fenómeno en un periodo de observación más prolongado.
5. **Gradiente biológico:** Según Hill, la presencia de una curva dosis-respuesta asociada a un fenómeno, implicaría causalidad. Sin embargo, hoy el estudio de las relaciones dosis-respuesta se han vuelto complejos, involucrando estudios multidisciplinarios hasta un nivel molecular.

6. **Plausibilidad:** La epidemiología debe estar de acuerdo con la biología.
7. **Coherencia:** Similar al gradiente biológico, este criterio se refiere a que el proceso de causalidad planteado debe tener sentido en función de toda la literatura disponible con respecto al tema. Adquiere una mayor relevancia al trabajar a un nivel molecular.
8. **Experimental:** La experimentación, ya sea *in vivo* o *in vitro* para conocer el efecto de alguna intervención es lo que mayor fundamento le proveerá a la asociación para poder hacer inferencias causales.
9. **Analogía:** Cuando existe una evidencia fuerte acerca de alguna relación causal entre algún agente y una enfermedad, los estándares de evidencia necesarios para probar que un agente similar también es parte de la causa se deben de disminuir.

Definición estadística de causalidad: Una variable X que representa algún estado de la naturaleza se dice ser una causa probabilística de una variable Y , que también representa un estado de la naturaleza, si se cumplen ciertas condiciones C estableciendo dirección y orden causal, mecanismos y conexiones mediadoras, criterios de relevancia, estabilidad y cuando sea necesario, las formas de la distribución conjunta del sistema de variables. En este caso, existe una función $P : X \rightarrow \mathbf{P}(Y)$ que le asigna a cada valor x de X una función de distribución de probabilidad única $P_x(y)$ en el conjunto de $\mathbf{P}(Y)$ de funciones de probabilidad definidas en Y . Para que esto sea verdad, deben de existir al menos dos elementos en el dominio de la relación (x_i y x_j) correspondientes a dos distribuciones de probabilidad distintas $P_{x_i}(y)$ y $P_{x_j}(y)$ en el rango de la función y los estados correspondientes a los valores de X ocurren antes de o de forma simultánea con los estados correspondientes a los valores de Y .

De acuerdo a esta definición, se procederá con dos alternativas metodológicas para proponer causalidad dentro del fenómeno propuesto en la hipótesis, junto con una representación validada para estudiar los procesos causales.

2.2.3. Modelo de regresión lineal múltiple (RLM)

A pesar de que la correlación no implica causalidad, es importante confirmar desde un punto de vista estadístico que los planteamientos fisiológicos deben estar matemáticamente sustentados para poder sostener un esquema causal.

Cuando las variables de interés dejan de ser estadísticamente independientes, entonces hay necesidad de modificar el estudio inferencial univariado hacia uno que permita que una variable aleatoria Y , la cual pasa a llamarse variable dependiente, tenga una media que sea una función lineal de una o más variables no aleatorias (x_1, x_2, \dots, x_k) , llamadas variables independientes. Hay muchos tipos de funciones utilizados para modelar un fenómeno basado en una respuesta como función de una o más variables independientes, combinadas de forma lineal. Estos modelos pueden entonces ser de dos tipos, determinísticos o probabilísticos; donde la diferencia entre ambos es que en estos últimos se considera el error como una variable aleatoria ε con media igual a cero y una distribución de probabilidad definida. Los predictores (o variables independientes x_1, x_2, \dots, x_k) pueden combinarse de forma lineal para estimar el valor esperado de Y , $E(Y)$, de la siguiente manera:

$$E(Y) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k \quad (2.1)$$

donde $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ son parámetros desconocidos. Sin embargo, al modelar un evento real muchas veces el valor observado de Y es distinto a $E(Y)$, debido a distintas razones, como puede ser el no incluir variables relevantes que pudieran llegar a tener

un efecto sobre el desenlace, ya que un modelo es una abstracción de la realidad y no sería posible describirla en su totalidad a través de una ecuación matemática. Para resolver este problema y así aproximar de una manera más precisa, se incluye a ε como variable aleatoria para modelar la incertidumbre asociada a la incapacidad de proveer un modelo exacto para el fenómeno en cuestión en forma de *error*, resultando en la ecuación del modelo de regresión lineal múltiple (RLM):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon \quad (2.2)$$

Al conocerse los valores observados del conjunto de variables independientes (x_1, \dots, x_k) , entonces lo que se necesita es estimar los valores del conjunto de parámetros β , ya que muy probablemente tendrán un significado sobre el fenómeno modelado.

Método de mínimos cuadrados

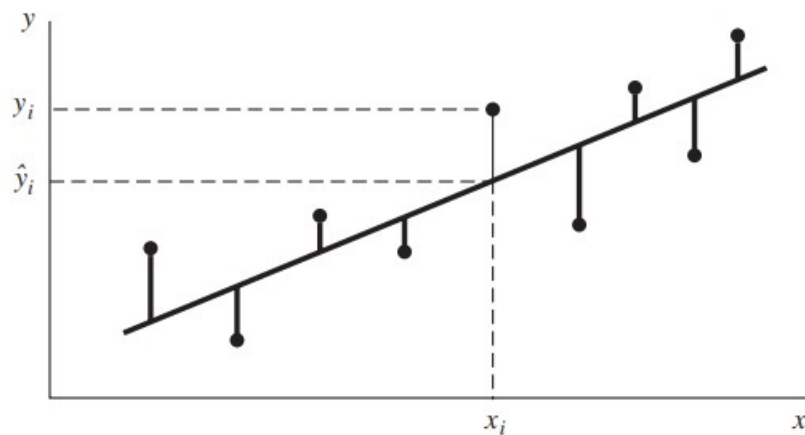


Figura 2.2: Representación gráfica del método de estimación por mínimos cuadrados. Recuperado de [28].

El método de estimación por mínimos cuadrados (MCO), en el caso de una sola variable explicativa, puede simplificarse tanto como ajustar una línea recta a un

conjunto de puntos (Fig 2.2) de forma visual: buscando la línea que tenga la menor distancia entre ella y las observaciones. Para evitar entonces que distancias iguales en sentidos opuestos se cancelen, se considera como parámetro de minimización la suma de los cuadrados de dichas distancias, dando pie al método de estimación por MCO.

El RLM es una generalización del modelo de regresión lineal simple (RLS), cuyo modelo se expresa a través de la siguiente ecuación:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \varepsilon \quad (2.3)$$

con ε una variable aleatoria con distribución de probabilidad definida: $E(\varepsilon) = 0$, $var(\varepsilon_i)$ y $cov(\varepsilon_i, \varepsilon_j)$. Entonces, si $\hat{\beta}_0$ y $\hat{\beta}_1$ son estimadores de β_0 y β_1 , es viable definir a $\hat{Y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x$ como estimador de $E(Y)$. Entonces, si

$$\hat{y}_i = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i \quad (2.4)$$

es el valor predicho para y a cierto valor de x (x_i), entonces la desviación (o distancia), también conocida como el error entre y_i y $\hat{y}_i = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i$ se expresa como la diferencia $y - \hat{y}_i$ y el parámetro de minimización se expresa de la siguiente manera:

$$SSE = \sum_{i=1}^n (y - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n [y - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i)]^2 \quad (2.5)$$

donde SSE se refiere a la suma de cuadrados del error. Y entonces, el mínimo tanto para $\hat{\beta}_0$ y $\hat{\beta}_1$ puede alcanzarse a través de la derivada parcial para ambos parámetros a partir de la ecuación 2.5 igualada a 0:

$$\frac{\partial SSE}{\partial \hat{\beta}_0} = \frac{\partial \left\{ \sum_{i=1}^n [y_i(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i)]^2 \right\}}{\partial \hat{\beta}_0} = - \sum_{i=1}^n 2[y_i - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i)] \quad (2.6)$$

$$= -2 \left(\sum_{i=1}^n y_i - n\hat{\beta}_0 - \hat{\beta}_1 \sum_{i=1}^n x_i \right) = 0 \quad (2.7)$$

y

$$\frac{\partial SSE}{\partial \hat{\beta}_1} = \frac{\partial \left\{ \sum_{i=1}^n [y_i(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i)]^2 \right\}}{\partial \hat{\beta}_1} = - \sum_{i=1}^n 2[y_i - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i)]x_i \quad (2.8)$$

$$= -2 \left(\sum_{i=1}^n x_i y_i - \hat{\beta}_0 \sum_{i=1}^n x_i - \hat{\beta}_1 \sum_{i=1}^n x_i^2 \right) = 0 \quad (2.9)$$

Ambas ecuaciones pueden resolverse de forma simultánea para encontrar los valores de $\hat{\beta}_0$ y $\hat{\beta}_1$ que minimizan a SSE:

1. $\hat{\beta}_1 = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$ donde $S_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$ y $S_{xx} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$.
2. $\hat{\beta}_0 = \bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}$.

A pesar de que ya se mencionó que el modelo RLS es un caso específico, más simple, del modelo RLM es importante enfatizar que desde un punto de vista matemático la única manera práctica de manejar los parámetros para la regresión lineal múltiple es a través del uso de álgebra matricial. La ecuación perteneciente al modelo RLM (ecuación 2.2) puede expresarse de forma matricial para la observación y_i como función de la matriz compuesta por todas las observaciones para todas las variables

independientes x , el vector de parámetros β y el vector de errores ϵ :

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}, \mathbf{X} = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & \cdots & x_{1k} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} & \cdots & x_{2k} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & x_{n3} & \cdots & x_{nk} \end{bmatrix}, \boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_n \end{bmatrix}, \boldsymbol{\epsilon} = \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (2.10)$$

La ecuación 2.5 para el modelo RLM se puede expresar de la forma matricial de la siguiente manera:

$$\text{SSE} = \mathbf{Y}^T \mathbf{Y} - \hat{\boldsymbol{\beta}}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \quad (2.11)$$

Entonces, volviendo a las ecuaciones determinadas por las derivadas parciales de la SSE, se llega a la generalización matricial para el MCO, aplicable para modelos de regresión múltiple:

$$(\mathbf{X}^T \mathbf{X}) \hat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \quad (2.12)$$

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \quad (2.13)$$

siempre y cuando $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ exista.

Las propiedades correspondientes a estos estimadores son los siguientes:

1. $E(\hat{\beta}_i) = \beta_i$, $i = 0, 1, \dots, k$. Los estimadores pertenecientes al vector $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ son insesgados. El estimador insesgado para σ^2 es $S^2 = \frac{SSE}{[n-(k+1)]}$.
2. $V(\hat{\beta}_i) = c_{ii}\sigma^2$ donde c_{ii} es el elemento en la fila i y columna i de $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$.
3. $Cov(\hat{\beta}_i, \hat{\beta}_j) = c_{ij}\sigma^2$ donde c_{ij} es el elemento en la fila i y columna j de $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$.

La función `lm` del software `R` utiliza el método de estimación por mínimos cuadrados ordinarios para realizar el análisis de RLM.

Como este es un modelo que intenta reflejar lo que sucede en la naturaleza, se necesitan validar supuestos probabilísticos para poder realizar inferencia acerca de los parámetros estimados por el modelo, o sea para poder cuantificar la variabilidad del estimador y hacer inferencia acerca de parámetros desconocidos en la población de interés. Estos se conocen como los supuestos del modelo.

Supuestos

Dependiendo de la bibliografía consultada, se han determinado hasta diez distintos supuestos que pueden utilizarse para validar la reproducibilidad de un modelo de regresión múltiple. Algunos autores obvian o juntan los supuestos ya que llegan a cubrir áreas muy similares.

Los cinco supuestos más relevantes para la reproducibilidad del modelo hablan del comportamiento de la parte probabilística del modelo, los errores, y son los siguientes:

- 1. Linealidad:** La media de la variable respuesta es una función de la combinación lineal de los predictores (o de alguna transformación de ellos); o sea entre Y y cada una de las x_i .
- 2. Homoscedasticidad:** La varianza para el error es constante para todo el rango de la variable respuesta; no depende del valor de la(s) variable(s) independiente(s).
- 3. Normalidad de los errores:** Los errores del modelo (ε) se distribuyen de manera Normal con una media 0 y varianza σ^2 , $N(0, \sigma^2)$. Este supuesto adquie-

re más relevancia si se opta por realizar la estimación a través de un método de máxima verosimilitud, no por MCO.

4. Independencia de los errores: Los errores no tienen correlación ($Cov(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = 0, i \neq j$).

5. Multicolinealidad: A pesar de que no es necesariamente un supuesto a validar dentro de un modelo RLM, su existencia puede presentar un problema a la hora de ajustarlo. En un modelo RLM con más de un parámetro, las variables independientes no deben ser combinaciones lineales de otras variables independientes o, dicho de otro modo, la matriz de diseño debe ser de rango completo. Un ejemplo sencillo es un modelo que incluya como predictores tanto a la estatura como al IMC; la alta correlación implícita entre ambas variables haría que alguna de las variables dentro modelo fuera redundante.

El resto de los supuestos pueden agruparse como una generalización del criterio metodológico para la especificación del modelo. Se agrupan la correcta especificación del modelo (¿Es un modelo lineal la mejor opción para describir este fenómeno? ¿Se incluyen todas las variables relevantes? ¿Las variables incluidas están observadas para todo el dominio de interés?), la no colinealidad perfecta (si la asociación entre las variables es perfecta $R_{adj}^2 = 1$, entonces no hay error y no habrá necesidad de estimación), la cantidad de parámetros a estimar (si no hay una mayor cantidad de observaciones que de parámetros no es posible realizar una estimación) y la existencia de observaciones para la variable respuesta para distintos valores de los predictores.

La función `plot_model()` del paquete `sjPlot` provee de una evaluación gráfica para la validación de los cuatro supuestos con más peso metodológico: factor de inflación de la varianza (VIF) para evaluar multicolinealidad, *QQ-plots* para evaluar

normalidad de los errores y un gráfico para evaluar la homoscedasticidad. La independencia de los errores se puede validar utilizando una perspectiva metodológica y mediante la prueba de Durbin-Watson.

Implementación del modelo RLM

Los análisis de regresión lineal múltiple se realizaron considerando a la variable que representa el estado de salud cardiorrespiratoria (VO_2 máx) como el desenlace principal, utilizando como variables independientes la edad, el porcentaje de grasa total, y los tres índices especificados en la sección 2.2.1. Los modelos se ajustaron por separado para población femenina y masculina para evaluar dimorfismos sexuales en el fenómeno biológico. Los supuestos del modelo se validaron con los paquetes `gvlma` y `sjPlot`. Las variables que se transformaron para asegurar simetría (para así favorecer el cumplimiento de los supuestos) fueron VO_2 máx y el porcentaje de grasa total por la transformación por cuantil ordenado utilizando el paquete `BestNormalize`. Los histogramas para visualizar el antes y el después de la distribución de estas variables pueden observarse en las Figuras 3.2 y 3.3. Los resultados para los parámetros estimados se pueden observar en las Tablas 3.2 y 3.3 [28, 29].

2.2.4. Gráficas acíclicas dirigidas (DAG)

La causalidad estudiada desde el punto de vista matemático se ha avanzado en años recientes bajo el estudio de la teoría de gráficas. Esta teoría busca representar las relaciones causales entre las variables a través de las correspondencias entre sus distribuciones de probabilidad. Una gráfica consiste de nodos (o vértices) y aristas (o enlaces) que las unen. Estas gráficas se reinterpretan como sistemas de ecuaciones. Como en este caso se habla de causalidad, los enlaces deben tener una naturaleza asimétrica con flecha indicando la dirección de la causalidad. A estas gráficas se les

conoce como gráficas dirigidas, y pueden ser tan simples como una cadena de Markov. A su vez, las gráficas dirigidas pueden clasificarse como *cíclicas*, cuando las trayectorias regresan a nodos previos y *acíclicas* cuando no es así. Las gráficas acíclicas representan modelos *recursivos*, donde las primeras variables endógenas en aparecer dentro de una gráfica dirigida son explicadas únicamente por variables exógenas. La teoría gráfica también permite determinar independencia entre las variables a través de la definición de independencia condicional.

Pensando en términos de una causalidad efectiva, deben de buscar responderse dos preguntas: ¿Qué agente está ocasionando el cambio? y ¿Cómo es que los cambios en el estado de algunos agentes impactan sus distribuciones de probabilidad? Estas preguntas pueden resolverse a través del razonamiento establecido por los procesos de Markov, los cuales modelan la transición de probabilidades a través de variables aleatorias. En un proceso de Markov, la probabilidad de un valor de una variable $X(j)$ en la secuencia es estocásticamente dependiente únicamente en el valor de la variable inmediatamente anterior, y de ninguna otra. Esto resulta en una relación funcional entre los valores de X y de las distribuciones de probabilidad condicional de la variable respuesta dado X . Entonces, a través de las relaciones observadas con las DAG se establecen independencias causales que simplifican el modelaje del proceso causal; existirá independencia causal cuando un cambio en X no haga diferencia alguna sobre las probabilidades con las que podrá suceder Y . Bajo el teorema de independencia local, se afirma que dentro de un sistema cerrado de variables, un subconjunto de estas variables contiene las causas de un subconjunto distinto de estas variables. Esto se interpreta dentro de un entorno de análisis factorial, como el supuesto de que en el caso de que se cumpla con una distribución multivariada normal, habrá una falta de correlación entre los factores (o en su caso variables latentes) representando independencia local. Sin embargo, cuando no se cumple con

esta distribución, o después de eliminar los factores comunes con un análisis factorial, si las variables residuales conservan la distribución multivariada normal, se puede establecer causalidad para los factores comunes, llevando al desarrollo del modelo con ecuaciones estructurales (SEM).

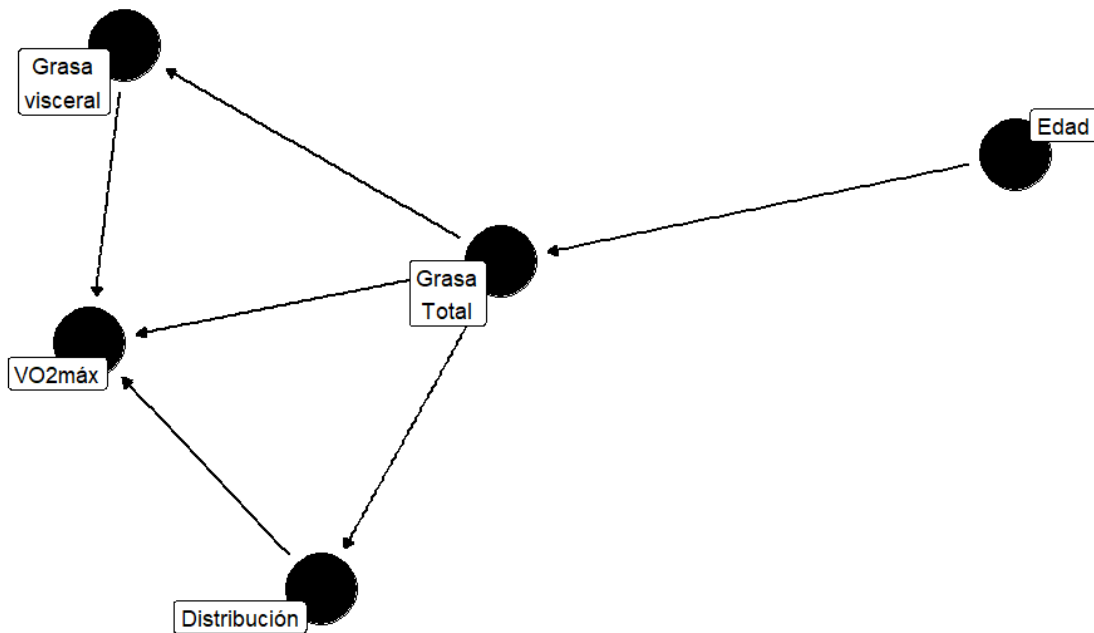


Figura 2.3: Gráfica acíclica dirigida con la hipótesis del fenómeno biológico a estudiar.

Para el fenómeno biológico observado, la gráfica acíclica dirigida (DAG) propuesta se puede observar en la Figura 2.3. La distribución de probabilidad considerando independencia condicional quedaría de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 \mathbf{P}(\text{Edad}, \text{VO}_2\text{máx}) &= \mathbf{P}(\text{Edad})\mathbf{P}(\text{Grasa Total}|\text{Edad})\mathbf{P}(\text{Grasa visceral}|\text{Grasa Total}) \\
 &\mathbf{P}(\text{Distribución}|\text{Grasa Total})\mathbf{P}(\text{VO}_2\text{max}|\text{Grasa visceral}, \text{Grasa Total}, \text{Distribución})
 \end{aligned}$$

La gráfica acíclica dirigida puede traducirse hacia un diagrama de trayectoria, para ser analizado desde la perspectiva causal de los modelos con ecuaciones estruc-

turales.

2.2.5. SEM: Modelo con ecuaciones estructurales (Path analysis)

En distintas ciencias biológicas y sociales, los fenómenos observados usualmente se componen de dos tipos de variables: observadas o medibles (*manifiestas*) y latentes, las cuales son constructos que no pueden medirse utilizando una sola métrica. El modelo de ecuaciones estructurales (SEM) establece un modelo que puede evaluar de forma simultánea el efecto tanto de variables latentes como manifiestas entre ellas, considerando errores de medición. SEM está compuesto generalmente de dos partes: un análisis factorial para relacionar a las variables latentes con sus indicadores observados y un análisis de regresión para definir las variables dependientes latentes en términos lineales de las variables independientes, ya sean latentes o manifiestas [30].

Los modelos con ecuaciones estructurales surgieron en los años 30's como continuación al pensamiento causal, bajo la premisa de que este método no era necesariamente para descubrir las causas de los fenómenos de interés, sino que aplicable a cuando ya existe una hipótesis en función de la experiencia y conocimientos previos. A través de la descomposición de la varianza y la covarianza de las variables involucradas, se puede plantear entonces un sistema de ecuaciones simultáneas para poder así estudiar los efectos directos e indirectos dentro del camino propuesto. Esto proporciona cierta restricción en los valores que puedan tomar los parámetros, los cuales deberán ser estimados para poder probar el modelo y hacer inferencia.

La complejidad de un modelo con ecuaciones estructurales se puede simplificar ocupando una gráfica dirigida (o diagrama de trayectoria), donde las relaciones cau-

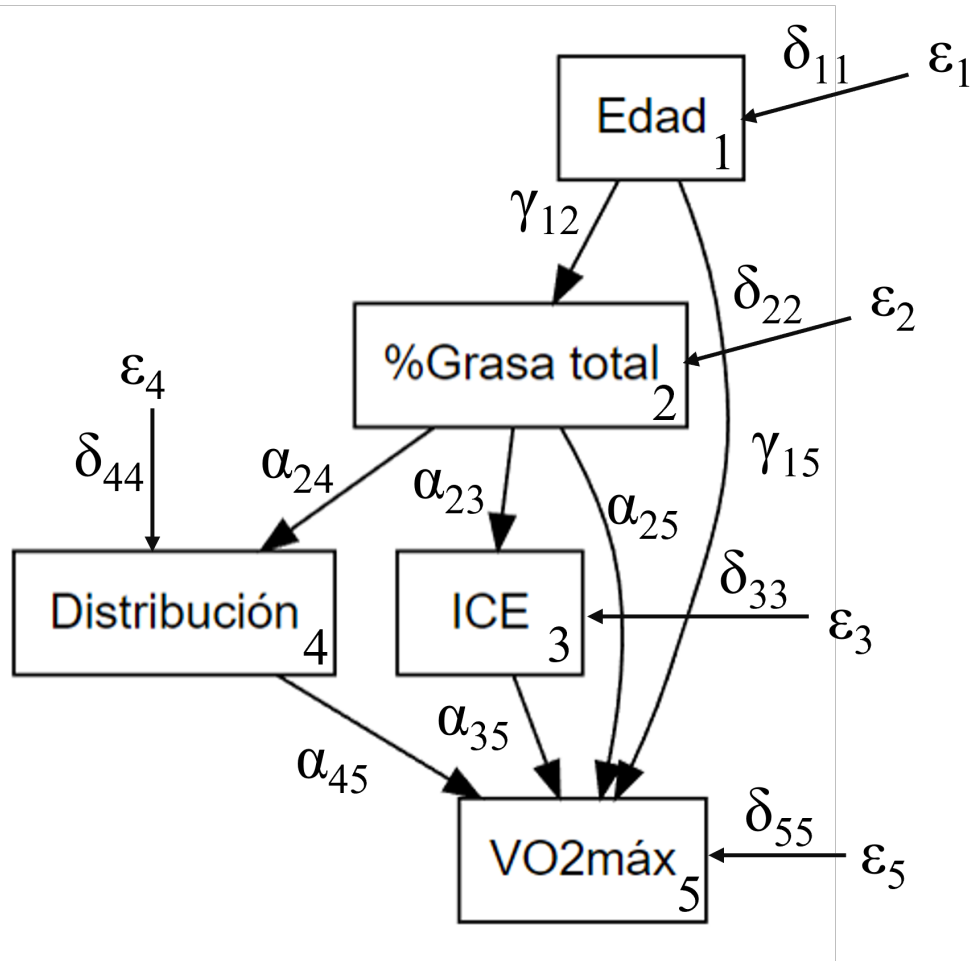


Figura 2.4: Gráfica de trayectoria para el fenómeno biológico propuesto. Por la naturaleza del análisis, ya se eliminaron a las variables latentes no significativas. Las variables están numeradas como conveniencia para delimitar los coeficientes causales. Las γ representan coeficientes estructurales que definen la relación desde las variables **exógenas**. Las α representan coeficientes estructurales que definen relaciones entre las variables **endógenas**. Las δ son coeficientes estructurales relacionados con los errores de medición (ϵ).

sales se representan con flechas y las covarianzas por curvas con flechas en ambos extremos. En este diagrama, las variables manifiestas se representan como cuadros, mientras que las variables latentes se representan como círculos. Las variables *endógenas* (causantes de otras variables) tienen flechas apuntando hacia ellas, representando que son los efectos de las variables *exógenas*. Si no existe flecha entre dos variables, significa que no se está planteando una relación causal entre ellas. Asociado con la gráfica dirigida existe un coeficiente estructural, el cual representa el efecto causal directo sobre la variable respuesta de interés (γ , α). La gráfica de trayectoria asociada con el fenómeno biológico a estudiar se encuentra en la Figura 2.4. El efecto se interpreta de forma similar a los coeficientes $\hat{\beta}$ en un modelo RLM: qué tanto un cambio unitario en la variable causal cambia a la variable respuesta, o interpretado de otra forma, cuánto del efecto de la variable causal se transfiere a la variable respuesta. Cada variable endógena posee también una variable de perturbación, que establece el error asociado a la medición (ε). Al suponer que las perturbaciones no tienen correlación con su variable endógena por su naturaleza aleatoria, se asume una independencia condicional con las variables endógenas y entre ellas, donde no hay más variables que expliquen el modelo. Este es uno de los supuestos con más peso al ajustar SEM para permitir la estimación insesgada de los coeficientes estructurales.

Cada diagrama de trayectoria puede convertirse en un sistema de ecuaciones lineales. Existirá una ecuación para cada variable endógena. Para el diagrama repre-

sentado en la Figura 2.4, el sistema de ecuaciones se dará de la siguiente manera:

$$\% \text{ Grasa Total} = \gamma_{12}\text{Edad} + \delta_{11}\varepsilon_1$$

$$\text{Distribución} = \alpha_{24} \% \text{ Grasa Total} + \delta_{44}\varepsilon_4$$

$$\text{ICE} = \alpha_{23} \% \text{ Grasa Total} + \delta_{33}\varepsilon_3$$

$$\text{VO}_2\text{máx} = \gamma_{15}\text{Edad} + \alpha_{25} \% \text{ Grasa Total} + \alpha_{45}\text{Distribución} + \alpha_{35}\text{ICE} + \delta_{55}\varepsilon_5$$

Similar al caso del análisis factorial, en un modelo SEM, el modelo no se ajusta a las observaciones individuales, sino a la matriz de varianzas y covarianzas. Para poder obtenerla, se utilizan reglas relacionadas con el diagrama de trayectoria. Supongamos que X_i es una variable causal que afecta inmediatamente a Y_j , cuyo proceso está ilustrado por $X_i \xrightarrow{\gamma_{ji}} Y_j$. El coeficiente estructural γ_{ji} relacionado con la flecha representa el *efecto directo* de X sobre Y . Ahora, supongamos que existen variables intermedias (Y_g, Y_h) entre X_i y Y_j :

$$X_i \xrightarrow{\gamma_{gi}} Y_g \xrightarrow{\alpha_{hg}} Y_h \xrightarrow{\alpha_{jh}} Y_j \quad (2.14)$$

Entonces, el efecto de X_i sobre Y_j se convierte en un *efecto indirecto*, ya que existe una *mediación* a través de las variables Y_g y Y_h . El efecto indirecto de X_i sobre Y_j entonces se da a través del producto de los coeficientes estructurales que las conectan en el camino causal, o sea: $\gamma_{gi} \times \alpha_{hg} \times \alpha_{jh}$. Si las magnitudes absolutas de los coeficientes estructurales es menor a 1, entonces el efecto indirecto de X_i sobre Y_j es menor que cualquier efecto directo medido en la trayectoria causal abierta entre las dos variables. Una variable causal puede tener más de un efecto indirecto en una variable respuesta, ya que pueden haber varias trayectorias involucrados en su causalidad. El *efecto total* de una variable causal en la variable respuesta es la

suma del efecto directo y todos los efectos indirectos involucrados en dicha variable. La estimación de la matriz de varianzas y covarianzas se realiza entonces a partir del análisis de trayectoria de acuerdo a los componentes establecidos en la vía causal estudiada, como se detalla en la Figura 2.4 [25]. El análisis en R se realizó utilizando el paquete `lavaan` para el análisis de trayectoria y el paquete `lavaanPlot` para graficar la descomposición del efecto observado en la Figura 3.11.

Pasos de especificación del modelo y bondad de ajuste

De acuerdo con una revisión hecha por Kang, H. y Ahn, J.-W., [31] existen al menos once pasos (dentro de los cuales se encuentran los supuestos) a validar para poder establecer la validez y reproducibilidad de un modelo SEM. Los pasos se deben cumplir respondiendo preguntas acerca del modelo especificado. Se describen a continuación:

1. Paso 1: Medición de las variables observadas

¿Las variables observadas están medidas de forma confiable y reproducible?

2. Paso 2: Establecimiento del modelo de medición

¿Las variables observadas representan a todas las variables latentes? ¿Las variables observadas que definen a las latentes miden la misma cosa? ¿Cada variable latente representa un concepto único, es decir, son excluyentes entre sí? ¿Puede compararse el tamaño de las variables latentes, o es posible comparar el tamaño de los efectos para todas las variables latentes?

3. Paso 3: Especificación del modelo estructural

¿Hay relaciones causales o asociaciones no especificadas entre las variables latentes? ¿Esas relaciones están basadas en teoría o resultados conocidos?

4. Supuesto 1: Bondad de ajuste

Las medidas de bondad de ajuste son indicadores de qué tan bien el modelo SEM refleja la estructura intrínseca de los datos. Existe una gran variedad de índices para evaluar la bondad de ajuste: χ^2 sobre grados de libertad (χ^2/df), índice de bondad de ajuste (GFI), índice de bondad de ajuste ajustado (AGFI), raíz media del error cuadrado de aproximación (RMSEA), índice estandarizado de la raíz de la media residual al cuadrado (SRMR), índice comparativo normado (CFI), índice de Tucker-Lewis (TLI), índice normado de la parsimonia (PNFI) y el índice esperado de validación cruzada (ECVI).

5. Paso 4: Consideración de modificaciones**6. Supuesto 2: Parsimonia del modelo**

La parsimonia se define como que un modelo más sencillo con menor cantidad de parámetros se favorecerá sobre modelos más complejos con más parámetros, dado que el modelo ajuste a los datos de forma similar.

7. Paso 5: Consideración de modelos equivalentes y alternativos**8. Supuesto 3: Establecimiento de la correlación entre los errores de medición entre variables endógenas y exógenas****9. Supuesto 4: Establecimiento de la correlación y estadística descriptiva de las variables observadas****10. Paso 6: Reevaluación de la bondad de ajuste****11. Paso 7: Reporte del modelo**

Esta lista entonces es un conjunto de validación de supuestos y pasos para asegurar que el modelo reportado es válido y reproducible. Ahora, dos de los pasos en

la lista hablan de medidas de bondad de ajuste, que aterrizan sobre uno de los objetivos más relevantes de los modelos SEM: qué tanto o qué proporción de la hipótesis propuesta por el investigador realmente es sustentada por los datos. Se utilizarán dos medidas de bondad de ajuste para evaluar el modelo, cada una evaluando distintos aspectos de la estructura de los datos. La primera medida de bondad de ajuste a utilizar es el **Índice Estandarizado de la Raíz de la Media Residual al Cuadrado**, o **SRMR** por sus siglas en inglés. Se recomienda el uso de este índice como una métrica de ajuste absoluto, es decir, evalúa la bondad de ajuste de todos los parámetros a través del modelo. Este índice es un promedio de los residuos estandarizados entre la matriz de covarianza hipotetizada contra la observada. Se describe a través de:

$$SRMR = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^i [(S_{ij} - \hat{\sigma}_{ij}) / (S_{ii}S_{jj})^2]}{p(p+1)/2}} \quad (2.15)$$

donde S_{ij} representa a un componente de la matriz de covarianza \mathbf{S} y $\hat{\sigma}_{ij}$ representa un componente del modelo hipotetizado con p como el número de las variables observadas. El índice representa un ajuste aceptable con un valor menor a 0.10, pero un buen ajuste cuando es menor a 0.05. Se eligió este índice ya que tiene una independencia relativa al tamaño de muestra [32, 33].

La otra métrica de bondad de ajuste a utilizar es conocida como la **Raíz del Error Cuadrático Medio de Aproximación**, o **RMSEA** por sus siglas en inglés. Es uno de los índices para bondad de ajuste que se publicaron junto con el programa LISREL, desarrollado por Lind y Steiger en 1990. Este índice señala la diferencia entre la matriz de covarianza observada por grado de libertad y la matriz de covarianza hipotetizada por el modelo. En otras palabras, nos indica qué tan bien es que el modelo, cuyos parámetros pueden ser desconocidos pero que fueron escogidos de manera óptima, se ajustan a la matriz de covarianza de la población. Este es uno de

los índices que contiene una mayor cantidad de información comparado con otros, ya que es muy sensible al número de parámetros estimados dentro del modelo; favorece la parsimonia usualmente eligiendo al modelo con el menor número posible de parámetros. Los puntos de corte recomendados para el RMSEA varían según la referencia consultada. Sin embargo, el consenso general actualizado coloca al 0.07 como punto de corte superior para indicar un buen ajuste. Otra de las ventajas de este índice es que permite calcular un intervalo de confianza alrededor de su valor, para así poder evaluar la posibilidad de la hipótesis nula (que es que hay un mal ajuste) de forma más precisa. En un modelo con buen ajuste, el límite inferior deberá ser cercano a 0 y el superior debería ser menor a 0.08, atravesando 0.05. Se calcula de la siguiente manera [33, 34]:

$$RMSEA = \sqrt{\max \left\{ \left(\frac{F(\mathbf{S}, \boldsymbol{\Sigma}(\hat{\theta}))}{v} - \frac{1}{n-1} \right), 0 \right\}} \quad (2.16)$$

El análisis de trayectoria (Path analysis) es una técnica de análisis multivariada derivada del análisis factorial. Permite cuantificar los efectos indirectos de forma tal que se puede observar la descomposición del efecto de la variable exógena sobre las endógenas. Sin embargo, cuando dentro del interés del investigador existe únicamente una sola variable respuesta de interés, en lugar de buscar describir a todas las variables endógenas, puede usarse su simplificación al equivalente univariado, el análisis de mediación.

2.2.6. Análisis de mediación

El análisis de mediación es un método estadístico utilizado para evaluar evidencia dentro de una hipótesis establecida acerca de como una variable causal X transmite su efecto hacia una variable respuesta Y . El modelo de mediación simple se resume

de forma conceptual en dos variables consecuentes M y Y , y dos variables antecedentes X y M , donde X influencia de forma causal a Y y M , y M , llamada *variable mediadora* influencia de forma causal a Y , como se observa en el diagrama de trayectoria de la Figura 2.5. Es importante aclarar que históricamente la presencia de una variable mediadora se establece únicamente después de haber asentado la asociación entre X y Y , aunque recientemente ya se ha aceptado que no es necesaria una correlación estadísticamente significativa entre X y Y para establecer la mediación, lo cual implicaría que M es un mediador completo de la relación entre X y Y .

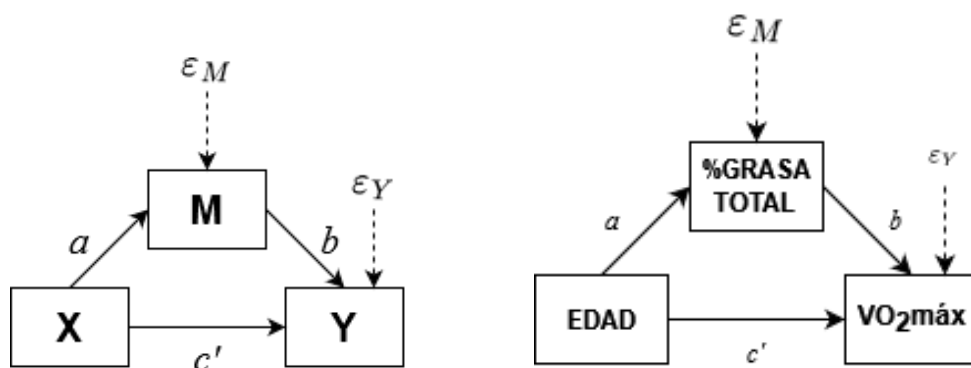


Figura 2.5: Diagrama estadístico del análisis de mediación simple y simplificación del fenómeno propuesto. Adaptado de [35].

En esencia, la mediación es una explicación causal. Es importante recordar que los modelos matemáticos son herramientas para explicar fenómenos de la naturaleza, y que su validez depende de nuestra experiencia y la información disponible acerca del fenómeno. Entonces si estos modelos, por muy complejos que sean, se aplican con el cuidado y la validación de supuestos necesaria, las conclusiones serán de utilidad para el análisis del fenómeno real.

Siguiendo la línea de la nomenclatura definida para el SEM, uno de los principales propósitos para el modelo de mediación es la estimación e interpretación los efectos

directos e indirectos. De acuerdo con el diagrama mostrado en la Figura 2.5, puede observarse que hay dos variables consecuentes que buscan ser estimadas, cada una a través de un modelo lineal diferente:

$$M = i_M + aX + \varepsilon_M \quad (2.17)$$

$$Y = i_Y + c'X + bM + \varepsilon_Y \quad (2.18)$$

donde i_M e i_Y son coeficientes de regresión, ε_M y ε_Y son errores asociados a la medición de M y Y y a , b y c' son los coeficientes de regresión asignados a los modelos conectando a las variables antecedentes y las consecuentes. Los coeficientes del modelo deben tratarse como estimadores de la causalidad que conecta a cada una de las variables, y usualmente se estiman a través del método de RLM o RLS utilizando MCO. La relación denotada por el coeficiente c' representa el efecto directo que tiene X sobre Y , descrito por la siguiente ecuación:

$$c' = [(\hat{Y}|(X = x, M = m))] - [(\hat{Y}|(X = x - 1, M = m))] \quad (2.19)$$

En términos sencillos, esta ecuación se interpreta como la diferencia en Y para dos valores distintos de X con el mismo valor de M es igual al coeficiente c' . Para dos casos con $M = m$ pero con una unidad de diferencia en X , c' es el valor estimado para Y para el caso de $X = x$ menos el valor estimado de Y para $X = x - 1$.

Por otro lado, el efecto indirecto se estima a partir de los coeficientes a y b . El coeficiente a va a cuantificar qué tan diferente es el efecto sobre M para dos casos que tienen una unidad de diferencia en X :

$$a = [\hat{M}|(X = x)] - [\hat{M}|(X = x - 1)] \quad (2.20)$$

El coeficiente b se va a interpretar de la misma manera que el a , pero con la diferencia de que M será la variable predictora:

$$b = [\hat{Y}|(M = M, X = x)] - [\hat{Y}|(M = M - 1, X = x)] \quad (2.21)$$

El efecto indirecto a través del mediador M es el producto de los coeficientes a y b . Este efecto debe interpretarse teniendo en cuenta la concordancia con el fenómeno estudiado a los signos de ambos coeficientes. El efecto indirecto nos dice que se estima que para dos casos que tienen una unidad de diferencia en X haya una diferencia de ab unidades sobre Y como resultado del efecto de X sobre M que a su vez cae sobre Y .

El efecto total entonces se refiere simplemente a cuánto es que dos observaciones que difieren en una unidad en X difieren sobre Y . Este efecto se denomina con la letra c , y se expresa a través de:

$$c = [\hat{Y}|(X = x)] - [\hat{Y}|(X = x - 1)] \quad (2.22)$$

y se deriva de las ecuaciones del modelo de mediación simple como:

$$Y = i_Y + cX + \varepsilon_Y \quad (2.23)$$

y es igual a la suma de los efectos directos e indirectos, $c = c' + ab$ o, expresando la relación causal en términos lineales:

$$Y = (i_Y + bi_M) + (ab + c')X + (e_Y + b\varepsilon_M) \quad (2.24)$$

Es importante aclarar que esta igualdad se mantiene cuando todas las estima-

ciones se realizan ya sea con MCO, métodos de máxima verosimilitud o a través de SEM, pero no cuando se tratan modelos con diferentes funciones liga [36].

Modelo de mediación moderada o de procesos condicionales

La gran mayoría de las veces un proceso fisiológico no es tan sencillo como lo plantea el modelo de mediación simple revisado en la sección anterior. En muchos casos, es necesario considerar una naturaleza condicional dentro de las relaciones de las variables dentro de la hipótesis causal planteada para el mecanismo. Recordemos que para cualquier fenómeno observado se pierde información cuando se reduce a un modelo basado en números y estimados. Es seguro decir que cualquier efecto es moderado por algo, e ignorar contingencias o limitaciones relevantes en modelos ya establecidos resultará en una sobresimplificación de los fenómenos complejos y volverá redundantes estos modelos. La integración de los efectos mediadores y moderadores se juntan en un modelo llamado *modelo de procesos condicionales*. Este modelo puede ser de utilidad cuando la finalidad del análisis es comprender y describir la naturaleza condicional del o los mecanismos involucrados en la transmisión de efectos entre variables causales, y probar hipótesis relacionadas.

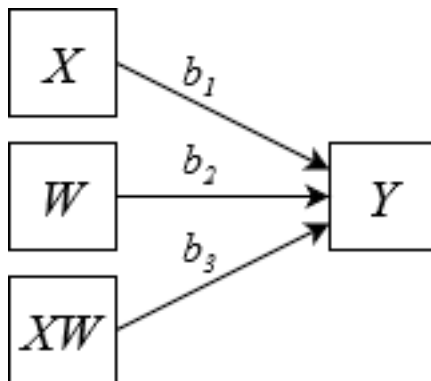


Figura 2.6: Diagrama estadístico de una relación de moderación simple. Recuperado de [36].

En un análisis de mediación, el énfasis de la estimación e interpretación está en los efectos directos e indirectos de un agente causal X sobre una respuesta dada Y . El efecto indirecto es el producto de una secuencia de efectos estimados a partir de variables asumidas dentro de una relación causal. Sin embargo, cuando existe una relación de moderación este efecto no puede cuantificarse a través de un solo estimador. El efecto de X sobre una variable Y se considera moderada por una variable W si el tamaño, dirección o fuerza de la asociación entre X y Y puede ser predecido por W . En ese caso, W se define como un moderador del efecto de X sobre Y , o que tanto W como X interactúan en su influencia sobre Y . La Figura 2.6 muestra el diagrama estadístico simplificado para una relación de moderación simple, donde la relación causal entre X y Y es moderada por W . En la misma figura, se observa que el efecto del moderador sobre la relación causal proviene en dos partes: el efecto directo de W sobre Y y el efecto de la interacción entre X y W . Entonces, de acuerdo con el diagrama, para los coeficientes b_1 y b_2 el aumentar X una unidad no tendrá ningún efecto sobre Y , por lo cual existe independencia condicional en estas relaciones, dado que no hay dependencia. Este tipo de relaciones no deben de evaluarse a través de un modelo RLM, ya que ese modelo restringe a que X debe ser constante para todo valor de W , negando el efecto de la moderación: que el efecto de X depende de otra variable W [35, 36].

Implementación del modelo de mediación moderada

Entonces, si volvemos al modelo causal planteado en el diagrama de trayectoria de la Figura 2.4, podemos re-plantear este mecanismo a través del sistema de ecuaciones derivado del modelo de mediación simple junto con la presencia de dos variables

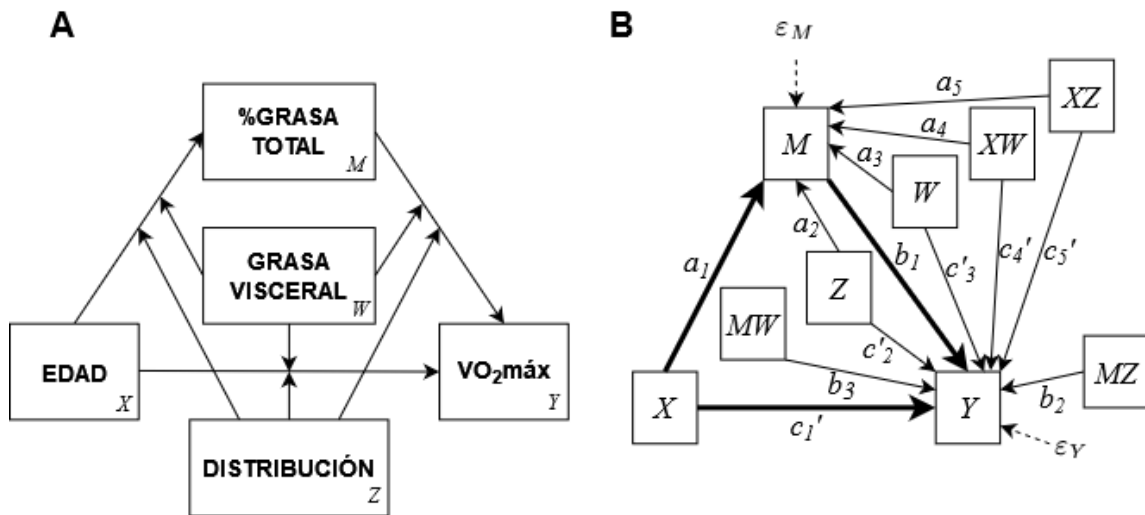


Figura 2.7: Diagrama conceptual y diagrama estadístico para el mecanismo fisiológico propuesto. El pánel **A** señala la interacción propuesta para todas las variables de interés en el mecanismo; el efector principal (variable exógena principal) siendo la edad (X), el mediador el porcentaje de grasa total (M) y la respuesta buscada (Y). Las dos variables moderadoras son la grasa visceral (W) y la distribución del tejido adiposo en el cuerpo (Z). Por su parte, el pánel **B** muestra todos los coeficientes a estimar con todas las relaciones propuestas a partir del pánel **A** a través de un diagrama estadístico.

moderadoras presentes a lo largo de toda la relación causal:

$$M = i_M + a_1X + a_2W + a_3Z + a_4XW + a_5XZ + \varepsilon_M \quad (2.25)$$

$$Y = i_Y + c'_1X + c'_2Z + c'_3W + c'_4XW + c'_5XZ + b_1M + b_2MZ + b_3MW + \varepsilon_Y \quad (2.26)$$

A partir de la Ecuación 2.25, se extrae el efecto de X sobre M ($\theta_{X \rightarrow M}$) factorizando a X y eliminando a los coeficientes que no tengan que ver con X :

$$\theta_{X \rightarrow M} = a_1 + a_4W + a_5Z \quad (2.27)$$

Llevando a cabo el mismo procedimiento para la Ecuación 2.26, se puede separar el efecto de M sobre Y ($\theta_{M \rightarrow Y}$):

$$\theta_{M \rightarrow Y} = b_1 + b_2Z + b_3W \quad (2.28)$$

El efecto indirecto de X sobre Y es condicional de los dos efectos ($\theta_{X \rightarrow M}$ y $\theta_{M \rightarrow Y}$), ya que es una función de ambos moderadores (Z y W). A este efecto se le renombra el efecto condicional indirecto, y se define como:

$$\theta_{X \rightarrow M} \theta_{M \rightarrow Y} = (a_1 + a_4W + a_5Z)(b_1 + b_2Z + b_3W) \quad (2.29)$$

Y simplificando:

$$\begin{aligned} \theta_{X \rightarrow M} \theta_{M \rightarrow Y} &= a_1b_1 + a_1b_2Z + a_1b_3W + a_4b_1W + a_4b_2WZ + a_4b_3W^2 \\ &= -a_4b_3W^2 - a_4b_2WZ - a_4b_1W - a_1b_3W - a_1b_2Z - a_1b_1 \end{aligned}$$

El efecto directo entonces es moderado por W y Z , y se puede obtener a partir de la factorización de la Ecuación 2.26:

$$\theta_{X \rightarrow Y} = c'_1 + c'_4 W + c'_5 Z \quad (2.30)$$

Entonces, el paquete de **R mediation** realiza el análisis de mediación moderada o análisis de procesos condicionales a través de la estimación de ecuaciones lineales por MCO. Las limitaciones metodológicas y conceptuales relacionadas al modelo de mediación simple es el por qué el fenómeno fisiológico descrito fue mejor aproximado a través de modelos de mediación moderada. El paquete presenta la proporción mediada a través de un porcentaje calculado en relación al efecto total:

$$\begin{array}{l} \text{Efecto total} \quad \text{---} \quad 100 \% \\ \text{ACME} \quad \text{---} \quad \text{Porcentaje mediado} \end{array}$$

La inferencia sobre los estimadores se realiza con el método de *Bootstrap* no paramétrico con el método del percentil. El método de *bootstrap* no paramétrico re-muestra con reemplazo dentro de la muestra para simular experimentos con los mismos datos, sin hacer ninguna suposición acerca de distribuciones subyacentes. Este método se usa para calcular intervalos de confianza para parámetros escalares, o sea, parámetros no descritos por una matriz o vector. Si la distribución del *bootstrap* tiende a la normalidad, entonces es posible calcular un intervalo de confianza al 95 % para el parámetro estimado (θ) a través de la siguiente ecuación:

$$\hat{\theta} \pm 2 \times SE_{bootstrap} \hat{\theta} = [\hat{\theta} - 2 \times SE_{bootstrap} \hat{\theta}, \hat{\theta} + 2 \times SE_{bootstrap} \hat{\theta}]$$

El método se basa en el teorema central del límite utilizando el error estándar

estimado a través del *bootstrap*, enunciando lo que se conoce como una aproximación normal del intervalo de confianza al 95 %. Sin embargo, normalmente se utilizan las distribuciones de los estimadores por *bootstrap* para formar el intervalo de confianza. Este método se le conoce como el método del percentil, intercambiando los errores estándar por los percentiles observados de la distribución del *bootstrap*, $[\hat{q}_{0.025}, \hat{q}_{0.075}]$, para formar un intervalo simétrico [37, 38, 39].

Los modelos para describir causalidad explicados en este capítulo tienen distintos objetivos, aunque todos buscan ayudar a dilucidar la complejidad de los procesos causales desde un punto de vista transversal. El modelo SEM va descomponiendo los efectos indirectos; a pesar de que puede o no haber constructos de variables latentes con una asociación estadísticamente significativa el ir descargando el efecto a través de los pasos descritos en un diagrama de trayectoria permite ver la validez de la hipótesis planteada a través de la ruta. Por otra parte, el análisis de mediación permite obtener un porcentaje del proceso mediado, en función del efecto total de una variable sobre otra y el efecto indirecto proporcionado por el mediador. Ambos modelos presentan complementariedad, lo cual a su vez permite ver diferencias en vías metabólicas.

Capítulo 3

Resultados

3.1. Descripción general de la población

La población estudiada proveniente del estudio NHANES constó de 3,500 sujetos, de acuerdo a lo observado en la Figura 2.1 y a los criterios de inclusión y exclusión descritos. En la Tabla 3.1 se observan las diferencias demográficas para las variables de interés a la relación entre el $\text{VO}_2\text{máx}$ y la edad, con los mediadores y moderadores previamente descritos (Figura 2.7). La población está compuesta por 1,895 hombres (54.14%) y 1,605 mujeres (45.96%), con mediana y rango intercuartil de edad de 28 (19,38) y 27 (19,38) respectivamente. Se puede observar que existen diferencias significativas entre las distribuciones de hombres y mujeres en todas las variables excepto para el IMC y el S/I, dando pie a la hipótesis de que es necesario considerar interpretaciones distintas del mecanismo biológico propuesto en hombres y en mujeres. Debido al diseño del muestreo de la encuesta, las diferencias de proporciones entre hombres y mujeres de los individuos que pertenecen a distintas etnicidades no fueron significativas cuando se evaluaron a través de la prueba de χ^2 , ya que se realizó un muestreo proporcional al tamaño para conseguir representatividad en todos los

grupos étnicos de interés.

Variable	N	Mujeres N=1,605 ¹	Hombres N=1,895 ¹	p-value ²
Edad (Años)	3,500	28 (19, 38)	27 (19, 37)	0.4
Etnicidad	3,500			> 0.9
Mexico-americano		485 (30 %)	567 (30 %)	
Hispánico		74 (4.6 %)	80 (4.2 %)	
Caucásico		654 (41 %)	771 (41 %)	
Afroamericano		334 (21 %)	403 (21 %)	
Otras etnias		58 (3.6 %)	74 (3.9 %)	
Grasa total (%)	3,500	38 (32, 42)	25 (20, 29)	< 0.001
Volumen máximo de oxígeno (mL/kg/min)	3,500	35 (31, 40)	43 (38, 49)	< 0.001
IMC	3,500	25.2 (22.1, 30.0)	25.6 (22.7, 29.0)	0.500
ICE	3,500	0.524 (0.47, 0.59)	0.516 (0.46, 0.57)	< 0.001
Grasa en piernas (%)	3,500	84 (76, 92)	50 (42, 59)	< 0.001
Grasa en brazos (g)	3,500	2,921 (2,215, 4,027)	2,232 (1,607, 2,952)	< 0.001
Grasa en piernas (%) / grasa troncal (%)	3,500	0.42 (0.36, 0.47)	0.48 (0.42, 0.54)	< 0.001
Grasa en extremidades (g) / grasa troncal (g)	3,500	0.84 (0.71, 1.00)	1.00 (0.84, 1.20)	< 0.001
Distribución grasa inferior vs superior	3,500	1.38 (1.25, 1.50)	1.36 (1.23, 1.49)	0.054

Cuadro 3.1: Resumen de datos demográficos y medidas antropométricas relevantes para población de estudio, estratificada por género. Abreviaciones: IMC: índice de grasa corporal, ICE: Índice Cintura-Estatura.

¹Representación con mediana (Rango intercuartil); n (%)

²Prueba de rangos de Wilcoxon; Prueba de Ji-cuadrada

Los hombres mostraron tener un mayor VO_2 máx a comparación de las mujeres, junto con menor porcentaje de grasa total, porcentaje de grasa en piernas y porcentaje de grasa en brazos. De los índices de distribución, las mujeres resultaron tener un menor T/P que los hombres, indicando una distribución ligeramente más uniforme entre el tejido adiposo en piernas contra el tejido adiposo troncal. De igual manera, el índice T/EX fue menor en las mujeres, siendo indicativo de que el tejido adiposo está distribuido más hacia las extremidades en lugar del tronco.

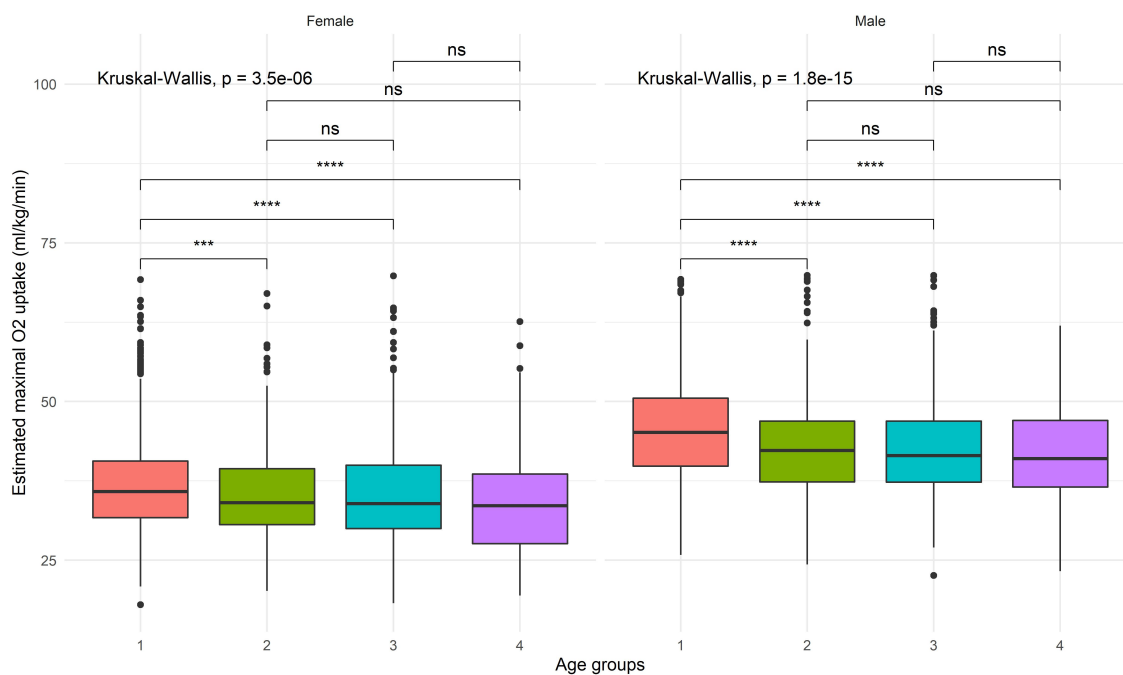


Figura 3.1: Gráfica de caja-brazos que describe la relación entre el VO_2 máx y la edad cronológica estratificada por edad en hombres y mujeres. Los estratos se dividieron de acuerdo a las décadas observadas: 18-26 (1), 27-36 (2), 37-46 (3), 47-55 (4). La significancia está señalada por asteriscos, con nivel de $\alpha < 0.05$.

Como primer paso del análisis causal se estableció una relación entre distintos estratos de edad contra el VO_2 máx, separado por hombres y mujeres. Este análisis se puede apreciar en la gráfica de caja-brazos de la Figura 3.1. A partir de este gráfico se puede decir entonces que de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis existe una diferencia en al menos uno de los grupos, y que pruebas *post hoc* de rangos

de Wilcoxon para determinar los grupos donde se observan las diferencias señalan que aquellos sujetos pertenecientes al primer estrato de edad (18-26), tanto para hombres como para mujeres, tendrán una mediana de VO_2 máx mayor que el resto de los estratos (27-36, 37-46, 47-55), dando pie a la hipótesis subsecuente de que tanto en hombres como en mujeres el efecto más relevante sobre la disminución de salud cardiorrespiratoria está dado por la edad cronológica.

3.2. Modelos de regresión lineal múltiple

Antes de implementar los modelos de regresión lineal múltiple, se transformaron dos de las variables de interés que no poseen simetría, el porcentaje de grasa total y el VO_2 máx a través de la transformación por cuantil ordenado. La transformación se realizó antes de agrupar los datos por sexo. El antes y después de estas variables como justificación para la transformación pueden observarse en las Figuras 3.2 y 3.3.

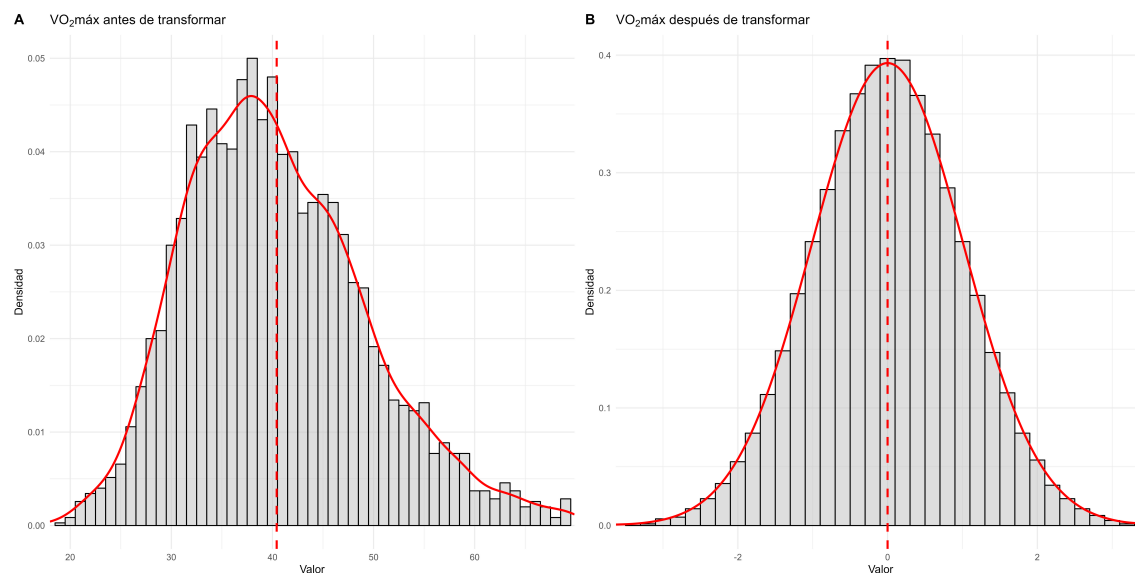


Figura 3.2: Histograma para mostrar distribución de la variable VO_2 máx, con curva de densidad y línea indicando la media.

Para establecer la correlación entre las variables descritas en la Figura 2.3 se

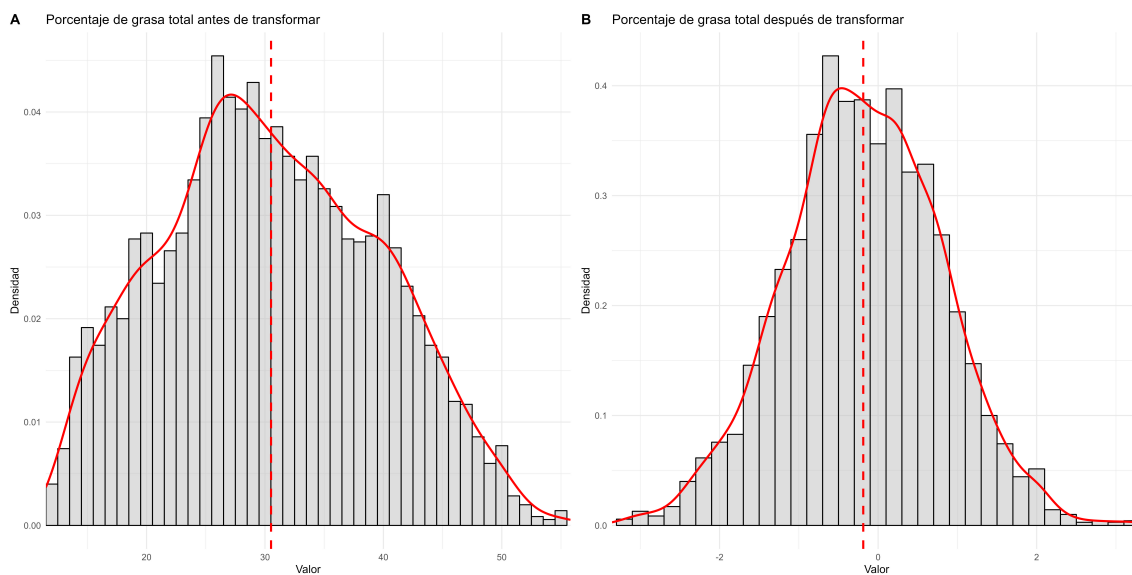


Figura 3.3: Histograma para mostrar distribución de la variable porcentaje de grasa total, con curva de densidad y línea indicando la media.

realizaron modelos de regresión lineal simple como forma de visualizar las relaciones entre ellas, y de confirmar que era necesaria la distinción entre hombres y mujeres al realizar los modelos, ya que de forma visual se pueden confirmar diferencias en las pendientes observadas.

Posteriormente se realizaron modelos de regresión lineal múltiple de acuerdo a lo descrito en la Metodología. Los modelos utilizaron como variable respuesta al VO_2 máx transformado por cuantil ordenado y como predictores a la edad, porcentaje de grasa total (transformado con la transformación por cuantil ordenado), ICE como indicador de grasa visceral y uno de los tres índices de cuantificación de distribución del tejido adiposo (T/P, T/EX, S/I). Se realizaron tres modelos distintos para hombres y mujeres para evaluar la posibilidad de dimorfismos sexuales en las rutas fisiológicas, ya que cada modelo evaluó un índice de distribución de adiposidad distinto. Los coeficientes estimados para los modelos se pueden visualizar en las Tablas 3.2 y 3.3. Los supuestos de los modelos fueron verificados de forma gráfica y

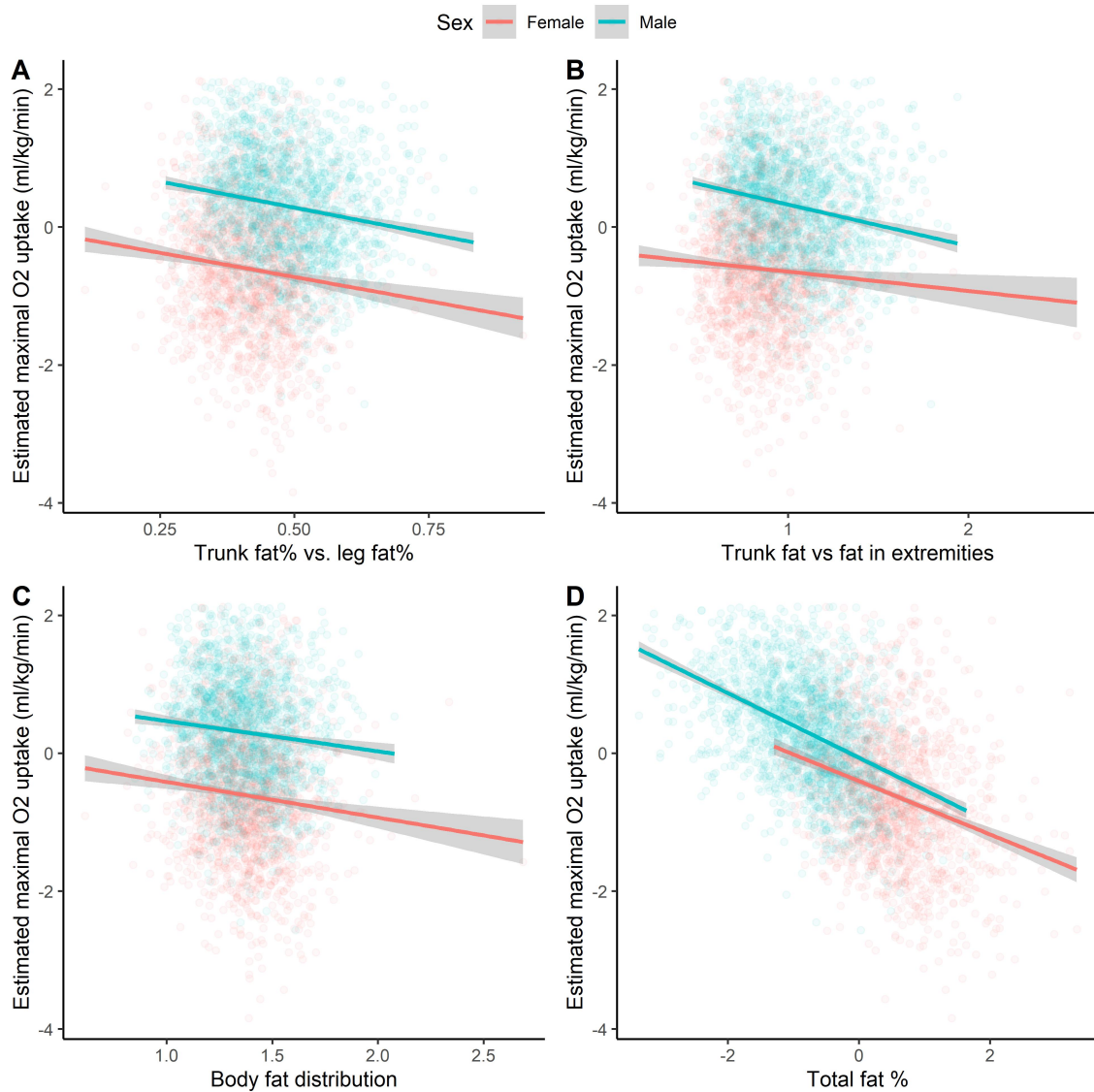


Figura 3.4: Modelos de regresión lineal simple estratificados por sexo entre $V_{O_2\text{máx}}$ e indicadores de adiposidad visceral (ICE) e índices de distribución de tejido adiposo (T/P, T/EX, S/I).

con pruebas de hipótesis.

Para las mujeres, se puede observar que para los tres modelos descritos en las Figuras 3.5, 3.6 y 3.7 se cumplen los supuestos descritos de la siguiente manera:

- Linealidad:** De acuerdo a los valores observados para los estimadores, la variable respuesta se puede estimar en función de una combinación lineal de

Variable dependiente	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	β	95% IC ¹	p	β	95% IC ¹	p	β	95% IC ¹	p
Edad (Años)	-0.01	-0.02, -0.01	< 0.001	-0.01	-0.02, -0.01	< 0.001	-0.01	-0.02, -0.01	< 0.001
Porcentaje de grasa total	-0.54	-0.64, -0.43	< 0.001	-0.52	-0.63, -0.42	< 0.001	-0.54	-0.65, -0.44	< 0.001
ICE	1.3	0.31, 2.3	0.010	1.1	0.14, 2.1	0.024	1.3	0.39, 2.3	0.005
Grasa troncal/ grasa en piernas	0.62	-0.18, 1.4	0.13						
Grasa troncal/ grasa en extremidades				0.32	0.06, 0.57	0.015			
Grasa segmento superior/inferior							0.28	-0.03, 0.59	0.073
R^2_{adj}	0.1047			0.1068			0.1052		
Breusch-Pagan	< 0.001			< 0.001			< 0.001		
Durbin-Watson	0.424			0.382			0.410		

Cuadro 3.2: Modelos de regresión lineal múltiple en mujeres. Se presenta R^2_{adj} como medida de bondad de ajuste y los P -values para las pruebas de Breusch-Pagan y Durbin-Watson para validación de supuestos.

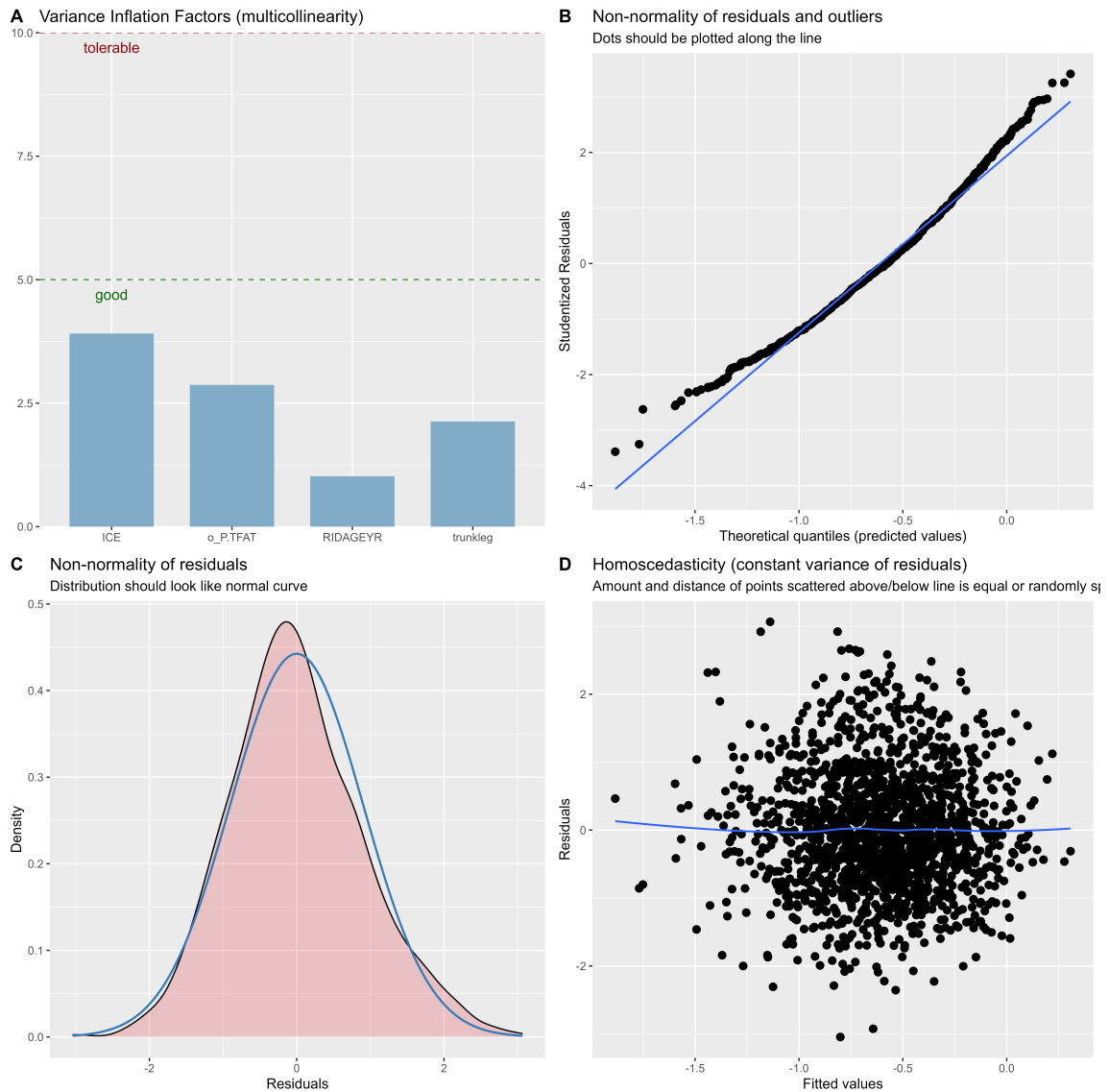


Figura 3.5: Validación de supuestos para Modelo 1 en mujeres. El pánel A representa el factor de inflaci3n de la varianza en un gráfico, el B es el QQ plot para determinar observaciones influyentes, el C un gráfico de densidad para determinar normalidad de residuos y el D para evaluar homoscedasticidad.

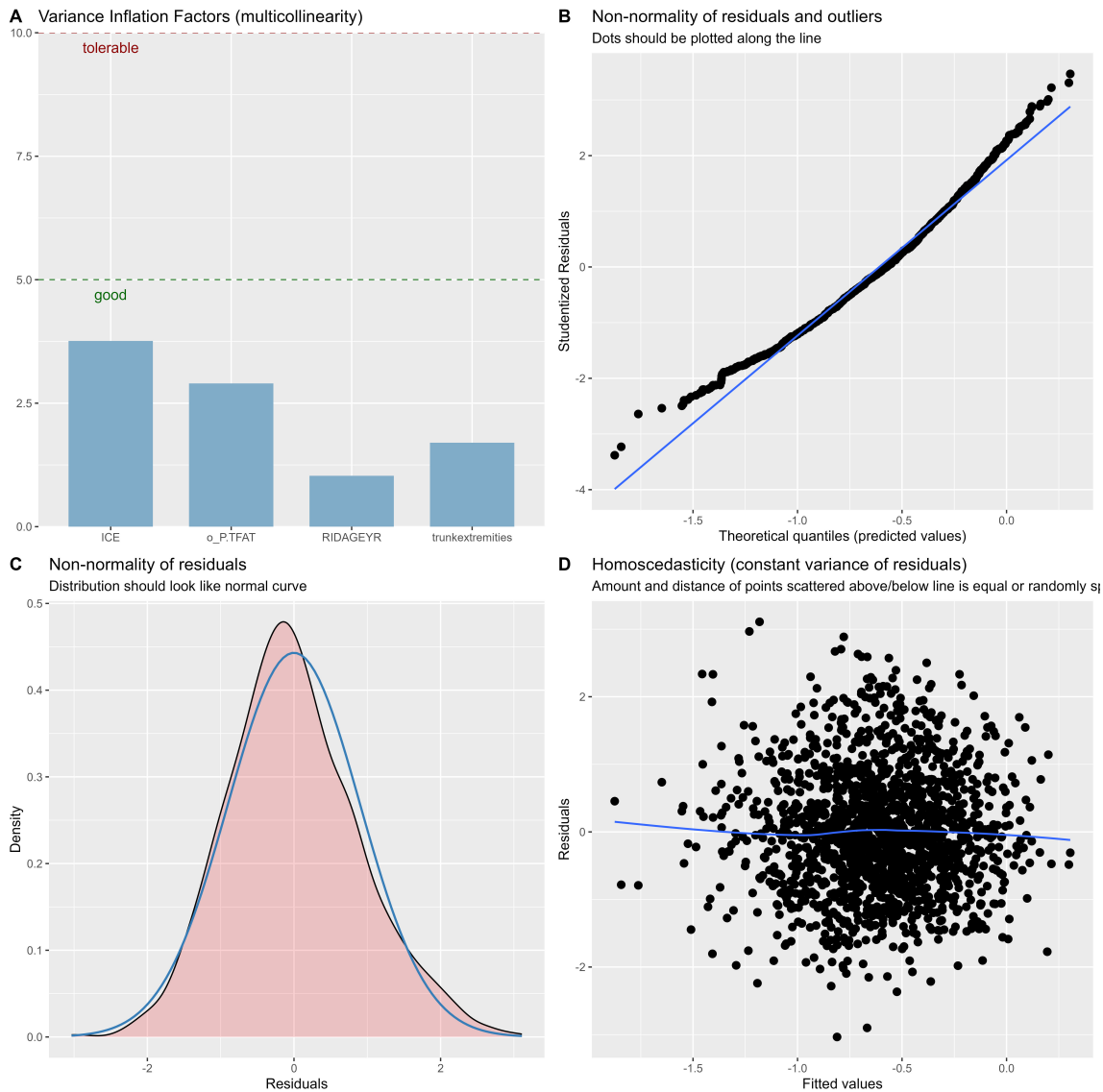


Figura 3.6: Validación de supuestos para Modelo 2 en mujeres. El pánel A representa el factor de inflaci3n de la varianza en un gráfico, el B es el QQ plot para determinar observaciones influyentes, el C un gráfico de densidad para determinar normalidad de residuos y el D para evaluar homoscedasticidad.

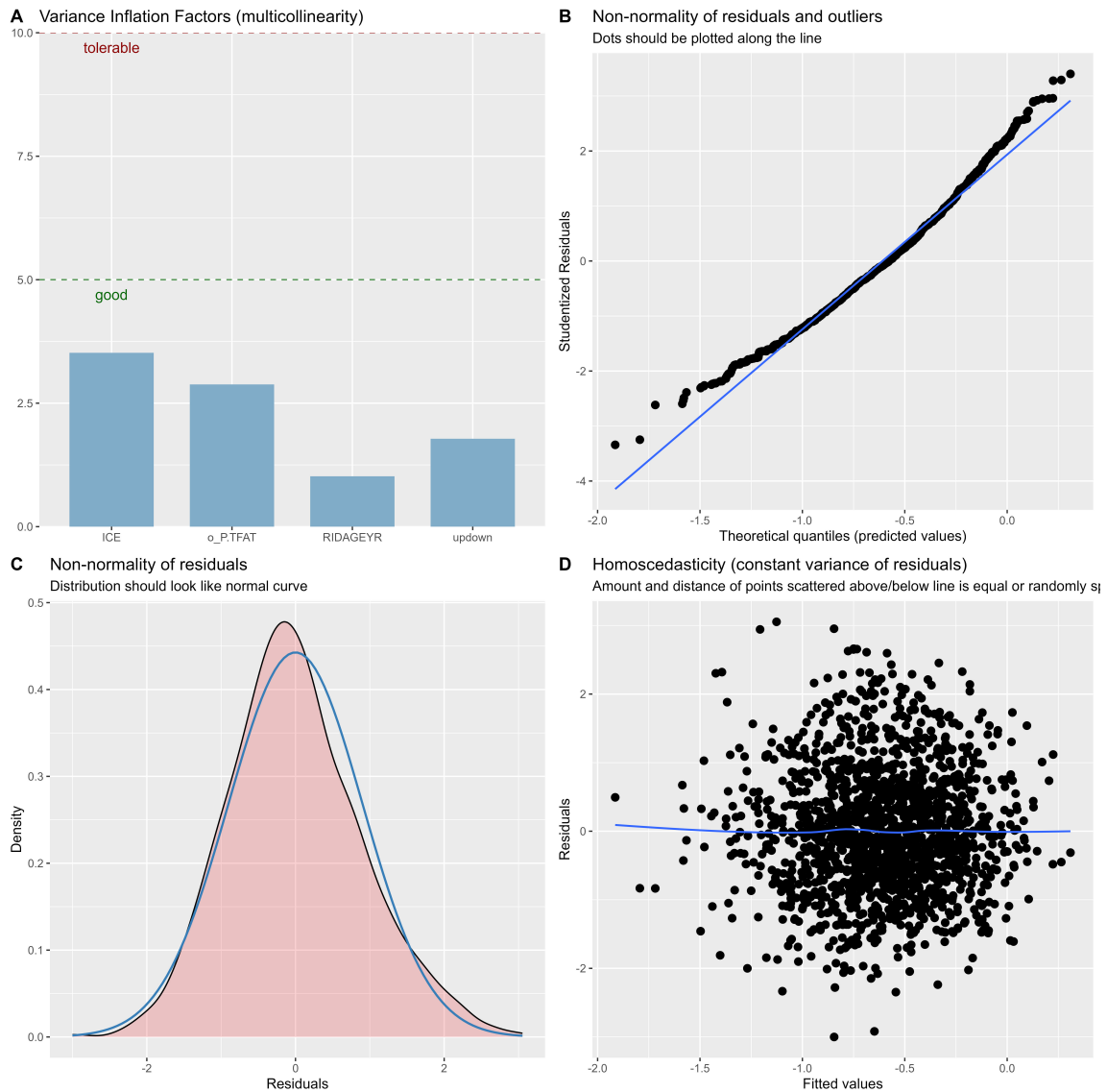


Figura 3.7: Validación de supuestos para Modelo 3 en mujeres. El pánel A representa el factor de inflación de la varianza en un gráfico, el B es el QQ plot para determinar observaciones influyentes, el C un gráfico de densidad para determinar normalidad de residuos y el D para evaluar homoscedasticidad.

las variables predictoras.

- **Homocedasticidad:** A pesar de que los *P-values* en la Tabla 3.2 son menores al nivel de significancia, se debe de hacer énfasis en que la prueba utilizada para establecer la presencia de homocedasticidad (Breusch-Pagan) es una prueba muy sensible. La prueba de Breusch-Pagan tiene la ventaja o desventaja de que con un tamaño de muestra grande es más probable tener una estimación más precisa, pero que a su vez volverá muy probable que se acepte la hipótesis alterna bajo un desplazamiento muy pequeño de la hipótesis nula. En el caso de la prueba de Breusch-Pagan, se realiza una regresión para ver si alguna de las variables predictoras explican alguna proporción de la varianza en los residuos. En una muestra lo suficientemente grande, es muy poco probable que no se encuentren relaciones al realizar este análisis. Por eso, observando el pánel D de las Figuras 3.5, 3.6 y 3.7 puede decirse que, por inspección visual, no existe suficiente evidencia de heterocedasticidad como para invalidar el supuesto; la línea observada no se desvía mucho de la horizontal. Además
- **Normalidad de los residuos:** A través de los pánels B y C de las Figuras Figuras 3.5, 3.6 y 3.7 se puede apreciar que la distribución de los residuos es simétrica aunque la media de la distribución no esté en 0. Sin embargo, al realizar las pruebas de Anderson-Darling o Shapiro-Wilk los *P-values* resultaron menores al nivel de significancia, por una razón similar a lo sucedido con la prueba de Breusch-Pagan. El supuesto se considera como cumplido debido a la simetría observada en el gráfico de densidad de los residuos.
- **Independencia de los residuos:** En la Tabla 3.2 se pueden observar los *P-values* para la prueba de Durbin-Watson, la cual se utiliza para descartar la autocorrelación entre residuales consecutivos. Los *P-values* no están debajo

del nivel de significancia, indicando no rechazo de la hipótesis nula, o sea, que no hay correlación entre los residuos.

- **Multicolinealidad:** El factor de inflación de la varianza (VIF) cuantifica cuánto se infla la varianza por cada uno de los predictores incluidos en el modelo y se usa para evaluar la multicolinealidad. Un VIF menor a cinco se considera aceptable, mientras que un VIF cercano a 10 ya exige corrección en la especificación del modelo. Para los tres modelos ajustados de la Tabla 3.2 el factor de inflación de la varianza para todos los predictores usados es aceptable.

En cuanto a la interpretación de los coeficientes, se puede decir que los signos son concordantes. A un aumento de la edad, el porcentaje de grasa corporal y el índice cintura estatura (el cual tiende a aumentar cuando hay mayor presencia de adiposidad visceral) disminuye el valor esperado de VO_2 máx. En cuanto a la distribución del tejido adiposo, los signos indican que aumentan junto con la variable respuesta, indicando que la concentración de tejido adiposo en las extremidades tiende a reducir el efecto que este coeficiente puede tener sobre el VO_2 máx.

Los tres modelos RLM ajustados en mujeres únicamente difieren en el índice de distribución del tejido adiposo utilizado, aunque bajo el nivel de significancia asumido únicamente la relación entre grasa troncal y grasa en extremidades tuvo un efecto significativo sobre el VO_2 máx. La R_{adj}^2 para los tres modelos es de 0.1047, 0.1068 y 0.1052, explicando aproximadamente el 11 % de la variabilidad de VO_2 máx observada. Los intervalos de confianza presentados confirman lo establecido por los *P-values*. Se concluye entonces que los tres modelos ajustados para la población femenina de la muestra ajustan de forma adecuada los datos.

Para los hombres, se puede observar que para los tres modelos descritos en las Figuras 3.8, 3.9 y 3.10 se cumplen los supuestos descritos de la siguiente manera:

Variable dependiente	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	β	95% IC ¹	p	β	95% IC ¹	p	β	95% IC ¹	p
Edad (Años)	-0.01	-0.01, 0.00	< 0.001	-0.01	-0.01, 0.00	< 0.001	-0.01	-0.01, 0.00	< 0.001
Porcentaje de grasa total	-0.52	-0.60, -0.43	< 0.001	-0.53	-0.61, -0.44	< 0.001	-0.51	-0.59, -0.42	< 0.001
ICE	0.59	-0.31, 1.5	0.2	0.58	-0.29, 1.5	0.2	0.46	-0.43, 1.4	0.3
Grasa troncal/ grasa en piernas	0.51	0.03, 0.99	0.038						
Grasa troncal/ grasa en extremidades				0.22	0.04, 0.39	0.016			
Grasa segmento superior/inferior							0.30	0.09, 0.52	0.005
R^2_{adj}	0.1977			0.1984			0.1993		
Breusch-Pagan	< 0.001			< 0.001			< 0.001		
Durbin-Watson	0.860			0.878			0.764		

Cuadro 3.3: Modelos de regresión lineal múltiple en hombres. Se presenta R^2_{adj} como medida de bondad de ajuste y los P -values para las pruebas de Breusch-Pagan y Durbin-Watson para validación de supuestos.

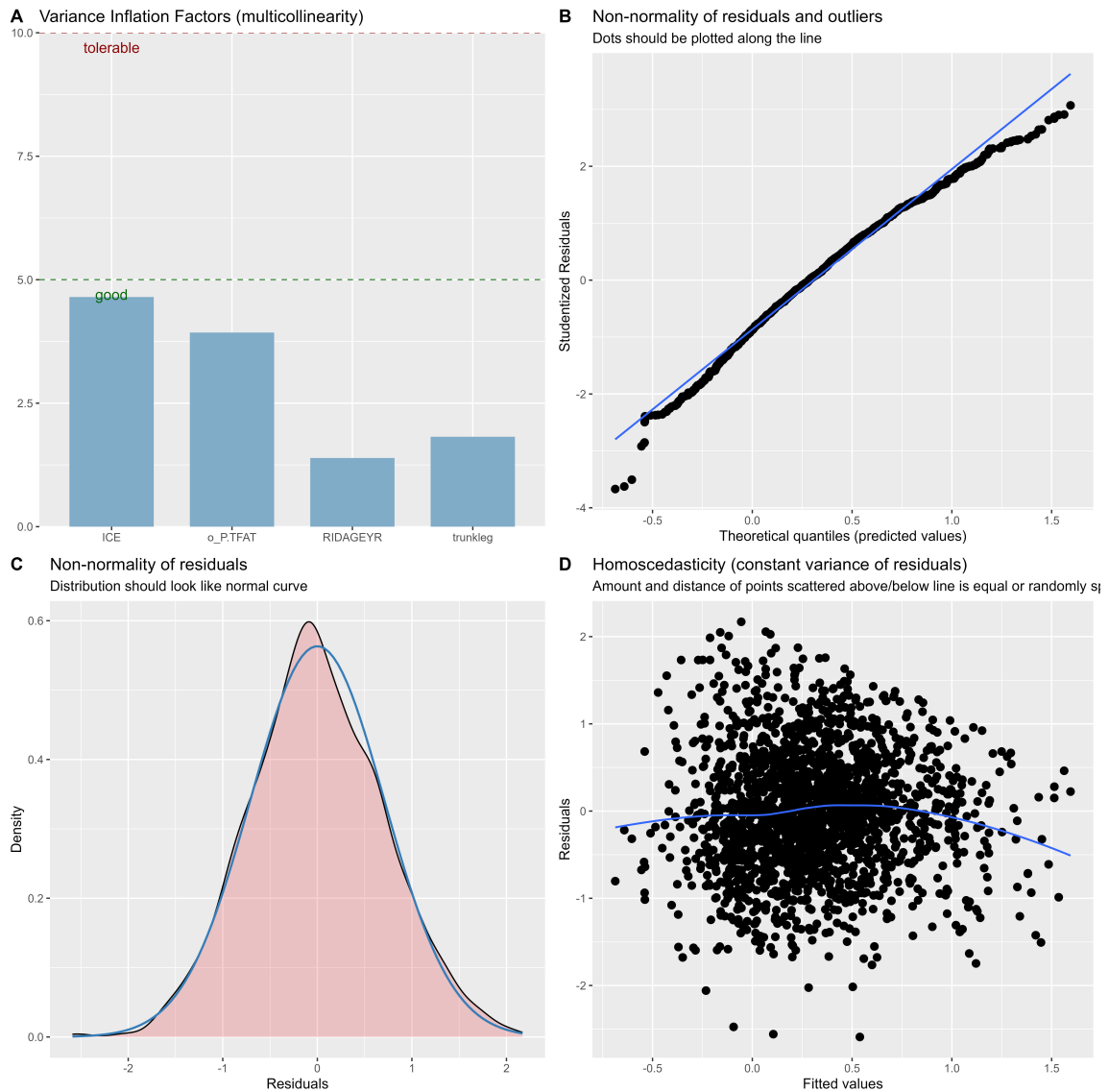


Figura 3.8: Validación de supuestos para Modelo 1 en hombres. El pánel A representa el factor de inflaci3n de la varianza en un gráfico, el B es el QQ plot para determinar observaciones influyentes, el C un gráfico de densidad para determinar normalidad de residuos y el D para evaluar homoscedasticidad.

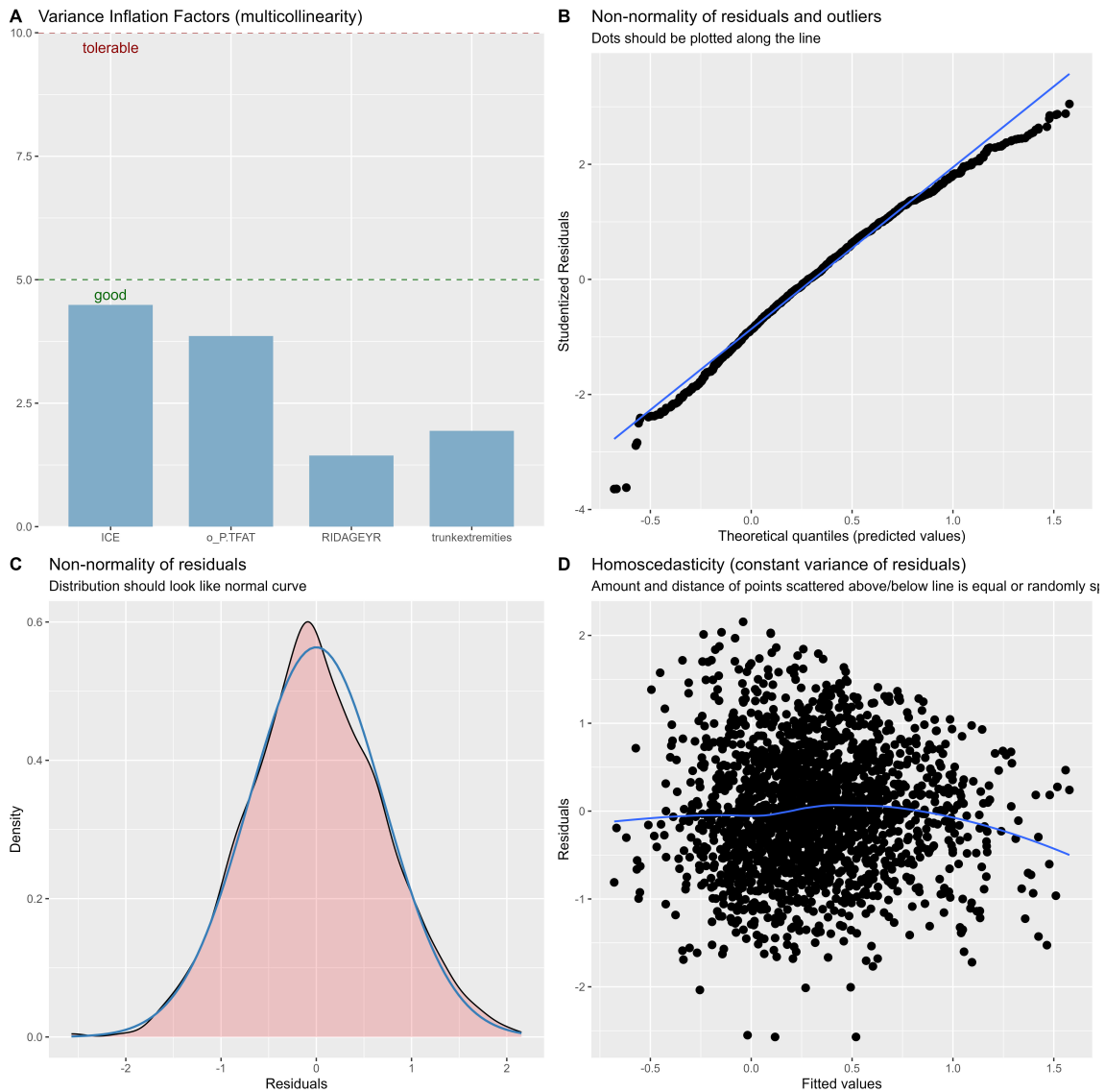


Figura 3.9: Validación de supuestos para Modelo 2 en hombres. El p panel A representa el factor de inflaci on de la varianza en un gr afico, el B es el QQ plot para determinar observaciones influyentes, el C un gr afico de densidad para determinar normalidad de residuos y el D para evaluar homoscedasticidad.

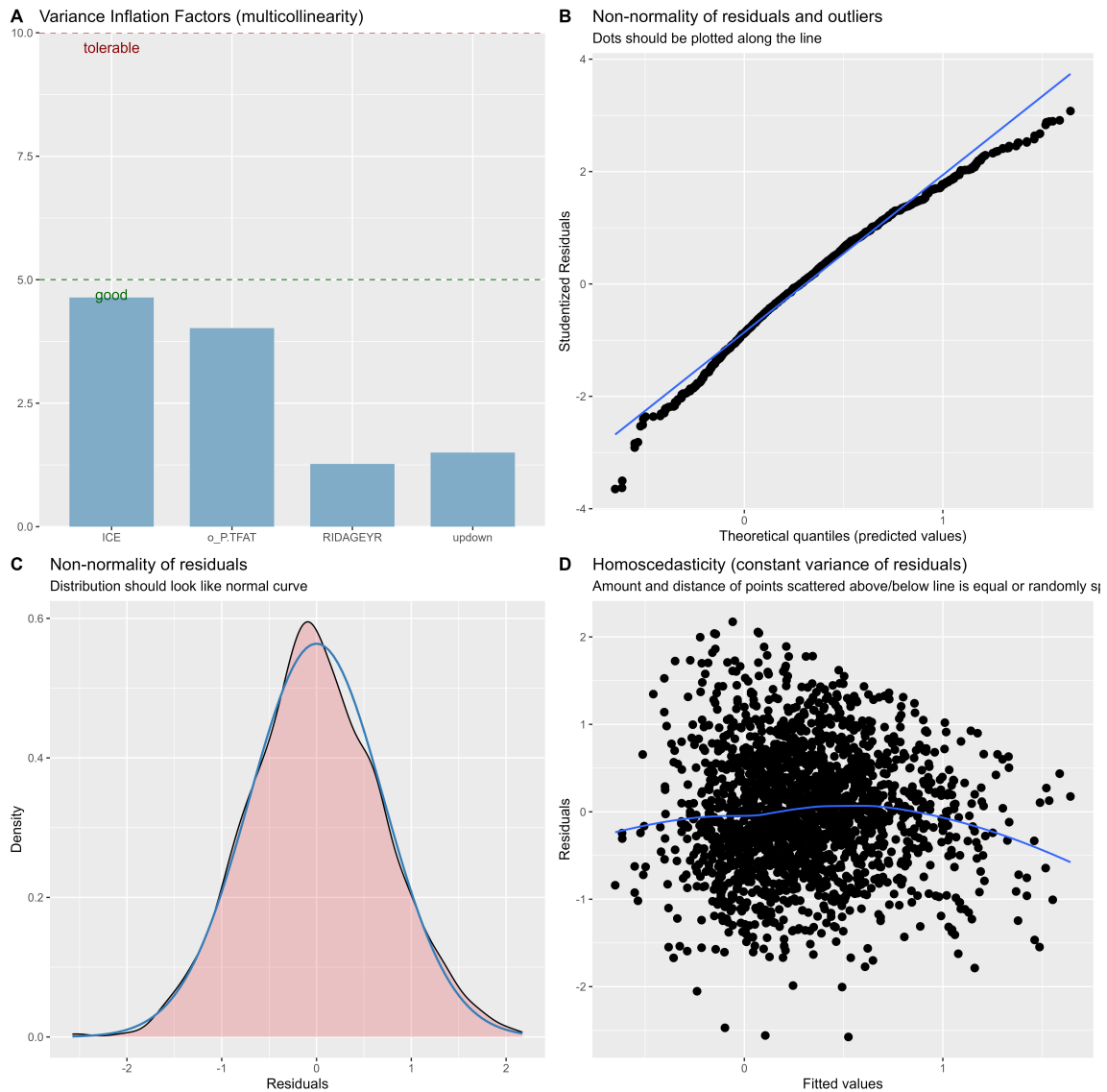


Figura 3.10: Validación de supuestos para Modelo 3 en hombres. El p panel A representa el factor de inflaci3n de la variancia en un gr panel B es el QQ plot para determinar observaciones influyentes, el C un gr panel D para evaluar homoscedasticidad.

- **Linealidad:** De acuerdo a los valores observados para los estimadores, la variable respuesta se puede estimar en función de una combinación lineal de las variables predictoras.
- **Homocedasticidad:** A pesar de que los *P-values* en la Tabla 3.3 son menores al nivel de significancia, se debe de hacer énfasis en que la prueba utilizada para establecer la presencia de homocedasticidad (Breusch-Pagan) es una prueba muy sensible, en un caso similar a lo observado en los modelos para mujeres, observando el pánel D de las Figuras Figuras 3.8, 3.9 y 3.10 puede decirse que no existe suficiente heterocedasticidad como para invalidar el supuesto; la línea observada no se desvía mucho de la horizontal. Para los modelos de la Tabla 3.3 se validó el supuesto también con la prueba de Golfeld-Quant, y se obtuvieron *P-values* por encima del nivel de significancia, indicando homocedasticidad.
- **Normalidad de los residuos:** A través de los pánels B y C de las Figuras Figuras 3.8, 3.9 y 3.10 se puede apreciar que la distribución de los residuos es simétrica y tiende a la normalidad. Sin embargo, al realizar las pruebas de Anderson-Darling o Shapiro-Wilk los *P-values* resultaron menores al nivel de significancia, por una razón similar a lo sucedido con la prueba de Breusch-Pagan. El supuesto se considera como cumplido debido a la simetría observada en el gráfico de densidad de los residuos.
- **Independencia de los residuos:** En la Tabla 3.3 se pueden observar los *P-values* para la prueba de Durbin-Watson, los cuales no están debajo del nivel de significancia, indicando no rechazo de la hipótesis nula, o sea, que no hay correlación entre los residuos.
- **Multicolinealidad:** El factor de inflación de la varianza (VIF) cuantifica cuánto se infla la varianza por cada uno de los predictores incluidos en el

modelo y se usa para evaluar la multicolinealidad. Un VIF menor a cinco se considera aceptable, mientras que un VIF cercano a 10 ya exige corrección en la especificación del modelo. Para los tres modelos ajustados de la Tabla 3.3 el factor de inflación de la varianza para todos los predictores usados es aceptable.

En cuanto a la interpretación de los coeficientes, se puede decir que los signos son concordantes. A un aumento del valor de edad, el porcentaje de grasa corporal y el índice cintura estatura (el cual tiende a aumentar cuando hay mayor presencia de adiposidad visceral) disminuye el valor esperado de VO_2 máx. En cuanto a la distribución del tejido adiposo, los signos indican que aumentan junto con la variable respuesta, indicando que la concentración de tejido adiposo en las extremidades tiende a reducir el efecto que este coeficiente puede tener sobre el VO_2 máx. Sin embargo, es relevante enfatizar que para los modelos observados en la Tabla 3.3 no es significativo el ajuste por ICE, indicando un relevante dimorfismo.

Los tres modelos RLM ajustados en hombres únicamente difieren en el índice de distribución del tejido adiposo utilizado, y los tres ajustes se observaron estar por debajo del nivel de significancia. La R_{adj}^2 para los tres modelos es de 0.1977, 0.1984 y 0.1993, explicando aproximadamente el 20% de la variabilidad observada, la cual fue mayor a la cuantificada en los modelos para mujeres. Los intervalos de confianza presentados confirman lo establecido por los *P-values*. Se concluye entonces que los tres modelos ajustados para la población masculina de la muestra ajustan de forma adecuada los datos. El principal problema observado en el ajuste de estos modelos se centra en el pánel D, junto con la evaluación de la heteroscedasticidad. El pánel D en las 6 figuras que se utilizaron para validar los supuestos presenta el mismo comportamiento; una línea que tiende a la horizontal con un gráfico de dispersión que tiene una distribución radial. Este comportamiento pudiera ser indicativo de

que existe una heteroscedasticidad baja o moderada en el ajuste del modelo, y que pudiera ser resuelto a través de distintas estrategias, como el utilizar un modelo de regresión ponderada, robusta, o un modelo lineal generalizado (GLM) con una función liga distinta. Sin embargo, el objetivo de este trabajo se centra en hacer una evaluación continua de cómo se percibe la causalidad estadística, y los conocimientos de programación necesarios para implementar este tipo de modelos dentro de modelos más complejos como los modelos SEM o la mediación moderada quedan fuera del alcance de este trabajo.

3.3. Modelos de ecuaciones estructurales

A través de las Tablas 3.4 y 3.5 se pueden observar los coeficientes de los diagramas de trayectoria, junto con las estimaciones del efecto indirecto y el efecto total para los seis modelos ajustados. Es importante aclarar que los coeficientes presentados en las Tablas 3.4 y 3.5 no están estandarizados, ya que resulta muy complejo el cálculo de intervalos de confianza al estandarizar. Los diagramas de trayectoria con los coeficientes de ajuste estandarizados correspondientes a los modelos se encuentran en la Figura 3.11. Se presenta de esta manera para facilitar la interpretación de los modelos.

Los modelos visualizados en la Figura 3.11 describen la descomposición del efecto a través de los efectos indirectos de la edad sobre el VO_2 máx. De forma general, los modelos A, B y C tienen un comportamiento similar. En los tres, se puede visualizar que la edad tiene una relación inversa con el VO_2 máx, pero directa con las demás variables. El porcentaje de grasa impacta de forma negativa al VO_2 máx. La relación causal con mayor peso según lo observado se encuentra en las relaciones del porcentaje de grasa total con otros indicadores de adiposidad corporal, y directamente con

el VO_2 máx. Para los paneles A, B, y C correspondientes a modelos ajustados en población femenina, el efecto de la edad sobre la grasa total es menor que para la población masculina (paneles D, E, F), donde el efecto directo de la edad sobre el VO_2 máx es menor.

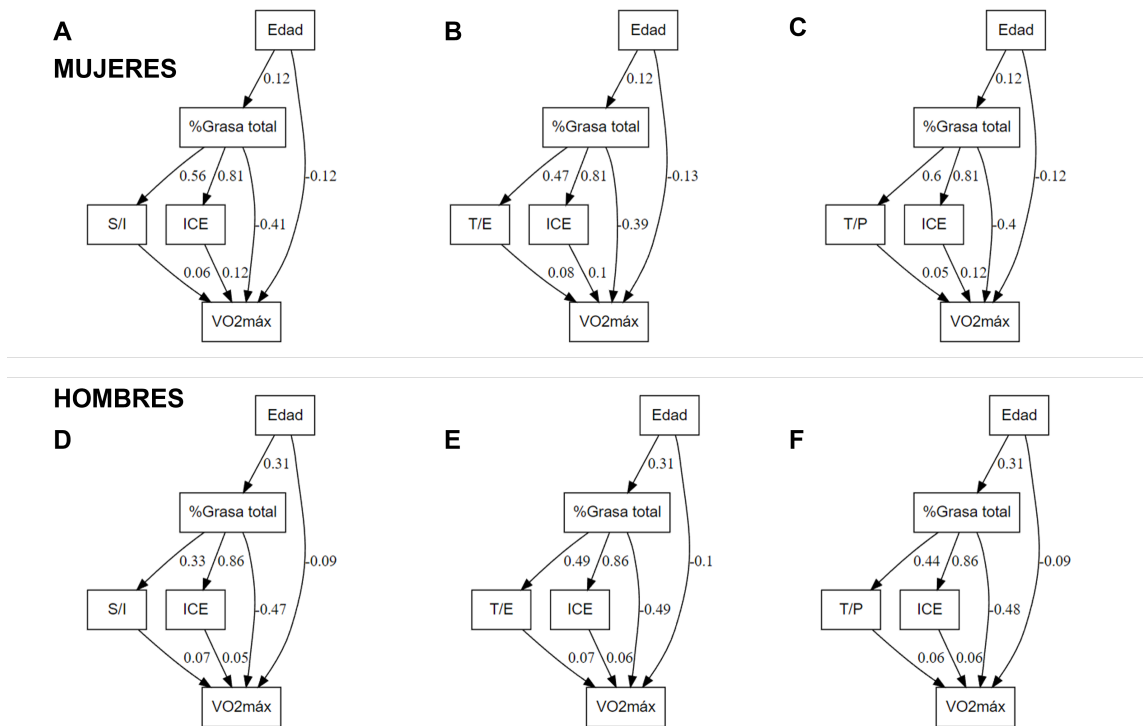


Figura 3.11: Diagramas de trayectoria correspondientes a los seis modelos SEM ajustados. La primera fila (ABC) corresponde a los modelos en población femenina. La segunda fila (DEF) corresponde a la población masculina. Los modelos A y D utilizan a la relación de tejido adiposo entre segmento superior/inferior como indicador de distribución de adiposidad (S/I). Los modelos B y E utilizan la relación entre grasa en extremidades y grasa en tronco (T/E). Los modelos C y F utilizan la relación entre grasa en piernas y grasa en tronco (T/P).

Las ventajas de los modelos SEM pueden resumirse en que permiten controlar el error asociados con la medición, aceptan la presencia de múltiples variables intermedias simultáneas y, más importante, permiten la evaluación matemática de una hipótesis teórica. Sin embargo, estas ventajas se ven eclipsadas por la complejidad

del modelo y su interpretación. A continuación, se irán validando los supuestos (pasos) para los seis modelos ajustados. Esencialmente, los seis modelos corresponden a una misma hipótesis con un mismo diagrama de trayectoria, cambiando únicamente el cuantificador de distribución de tejido adiposo.

1. Medición de las variables observadas

Para los seis modelos ajustados, las variables fueron medidas de forma confiable, ya que el estudio de NHANES asegura reproducibilidad y tiene medidas de control de calidad interno en cuanto a todas las mediciones. Hay que recordar que los énfasis analíticos de SEM están en las matrices de varianzas y covarianzas, entonces la calidad de las mediciones es esencial para una correcta inferencia sobre el modelo.

2. Establecimiento del modelo de medición

Las variables latentes deben representar variables observadas. En el caso de estos modelos, no se observó significancia estadística para variables latentes como constructo de conjuntos de variables observadas, pero a través de una interpretación indirecta del modelo, se puede decir que las variables latentes son un reflejo directo de las variables observadas, renombrando estas últimas como indicadores de las variables latentes

Si hubiera constructos de variables latentes cada una de las variables observadas debería de ser capaz de explicar o medir el mismo concepto. Como para estos modelos no los hay, cada una de las variables observadas explica no un concepto distinto, sino simplemente variables comunes. En el diagrama de trayectoria, no se observa la existencia de variables latentes ya que no fueron significativas para el modelo.

Las variables latentes no son simplemente conjuntos de otras variables. Cada una de las variables latentes debe de representar o buscar representar un concepto único. Como para los seis modelos ajustados las variables latentes corresponden directamente a las variables observadas, se puede asegurar que cada una de las variables explica algo distinto. En este caso, las variables observadas representan distribuciones específicas del tejido adiposo en lugar de un constructo general de composición corporal, que sería lo representado por una variable latente.

Los coeficientes de trayectoria deben de poderse interpretar con la direccionalidad correcta de acuerdo al signo de su correlación y la relación causal entre las variables implicadas, midiendo el tamaño del efecto de las variables implicadas. Para los seis modelos ajustados, este supuesto se cumple. Los signos de los coeficientes de trayectoria concuerdan con los signos de los coeficientes de regresión observados en las Tablas 3.2 y 3.3, además de con la direccionalidad de la asociación descrita en la literatura.

3. Especificación del modelo estructural

El modelo estructural ayuda a definir las relaciones causales entre las variables latentes, además de descomponer el error que no se alcanza a explicar por el modelo. El objetivo principal del modelo es definir cuánto de la hipótesis propuesta por el investigador es soportada por los datos. De acuerdo con lo evaluado en la literatura, el mecanismo causal propuesto es el que tiene mayor sustento, aunque las variables utilizadas para describir la distribución del tejido adiposo no son tan populares en la literatura.

Es importante mencionar que en el caso de un fenómeno biológico, la variabilidad observada sobre la variable respuesta está dada por una gran variedad

de factores, comenzando por la variabilidad biológica. Entonces, considerando que el porcentaje de la variabilidad en la variable respuesta observada por R_{adj}^2 a partir de las regresiones lineales fue de 11 % y 20 % aproximadamente para mujeres y hombres, es válido decir que hay muchas más relaciones con variables exógenas que no están siendo consideradas en el modelo, externas a la relación causal propuesta.

En el caso de estos modelos, no existe un modelo estructural ya que no se describieron variables latentes.

4. Bondad de ajuste

Para establecer la fuerza de la hipótesis propuesta, deben introducirse medidas de bondad de ajuste; éstas permitirán evaluar si el modelo refleja la situación adecuadamente. Para esta evaluación, se utilizaron los índices SRMR y RMSEA. La bondad de ajuste para los seis modelos se encuentra descrita en la siguiente tabla:

Modelo	Valor SRMR	Valor RMSEA
A	0.065	0.262 (0.238-0.286)
B	0.074	0.310 (0.286-0.334)
C	0.057	0.322 (0.299-0.346)
D	0.113*	0.327 (0.306-0.350)
E	0.114*	0.372 (0.351-0.394)
F	0.099	0.372 (0.351-0.394)

Los valores obtenidos para el índice SRMR muestran que los modelos ajustados en población femenina tienen un ajuste **aceptable**, mas no idóneo, a los datos del modelo. Solo un modelo en población masculina cumple con el parámetro

para un ajuste aceptable de los datos, los demás mostrando un ajuste pobre. En la mayoría de los casos, este empeora entre más variables observadas existan, además de que son sensibles a tamaños de muestra no muy grandes. No debe confundirse la bondad de ajuste con el poder explicativo, ya que este último está dado por las R_{adj}^2 de cada una de las relaciones causales. Por el lado del RMSEA, ninguno de los modelos cumple con el intervalo de significancia establecido, o sea, que ningún intervalo de confianza calculado pasa por 0.05. La bondad de ajuste indicada por ambos índices no es la más adecuada. Sin embargo, se discutirán más adelante las fortalezas y debilidades de ambos índices.

5. Consideración de modificaciones

Una de las principales razones por la cual la bondad de ajuste no es adecuada es que el modelo está simplificado para explicar la estructura latente de los datos, y el método para solucionar eso es añadir covarianzas, variables y trayectorias causales adicionales. Sin embargo, estos índices están determinados completamente por la estructura de los datos sin ninguna teoría de trasfondo. Los índices de modificación (IM) muy altos (Anexos) podrían estar asociados con parámetros no fundamentados en la teoría del proceso fisiológico, sino en características ideosincráticas de los datos. Por otro lado, los IM altos también podrían permitir establecer la posibilidad de rutas bidireccionales y relaciones más complejas entre variables que son observadas en fenómenos biológicos. Sin embargo, su utilidad para ser representadas en un modelo fisiológico es baja ya que su alta complejidad reduce su interpretabilidad.

En el caso del modelo ajustado, no es plausible modificar el modelo de acuerdo con la hipótesis teorizada a partir de la literatura, ni aumentar o reducir la cantidad de variables presentes en la ruta teorizada ya que eso también violaría

el supuesto de parsimonia del modelo. Sin embargo, quedará a consideración en futuras investigaciones el establecimiento de modelos equivalentes; es decir, donde las mismas variables se acomodan con diferentes relaciones causales o consideran la posibilidad de relaciones bidireccionales.

6. Parsimonia del modelo

De acuerdo a la definición de la parsimonia, en la que un modelo será mejor si el ajuste es similar pero hay menos parámetros, resulta muy complicado disminuir el número de variables presentes en el modelo. Para el caso de la hipótesis descrita, no se busca reducir el número de variables explicatorias. La parsimonia no antecede a la teoría o la hipótesis propuesta, pero sí permite establecer el número mínimo de variables para poder estudiar la ruta fisiológica propuesta [40].

7. Correlación de los errores

Las variables ε atribuidas a los errores de medición en las variables observadas del modelo están validadas conforme a la metodología de muestreo, medición y análisis de las variables fisiológicas por el tamaño y rigurosidad del estudio NHANES. Como no se consideraron variables latentes significativas dentro del modelo, se considera que no existen correlaciones entre estas variables del error. Por parte de las correlaciones de los errores entre variables endógenas, se validaron estos supuestos a través de las pruebas de hipótesis correspondientes en los análisis previos de RLM.

8. Descripción de variables observadas

Existe una asociación previa entre las variables dentro del fenómeno descrito por la hipótesis observada en los análisis descriptivos (Figura 3.1) y los modelos RLM (Figura 3.4, Tabla 3.2 y Tabla 3.3).

De acuerdo a lo previamente mencionado, se puede concluir que los modelos SEM con los diagramas de trayectoria propuestos ajustan adecuadamente a los datos y permiten descomponer las diferentes relaciones observadas en el fenómeno causal estudiado.

3.4. Modelos de mediación moderada

La principal ventaja del análisis de mediación sobre modelos con ecuaciones estructurales es que es más sencillo de interpretar a través del porcentaje mediado. El diagrama de trayectoria expuesto en la Figura 2.4 es una aproximación multivariada al fenómeno biológico descrito, el cual fue aterrizado hacia el diagrama conceptual para plantear un modelo de mediación causal moderada junto con su equivalente estadístico considerando moderación proveniente de las covariables indicativas de la localización del tejido adiposo en el cuerpo y sus posibles consecuencias metabólicas; la grasa visceral y la distribución por segmentos del tejido adiposo. Aunque todos los modelos ajustados utilizan al VO_2 máx como variable respuesta, se establecieron dos estructuras de modelos distintos para dilucidar esta relación, aunque se ajustó un modelo distinto por indicador de distribución de adiposidad. En las Tablas 3.6 y 3.7, los modelos A, B, y C corresponden a a mediación moderada únicamente por la distribución de tejido adiposo, mientras que los modelos D, E, y F buscan ilustrar el fenómeno completo de la ruta propuesta.

Al interpretar los coeficientes observados en la Tabla 3.6, análisis correspondiente a la población masculina, el porcentaje mediado para los modelos que no involucran la edad (A, B, C) no son significativos interpretándose a partir de que los intervalos de confianza al 95 % atraviesan el 0, o sea, que la mediación no sucede a través de esa vía cuando no se considera la edad. El efecto indirecto (ACME) tampoco es

significativo, pero el efecto directo (ADE) sí lo es, con la concordancia en el signo. Al incluir la edad, los modelos considerando a T/P y S/I como índices de distribución de adiposidad como moderadores presentan un porcentaje mediado del 18.31 % y 18.67 % respectivamente. El efecto de la edad sobre la salud cardiorrespiratoria es mediado de forma condicional por la presencia de grasa visceral y la distribución de adiposidad sobre todo troncal (posiblemente visceral) y predominantemente del segmento superior en población masculina.

En la Tabla 3.7, donde se muestran los ajustes para los modelos en mujeres, se observa un fenómeno distinto. Los porcentajes de mediación, efectos directos y efectos indirectos son significativos cuando se omite la edad dentro del modelo. La relación directa del porcentaje de grasa corporal y la salud cardiorrespiratoria mediada por la presencia de adiposidad visceral es moderada por la composición corporal. El signo del porcentaje mediado es concordante con la relación del efector con el mediador; el ICE aumentará cuando aumente la adiposidad visceral y el porcentaje de grasa total, y tendrá un impacto inverso sobre el VO_2 máx. El efecto directo es significativo en los modelos cuando no se considera la edad, dado que sí existe un efecto de esta sobre la salud cardiorrespiratoria, pero en mujeres pre-menopáusicas, no se ve mediada por el porcentaje total de grasa en el cuerpo ni moderada por la presencia de adiposidad visceral o la distribución de adiposidad en distintos segmentos corporales.

Coeficiente	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	Estimador	95 % IC	valor P	Estimador	95 % IC	valor P	Estimador	95 % IC	valor P
γ_{15}	-0.0117	(-0.0161 - -0.0072)	< 0.001	-0.0122	(-0.0167 - -0.0078)	< 0.001	-0.0117	(-0.0162 - -0.0072)	< 0.001
γ_{12}	0.0086	(0.0051 - 0.0121)	< 0.001	0.0086	(0.0051 - 0.0121)	< 0.001	0.0086	(0.0051 - 0.0121)	< 0.001
α_{23}	0.0997	(0.0962 - 0.1033)	< 0.001	0.0997	(0.0962 - 0.1033)	< 0.001	0.0997	(0.0962 - 0.1033)	< 0.001
α_{24}	0.0672	(0.0628 - 0.0716)	< 0.001	0.1478	(0.1341 - 0.1615)	< 0.001	0.1503	(0.1394 - 0.1612)	< 0.001
α_{25}	-0.5395	(-0.6539 - -0.425)	< 0.001	-0.5247	(-0.6342 - -0.4152)	< 0.001	-0.5426	(-0.6551 - -0.4300)	< 0.001
α_{45}	0.6208	(-0.0663 - 1.308)	0.0766	0.3174	(0.0971 - 0.5376)	0.0047	0.28	(0.0037 - 0.5563)	0.047
α_{35}	1.3029	(0.4577 - 2.1481)	0.0025	1.1122	(0.2680 - 1.9564)	0.0098	1.3311	(0.4862 - 2.1761)	0.002
Efecto Indirecto	0	(-0.0001 - 0)	0.1917	0	(-0.0001 - 0)	0.122	0	(-0.0001 - 0)	0.1593
Efecto Total	-0.0117	(-0.0162 - -0.0072)	< 0.001	-0.0123	(-0.0167 - -0.0078)	< 0.001	-0.0117	(-0.0162 - -0.0073)	< 0.001

Cuadro 3.4: Modelos de trayectoria con ecuaciones estructurales en mujeres. El Modelo 1 se ajustó con T/P como indicador de distribución de adiposidad. El Modelo 2 se ajustó con T/EX y el Modelo 3 con S/I.

Coeficiente	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	Estimador	95% IC	valor P	Estimador	95% IC	valor P	Estimador	95% IC	valor P
γ_{15}	-0.0074	(-0.0108 - -0.0039)	< 0.001	-0.0079	(-0.0113 - -0.0044)	< 0.001	-0.0073	(-0.0108 - -0.0039)	< 0.001
γ_{12}	0.0238	(0.0206 - 0.0121)	< 0.001	0.0238	(0.0206 - 0.0271)	< 0.001	0.0238	(0.0206 - 0.0271)	< 0.001
α_{23}	0.0896	(0.0872 - 0.1033)	< 0.001	0.0896	(0.0872 - 0.0920)	< 0.001	0.0896	(0.0872 - 0.0920)	< 0.001
α_{24}	0.0532	(0.0483 - 0.0716)	< 0.001	0.1689	(0.1555 - 0.1823)	< 0.001	0.0833	(0.0727 - 0.0939)	< 0.001
α_{25}	-0.5182	(-0.6065 - -0.4250)	< 0.001	-0.5252	(-0.6143 - -0.4361)	< 0.001	-0.5055	(-0.5925 - -0.4185)	< 0.001
α_{45}	0.5117	(0.1143 - 1.3080)	0.0116	0.2165	(0.0721 - 0.3610)	0.0033	0.3044	(0.1217 - 0.4871)	0.0011
α_{35}	0.5872	(-0.2248 - 2.1481)	0.1564	0.5836	(-0.2281 - 1.3953)	0.1588	0.4646	(-0.3467 - 1.2759)	0.2617
Efecto Indirecto	0	(-0.0001 - 0)	0.2597	0	(-0.0001 - 0)	0.2482	0	(-0.0001 - 0)	0.3279
Efecto Total	-0.0074	(-0.0108 - -0.0072)	< 0.001	-0.0079	(-0.0113 - -0.0044)	< 0.001	-0.0073	(-0.0108 - -0.0039)	< 0.001

Cuadro 3.5: Modelos de trayectoria con ecuaciones estructurales en hombres. El Modelo 1 se ajustó con T/P como indicador de distribución de adiposidad. El Modelo 2 se ajustó con T/EX y el Modelo 3 con S/I.

Modelo	Efecto	Mediador	Moderador(es)	Resultado	ACME	ADE	Efecto total	% Mediado
A			T/P		0.0478 (-0.0294 - 0.1295)	-0.5296 (-0.6209 - -0.4408)	-0.4818 (-0.5276 - -0.4333)	-9.92 % (-26.65 % - 6.27 %)
B	Grasa total	ICE	T/EX		0.0462 (-0.028 - 0.102)	-0.5313 (-0.6103 - -0.4445)	-0.485 (-0.5388 - -0.4346)	-9.53 % (-22.1 % - 5.93 %)
C			S/I	VO ₂ máx	0.0328 (-0.0315 - 0.1089)	-0.5187 (-0.5945 - -0.4202)	-0.486 (-0.5261 - -0.4417)	-6.75 % (-22.05 % - 6.85 %)
D			T/P, ICE		-0.0017 (-0.0026 - -8e-04)	-0.0074 (-0.0110 - -0.0038)	-0.009 (-0.0130 - -0.0052)	18.31 % (9.65 % - 35.08 %)
E	Edad	Grasa total	T/EX, ICE		-9e-04 (-0.0019 - 3e-04)	-0.0079 (-0.0117 - -0.0042)	-0.0087 (-0.0124 - -0.0050)	10.04 % (-3.44 % - 24.38 %)
F			S/I, ICE		-0.0017 (-0.0027 - -6e-04)	-0.0073 (-0.0109 - -0.0034)	-0.009 (-0.0127 - -0.0045)	18.67 % (7.79 % - 37.64 %)

Cuadro 3.6: Análisis de mediación causal con un moderador y con dos moderadores en hombres. *Abreviaciones:* ACME: Average Causal Mediation Effect (Efecto indirecto). ADE: Average Direct Effect (Efecto indirecto). ICE: Índice Cintura-Estatura, T/P: Grasa total/grasa en piernas, T/EX: Grasa total/grasa en extremidades, S/I: Grasa en segmento superior/grasa en segmento inferior.

Modelo	Efector	Mediador	Moderador(es)	Resultado	ACME	ADE	Efecto total	% Mediado
A			T/P		0.0849 (0.0226 - 0.1558)	-0.5425 (-0.654 - -0.4439)	-0.4576 (-0.5326 - -0.362)	-18.55 % (-38.08 % - -5.01 %)
	Grasa total	ICE	T/EX		0.0865 (0.054 - 0.1243)	-0.649 (-0.6921 - -0.6104)	-0.5625 (-0.5875 - -0.5424)	-15.38 % (-21.74 % - -9.76 %)
C			S/I	VO ₂ máx	0.0952 (0.0274 - 0.1697)	-0.5453 (-0.6335 - -0.4311)	-0.4501 (-0.5215 - -0.3732)	-21.15 % (-38.63 % - -5.53 %)
			T/P, ICE		-3e-04 (-0.0013 - 6e-04)	-0.0117 (-0.0151 - -0.007)	-0.0119 (-0.0158 - -0.0074)	2.16 % (-5.9 % - 10.34 %)
E	Edad	Grasa total	T/EX, ICE		-5e-04 (-0.0017 - 7e-04)	-0.0122 (-0.0161 - -0.0077)	-0.0128 (-0.017 - -0.0086)	4.1 (-6.08 - 13.23)
			S/I, ICE		-3e-04 (-0.0013 - 6e-04)	-0.0117 (-0.0151 - -0.007)	-0.0119 (-0.0158 - -0.0074)	2.16 % (-5.9 % - 10.34 %)

Cuadro 3.7: Análisis de mediación causal con un moderador y dos moderadores en mujeres. *Abreviaciones:* ACME: Average Causal Mediation Effect (Efecto indirecto). ADE: Average Direct Effect (Efecto directo). ICE: Índice Cintura-Estatura, T/P: Grasa total/grasa en piernas, T/EX: Grasa total/grasa en extremidades, S/I: Grasa en segmento superior/grasa en segmento inferior.

Capítulo 4

Discusión

A través del análisis íntegro de la base de datos NHANES de los ciclos 1999-2000, 2001-2002 y 2003-2004, se realizó una evaluación del modelo causal que conecta el proceso de envejecimiento cardiorrespiratorio considerando componentes de la composición corporal. En él, se confirmó una relación sustentada en la literatura entre la edad cronológica y la disminución del VO_2 máx, y se sugirió una vía causal que atraviesa variables correspondientes a la composición corporal, el porcentaje de grasa total, la grasa visceral y distribución de tejido adiposo. Se encontraron diferencias relevantes en las rutas fisiológicas entre hombres y mujeres descritas a través de dos modelos causales distintos. Se mostró que en los hombres el proceso del envejecimiento cardiorrespiratorio sí está mediado por distintas variables representando la composición corporal, mientras que en las mujeres, dadas las características fisiometabólicas de la población, la ruta no considera el efecto de la edad cronológica en el deterioro de la salud cardiorrespiratoria, sino un efecto directo dado por los componentes de la distribución corporal independiente del proceso de envejecimiento. Estos hallazgos indican un relevante dimorfismo sexual en cuanto al envejecimiento cardiorrespiratorio.

El objetivo metodológico de este análisis se centró en dos ejes: en la descripción de la causalidad dentro de un entorno estadístico y el enfoque en las diferencias cardiometabólicas entre hombres y mujeres que llevan a que sea necesario un análisis separando estos dos grupos para evaluar posibles dimorfismos sexuales. De acuerdo a los criterios de Bradford-Hill, es necesario comenzar asentando la correlación estadística de los factores entre los cuales se quiere observar una relación causal. Los modelos RLM ajustados permitieron identificar la presencia de un dimorfismo en la ruta de la disminución de la salud cardiometabólica al notar falta de una asociación significativa en indicadores de composición corporal selectos bajo el umbral aceptado; el ICE para el caso de los hombres o los índices descriptivos de la distribución del tejido adiposo en mujeres. Entonces, dado que existen diferentes posibles acercamientos metodológicos para modelar procesos causales, deben discutirse las ventajas y desventajas de ambos modelos.

El planteamiento del modelo de trayectoria (Path analysis) a través de SEM debe comenzar con un enfoque hacia las causas y efectos que se desean estudiar, y construyendo variables que reflejen dichas causas y efectos. Este acercamiento multivariado tiene ventajas y desventajas al describir rutas causales, como se observaron a lo largo del primer segmento del análisis. Las ventajas más notorias de los modelos SEM es que permiten especificar constructos de variables no medibles a través de variables latentes indicadoras, junto con las relaciones que las unen. También, resulta hasta cierto punto sencillo evaluar la calidad de ajuste del modelo debido a la disponibilidad de medidas de bondad de ajuste capaces de evaluar de forma integral qué tan bien el modelo ajusta los datos y qué tan bien responde a la ruta causal propuesta. Esto siendo contrario a un modelo RLM, el cual debe ser validado a través de supuestos separados para asegurar reproducibilidad. Más importante, SEM permite al investigador probar directamente el modelo de interés en lugar de ir armándolo por

pedazos. Esto se interpreta como que la hipótesis nula de un modelo SEM corresponde con la hipótesis teórica del modelo causal, afirmando que este ajusta los datos perfectamente, o de menos adecuadamente. En este análisis se utilizó uno de las versiones más simplificadas del modelo SEM, ya que otra de sus ventajas es que puede proveer un marco analítico complejo para la evaluación de fenómenos observados en la naturaleza; su versatilidad para evaluar modelos más complejos con posibles relaciones bidireccionales lo hacen una herramienta muy atractiva para el modelaje integral de procesos fisiológicos. Dentro de este análisis, la fortaleza más relevante del modelo SEM consistió en la capacidad para visualizar la descomposición del efecto. Gracias a las estimaciones individuales de cada uno de los coeficientes estructurales es posible observar dónde se encuentran las asociaciones con más fuerza dentro de la hipótesis, y así obtener conclusiones acerca de la hipótesis causal propuesta inicialmente. Sin embargo, SEM también presenta limitantes relevantes, comenzando desde el hecho de que el modelo puede no ser el óptimo para ciertas estructuras (o contextos) en los datos, lo cual puede ocasionar que se exageren la validez o relevancia de las conclusiones obtenidas a través de él. La limitante más relevante recae en uno de los grandes problemas del modelaje estadístico; no importa qué tan bien se esté especificando un modelo, este siempre será una representación de la realidad, mas no la describirá perfectamente. Entonces, una limitante importante de SEM es que puede llegar a omitir variables necesarias para la descripción adecuada del fenómeno que el modelo busca explicar. Uno de los supuestos de este modelo, además, es la parsimonia. En el análisis realizado, se buscó intencionalmente un modelo simplificado ya que el interés recaía sobre el efecto causal de ciertas variables denotando la composición corporal dentro del deterioro de la salud cardiorrespiratoria, aunque las revisiones en la literatura dan a entender que el fenómeno es mucho más complejo. En el caso de fenómenos fisiológicos, es relativamente imposible proponer un

modelo que cubra la totalidad de las variables involucradas, las rutas metabólicas son muy complejas y hay muchos determinantes desconocidos dentro de varias de ellas. Esta desventaja puede resolverse desde una perspectiva conceptual hasta cierto punto cuando se aceptan las variables que debieron ser incluidas en el modelo, y se justifica el por qué no se consideraron dentro del ajuste, junto con un análisis de sensibilidad para poder observar la existencia de sesgos en los estimadores. Es por eso mismo, que se realizó posteriormente el acercamiento univariado de SEM, el análisis de mediación causal [35, 36].

Resulta adecuado también discutir el por qué la bondad de ajuste de los modelos SEM no es el idóneo. Los índices de bondad de ajuste son estadísticos muestrales que se utilizan en conjunto con puntos de corte definidos. Si una medida de bondad de ajuste cumple con el punto de corte definido, el modelo suele aceptarse; de lo contrario, se rechaza. Cuando se propusieron estos puntos de corte por expertos, que además fueron evaluados de forma empírica sin una derivación matemática rigurosa, se enfatizó en que estos valores son simplemente ayudantes para la interpretación de los modelos, más allá de ser umbrales estrictos, y que la interpretación debe estar fundamentada sobre todo en experiencia y conocimiento del fenómeno modelado [41]. De la mano con este razonamiento, se incluyen algunos problemas metodológicos adicionales, como que usualmente no suele tenerse el cuidado necesario para que el estadístico muestral estimado sea consistente al estimar el mismo parámetro pero poblacional, además de que no se considera la variabilidad de muestreo para la estimación de dicho índice. Dentro de las medidas de bondad de ajuste incluso pueden distinguirse categorías según lo que están evaluando; ya sea aquellos índices que evalúan la discrepancia entre el modelo ajustado y el proceso de generación de información de acuerdo a la teoría estadística, permitiendo la generación de pruebas de hipótesis e intervalos de confianza (RMSEA), o aquellos que juzgan el ajuste del mo-

delo, sin tener en cuenta su variabilidad de muestreo y sin hacer referencia a ningún parámetro poblacional (SRMR) [42]. Entonces, en el caso de los modelos ajustados suceden dos cosas: el ajuste del modelo sin considerar variabilidad del muestreo es aceptable respaldado por la literatura y la fisiología a pesar del punto de corte y que al evaluar la discrepancia entre el modelo ajustado y la matriz de covarianza esperada el índice RMSEA penaliza que no haya muchos grados de libertad por el número de variables dentro del modelo, con el intervalo de confianza fuera del rango para un buen ajuste. Los modelos SEM evolucionan hacia modelos de mediación causal para simplificar la interpretación de un camino causal más allá de las medidas de bondad de ajuste.

El análisis de mediación no es un acercamiento metodológico nuevo, ya que se ha utilizado como herramienta de análisis en las ciencias sociales desde hace más de 30 años. Sin embargo, su aplicación hacia el modelaje de procesos biológicos es más reciente. El análisis de mediación es el acercamiento univariado de SEM, donde se plantea que hay una variable respuesta Y como resultado de la mediación de M sobre su relación con X , a través de la descomposición del efecto entre X y Y en sus componentes directos e indirectos. Es una herramienta estadística relevante para establecer causalidad hacia una variable respuesta, además de que los dos modelos comparten una limitante muy relevante; las conclusiones dependen tanto de los criterios estadísticos como de la experiencia, supuestos, necesidades y perspectiva general del que lo lleva a cabo. El análisis de mediación está basado en el criterio de Bradford Hill de la temporalidad, donde la suposición de que la exposición y el mediador preceden a la respuesta es esencial. Desde una perspectiva donde el objetivo principal del análisis es ver si la ruta fisiológica propuesta, con sus respectivos mediadores y modeladores se acerca a la realidad. Desde aquí, existe la ventaja de la simplicidad, tanto en la interpretación como en la definición del modelo, ya que este está sustentado

en literatura existente. Además, el hecho de que el análisis de mediación tradicional no permita la existencia de relaciones bidireccionales facilita la inferencia dentro de un entorno de diseño metodológico transversal. El modelo de mediación moderada permitió integrar las interpretaciones y modificaciones sugeridas en el modelo SEM en un modelo más interpretable, observando entonces un predominio del fenómeno de moderación más allá de la mediación. Sin embargo, esta perspectiva tiene como desventaja que puede que haya un mayor riesgo de falsos positivos en el análisis, dada la predisposición lógica del mecanismo planteado; el modelaje por mediación causal es muy propenso hacia la existencia de sesgos. Además, se debe de considerar, al igual que en SEM, que una explicación funcione no significa que será la única. Las limitaciones más relevantes en los modelos de mediación moderada surgen desde la especificación del modelo. Por ejemplo:

- Un mediador podría estar relacionado con la variable respuesta no porque sea una causa directa de la respuesta, sino porque está correlacionada con otra variable no especificada dentro del modelo que sí tiene una relación causal con la variable respuesta. A este fenómeno se le conoce como *epifenomenalidad*.
- Los datos, o los métodos de recolección de los mismos, no soportan la hipótesis de mediación propuesta, a través de efectos confusores y asociación epifenomenal. Este defecto se origina desde el mecanismo de generación de los datos, que en un entorno transversal dificulta la especificación de relaciones temporales claras.
- No hay un “estándar de oro” entre las técnicas estadísticas que aplique para todos los análisis de mediación.
- La inclusión de múltiples mediadores entre variables antecedentes y consecuentes da pie a que haya una cantidad de modelos equivalentes que pongan a

competir diferentes rutas para relacionar a las mismas variables, ya que incluso si teóricamente las rutas alternativas que podrían estar dadas por los modelos equivalentes tienen lógica, el análisis de mediación por sí mismo no sustenta el orden causal de las variables en el modelo [43, 36].

Ya discutidas las ventajas y desventajas dentro de las diferencias entre los acercamientos metodológicos que existen entre ambos modelos, se procederá a definir qué conclusiones se pudieron obtener a partir de cada uno. Desde el inicio, se establecieron modelos distintos para hombres y mujeres considerando diferencias observadas en el análisis descriptivo de la población y evidencia en la literatura de que los procesos de envejecimiento cardiovascular son distintos en hombres y mujeres [44]. La ruta modelada se centra en la relación directa entre la edad cronológica como indicador de envejecimiento y el $\text{VO}_2\text{máx}$ como métrica de salud cardiorrespiratoria. Entonces, de acuerdo al primer criterio de Bradford Hill, antes de plantear causalidad se debe de establecer una asociación. Dado lo anterior, se ajustaron modelos RLM por separado para hombres y mujeres, considerando que los modelos RLM ajustados en mujeres detectan que sí existe una relación sustentada entre la edad y el deterioro de la salud cardiorrespiratoria, pero esta correlación no considera como significativa la relación con la evaluación de la distribución del tejido adiposo. Para los hombres, la relación que no es significativa es el ajuste con el indicador de adiposidad visceral. El porcentaje de variabilidad explicado por los modelos es mayor en hombres que en mujeres, indicando un importante dimorfismo, donde la contribución de la edad y la composición corporal sobre la salud cardiorrespiratoria adquiere más relevancia en hombres que en mujeres. A partir de estos modelos, es que se propone la hipótesis causal a probar a través de los modelos SEM.

Los modelos SEM entonces indican que al menos desde una perspectiva estricta-

mente estadística existe una asociación causal dentro de la ruta fisiológica planteada. Para las mujeres, el efecto directo de la edad sobre el VO_2 máx es mayor que en los hombres. Sin embargo, al comenzar a observar la descomposición del efecto indirecto, por ejemplo de la edad sobre la grasa total (γ_{12}) el coeficiente estructural es significativamente menor que los hombres. Al seguir descomponiendo el efecto hacia las variables indicativas de composición corporal puede visualizarse que relativamente, en los hombres la distribución del tejido adiposo lleva un peso similar al de la adiposidad visceral, mientras que en mujeres sucede lo contrario. Es importante mencionar que en mujeres se observó lo mismo que en los RLM, que el coeficiente descriptivo de la distribución de tejido adiposo no fue significativo bajo el umbral establecido para la ruta propuesta. De estos modelos se obtienen dos conclusiones: el efecto directo de la edad sobre el VO_2 máx no es tan grande como ha sido tradicionalmente establecido en literatura concerniente a la evaluación del nivel de aptitud física [45] y que el efecto no está necesariamente siendo mediado por todas estas variables, sino que está siendo modificado por otro tipo de interacción. En función de este enunciado, es que se evolucionó hacia sustituir la mediación por moderación para terminar de evaluar la naturaleza de esta relación, considerando el dimorfismo ya observado.

La interpretabilidad es la principal ventaja de los modelos de mediación moderada utilizados en este análisis. Continuando con la línea que describe los dimorfismos observados a través de los modelos causales, el análisis de mediación moderada clarificó parte de la ambigüedad que dejó el modelo SEM en la interpretación. En mujeres, el modelo de mediación moderada que considera a la grasa visceral como mediador y a la distribución del tejido adiposo como moderador si fue significativo bajo el umbral establecido, mostrando un porcentaje mediado de 18.55 % (5.01 % - 38.08 %) para T/P, 15.38 % (9.76 % - 21.74 %) para T/E y 21.15 % (5.53 % - 38.63 %) para S/I, mientras que al meter la edad como variable causal antecedente, esta significancia

no se cumplió, ni para el porcentaje mediado ni para el efecto indirecto. Recordemos que los signos tanto en este análisis como en SEM y RLM, indican la direccionalidad del efecto, y para los dos primeros, la relación causal; en este caso, que el signo sea negativo significa que al aumentar la cantidad de grasa total, aumentará la grasa visceral y como resultado disminuirá el VO_2 máx. Esta conclusión resulta interesante, ya que con estos resultados podemos confirmar que para las mujeres, la grasa visceral actúa como un mediador dentro del proceso del deterioro cardiorrespiratorio considerando la presencia de tejido adiposo general y que al final la forma en la que este tejido se distribuye si influye sobre la forma en que la adiposidad visceral, siendo metabólicamente más activa, media el efecto. Además, en este proceso, para el rango de edades descrito en la población de análisis, el proceso de deterioro cardiorrespiratorio es independiente del envejecimiento indicado a través de la edad cronológica. Debido a que nuestro estudio se realizó en mujeres premenopáusicas, los niveles de estrógenos no deberían de ser muy altos, lo que haría lógico pensar que tras la menopausia, el comportamiento del fenómeno causal se asemejara más al observado en población masculina [46]. Por otro lado, los hombres presentan un efecto contrario. Cuando no se considera la edad cronológica como la primera variable exógena en la ruta, la mediación no es significativa, dado que los efectos indirectos no alcanzan a serlo. Sin embargo, los modelos que comienzan la ruta con edad, considerando como mediador a la grasa total y como moderadores tanto a la grasa visceral como a la distribución de tejido adiposo si presentan mediación significativa en relación con el efecto total evaluado del fenómeno: 18.31 % (9.65 %-35.08 %) para T/P y 18.67 % (7.79 % - 37.64 %) para S/I, siendo T/E no significativo. En este caso, dado que tanto el efecto indirecto como el efecto directo son negativos, el porcentaje mediado será positivo; la asociación se encuentra hacia la misma dirección. Al aumentar la edad cronológica, aumentará la grasa total, e indicado por el signo negativo de los efectos,

disminuirá el $\text{VO}_2\text{máx}$. En los hombres, el deterioro de la salud cardiorrespiratoria en relación a la composición corporal y distribución de tejido adiposo está directamente ligado a un proceso de envejecimiento, indicado por la edad cronológica.

Tras analizar las conclusiones provistas por ambos modelos, se deben considerar los criterios y supuestos ligados a ambos, cuestión que ya se expuso en la sección de Resultados. Sin embargo, es necesario enfatizar un par de puntos. Ambos modelos proveen información valiosa en cuanto a los dimorfismos y la causalidad propuesta, sin embargo considerando el principal atractivo de los modelos SEM (reconocimiento de constructos de variables latentes), el modelo no se ajusta adecuadamente a los datos dadas las variables incluidas en el modelo. Queda entonces mencionar el hecho de que no se observó significancia para constructos de variables latentes, en forma de mediador conjunto, de forma concordante con la principal limitante de los modelos SEM; el fenómeno biológico es mucho más complejo que las cinco variables consideradas en el modelo ajustado. Sin embargo, esa asociación en particular es la que carga el mayor peso de interés para el análisis presentado. Se verificaron los supuestos para el modelo SEM, mientras que para los modelos de mediación moderada, el supuesto adicional a validar (dado que los supuestos necesarios son los que validan los modelos RLM que arman el constructo de mediación) es la falta de efectos confusores ni en la evaluación del efecto directo ni la del efecto indirecto [47]. Entonces, este supuesto queda pendiente a validarse dadas las características de los datos y de la hipótesis teórica. La complejidad del metabolismo y los procesos fisiológicos complica mucho la especificación completa de los modelos que intentan describirlos con todas las variables que pudieran tener algún efecto sobre ellos, y por tanto, se favoreció el uso del principio de parsimonia en conjunto con la teoría para decir que los modelos de mediación moderada están correctamente especificados.

Volviendo a enfatizar en la evaluación de la causalidad en un entorno estadístico como uno de los objetivos metodológicos principales de este análisis, es necesario regresar a los fundamentos teóricos que permiten establecer a fenómenos observados como causales. Esto, como mencionó Sir Austin Bradford Hill, debe estar fuertemente sustentado en la literatura, ya que la biología debe de concordar con la epidemiología, además de que el fenómeno debe ser plausible y coherente, por mencionar algunos de los criterios.

La relación entre la edad y la salud cardiorrespiratoria está bien documentada [48, 45]. Asimismo, la relación existente entre la edad cronológica y el aumento de grasa total [49] y visceral [50] ha sido objeto de diversos estudios. El presente estudio aporta evidencia que permite justificar la conexión entre todas estas relaciones previamente observadas en una sola ruta causal y que identifica dimorfismos sexuales relevantes en este proceso. El proceso de envejecimiento se resume en la acumulación de cambios en la fisiología a través del tiempo [49], además de que patrones asociados al sexo dentro del proceso de envejecimiento cardiorrespiratorio juegan un papel muy importante, observándose desde edades tempranas [44]. Dentro del rango de edad comprendido en estos análisis, se ha observado que el aumento en adiposidad total se debe a un balance energético positivo a través de los años de vida, resultante de cambios sutiles a la baja en actividad física y velocidad del metabolismo y la inexistencia de un balance en el consumo energético. Esta alteración sucede de forma independiente a cambios en el peso, ya que junto con el aumento de tejido adiposo se lleva a cabo un proceso de sarcopenia [51]. De igual forma, se ha reportado que como parte del proceso de envejecimiento en algunas poblaciones existe una incapacidad del cuerpo para seguir generando tejido adiposo subcutáneo de forma adecuada, sobre todo en la parte inferior del cuerpo [52], ligándose a la existencia de dislipidemias y alteraciones metabólicas no diagnosticadas asociadas a

la edad. Debido a la desregulación de los adipocitos subcutáneos, las rutas metabólicas buscarán su desfogue con adipocitos en el tejido adiposo visceral, estableciendo la primera mediación causal dentro del mecanismo propuesto. Esta reorganización del tejido adiposo también se evalúa a través de su distribución en el cuerpo y es aproximado mediante medidas antropométricas como circunferencias de cintura y cadera, o métodos más específicos como el DXA. En mujeres, existe un aumento significativamente mayor en la cantidad de tejido adiposo en el área troncal asociado a la edad. De forma general, el VO_2 máx, disminuye aproximadamente un 10 % por década, además de que el efecto asociado a la edad está también intervenido por el proceso de pérdida de masa muscular [53]. Un VO_2 máx más bajo es consecuencia de un proceso multifactorial, conjuntando la disminución del número de mitocondrias y otras enzimas asociadas con un aumento en la resistencia vascular al flujo sanguíneo periférico que transporta al oxígeno. Sin embargo, este proceso es más probable esté asociado a la disminución de actividad física que viene con la edad, más que con el proceso de envejecimiento mismo. A pesar de que un exceso de tejido adiposo y masa corporal no implican una capacidad reducida para distribuir y utilizar el oxígeno al máximo nivel, sí limitará la capacidad máxima y submáxima para realizar ejercicio gracias a la reducción de movilidad asociada con mayor masa corporal [45].

Establecida la justificación teórica, entonces resulta más sencillo establecer la justificación causal para el fenómeno propuesto a través de los nueve criterios de Bradford Hill:

- 1. Fuerza de asociación:** La fuerza de asociación se estableció a través del análisis estadístico. Los modelos RLM, SEM y de mediación moderada confirman desde la perspectiva estadística que existe una asociación, y SEM y mediación moderada sostienen la hipótesis de causalidad.

- 2. Consistencia:** La recopilación bibliográfica establecida confirma que el modelo propuesto es viable. Existe cierto grado de novedad en su especificidad estadística.
- 3. Especificidad:** Los modelos utilizados en este trabajo son específicos al buscar simplificar un fenómeno súmamente complejo, como lo es el proceso de envejecimiento cardiorrespiratorio.
- 4. Temporalidad:** Siendo el criterio con más peso desde una perspectiva transversal, puede decirse que se fortaleció ocupando a la edad como variable antecedente. La edad cronológica de forma implícita representa el progreso del tiempo, así que analizando sujetos con distinta edad cronológica y la evaluación cardiorrespiratoria correspondiente a esa edad, ayuda a asentar el criterio de temporalidad. Sin embargo, es importante especificar que a pesar que en el caso de este análisis únicamente se consideraron relaciones unidireccionales, la revisión en la literatura, además de los índices de modificación de los modelos (**Anexos**) indicaron que es viable la existencia de relaciones bidireccionales entre las variables estudiadas. Es bueno recordar que los índices de modificación en los análisis SEM hablan exclusivamente de las estructuras latentes de los datos, mas no tienen ningún tipo de información acerca de las hipótesis o la teoría del fenómeno que modelan.
- 5. Gradiente biológico:** El establecimiento de los estimadores $\hat{\beta}$ indica la existencia de una correlación similar a la de una curva dosis-respuesta, donde la edad cronológica actúa como la dosis.
- 6. Plausibilidad:** Los estudios complementarios consultados respaldan la hipótesis causal asentada como plausible.

7. **Coherencia:** No se encontraron estudios que rechazaran la hipótesis causal propuesta.
8. **Experimental:** Existen varios estudios respaldando la relación de la composición corporal con el VO_2 máx y la edad, cuyos resultados tienen origen experimental [53, 54].
9. **Analogía:** La disminución de masa muscular se asocia con la disminución de VO_2 máx [53], por tanto, es lógico suponer que el aumento de tejido adiposo también se relacionará.

Dicho lo anterior, deben establecerse las limitaciones y fortalezas del estudio. La limitación más relevante es la misma que tiene cualquier estudio que busque hacer inferencia causal sobre un estudio transversal, lo cual no permite establecer relaciones temporales claras entre las variables ni asegurar que el efecto de una necesariamente precede al de otra. Como comentamos en la sección de evaluación de Criterios de Bradford-Hill esto se resuelve parcialmente conociendo que la edad cronológica es un precedente sobre la que otras variables no tienen un efecto, aunque sí es plausible establecer que la edad tiene un efecto independiente sobre las otras variables. De igual manera, una limitante importante se encuentra en el número de variables consideradas en el modelo; en la búsqueda de parsimonia y el modelo más sencillo probablemente no se consideraron todas las variables que pudieran haber tenido la relevancia para introducirse en el modelo. De la misma forma, las fortalezas en el estudio se encuentran principalmente en los estándares de oro utilizados para la medición de las variables observables (DXA para evaluación de la distribución del tejido adiposo en la composición corporal y pruebas de esfuerzo para estimación de VO_2 máx). Además, se presentaron dos modelos causales complementarios que ayudaron a descomponer el efecto observado, lo cual permitió una evaluación integral

del fenómeno causal estudiado, ya que gracias a que se realizaron y ajustaron ambos, se pudieron validar los criterios de Bradford Hill. Finalmente, el abordaje estratificado por sexo permitió identificar dimorfismos sexuales relevantes para el fenómeno estudiado, lo cual no podría haber sido identificado solo colocando un coeficiente de regresión para el sexo, debido a que los efectos sobre el resto de las variables se habrían promediado, perdiendo resolución sobre las conclusiones.

4.1. Conclusiones

Como conclusión entonces se resumen los principales hallazgos del trabajo: existe un dimorfismo sexual relevante en cuanto a los procesos de deterioro de la salud cardiorrespiratoria, el cual fue visible a través del modelado reproducible y riguroso de la causalidad utilizando herramientas estadísticas. El efecto de la composición corporal sobre el deterioro cardiorrespiratorio en mujeres es independiente de la edad cronológica, mientras que en los hombres, el proceso únicamente es significativo al considerar la edad en él. Se observó también que existen limitaciones relevantes al realizar inferencia causal en un entorno transversal, pero que al final el argumento con más peso lo carga la teoría y la biología consultadas en la literatura, fundamentadas en procesos experimentales. La metodología de este trabajo permitió desarrollar un pensamiento causal progresivo donde se cubrió el modelado de la causalidad desde una perspectiva general hacia una específica. Los modelos RLM establecieron la fuerza de asociación requerida para el modelado de la causalidad, los modelos SEM validaron la hipótesis propuesta dentro de un entorno multivariado y gracias al ajuste, se realizaron los cambios y consideraciones conceptuales necesarias para adaptar un modelo de mediación moderada que buscó describir de una manera más correcta el fenómeno planteado.

4.2. Perspectivas

A pesar de que el análisis realizado fue metodológicamente riguroso y completo, en un análisis de inferencia causal siempre va a ser mejor realizar un análisis con datos longitudinales, para validar por completo el criterio de la temporalidad y poder establecer relaciones temporales claras entre todas las variables estudiadas. A pesar de que el abordaje estadístico del fenómeno estudiado fue robusto, es necesario evaluar este fenómeno en un entorno longitudinal para validar las conclusiones observadas. Además, quedan por ver algunas interrogantes que no se pudieron resolver debido a la naturaleza de los datos utilizados, como por ejemplo, el comportamiento del fenómeno causal en mujeres post menopáusicas, o el modelaje del fenómeno con un proceso de sarcopenia más avanzado.

A modo de reflexión personal: A través del trabajo realizado, pude entender las dificultades que presentan los procesos de inferencia causal en un entorno estadístico. Mi formación adquirida como Especialista en Estadística Aplicada me permitió proponer modelos innovadores para describir un fenómeno biológico complejo, así como la integración con mi formación profesional como Química Farmacéutica Bióloga dentro de un ámbito multidisciplinario en ciencias de la salud. El ejercicio estadístico fue complejo y definitivamente un reto. Sin embargo, el proceso de traspasar lo visto en clases hacia un proyecto de mucha mayor complejidad fue muy enriquecedor. A pesar de no haber cursado la materia de Modelado con Ecuaciones Estructurales, lo visto en los fundamentos como Inferencia, Regresión y Análisis Multivariado me permitieron comprender y aplicar de forma adecuada estos modelos y adentrarme en la teoría de los modelos con los que no estaba familiarizada. La Especialidad como una plataforma complementaria a mi formación profesional me permitió desarrollar adecuadamente este proyecto de investigación.

Capítulo 5

Bibliografía

- [1] World Health Organization. Constitution of the World Health Organization, 2005. URL <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf?ua=1>.
- [2] Steven M. Bradley, Erin D. Michos, and Michael D. Miedema. Physical Activity, Fitness, and Cardiovascular Health: Insights From Publications in JAMA Network Open. *JAMA Network Open*, 2(8):e198343–e198343, August 2019. ISSN 2574-3805. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8343. URL <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8343>.
- [3] Matthew A. Nystoriak and Aruni Bhatnagar. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5:135, 2018. ISSN 2297-055X. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135. Place: Switzerland.
- [4] Barry A. Franklin, Thijs M.H. Eijssvogels, Ambarish Pandey, John Quindry, and Peter P. Toth. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and cardiovascular health: A clinical practice statement of the American Society for Preventive Cardiology Part II: Physical activity, cardiorespiratory fitness, minimum and

- goal intensities for exercise training, prescriptive methods, and special patient populations. *American Journal of Preventive Cardiology*, 12:100425, December 2022. ISSN 2666-6677. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100425. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266666772200109X>.
- [5] A. R. Yataco, J. Busby-Whitehead, D. T. Drinkwater, and L. I. Katzel. Relationship of body composition and cardiovascular fitness to lipoprotein lipid profiles in master athletes and sedentary men. *Aging Clinical and Experimental Research*, 9(1):88–94, February 1997. ISSN 1720-8319. doi: 10.1007/BF03340132. URL <https://doi.org/10.1007/BF03340132>.
- [6] Kelsey Pinckard, Kedryn K. Baskin, and Kristin I. Stanford. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6:69, 2019. ISSN 2297-055X. doi: 10.3389/fcvm.2019.00069. Place: Switzerland.
- [7] David C. Poole and Andrew M. Jones. Measurement of the maximum oxygen uptake Vo_{2max} : Vo_{2peak} is no longer acceptable. *Journal of Applied Physiology*, 122(4):997–1002, April 2017. ISSN 8750-7587. doi: 10.1152/jappphysiol.01063.2016. URL <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01063.2016>. Publisher: American Physiological Society.
- [8] G. Keren, A. Magazanik, and Y. Epstein. A comparison of various methods for the determination of VO_{2max} . *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 45(2):117–124, December 1980. ISSN 1439-6327. doi: 10.1007/BF00421319. URL <https://doi.org/10.1007/BF00421319>.
- [9] N. Koutlianos, E. Dimitros, T. Metaxas, M. Cansiz, As Deligiannis, and E. Kouidi. Indirect estimation of VO_{2max} in athletes by ACSM’s equation: valid or

- not? *Hippokratia*, 17(2):136–140, April 2013. ISSN 1108-4189 1790-8019. Place: Greece.
- [10] Christina G. de Souza e Silva and Claudio Gil S. Araújo. Sex-Specific Equations to Estimate Maximum Oxygen Uptake in Cycle Ergometry. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 105(4):381–389, October 2015. ISSN 1678-4170 0066-782X. doi: 10.5935/abc.20150089. Place: Brazil.
- [11] C.A.A. Salinas and J.A.E. Trujillo. *Alexánder: Fisiología de los sistemas endocrino y digestivo*. Editorial El Manual Moderno, 2019. ISBN 978-607-448-746-6. URL <https://books.google.com.mx/books?id=Kx59DwAAQBAJ>.
- [12] Cheryl Cero, Hannah J. Lea, Kenneth Y. Zhu, Farnaz Shamsi, Yu-Hua Tseng, and Aaron M. Cypess. β 3-Adrenergic receptors regulate human brown/beige adipocyte lipolysis and thermogenesis. *JCI insight*, 6(11), June 2021. ISSN 2379-3708. doi: 10.1172/jci.insight.139160. Place: United States.
- [13] Patrick Seale, Bryan Bjork, Wenli Yang, Shingo Kajimura, Sherry Chin, Shihuan Kuang, Anthony Scimè, Srikrupa Devarakonda, Heather M. Conroe, Hediye Erdjument-Bromage, Paul Tempst, Michael A. Rudnicki, David R. Beier, and Bruce M. Spiegelman. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454(7207):961–967, August 2008. ISSN 1476-4687. doi: 10.1038/nature07182. URL <https://doi.org/10.1038/nature07182>.
- [14] Labros Sidossis and Shingo Kajimura. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(2):478–486, February 2015. ISSN 0021-9738. doi: 10.1172/JCI78362. URL <https://doi.org/10.1172/JCI78362>. Publisher: The American Society for Clinical Investigation.

- [15] Kálmán Bódis and Michael Roden. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(11):e13017, 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13017>. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13017>. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/eci.13017>.
- [16] B. L. Wajchenberg. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews*, 21(6):697–738, December 2000. ISSN 0163-769X. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415. Place: United States.
- [17] D. Gallagher, S. Chung, and M. Akram. Body Composition. In Benjamin Caballero, editor, *Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition)*, pages 191–199. Academic Press, Waltham, January 2013. ISBN 978-0-12-384885-7. doi: 10.1016/B978-0-12-375083-9.00027-1. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123750839000271>.
- [18] Alexios S. Antonopoulos and Dimitris Tousoulis. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research*, 113(9):1074–1086, July 2017. ISSN 0008-6363. doi: 10.1093/cvr/cvx106. URL <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx106>.
- [19] Marieke B. Snijder, Jacqueline M. Dekker, Marjolein Visser, Lex M. Bouter, Coen D.A. Stehouwer, John S. Yudkin, Robert J. Heine, Giel Nijpels, and Jacob C. Seidell. Trunk Fat and Leg Fat Have Independent and Opposite Associations With Fasting and Postload Glucose Levels: The Hoorn Study. *Diabetes Care*, 27(2):372–377, February 2004. ISSN 0149-5992. doi: 10.2337/diacare.27.2.372. URL <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.372>.
- [20] Carl J. Lavie, Alban De Schutter, Dharmendrakumar A. Patel, and Richard V.

- Milani. Body composition and fitness in the obesity paradox—Body mass index alone does not tell the whole story. *Preventive Medicine*, 57(1):1–2, July 2013. ISSN 0091-7435. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.03.010. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743513000790>.
- [21] Thomas L. Kelly, Kevin E. Wilson, and Steven B. Heymsfield. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLOS ONE*, 4(9):e7038, September 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0007038. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>. Publisher: Public Library of Science.
- [22] National Center for Health Statistics (U.S.), editor. *National health and nutrition examination survey: sample design, 1999-2006*. Number no.155 in Vital and health statistics. Series 2, Data evaluation and methods research. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md, 2012. ISBN 978-0-8406-0649-5.
- [23] NHANES 2001-2002: Cardiovascular Fitness Data Documentation, Codebook, and Frequencies. URL https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2001-2002/CVX_B.htm.
- [24] A. Agresti. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley, 2018. ISBN 978-1-119-40526-9. URL <https://books.google.com.mx/books?id=ukNxDwAAQBAJ>.
- [25] S.A. Mulaik. *Linear Causal Modeling with Structural Equations*. Chapman & Hall/CRC Statistics in the Social and Behavioral Sciences. CRC Press,

2009. ISBN 978-1-4398-0039-3. URL <https://books.google.com.mx/books?id=HgsHnAfVfXEC>.
- [26] Tad M. Schmaltz, editor. *Efficient Causation: A History*. Oxford University Press, November 2014. ISBN 978-0-19-978218-5. doi: 10.1093/acprof:oso/9780199782185.001.0001. URL <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199782185.001.0001>.
- [27] Kristen M. Fedak, Autumn Bernal, Zachary A. Capshaw, and Sherilyn Gross. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerging Themes in Epidemiology*, 12(1):14, September 2015. ISSN 1742-7622. doi: 10.1186/s12982-015-0037-4. URL <https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>.
- [28] D. Wackerly, W. Mendenhall, and R.L. Scheaffer. *Mathematical Statistics with Applications*. Cengage Learning, 2014. ISBN 978-0-495-11081-1. URL <https://books.google.com.mx/books?id=5rFdzgEACAAJ>.
- [29] Caudia Ivonne Juárez Gallegos. *Notas: Análisis de Regresión*, 2022.
- [30] S.Y. Lee. *Structural Equation Modeling: A Bayesian Approach*. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley, 2007. ISBN 978-0-470-02424-9. URL <https://books.google.com.mx/books?id=aqYbT-GCo6gC>.
- [31] Hyuncheol Kang and Jung-Won Ahn. Model Setting and Interpretation of Results in Research Using Structural Equation Modeling: A Checklist with Guiding Questions for Reporting. *Asian Nursing Research*, 15(3):157–162, August 2021. ISSN 1976-1317. doi: 10.1016/j.anr.2021.06.001. URL <https://doi.org/10.1016/j.anr.2021.06.001>. Publisher: Elsevier.

- [32] Fang Fang Chen. Sensitivity of Goodness of Fit Indexes to Lack of Measurement Invariance. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 14(3): 464–504, July 2007. ISSN 1070-5511. doi: 10.1080/10705510701301834. URL <https://doi.org/10.1080/10705510701301834>. Publisher: Routledge.
- [33] Sengul Cangur and Ilker Ercan. Comparison of Model Fit Indices Used in Structural Equation Modeling Under Multivariate Normality. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 14(1):152–167, May 2015. ISSN 1538-9472. doi: 10.22237/jmasm/1430453580. URL <http://digitalcommons.wayne.edu/jmasm/vol14/iss1/14>.
- [34] Daire Hooper, Joseph Coughlan, and Michael Mullen. Structural Equation Modelling: Guidelines for Determining Model Fit. 6(1), 2008.
- [35] Andrew J. Tomarken and Niels G. Waller. Structural equation modeling: strengths, limitations, and misconceptions. *Annual review of clinical psychology*, 1:31–65, 2005. ISSN 1548-5943. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144239. Place: United States.
- [36] A.F. Hayes. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*. Methodology in the Social Sciences. Guilford Publications, 2022. ISBN 978-1-4625-4903-0. URL <https://books.google.com.mx/books?id=Mg1QEAAAQBAJ>.
- [37] Guillaume A. Rousselet, Cyril R. Pernet, and Rand R. Wilcox. The Percentile Bootstrap: A Primer With Step-by-Step Instructions in R. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 4(1):2515245920911881, January 2021. ISSN 2515-2459. doi: 10.1177/2515245920911881. URL <https://doi.org/10.1177/2515245920911881>. Publisher: SAGE Publications Inc.

- [38] Eric Zivot. Chapter 8 Estimating Functions of GWN Model Parameters. In *Introduction to Computational Finance and Financial Econometrics with R*. 2021. URL <https://bookdown.org/compfinezbook/introcompfinr/>.
- [39] Dustin Tingley, Teppei Yamamoto, Kentaro Hirose, Luke Keele, and Kosuke Imai. **mediation** : R Package for Causal Mediation Analysis. *Journal of Statistical Software*, 59(5), 2014. ISSN 1548-7660. doi: 10.18637/jss.v059.i05. URL <http://www.jstatsoft.org/v59/i05/>.
- [40] Kristopher J. Preacher. Quantifying Parsimony in Structural Equation Modeling. *Multivariate Behavioral Research*, 41(3):227–259, September 2006. ISSN 0027-3171, 1532-7906. doi: 10.1207/s15327906mbr4103.1. URL http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/s15327906mbr4103_1.
- [41] Keke Lai and Samuel B. Green. The Problem with Having Two Watches: Assessment of Fit When RMSEA and CFI Disagree. *Multivariate Behavioral Research*, 51(2-3):220–239, May 2016. ISSN 0027-3171, 1532-7906. doi: 10.1080/00273171.2015.1134306. URL <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00273171.2015.1134306>.
- [42] Alberto Maydeu-Olivares, Dexin Shi, and Yves Rosseel. Assessing Fit in Structural Equation Models: A Monte-Carlo Evaluation of RMSEA Versus SRMR Confidence Intervals and Tests of Close Fit. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 25(3):389–402, May 2018. ISSN 1070-5511, 1532-8007. doi: 10.1080/10705511.2017.1389611. URL <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10705511.2017.1389611>.
- [43] Robert Agler and Paul De Boeck. On the Interpretation and Use of Mediation:

- Multiple Perspectives on Mediation Analysis. *Frontiers in psychology*, 8:1984, 2017. ISSN 1664-1078. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01984. Place: Switzerland.
- [44] Allison A Merz and Susan Cheng. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*, 102(11):825, June 2016. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308769. URL <http://heart.bmj.com/content/102/11/825.abstract>.
- [45] Graeme Carrick-Ranson, Jeffrey L. Hastings, Paul S. Bhella, Shigeki Shibata, Naoki Fujimoto, Dean Palmer, Kara Boyd, and Benjamin D. Levine. The Effect of Age-related Differences in Body Size and Composition on Cardiovascular Determinants of VO₂max. *The Journals of Gerontology: Series A*, 68(5):608–616, May 2013. ISSN 1079-5006. doi: 10.1093/gerona/gls220. URL <https://doi.org/10.1093/gerona/gls220>.
- [46] Kirsty M. Mair, Rosemary Gaw, and Margaret R. MacLean. Obesity, estrogens and adipose tissue dysfunction – implications for pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 10(3):2045894020952019, July 2020. ISSN 2045-8940. doi: 10.1177/2045894020952023. URL <https://doi.org/10.1177/2045894020952023>. Publisher: John Wiley & Sons, Ltd.
- [47] Judith J. M. Rijnhart, Sophia J. Lamp, Matthew J. Valente, David P. Mackinnon, Jos W. R. Twisk, and Martijn W. Heymans. Mediation analysis methods used in observational research: a scoping review and recommendations. *BMC Medical Research Methodology*, 21(1):226, October 2021. ISSN 1471-2288. doi: 10.1186/s12874-021-01426-3. URL <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01426-3>.
- [48] Jerome L. Fleg, Christopher H. Morrell, Angelo G. Bos, Larry J. Brant, Laura A. Talbot, Jeanette G. Wright, and Edward G. Lakatta. Accelerated Longitudi-

- nal Decline of Aerobic Capacity in Healthy Older Adults. *Circulation*, 112(5): 674–682, August 2005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545459. URL <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545459>. Publisher: American Heart Association.
- [49] Magdalena Jura and Leslie.P. Kozak. Obesity and related consequences to ageing. *AGE*, 38(1):23, February 2016. ISSN 1574-4647. doi: 10.1007/s11357-016-9884-3. URL <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9884-3>.
- [50] Gary R. Hunter, Barbara A. Gower, and Brandon L. Kane. Age Related Shift in Visceral Fat. *International journal of body composition research*, 8(3):103–108, September 2010. ISSN 1479-456X. Place: England.
- [51] Jennifer L. Kuk, Travis J. Saunders, Lance E. Davidson, and Robert Ross. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Research Reviews*, 8(4):339–348, October 2009. ISSN 1568-1637. doi: 10.1016/j.arr.2009.06.001. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163709000415>.
- [52] K. Kotani, K. Tokunaga, S. Fujioka, T. Kobatake, Y. Keno, S. Yoshida, I. Shimomura, S. Tarui, and Y. Matsuzawa. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(4):207–202, April 1994. Place: England.
- [53] Chul-Ho Kim, Courtney M. Wheatley, Mehrdad Behnia, and Bruce D. Johnson. The Effect of Aging on Relationships between Lean Body Mass and VO₂max in Rowers. *PLOS ONE*, 11(8):e0160275, August 2016. doi: 10.1371/journal.pone.

0160275. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160275>. Publisher: Public Library of Science.

- [54] M. A. Rogers, J. M. Hagberg, W. H. Martin, A. A. Ehsani, and J. O. Holloszy. Decline in VO₂max with aging in master athletes and sedentary men. *Journal of Applied Physiology*, 68(5):2195–2199, May 1990. ISSN 8750-7587. doi: 10.1152/jappl.1990.68.5.2195. URL <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.5.2195>. Publisher: American Physiological Society.

Capítulo 6

Anexos

6.1. Código de R

El código de R para replicar los análisis realizados se encuentra en <https://github.com/luisa0224/TESINAEEA.git>.

6.2. Tablas de índices de modificación

Efactor	Operador	Resultado	IM	Estimador
Grasa total	~~	ICE	8.583842	-0.6117719
Grasa total	~~	T/P	6.987171	-0.5519495
ICE	~~	T/P	424.665889	0.5143825
Grasa total	~	VO ₂ máx	14.958631	-9.7277244
Grasa total	~	ICE	8.583842	-1.0288404
Grasa total	~	T/P	6.987171	-0.6848135
ICE	~	tVO ₂ máx	15.922787	0.4593439
ICE	~	T/P	424.665889	0.3794903
ICE	~	Edad	8.583842	0.0434855
T/P	~	VO ₂ máx	66.358000	1.1605461
T/P	~	ICE	424.665889	0.6972230
T/P	~	Edad	6.987171	0.0531790
Edad	~	VO ₂ máx	14.958631	1.1797116
Edad	~	ICE	8.583842	0.1247707
Edad	~	T/P	6.987171	0.0830495

Cuadro 6.1: Índices de modificación para el Modelo 1 (T/P) en mujeres.

Efactor	Operador	Resultado	IM	Estimador
Grasa total	~~	ICE	60.805407	-0.5729287
Grasa total	~~	T/P	385.992099	-1.4435063
ICE	~~	T/P	327.020281	0.4154155
Grasa total	~	VO ₂ máx	436.636403	-24.5128215
Grasa total	~	ICE	60.805407	-1.0717614
Grasa total	~	T/P	385.992099	-1.5276460
ICE	~	VO ₂ máx	6.744388	0.3029578
ICE	~	T/P	327.020281	0.2350116
ICE	~	Edad	60.805407	0.0957566
T/P	~	VO ₂ máx	157.953546	-2.8507638
T/P	~	ICE	327.020281	0.7343046
T/P	~	Edad	385.992099	0.4264622
Edad	~	VO ₂ máx	436.636403	8.4944248
Edad	~	ICE	60.805407	0.3713974
Edad	~	T/P	385.992099	0.5293750

Cuadro 6.2: Índices de modificación para el Modelo 1 (T/P) en hombres.

Efactor	Operador	Resultado	IM	Estimador
Grasa total	~~	ICE	8.583842	-0.6117719
Grasa total	~~	T/E	31.323908	-1.1686558
ICE	~~	T/E	379.437972	0.4862201
Grasa total	~	VO ₂ máx	37.386079	-14.0763844
Grasa total	~	ICE	8.583842	-1.0288404
Grasa total	~	T/E	31.323908	-1.3125268
ICE	~	VO ₂ máx	42.056861	0.6674634
ICE	~	T/E	379.437972	0.3247102
ICE	~	Edad	8.583842	0.0434855
T/E	~	VO ₂ máx	11.164986	0.5252360
T/E	~	ICE	379.437972	0.7280644
T/E	~	Edad	31.323908	0.1243881
Edad	~	VO ₂ máx	37.386079	1.7070872
Edad	~	ICE	8.583842	0.1247707
Edad	~	T/E	31.323908	0.1591742

Cuadro 6.3: Índices de modificación para el Modelo 2 (T/E) en mujeres.

Efactor	Operador	Resultado	IM	Estimador
Grasa total	~~	ICE	60.805407	-0.5729287
Grasa total	~~	T/E	439.413167	-1.5401605
ICE	~~	T/E	269.159948	0.3768778
Grasa total	~	VO ₂ máx	494.647478	-23.2202440
Grasa total	~	ICE	60.805407	-1.0717614
Grasa total	~	T/E	439.413167	-1.6815387
ICE	~	VO ₂ máx	6.086971	0.2635186
ICE	~	T/E	269.159948	0.2199601
ICE	~	Edad	60.805407	0.0957566
T/E	~	VO ₂ máx	220.325640	-3.0874002
T/E	~	ICE	269.159948	0.6457394
T/E	~	Edad	439.413167	0.4410533
Edad	~	VO ₂ máx	494.647478	8.0465082
Edad	~	ICE	60.805407	0.3713974
Edad	~	T/E	439.413167	0.5827034

Cuadro 6.4: Índices de modificación para el Modelo 2 (T/E) en hombres.

Efactor	Operador	Resultado	IM	Estimador
Grasa total	~~	ICE	8.583842	-0.6117719
Grasa total	~~	S/I	6.843126	-0.5462305
ICE	~~	S/I	291.763052	0.4263612
Grasa total	~	VO ₂ máx	15.065323	-9.3124236
Grasa total	~	ICE	8.583842	-1.0288404
Grasa total	~	S/I	6.843126	-0.6540009
ICE	~	VO ₂ máx	11.820828	0.3893744
ICE	~	S/I	291.763052	0.3035440
ICE	~	Edad	8.583842	0.0434855
S/I	~	VO ₂ máx	42.464739	0.9542645
S/I	~	ICE	291.763052	0.5988715
S/I	~	Edad	6.843126	0.0545365
Edad	~	VO ₂ máx	15.065323	1.1293468
Edad	~	ICE	8.583842	0.1247707
Edad	~	S/I	6.843126	0.0793127

Cuadro 6.5: Índices de modificación para el Modelo 3 (S/I) en hombres.

Efactor	Operador	Resultado	IM	Estimador
Grasa total	~~	ICE	60.80541	-0.5729287
Grasa total	~~	S/I	242.24296	-1.1435497
ICE	~~	S/I	320.09476	0.4109932
Grasa total	~	VO ₂ máx	298.76700	-17.0582715
Grasa total	~	ICE	60.80541	-1.0717614
Grasa total	~	S/I	242.24296	-1.1521204
ICE	~	VO ₂ máx	23.56310	0.5232976
ICE	~	S/I	320.09476	0.2213502
ICE	~	Edad	60.80541	0.0957566
S/I	~	VO ₂ máx	103.07572	-2.4813808
S/I	~	ICE	320.09476	0.7631140
S/I	~	Edad	242.24296	0.3548772
Edad	~	VO ₂ máx	298.76700	5.9112006
Edad	~	ICE	60.80541	0.3713974
Edad	~	S/I	242.24296	0.3992441

Cuadro 6.6: Índices de modificación para el Modelo 3 (S/I) en hombres.