



FACULTAD
DE CIENCIAS

ANÁLISIS BIOESTADÍSTICO DE DATOS SOBRE MIOCARDIOPATÍAS

CASOS DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Grado en Estadística

Carla Martín Pérez

Directores:

Juan Manuel Melchor Rodríguez

Miguel Ángel Montero Alonso

Junio de 2025



ÍNDICE

01

INTRODUCCIÓN

1.1 MOTIVACIÓN

1.2 CONTEXTO CLÍNICO

02

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

03

METODOLOGÍA

3.1 TÉCNICAS ESTADÍSTICAS

04

RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.2 ANÁLISIS DE TABLAS 2X2

4.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

05

CONCLUSIONES

5.1 DISCUSIÓN

5.2 CONCLUSIONES Y ESTUDIOS FUTUROS



01

INTRODUCCIÓN



MOTIVACIÓN

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MCAVI) es una enfermedad emergente, poco conocida e infradiagnosticada, con riesgo de muerte súbita.

Su similitud con la miocardiopatía dilatada (MCD) dificulta su diagnóstico diferencial y su abordaje clínico.

Este trabajo surge como una pequeña aportación a la investigación de una enfermedad que afecta a mi familia, con el objetivo de contribuir a una mejor identificación y caracterización de la MCAVI en la práctica clínica.



EN LOS ÚLTIMOS AÑOS...

Relevancia del cribado familiar para MAVI

En el periódico **IDEAL (febrero de 2018)** se expone un caso real de agregación familiar de enfermedad genética cardiaca en la provincia de **Granada**, ilustrando la importancia del **cribado familiar** y el papel del **desfibrilador automático implantable (DAI)** como **tratamiento preventivo** en portadores de mutaciones.

Investigación reciente de MAVI

1. Grupo La Fe - Valencia

Estudian la afectación del VI en portadores de mutaciones en DES, con **técnicas de secuenciación masiva y resonancia magnética** para definir fenotipos genotipo-específicos. [Gómez-Díaz et al., Rev Esp Cardiol, 2022]

2. Proyecto europeo ARVC Risk Calculator

Extendido recientemente a MCAVI, combina datos genéticos y clínicos para predecir riesgo de arritmias mediante **regresión y modelos de supervivencia**. [Te Riele et al., Eur Heart J, 2020]

3. Unidad Virgen de las Nieves - Granada

Investigación sobre el patrón ECG EV-BRD como marcador precoz de MCAVI, con **correlación** significativa con fibrosis en resonancia. [Martínez-García et al., JACC Clin Electrophysiol, 2023]



CONTEXTO CLÍNICO

MIOCARDIOPATIÁS

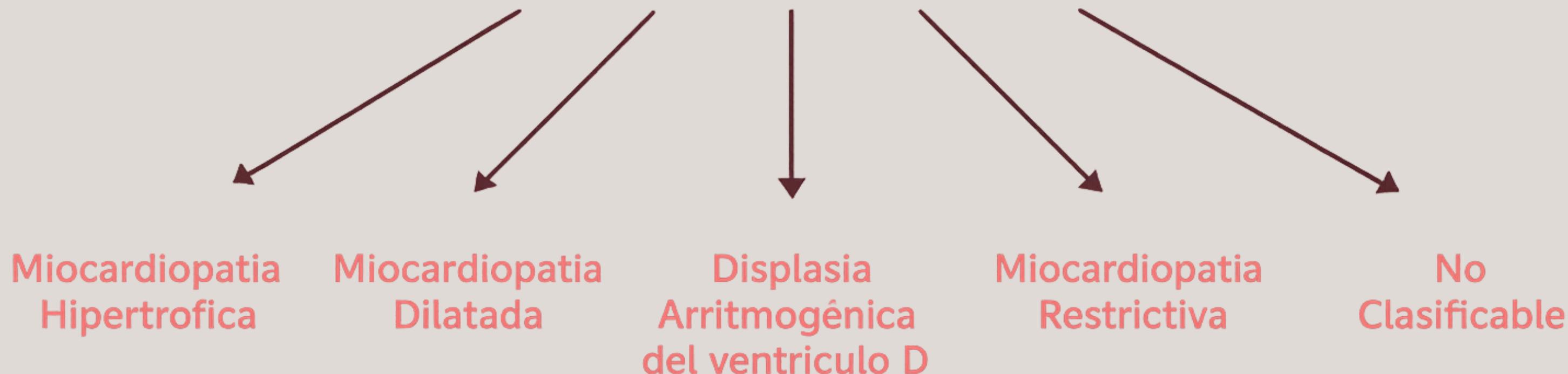
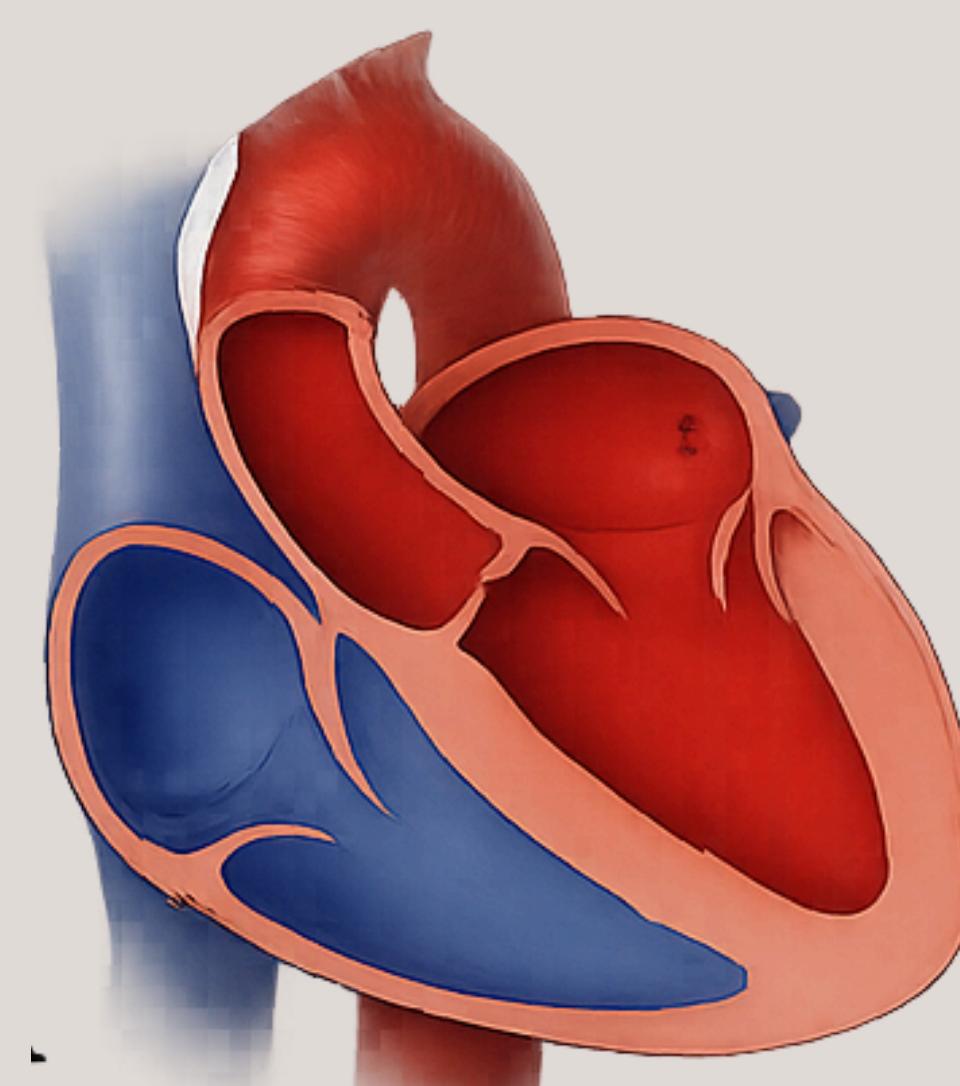


Figura 1: Clasificación de las miocardiopatías según la Sociedad Europea de Cardiología
Fuente: Revista Médica Clínica Las Condes

MCD

Dilatación progresiva del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica, pudiendo tener origen genético o adquirido.

Corazón normal



Corazón dilatado

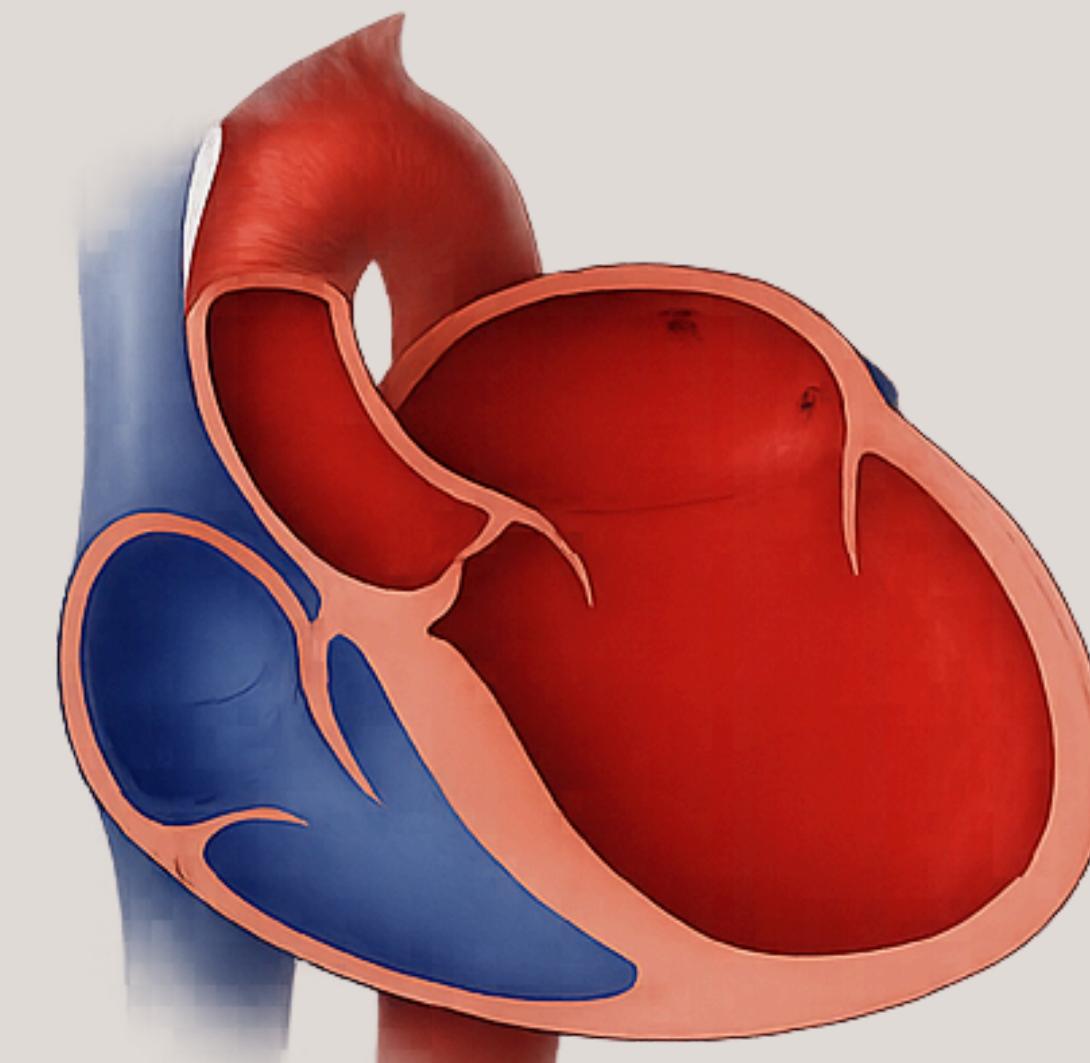
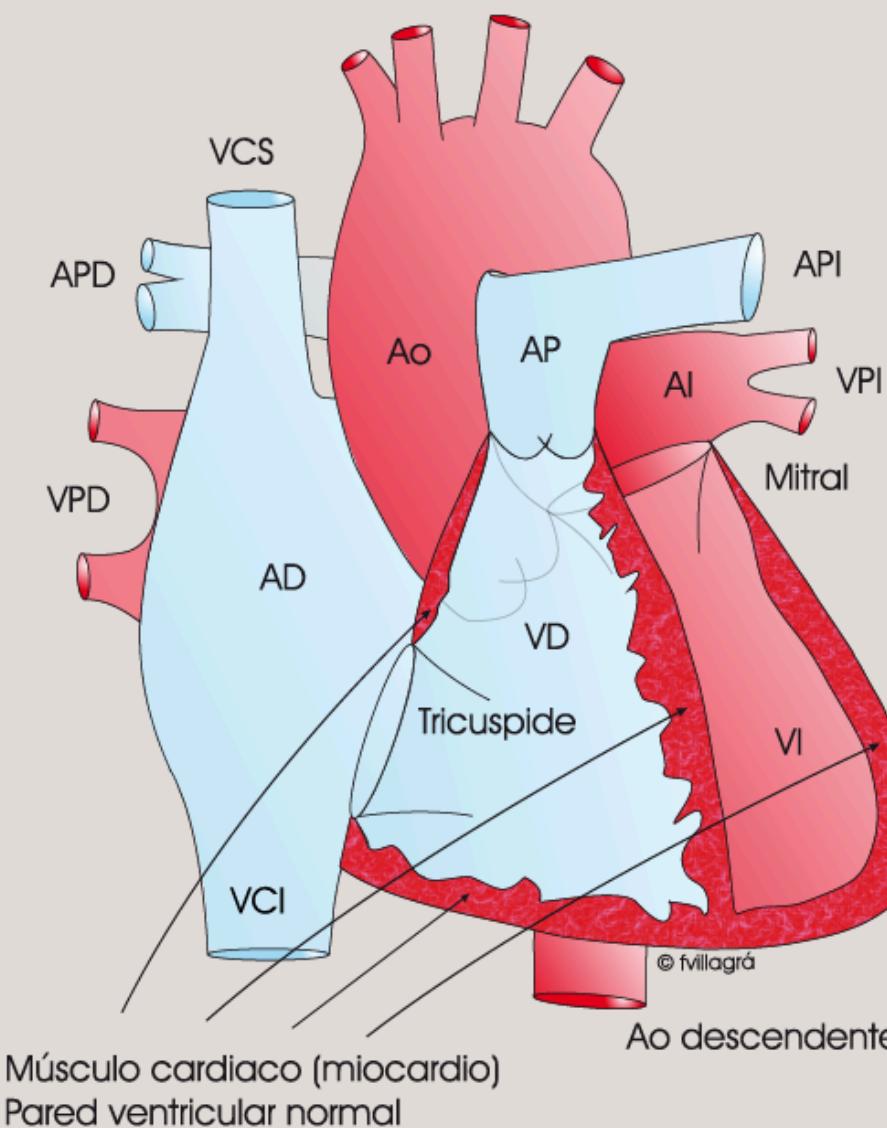


Figura 2: Corazón normal y corazón afectado por MCD
Fuente: Mayo Clinic

MAVI

Variante de MCAVD, caracterizada por la sustitución progresiva del miocardio del ventrículo izquierdo por tejido fibroadiposo

Corazón con pared miocárdica normal



Corazón con displasia arritmogénica

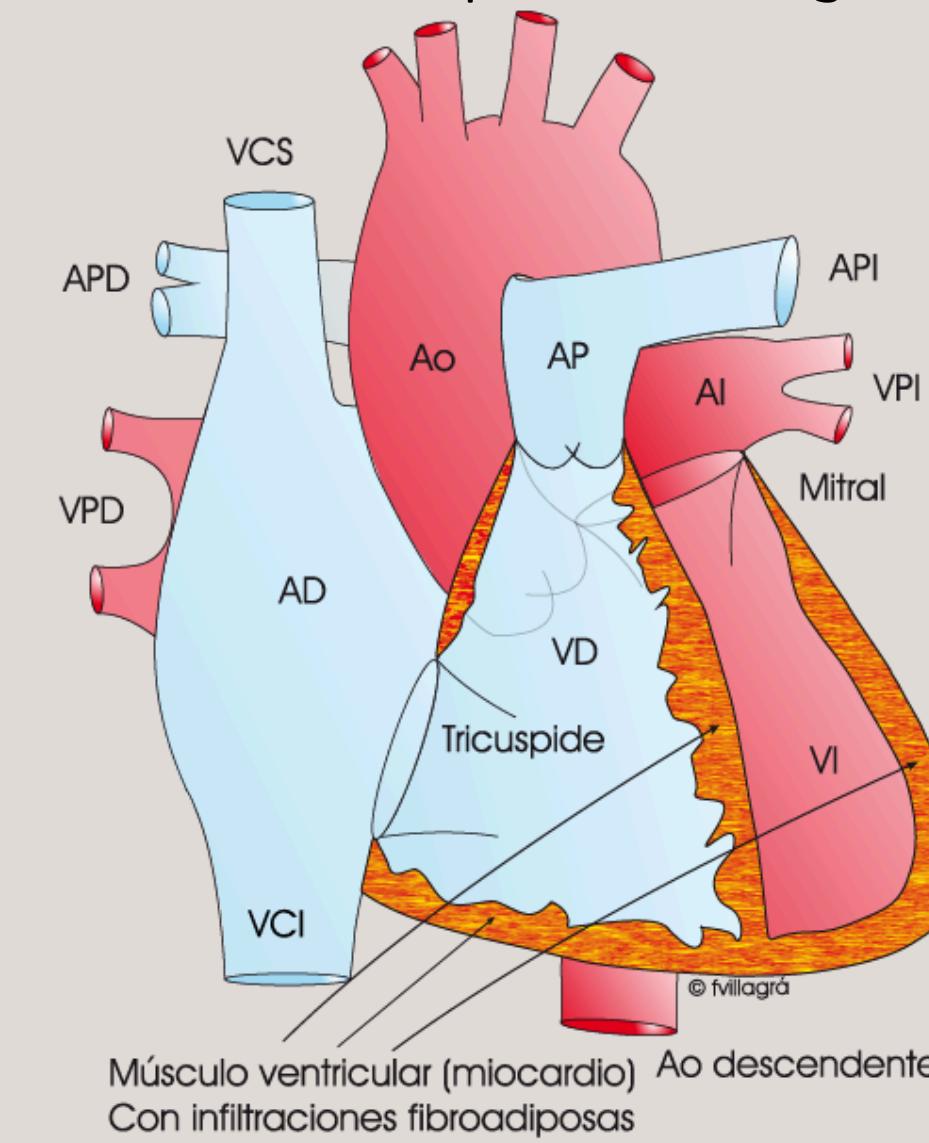


Figura 3: Corazón normal y corazón afectado por MCAVI
Fuente: Asociación Española de Cardiopatías Congénitas

02

OBJETIVOS



OBJETIVO PRINCIPAL



Identificar factores clínicos y genéticos asociados al desarrollo de la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MAVI).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS



Identificar patrones generales de ambas miocardiopatías.



Estimar la fuerza de asociación entre marcadores diagnósticos y el grupo de diagnóstico.



Evaluar el riesgo del diagnóstico mediante análisis de supervivencia para ambos tipos de miocardiopatía frente al grupo control.

03

METODOLOGÍA



TÉCNICAS ESTADÍSTICAS



**Análisis
descriptivo
comparativo**



**Análisis de
asociación
mediante tablas
 2×2
estratificadas**

VARIABLES CATEGÓRICAS

- Frecuencias
- Porcentaje

VARIABLES CONTINUAS

- Mediana
- Rango intercuartílico
- Desviación típica

TEST DE WOOLF

$$\begin{cases} H_0 : OR_1 = OR_2 = \dots = OR_r = \theta \\ H_1 : \text{al menos una } OR_h \text{ difiere} \end{cases}$$

TEST DE MANTEL-HAENSZEL

$$\begin{cases} H_0 : OR_{MH} = 1 \\ H_1 : OR_{MH} \neq 1 \end{cases}$$

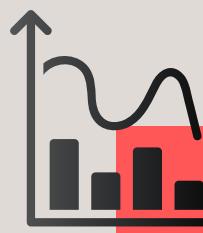
TEST DE FISHER

$$\begin{cases} H_0 : \text{Las dos variables son independientes} \\ H_1 : \text{Las variables no son independientes} \end{cases}$$

TÉCNICAS ESTADÍSTICAS



**Análisis de supervivencia:
Modelo de Cox**



**Análisis complementario:
modelos generales**

EXPRESIÓN DEL MODELO

$$h(t; x) = h_0(t) e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p}$$

CONTRASTE DE VALIDEZ

$$\begin{cases} H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p \\ H_1 : \beta_i \neq \beta_j \end{cases}$$

- Test de Wald
- Test de Score
- Test de máxima verosimilitud

RESIDUOS

- Cox-Snell
- Schoenfeld
- Martingala
- Deviance
- Score
- Dfbeta

MODELO LOG-LINEAL

$$\log(m_{ijk}) = \mu + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C + \lambda_{ij}^{AB} + \lambda_{ik}^{AC} + \lambda_{jk}^{BC} + \lambda_{ijk}^{ABC}$$

MODELO LOGIT

$$\ln \left(\frac{P(Y)}{1 - P(Y)} \right) = \alpha + \beta X$$

04

RESULTADOS



ANÁLISIS DESCRIPTIVO

PRESENTACIÓN

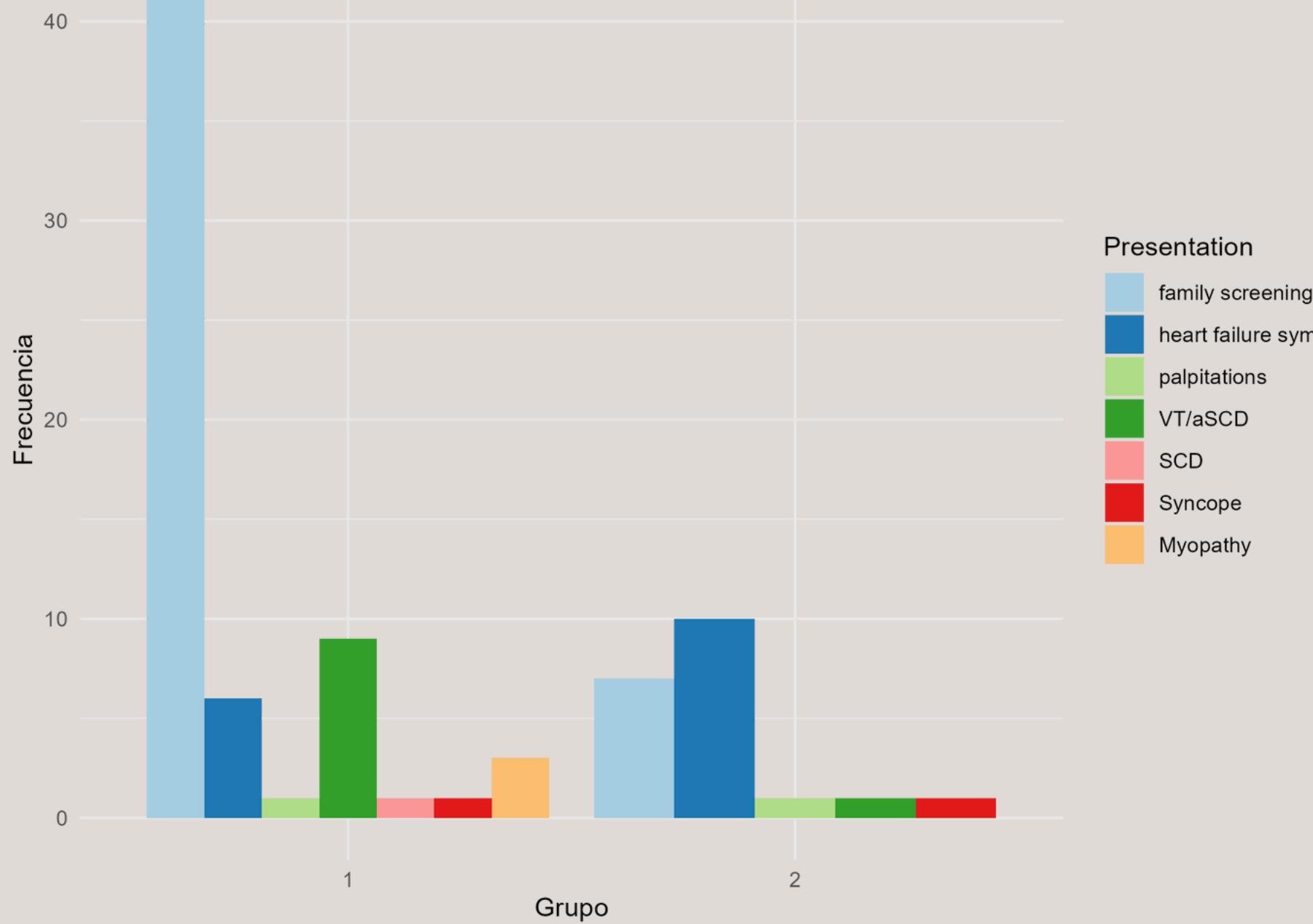


Figura 4: Distribución de la presentación por enfermedad
Fuente: Elaboración propia

GENES

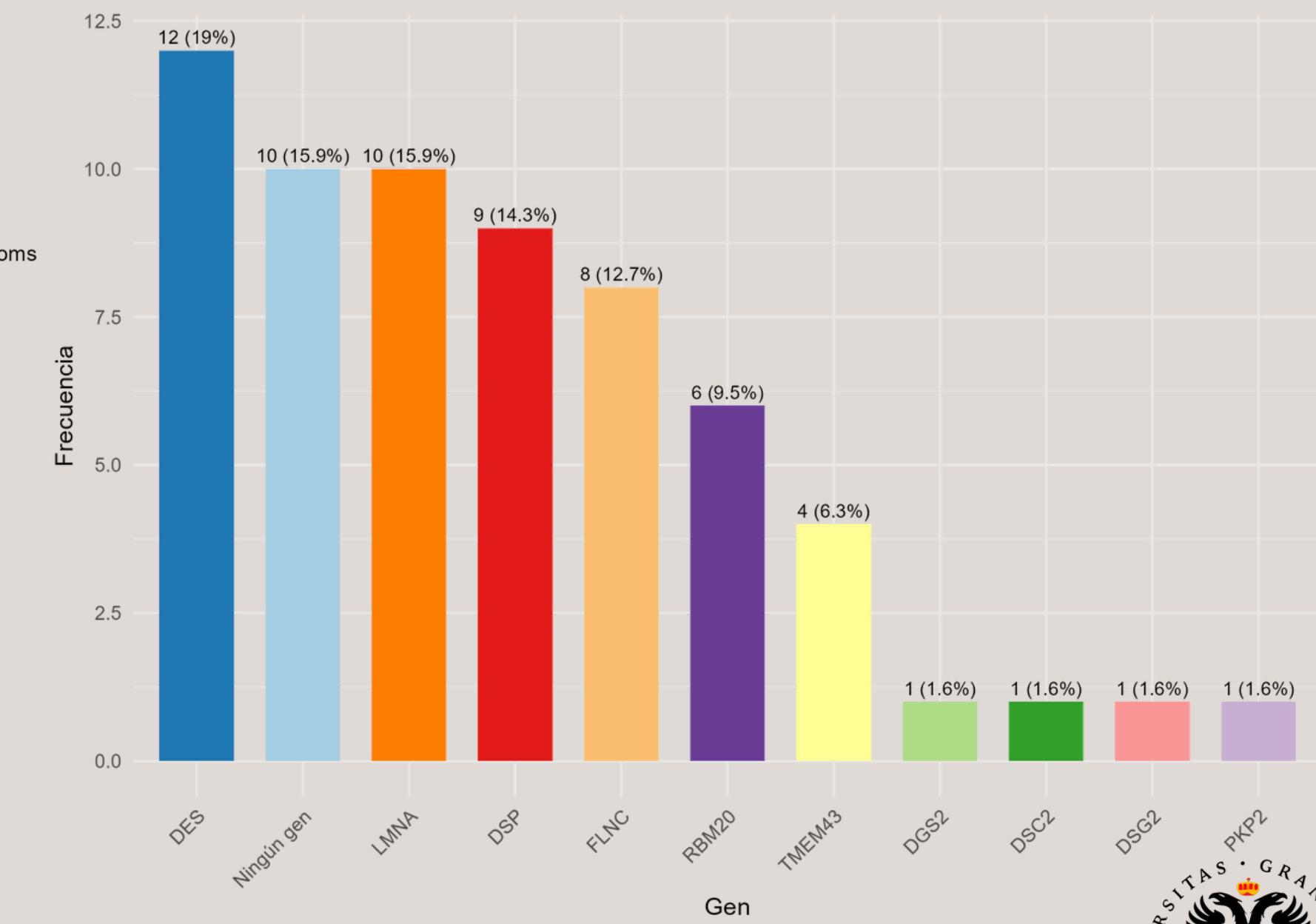


Figura 5: Distribución de los genes para MCAVI
Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

DIABETES

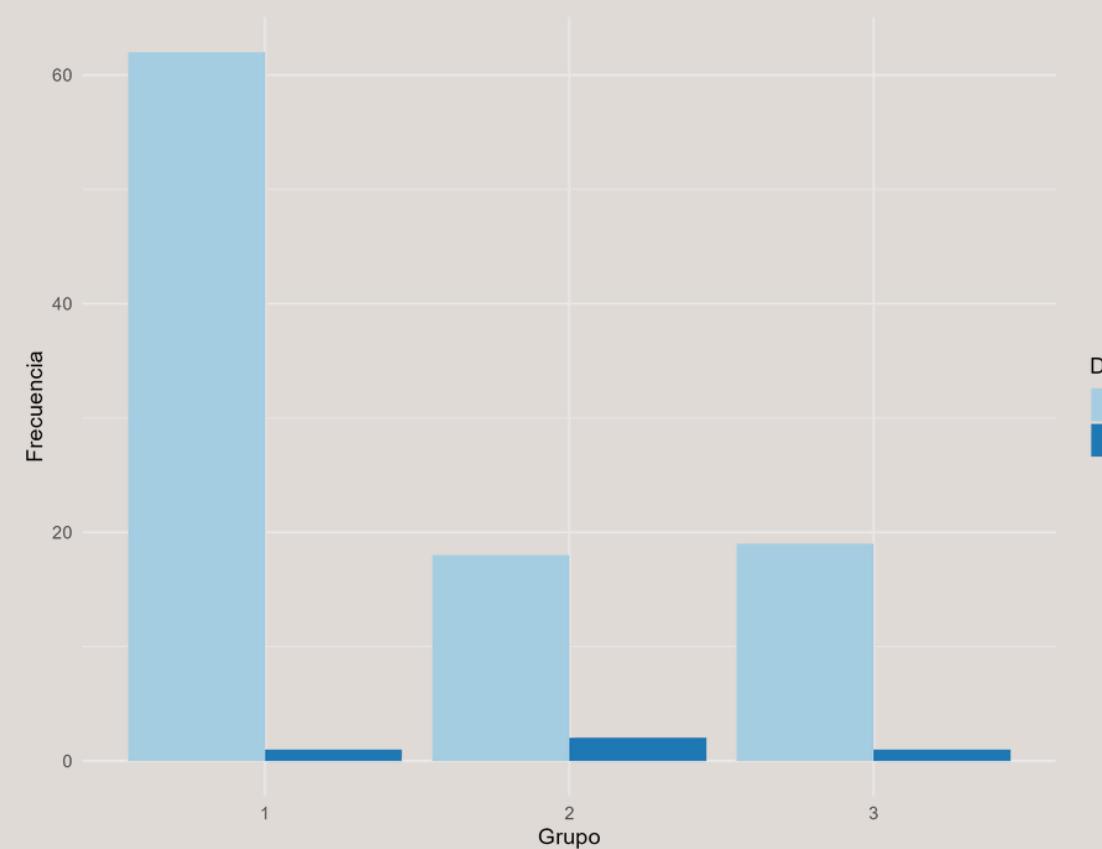


Figura 6: Distribución de diabetes por grupo
Fuente: Elaboración propia

FIBROSIS

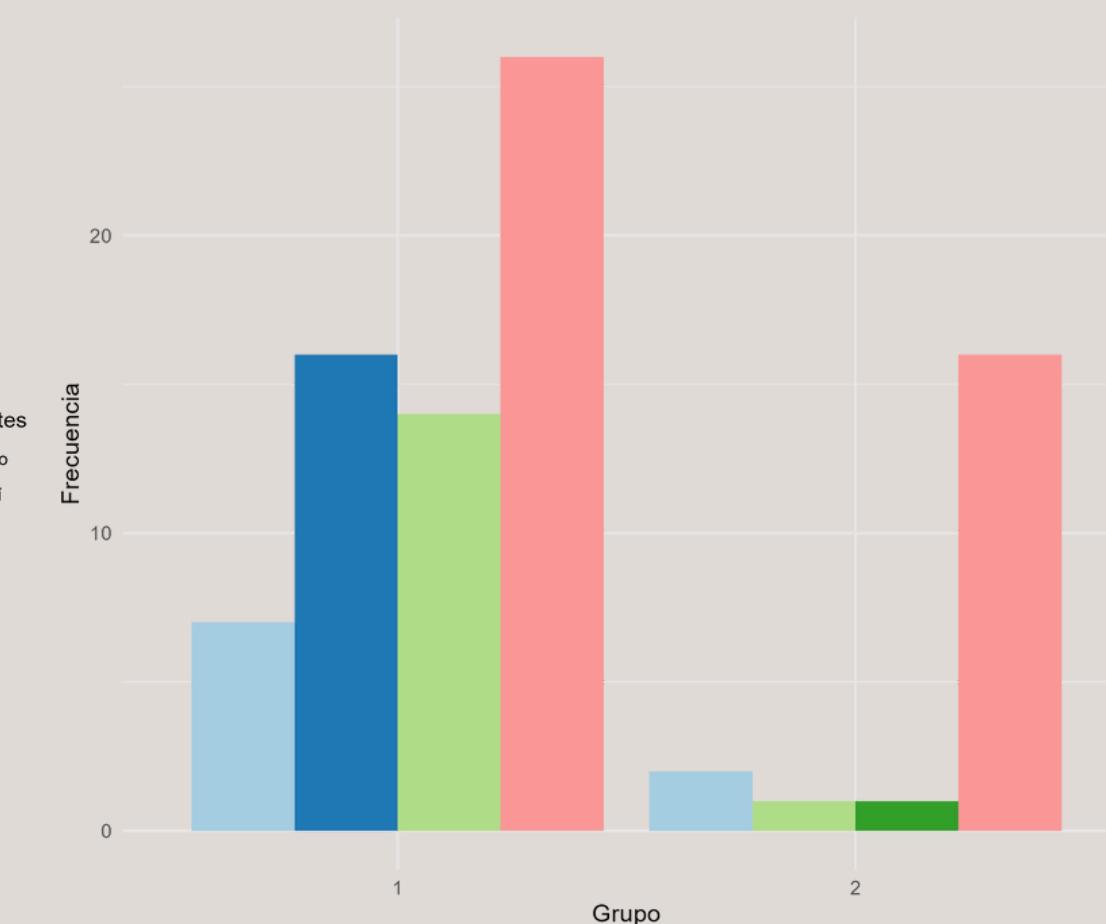


Figura 7: Distribución de fibrosis por grupo
Fuente: Elaboración propia

PVC (n)

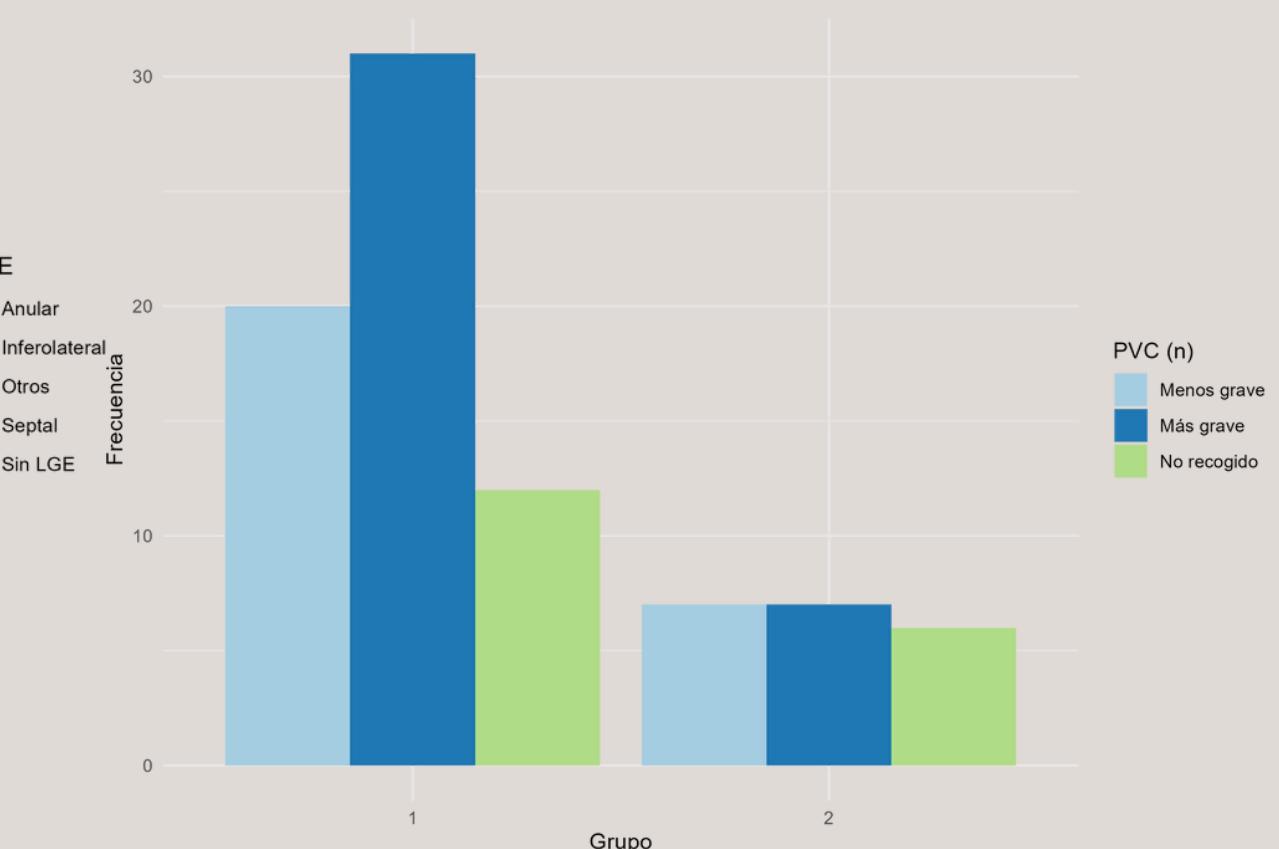


Figura 8: Distribución de taquicardias ventriculares
Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS DE TABLAS 2X2

Tratamiento

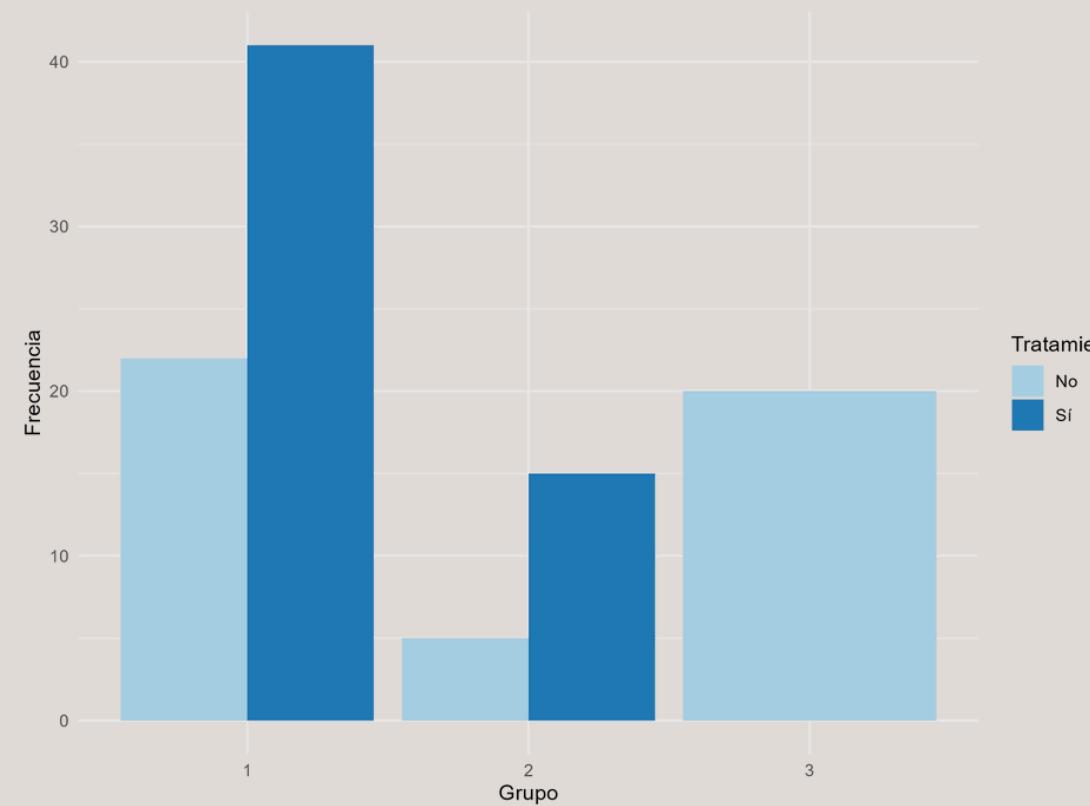


Figura 9: Distribución del tratamiento
Fuente: Elaboración propia

Family History of MSC

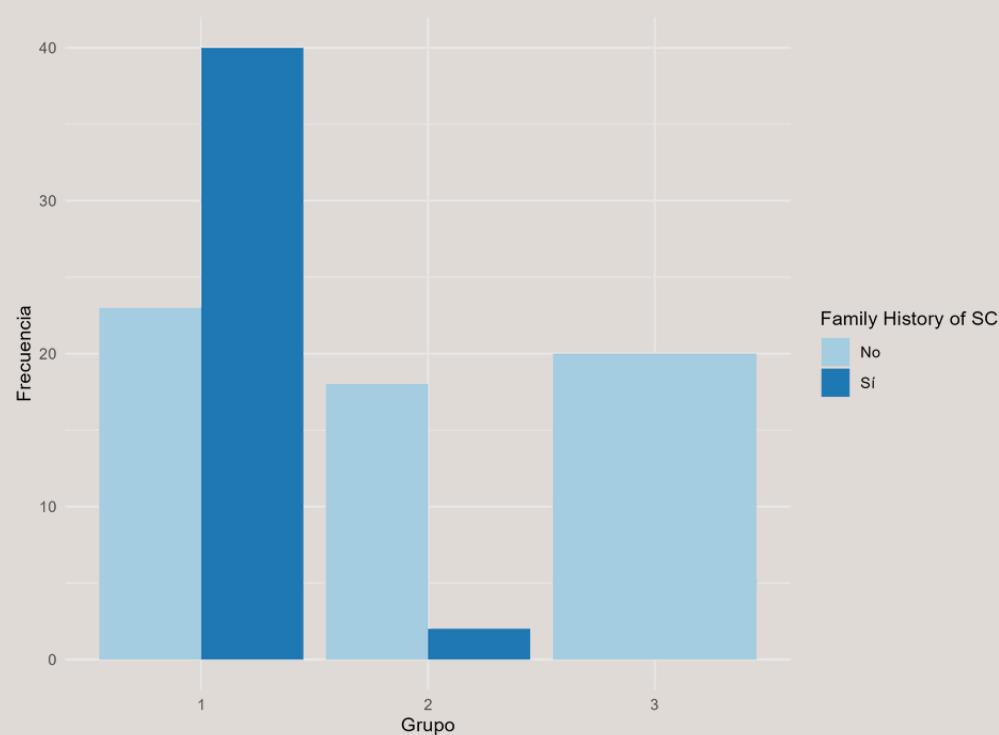


Figura 10: Distribución del historial familiar de MSC
Fuente: Elaboración propia

EV-BRD

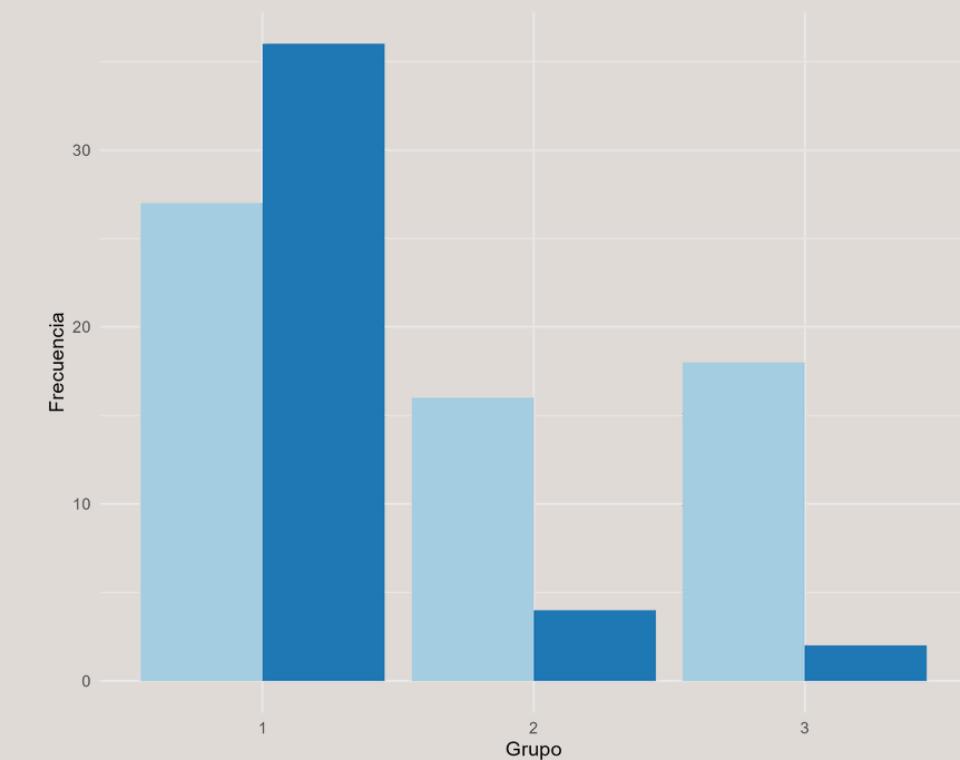


Figura 11: Distribución de la presencia de EV-BRD
Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS DE TABLAS 2X2

Comparación	Estratificación	OR Marginal	OR Parcial	Test	
Tratamiento ↔ Grupo diagnóstico	Edad	20.74	[16-29] 0.86 [30-44] > 25 [45-59] > 25 [60-76] > 25	Test de Fisher	p < 0.001
EV-BRD ↔ Grupo diagnóstico	Edad	6.97	[16-29] 1.33 [30-44] 8.66 [45-59] 21.66 [60-76] 3.5	Test de Woolf Test de Mantel-Haenszel	p = 0.4765 p < 0.001
EV-BRD ↔ Family History of MSC	Grupo diagnóstico	2.26	No MAVI 6.6 MAVI 0.59	Test de Fisher Test de Fisher a una cola (derecha)	p = 0.066 p = 0.0373

Tabla 1: Resultado del análisis de tablas 2x2



ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Modelo inicial:

$$h(t|HBP, FH) = h_0(t) \times e^{1.5038HBP + 0.9421FH + 0.5371T}$$

Residuos

Cox-Snell

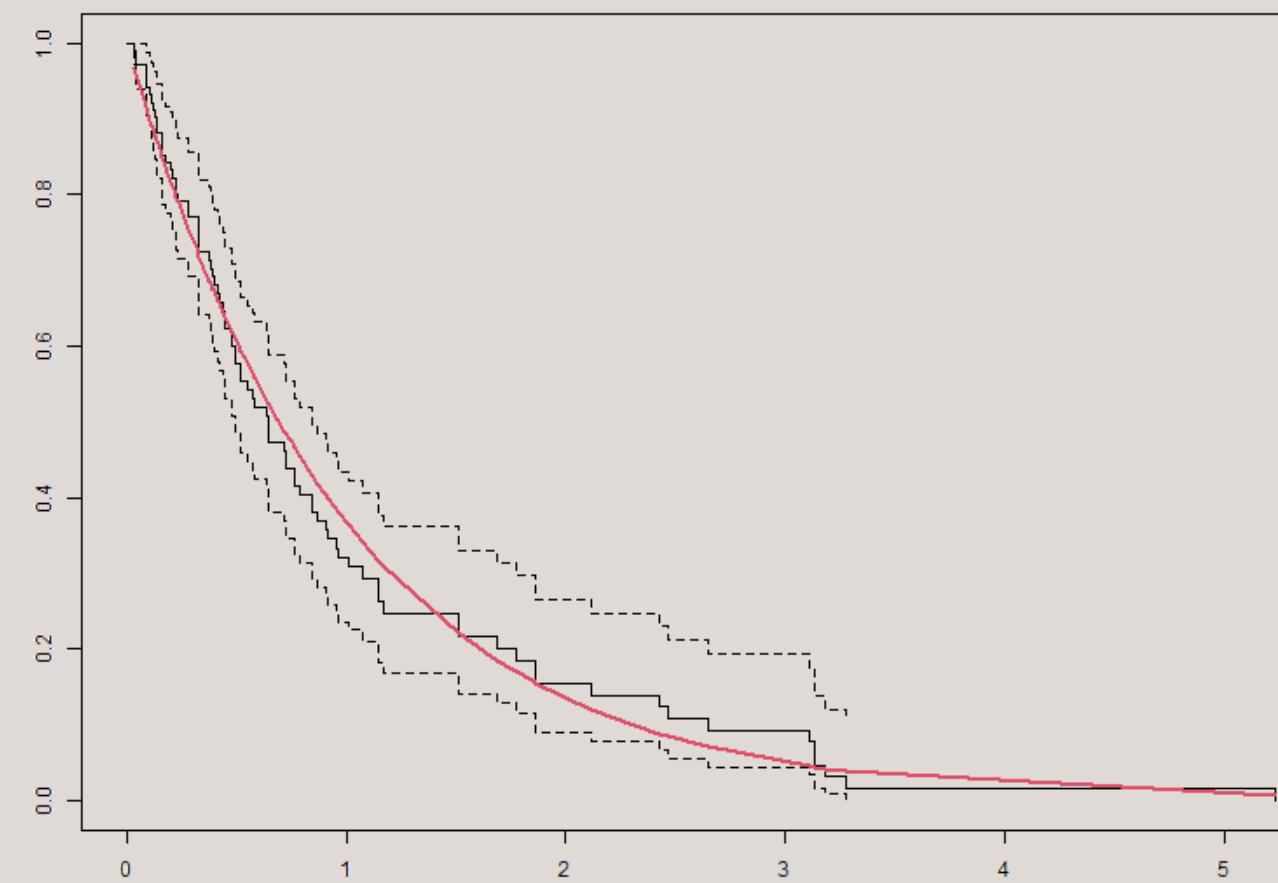


Figura 12: Residuos Cox-Snell
Fuente: Elaboración propia

Schoenfeld

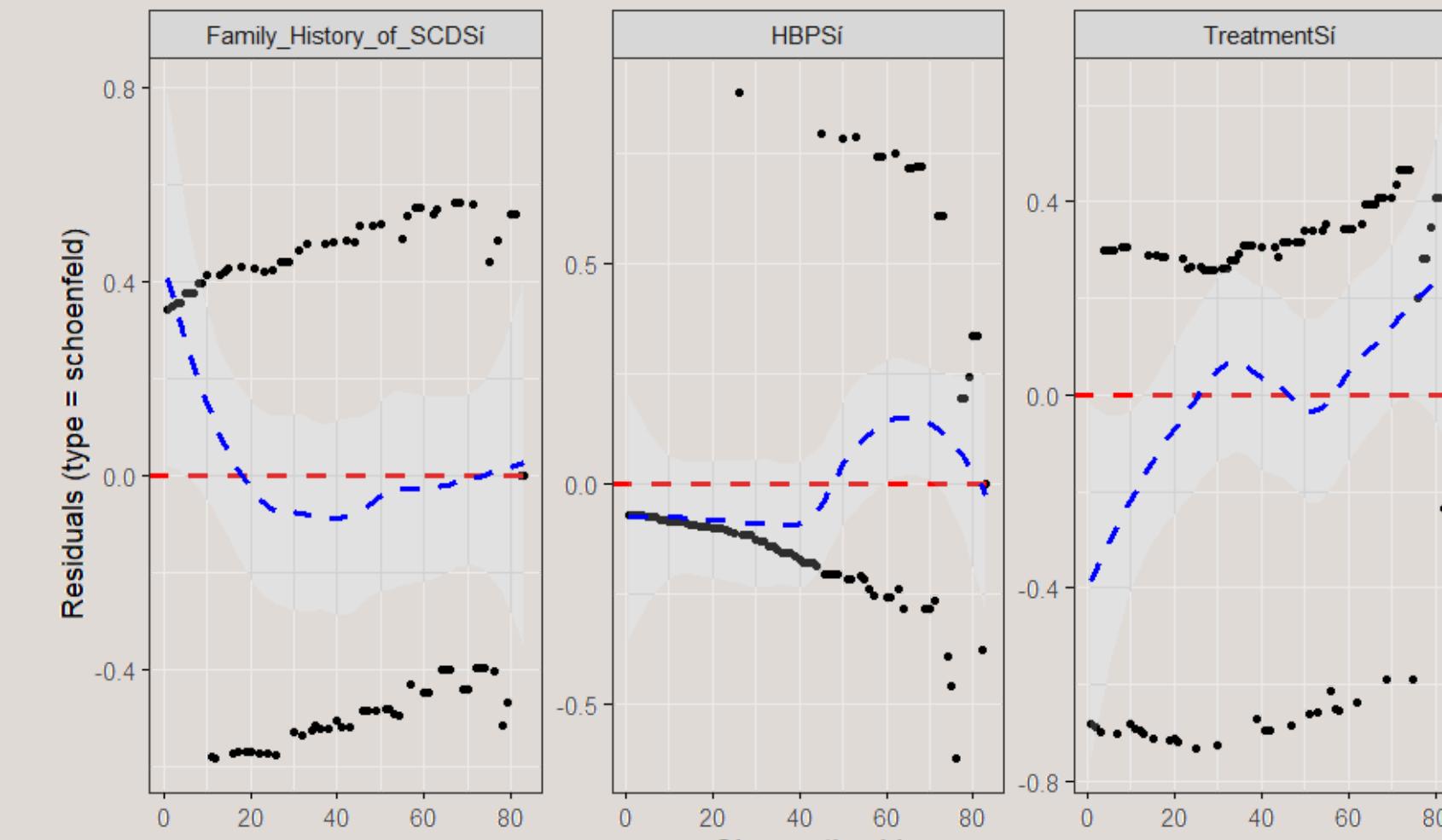


Figura 13: Residuos de Schoenfeld
Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Curva de supervivencia por grupo de tratamiento

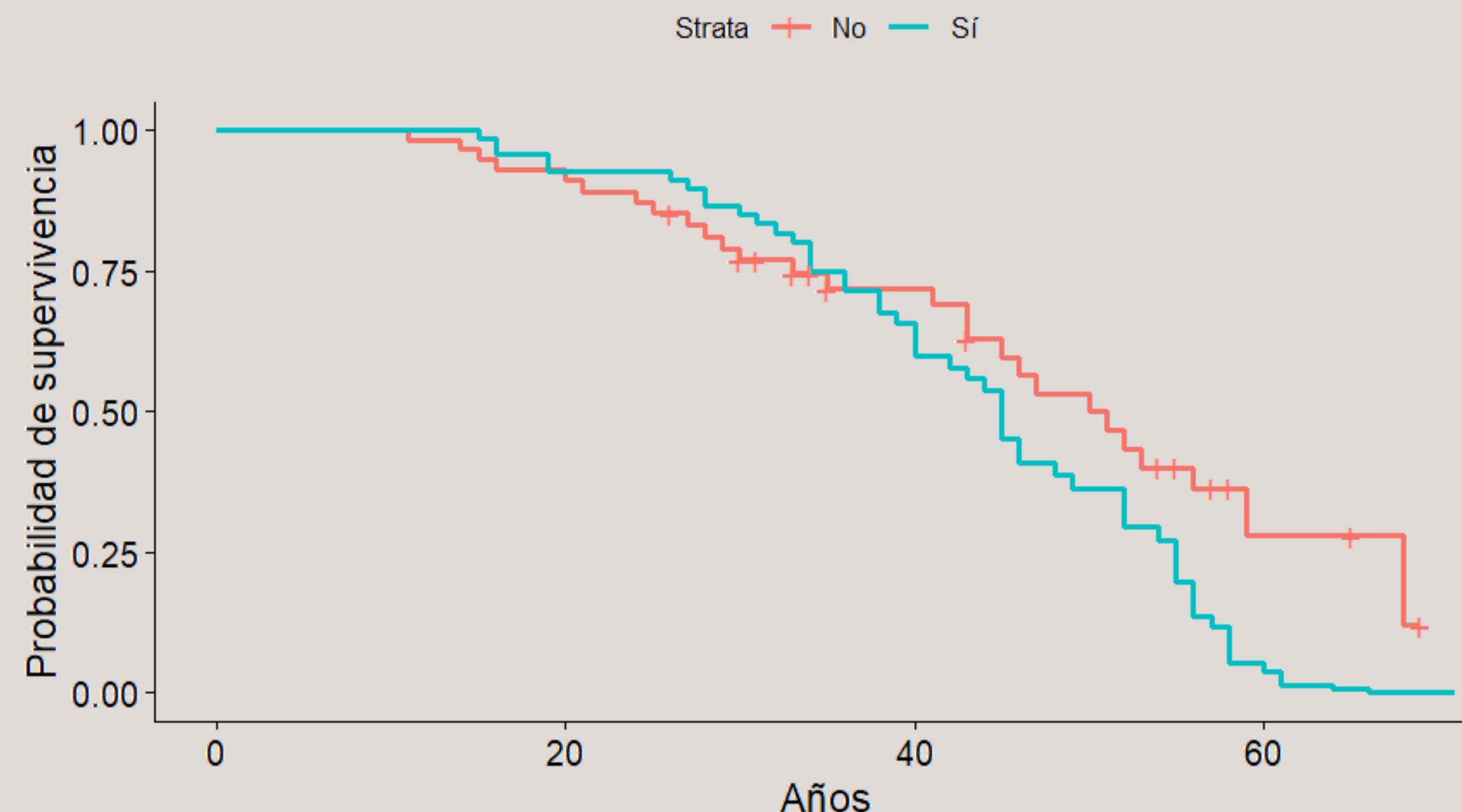


Figura 14: Curva de supervivencia por grupo de tratamiento
Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Modelo estratificado:

$$h_1(t; HBP, FH) = h_{01}(t) \times e^{(-1.68 \cdot HBP + 0.89 \cdot FH)} \quad T = 0$$

$$h_2(t; HBP, FH) = h_{02}(t) \times e^{(-1.68 \cdot HBP + 0.89 \cdot FH)} \quad T = 1$$

Test de máxima verosimilitud

$$\chi^2_{LR} = 2 \log \mathcal{L}(\hat{\beta}) - 2 \log \mathcal{L}(0) \sim \chi^2(p) \longrightarrow \mathbb{P}(\chi^2_3 > \chi^2_{LR, \text{obs}}) \approx 0$$

Residuos

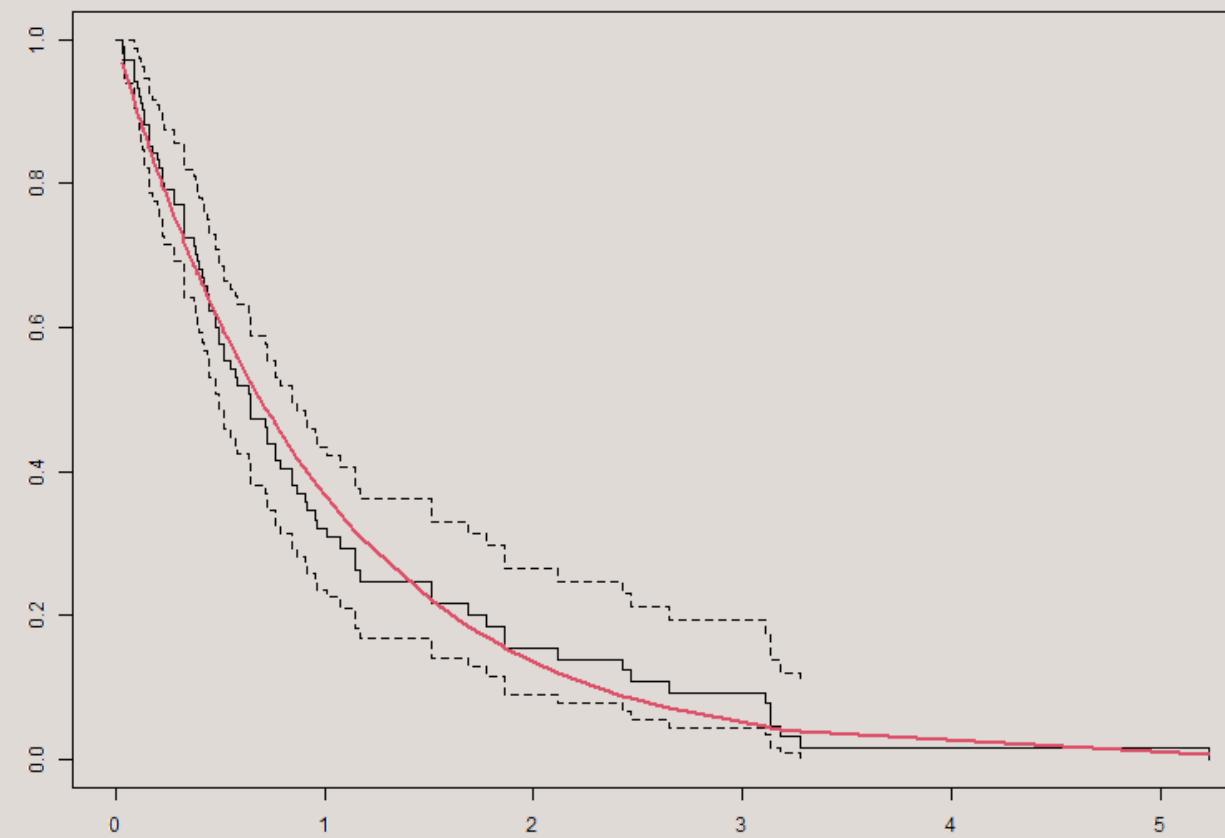


Figura 15: Residuos Cox-Snell para el modelo estratificado
Fuente: Elaboración propia

Cox-Snell

Schoenfeld

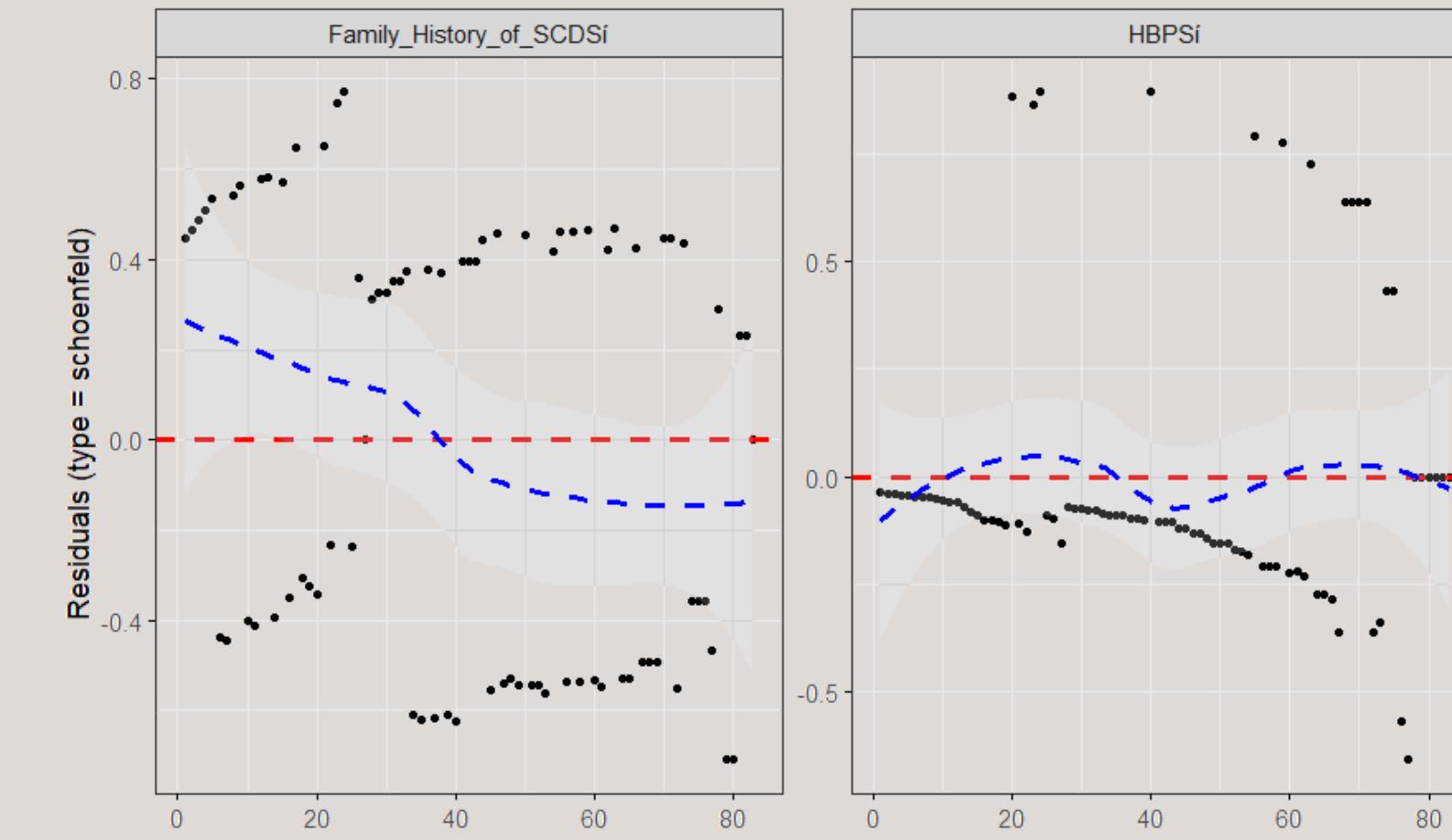


Figura 16: Residuos de Schoenfeld para el modelo estratificado
Fuente: Elaboración propia

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Evolución de los cocientes de riesgos $h_2(t)/h_1(t)$

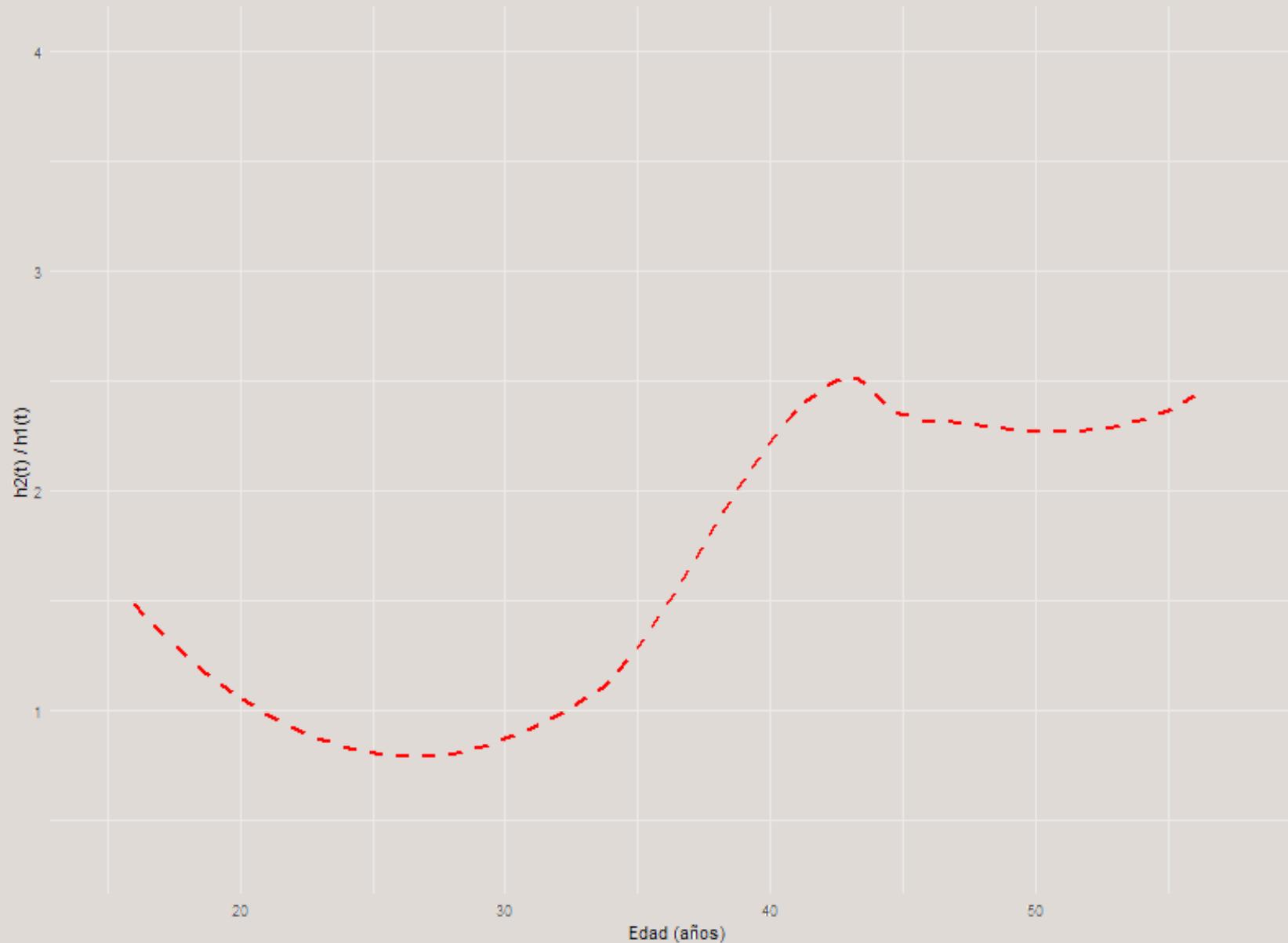


Figura 17: Evolución de los cocientes de riesgos
Fuente: Elaboración propia

Hazard Ratio

- Hipertensión

$$HR_{HBP} = \frac{h_S(t; x)}{h_{No}(t; x)} = e^{-1.6830} = 0.1858$$

- Family History of MSC

$$HR_{FH-SCD} = \frac{h_S(t; x)}{h_{No}(t; x)} = e^{0.8934} = 2.4433$$

05

DISCUSIÓN,
CONCLUSIONES
Y ESTUDIOS
FUTUROS



DISCUSIÓN

- Los pacientes con MAVI mostraron una **edad** media más baja y mayor variabilidad que los de MCD, lo que concuerda con la literatura, que sitúa el debut clínico de la MAVI en edades tempranas, especialmente en portadores de mutaciones en **DSP, DES y LMNA** (Clínica Mayo, 2024).
- La **hipertensión arterial (HBP)** se asoció con un mejor pronóstico, resultado coherente con estudios previos que la vinculan a mayor estabilidad clínica en pacientes con disfunción ventricular avanzada (Balije et al., 2019).
- El **efecto del tratamiento** varió según la edad: fue más eficaz antes de los 33 años, disminuyó entre los 33 y 45, y se estabilizó después. Este patrón no está descrito en la literatura y podría representar una aportación novedosa, que requiere validación en estudios con mayor tamaño muestral (Böhm et al., 2017).
- Se refuerza la **importancia del cribado familiar**, especialmente en jóvenes asintomáticos con antecedentes familiares o mutaciones conocidas. Este hallazgo está en línea con las recomendaciones de estudios recientes (El Independiente de Granada (septiembre de 2022), que destacan el papel del cribado genético y clínico en la detección precoz de miocardiopatías arritmogénicas.



CONCLUSIONES

- **Perfil típico del paciente con MAVI:** más joven, mayor heterogeneidad y predominio femenino.
- La **hipertensión arterial** se comportó como posible factor protector, apoyado por varios modelos.
- Genéticamente, destacan **DES, LMNA y DSP**, consistentes con formas familiares.
- El patrón **EV-BRD se asoció fuertemente con MAVI**, especialmente en adultos, y mostró una relación compleja con la historia familiar de muerte súbita.

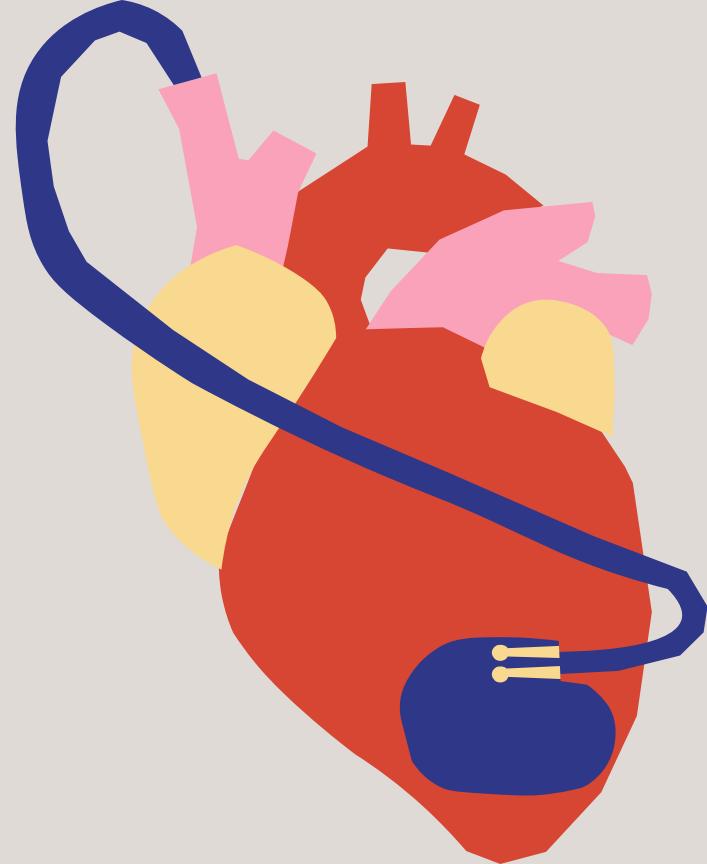
ESTUDIOS FUTUROS

- Evaluar herramientas de cribado familiar automatizado, incorporando variables clínicas y genéticas, con el objetivo de desarrollar algoritmos predictivos para detección precoz.
- Ampliar el tamaño muestral para aumentar la potencia estadística y validar los resultados obtenidos, especialmente las interacciones complejas.



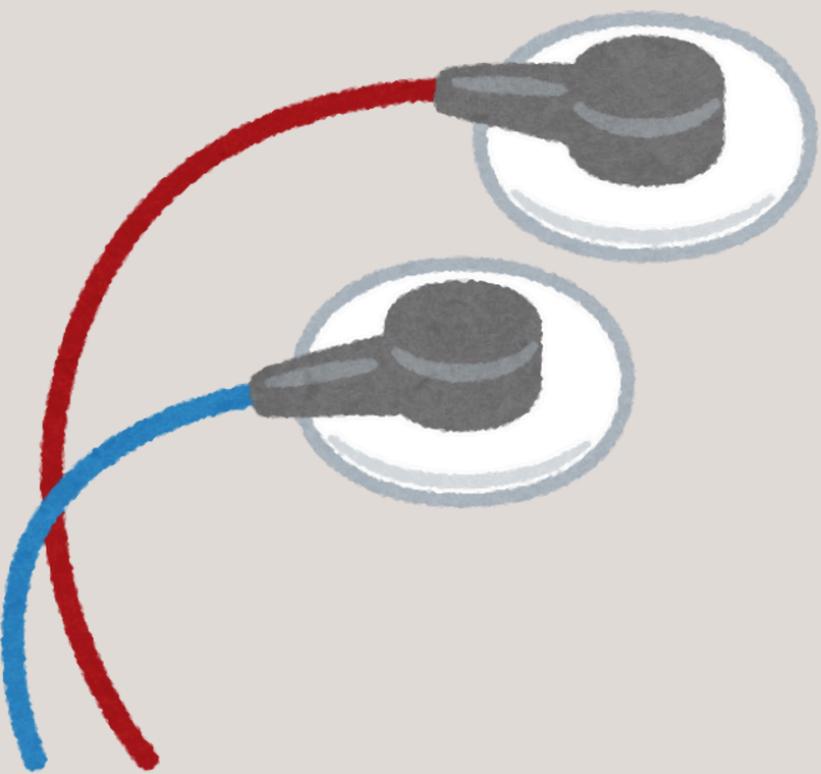
REFERENCIAS

- Asociación Española de Cardiopatías Congénitas. (s.f.). *Displasia arritmogénica del ventrículo derecho*.
- Balije, S., Kumar, A., Bhawani, G., Murthy, K. S., & Kumari, N. (2016). Effect of hypertension at presentation on prognosis in patients with dilated cardiomyopathy presenting with normal renal angiogram. *Indian Journal of Medical Research*, 144(2), 281-287.
- Böhm, M., Young, R., Jhund, P. S., Solomon, S. D., Gong, J., Lefkowitz, M. P., ... McMurray, J. J. (2017). Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*, 38(15), 1132-1143.
- El Independiente de Granada. (2023). *El Hospital Virgen de las Nieves atiende más de un millar de consultas a familias con riesgo de cardiopatías*.
- Ideal. (2018). *Una familia y seis desfibriladores*.
- Mayo Clinic Staff. (2024). *Cardiomyopathy - Symptoms and causes*. Mayo Clinic.
- Mayo Clinic Staff. (2024). *Dilated cardiomyopathy - Symptoms and causes*. Mayo Clinic.



Gracias por su atención

Correo: pcarlamart@gmail.com





FACULTAD
DE CIENCIAS

ANÁLISIS BIOESTADÍSTICO DE DATOS SOBRE MIOCARDIOPATÍAS

CASOS DE MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Grado en Estadística

Carla Martín Pérez

Directores:

Juan Manuel Melchor Rodríguez

Miguel Ángel Montero Alonso

Junio de 2025

