

Grado en Estadística Trabajo de Fin de Grado

Análisis Bioestadístico de datos

Carla Martín Pérez



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Departamento de Estadística e Investigación Operativa
Universidad de Granada

Tutores

Miguel Ángel Montero Alonso
Juan Manuel Melchor Rodríguez

Granada, Junio de 2025

Grado en Estadística

Trabajo de Fin de Grado

Análisis Bioestadístico de datos



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Declaro explícitamente que el trabajo presentado es original, entendido en el sentido de que no he utilizado fuentes sin citarlas debidamente.

Carla Martín Pérez

Autoevaluación

La realización de este trabajo ha supuesto una experiencia enriquecedora tanto a nivel académico como personal. Haber tenido la oportunidad de trabajar con datos clínicos reales de pacientes de la provincia de Granada, facilitados por el equipo de Cardiología del Hospital Virgen de las Nieves, en particular por los doctores D. Juan Jiménez, D. Francisco José Bermúdez, así como por Elena Sola, quien actualmente está desarrollando su tesis doctoral y ha tenido la amabilidad de compartir conmigo estos datos, ha sido, sin duda, uno de los aspectos más valiosos del proceso.

Gracias a este trabajo, he podido profundizar en el conocimiento de una enfermedad compleja como la miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo (MCAVI), comprendiendo no solo sus manifestaciones clínicas, sino también la importancia de su análisis desde una perspectiva estadística. La experiencia me ha permitido tomar conciencia del potencial que tiene la estadística para descubrir asociaciones, cuantificarlas e influir de forma directa en el entendimiento de las enfermedades y contribuir a la medicina, especialmente en campos como la cardiología.

Además, el desarrollo del trabajo me ha motivado especialmente a continuar formándome en el análisis de datos biomédicos, y ha despertado en mí el interés por participar en futuros proyectos de investigación donde pueda aplicar mis conocimientos estadísticos con impacto clínico y social. Me ha permitido ver la utilidad práctica de las herramientas aprendidas durante el Grado.

Agradezco el apoyo de mis tutores Juan Manuel y Miguel Ángel, de las profesoras Ana Aguilera y María Luz Gámiz, de mi compañero Francisco Luis, y de mi familia y amigos en la realización de este trabajo. Me siento satisfecha con el camino recorrido y orgullosa del crecimiento personal y académico que ha supuesto este proyecto.

Resumen

La miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo (MCAVI) es una enfermedad rara y hereditaria, caracterizada por una degeneración progresiva del miocardio y una elevada propensión a arritmias ventriculares. Su diagnóstico temprano es esencial para prevenir eventos arrítmicos graves o muerte súbita, pero se enfrenta a múltiples desafíos clínicos y diagnósticos. En este contexto, se tiene como objetivo principal analizar los factores clínicos, electrocardiográficos y genéticos asociados a la aparición de MCAVI, y compararlos con los observados en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) y sujetos sin enfermedad, con el fin de identificar perfiles de riesgo.

Para alcanzar este objetivo, se ha trabajado con una base de datos clínica que incluye pacientes diagnosticados con MCAVI y MCD, así como individuos sanos, entre los meses de febrero y junio de 2023. Se han aplicado metodologías estadísticas siguiendo un enfoque progresivo y multidimensional: análisis descriptivo comparativo por grupos diagnóstico, examen de asociaciones mediante tablas 2×2 , estimación del tiempo hasta la aparición de la enfermedad a través de un modelo de Cox estratificado, y análisis complementario empleando enfoques log-lineales y logit. Esta estrategia ha permitido obtener resultados desde diferentes enfoques.

En primer lugar, el análisis descriptivo ha revelado que los pacientes con MCAVI presentan un perfil diferencial en comparación con MCD.

Posteriormente, mediante el análisis de tablas 2×2 se ha evaluado la asociación entre variables clínicas relevantes. Se han observado asociaciones que han podido concluir diferencias entre las categorías de una misma variable, reforzando la complejidad del diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

El modelo de Cox, centrado en el análisis de supervivencia desde el origen hasta el diag-

nóstico, ha permitido evaluar el efecto conjunto de factores explicativos sobre el riesgo de aparición de alguna de las MCA. Además, han sido analizados los diagnósticos de residuos (Cox-Snell, Schoenfeld, Martingala, Deviance, Score y DFBETA), para confirmar la adecuación de los supuestos de proporcionalidad de riesgo y la validez del enfoque adoptado.

Por último se han desarrollado modelos generales de datos categóricos como complemento al análisis de supervivencia. Permitiendo explorar las dependencia entre variables sin fijar una respuesta, y estimando probabilidades de diagnóstico condicionado a factores explicativos.

En conjunto, este trabajo aporta una visión estadística sólida y clínicamente relevante sobre los factores asociados a MCAVI. La integración de modelos de supervivencia con técnicas clásicas de análisis categórico ha permitido caracterizar con mayor precisión el perfil del paciente en riesgo. Este enfoque no solo contribuye al conocimiento de una entidad compleja como MCAVI, sino que también sienta las bases para futuras estrategias de detección precoz, estratificación del riesgo y personalización del tratamiento en enfermedades arritmogénicas hereditarias.

Summary

Arrhythmogenic cardiomyopathy with left ventricular involvement (ACM-LV) is a rare and hereditary disease, characterized by progressive myocardial degeneration and a high propensity for ventricular arrhythmias. Early diagnosis is essential to prevent severe arrhythmic events or sudden cardiac death, yet it faces multiple clinical and diagnostic challenges. In this context, the main objective of this study is to analyze the clinical, electrocardiographic, and genetic factors associated with the development of ACM-LV and compare them with those observed in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and healthy individuals, in order to identify high-risk profiles.

To achieve this goal, a clinical database was used, including patients diagnosed with ACM-LV and DCM, as well as healthy controls. Statistical methodologies were applied following a progressive and multidimensional approach: a comparative descriptive analysis by diagnostic groups, multiple 2×2 contingency table analyses, time-to-event modeling using a stratified Cox model, and complementary analyses with log-linear and logit models. This strategy allowed results to be obtained from different statistical perspectives.

First, the descriptive analysis revealed that patients with ACM-LV display a distinct clinical profile compared to those with DCM.

Subsequently, through the analysis of 2×2 tables, associations between relevant clinical variables were evaluated. These analyses revealed associations that supported differences between categories within the same variable, reinforcing the complexity of diagnosing and understanding the development of this disease.

The Cox model, focused on survival analysis from birth to diagnosis, enabled the evaluation of the joint effect of explanatory factors on the risk of developing any form of cardiomyopathy. Furthermore, residual diagnostics (Cox–Snell, Schoenfeld, Martingale, Deviance,

Score, and DFBETA) were assessed to confirm the validity of the proportional hazards assumption and the appropriateness of the chosen modeling strategy.

Finally, general models for categorical data were developed as a complementary approach to survival analysis. These allowed for the exploration of dependency structures between variables without predefining a response, and for estimating diagnostic probabilities conditioned on explanatory factors.

Overall, this study provides a statistically sound and clinically relevant overview of the factors associated with ACM-LV. The integration of survival models with classical techniques for categorical data analysis enabled a more precise characterization of at-risk patient profiles. This approach not only contributes to the understanding of a complex disease like ACM-LV but also lays the foundation for future strategies in early risk detection, arrhythmic stratification, and personalized treatment in hereditary arrhythmogenic cardiomyopathies.

Índice general

1. Introducción	11
1.1. Contexto clínico	11
1.2. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MCAVI)	12
1.2.1. Definición y origen	12
1.2.2. Síntomas y diagnóstico	14
1.2.3. Genética de la miocardiopatía arritmogénica	18
1.3. Otras enfermedades relacionadas	20
1.3.1. Miocardiopatía dilatada (MCD)	20
2. Metodología	23
2.1. Ámbito de trabajo	23
2.2. Diseño y población de estudio	23
2.3. Criterios de inclusión y exclusión	24
2.4. Técnica de ergometría	24
2.5. Tamaño muestral	24
2.6. Variables del estudio	25
2.7. Limitaciones del estudio	25
2.8. Análisis descriptivo	25
2.9. Análisis de asociación mediante tablas 2×2 estratificadas	26
2.9.1. Fundamento metodológico	26
2.9.2. Sesgo en el colapso: confusión e interacción	27
2.9.3. Test de homogeneidad (test de Woolf)	28
2.9.4. Asociación global: tests de Mantel-Haenszel	29

2.9.5. Test exacto de Fisher para tablas 2×2	29
2.10. Metodología del análisis de supervivencia	31
2.10.1. Modelo de riesgos proporcionales	31
2.11. Fundamentos teóricos de los modelos generales	36
2.11.1. Modelo log-lineal	36
2.11.2. Modelo logit	38
3. Análisis bioestadístico de los datos	41
3.1. Depuración de los datos	41
3.2. Análisis descriptivo	42
3.3. Análisis de asociaciones para tablas 2×2	71
3.3.1. Asociación entre tratamiento y diagnóstico de miocardiopatía	72
3.3.2. Asociación entre EV-BRD y diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica (MCAVI)	74
3.3.3. Asociación entre EV-BRD y historial familiar con casos de muerte súbita	75
3.4. Análisis de supervivencia: modelo de riesgos proporcionales de Cox	78
3.4.1. Aplicación del Modelo de Cox	78
3.5. Análisis complementario con modelos generales	88
3.5.1. Modelo log-lineal	88
3.5.2. Modelo de regresión logística binaria	91
4. Discusión	95
5. Valoración de resultados y conclusiones	97
A. Apéndice 1	101
A.1. Análisis de asociación mediante modelos log-lineales y logit	101
A.1.1. Modelo log-lineal	102
A.1.2. Modelo logit	106
B. Apéndice 2	109
B.1. Bibliotecas de R	109

B.2. Código para el análisis descriptivo	110
B.3. Código para el análisis de tablas 2×2	112
B.4. Código para el análisis de supervivencia: Modelo de Cox	117
B.5. Código para modelos log-lineales y logit	121

Capítulo 1

Introducción

1.1. Contexto clínico

Las miocardiopatías constituyen un conjunto de enfermedades que afectan de forma primaria al miocardio y cuya causa no se encuentra en cardiopatías congénitas, enfermedades valvulares adquiridas, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica ni patologías del pericardio.

En los últimos años, el conocimiento sobre la base genética de las miocardiopatías ha experimentado un notable avance, al igual que las técnicas de caracterización fenotípica no invasiva. No obstante, cabe destacar que el entendimiento y la definición de algunas entidades, como la miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo, son muy recientes y, por tanto, aún existe escasa investigación al respecto. En este contexto, la *American Heart Association (AHA)* y el *American College of Cardiology (ACC)* proponen una clasificación centrada en la etiología genética, mientras que la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) prioriza el fenotipo morfológico como base del manejo clínico, considerando la información genética como complementaria. Además, la ESC excluye las canalopatías del grupo de miocardiopatías por no presentar alteraciones estructurales visibles. La creciente complejidad genética ha impulsado la necesidad de una nomenclatura más clara y actualizada **Vukasovic (2015) [1]**.

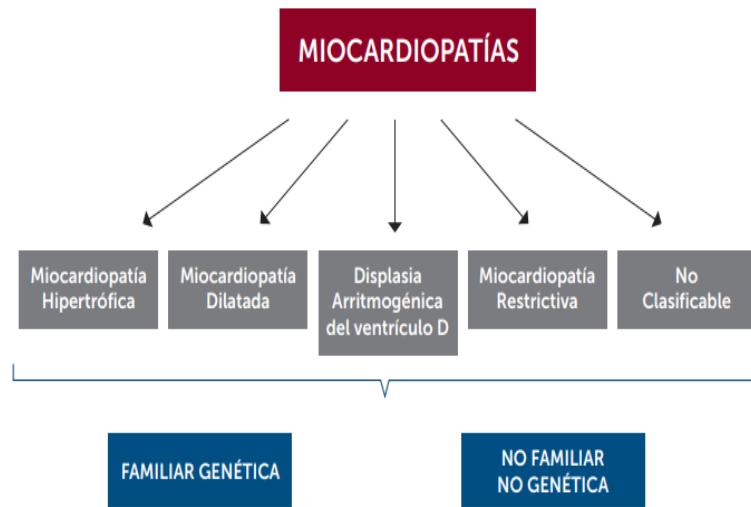


Figura 1.1: Clasificación de las miocardiopatías. Fuente: [1]

1.2. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MCAVI)

1.2.1. Definición y origen

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) es una enfermedad del músculo cardíaco con origen genético caracterizada morfológicamente por el reemplazo progresivo de las células musculares normales del corazón, llamadas cardiomiositos, por tejido adiposo o fibroadiposo. Se trata de una patología genética, con herencia típicamente autosómica dominante, es decir, se transmite un rasgo o condición genética de padres a hijos a través de un gen ubicado en un cromosoma no sexual, encontrándose hasta en el 50 % de los casos historia familiar. La prevalencia de esta enfermedad es difícil de estimar debido a las dificultades que comporta su diagnóstico. No obstante, dicha prevalencia se ha cifrado en 1 de cada 5000 personas, aunque existen regiones endémicas como Italia, con una prevalencia mayor: 1 de cada 2000 personas. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a adolescentes y adultos jóvenes, siendo una de las principales causas de muerte súbita **Ramos Jiménez (2017)**[2].

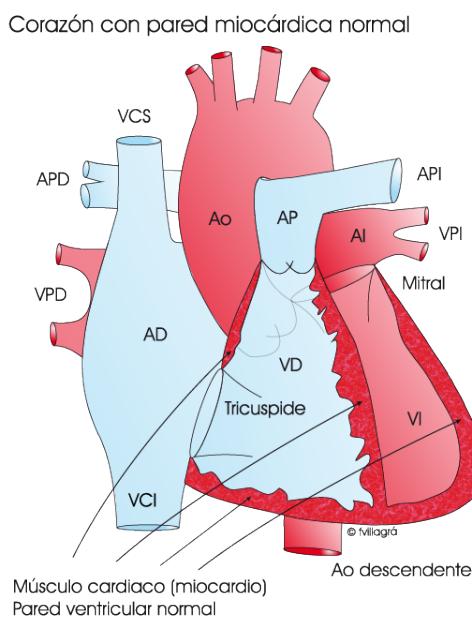


Figura 1.2: Miocardio sano *Fuente:* [5]

Corazón con displasia arritmogénica

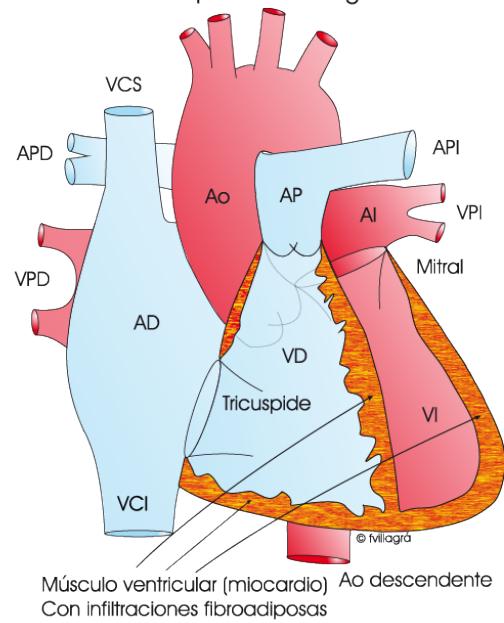


Figura 1.3: Miocardio afectado por MCA
Fuente: [5]

Aunque su estudio clínico y patológico ha evolucionado notablemente en las últimas décadas, sus primeras descripciones se remontan a varios siglos atrás.

La primera mención documentada se le atribuye a Giovanni Maria Lancisi, médico italiano, quien en su obra “*De Motu Cordis et Aneurysmatibus*” en 1736, identificó la naturaleza hereditaria de la enfermedad en una familia que presentaba afectación a lo largo de cuatro generaciones, caracterizada por palpitaciones, falla cardíaca, dilatación aneurismática del ventrículo derecho (VD) y muerte súbita (MSC) **Spina (2022)** [3].

Posteriormente, en 1819, René Laennec, médico francés e inventor del estetoscopio, observó la relación entre la presencia de tejido graso en el ventrículo derecho y la muerte súbita, describiendo una pared ventricular extremadamente delgada.

Ya en el siglo XX, concretamente en 1952, el doctor Uhl documentó un caso letal de una lactante con ausencia casi total de miocardio en el ventrículo derecho, dando nombre a la llamada “anomalía de UHL”, actualmente entendida como una manifestación extrema de la MCA, ya que la diferencia con esta es que, en lugar de un reemplazamiento del miocardio por grasa o fibrosis, se obtiene una pérdida casi total del músculo.

El desarrollo moderno del conocimiento sobre la enfermedad se consolidó en los años 60

en la Universidad de Padua, donde se describieron alteraciones funcionales del ventrículo derecho. Más adelante, en los años 80, Frank Marcus y Guy Fontaine definieron clínicamente la enfermedad con el término displasia arritmogénica del ventrículo derecho (ARVD), al estudiar a 24 pacientes adultos que presentaban arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda y sustitución fibroadiposa del miocardio. Además, descubrieron la existencia de una zona de predilección para el reemplazo del tejido denominado “triángulo de la displasia”, formada por el tracto de salida del ventrículo derecho, el ápex y el infundíbulo. A finales de esta década, el patólogo Gaetano Thiene evidenció que la ARVD era una causa principal de MSC en jóvenes atletas, particularmente en la región del Véneto (Italia).

Inicialmente la enfermedad fue denominada “displasia”, pero con el avance en el conocimiento clínico, genético e histológico de la enfermedad se ha generado un consenso en torno a la denominación de “miocardiopatía arritmogénica”, ya que esta permite englobar tanto las alteraciones estructurales como las funcionales y eléctricas. Además, se han identificado tres patrones de expresión clínica: el clásico (con afectación predominante del ventrículo derecho), la forma biventricular y la forma con predominio del ventrículo izquierdo.

1.2.2. Síntomas y diagnóstico

En las personas con MCA, se produce una alteración genética en la secuencia de nucleótidos, es decir, hay un error genético en la secuencia de letras que se necesitan para formar las proteínas que unen las células del músculo del corazón. Aunque la mutación está presente desde el nacimiento, las manifestaciones en el tejido cardíaco suelen aparecer durante la adolescencia o jóvenes adultos, siendo rara la aparición de estas en la infancia o preadolescencia.

El diagnóstico de la MCA representa un desafío, ya que las alteraciones estructurales del miocardio pueden ser mínimas. Sin embargo, en la última década, este diagnóstico ha evolucionado comprendiendo que, más allá de las descripciones iniciales de la enfermedad donde existía una afectación exclusiva del ventrículo derecho (VD), se trata de una entidad con una afectación predominante del ventrículo izquierdo (VI) o biventricular. Gracias a esta evolución se pueden identificar tres patrones de afectación miocárdica **Sen-Chowdhry et al. (2008)**[12]:

1. MCA con afectació del VD sin anomalías del VI.
2. Biventricular, variante fenotípica carcaterizada por la afectación de ambos ventrículos
3. Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo izquierdo (MCAVI), variante caracteriza por la afectación predominante del VI sin afectación o con afectación menor del VD

A pesar de los estudios y la evolución de los conocimientos de la enfermedad gracias a descubrimientos de sus bases moleculares y su caracterización por técnicas de imagen cardiovascular no invasiva como la resonancia magnética cardíaca (RMC), el diagnóstico sigue siendo complejo. Esto se debe a que los signos clínicos y los síntomas pueden coincidir con los de otras miocardiopatías genéticas, enfermedades neuromusculares o trastornos no genéticos como la miocardiopatía dilatada adquirida, la miocarditis o la sarcoidosis, por lo que la ergometría es una herramienta muy útil en el diagnóstico de la enfermedad debido al reconocimiento como factor de riesgo al ejercicio físico para la inducibilidad de arritmias ventriculares. La variabilidad clínica de la enfermedad es muy amplia, incluso dentro de una misma familia, debido a su penetrancia incompleta y a su heterogeneidad genética.

Con el objetivo de facilitar el diagnóstico de la enfermedad se han obtenido, gracias a un consenso de expertos, los Criterios diagnósticos de Padua recogidos en Tabla 1.1, basados en un enfoque multiparamétrico que integra alteraciones en la estructura y función del ventrículo, características del tejido miocárdico, cambios en el electrocardiograma relacionados con la despolarización y repolarización, presencia de arritmias ventriculares, y antecedentes familiares o genéticos, agrupados en seis categorías **Corrado et al (2020)**[14].

Categoría	Descripción
Anomalías ventriculares morfofuncionales	<p>Menores: Disfunción sistólica global del VI (FEVI deprimida o reducción de deformación longitudinal global), con o sin dilatación (volumen telediastólico ajustado por sexo, edad y BSA). Hipoquinesia o acinesia regional del VI (pared libre, septo o ambas).</p>
Anomalías estructurales del miocardio	<p>Mayores: Realce tardío de gadolinio subepicárdico o mesocárdico en ≥ 1 segmento (2 vistas ortogonales) de pared libre del VI, septo o ambas (excluyendo unión septal).</p>
Trastornos de la repolarización	<p>Menores: Ondas T negativas en precordiales izquierdas (V4–V6), sin bloqueo de rama izquierda completa.</p>
Trastornos de la despolarización	<p>Menores: Voltajes QRS bajos ($<0,5$ mV) en derivaciones de miembros (sin obesidad, enfisema o derrame pericárdico).</p>
Arritmias ventriculares	<p>Menores: Extrasístoles ventriculares frecuentes ($>500/24$ h) o taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) con morfología BRD (excluyendo “patrón fascicular”).</p>
Historia familiar / genética	<p>Mayores: MCA confirmada en familiar de 1^{er} grado (criterios diagnósticos). MCA confirmada en autopsia o cirugía en familiar de 1^{er} grado. Mutación (probable) patogénica de MCA en el paciente.</p> <p>Menores: Historia de MCA en familiar de 1er grado sin criterios claros. Muerte súbita prematura (<35 a) sospechosa de MCA en familiar de 1^{er} grado. MCA confirmada en familiar de 2º grado.</p>

Tabla 1.1: “Criterios diagnósticos de Padua” para MCAVI

BRI: bloqueo de rama izquierda; **BRD:** bloqueo de rama derecha; **FEVI:** fracción de eyección del VI; **RTG:** realce tardío de gadolinio; **VI:** ventrículo izquierdo.

Aunque actualmente no existe una cura definitiva para la MCA, se dispone de diversas opciones de tratamiento destinadas a reducir el riesgo de aparición de síntomas, mitigar su gravedad y prevenir posibles complicaciones **Fundación Española del Corazón.** (s.f.) [4].

Los síntomas son variados, incluyendo palpitaciones, disnea, síncope y dolor torácico, y en ocasiones la primera manifestación puede ser una muerte súbita cardíaca. En un estudio, Marcus y colaboradores pusieron de manifiesto que los síntomas arrítmicos son los más frecuentes, destacando palpitaciones en un 56 % de los casos, mareos un 27 % y síncope en un 21 %.

En la forma con predominio izquierdo, los pacientes pueden presentar hallazgos similares, aunque el síncope es menos habitual. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar bajos voltajes, retraso en la activación terminal del QRS en derivaciones interiores y laterales (V4-V6), e inversión o aplanamiento de la onda T, todo ello asociado a fibrosis en regiones subepicárdicas del ventrículo izquierdo. En algunos casos se han descrito también trastornos de la conducción auriculoventricular, que pueden confundirse con otras cardiopatías como la miocarditis.

El diagnóstico de la MCA se basa en una combinación de hallazgos clínicos, electrocardiográficos, de imagen, genéticos e histopatológicos. En 2010, se actualizaron los criterios diagnósticos de la Task Force, un conjunto de requisitos clínicos, electrocardiográficos, de imagen, histológicos, genéticos y familiares establecidos por un grupo internacional de expertos para facilitar y estandarizar el diagnóstico de la MCA. En estos criterios se incluyeron nuevas técnicas como la resonancia magnética cardíaca (RMC), el mapeo electroanatómico y el estudio genético.

En general, se reconocen tres fases evolutivas de la enfermedad: **Bermúdez (2018)** [6]

1. Fase subclínica o silente. En esta fase el paciente se encuentra asintomático, el diagnóstico puede realizarse mediante un estudio genético.
2. Fase eléctrica. Aquí aparecen alteraciones en el ECG o en el Holter, como son extrasístoles ventriculares, inversión de la onda T, QRS fragmentado.
3. Fase estructural. En la última fase se observa dilatación y disfunción ventricular, alteraciones visibles por imagen y emporamiento del patrón eléctrico.

En el caso específico de la MCAVI, la RMC puede mostrar retención patológica de gadolinio (RTG), ocurriendo cuando el contraste se acumula en zonas de fibrosis o muerte celular, con patrón subepicárdico en cara inferolateral del ventrículo izquierdo, que en ocasiones se ha confundido con miocarditis. Este patrón se considera característico y refleja fibrosis miocárdica. Además, técnicas como la tomografía computarizada multicorte (TCMD), que permiten obtener imágenes detalladas del cuerpo, especialmente del corazón, en muy poco tiempo y con gran precisión, han revelado patrones ondulantes de la pared ventricular, sugestivos de infiltración grasa y fibrosa.

La biopsia endomiocárdica puede no mostrar hallazgos concluyentes en fases precoces o cuando la afectación es subepicárdica, por lo que su rendimiento diagnóstico es limitado.

En el ámbito genético, se ha identificado una nueva mutación *nonsense* en el gen DSP (desmoplaquina, Q1866X) asociada con MCAVI, produciendo una proteína truncada detectable en muestras de piel de los afectados. Este hallazgo subraya el valor del estudio genético como herramienta clave en el diagnóstico, especialmente en formas no concluyentes por imagen o histología **Navarro-Manchón et al. (2011)** [8].

1.2.3. Genética de la miocardiopatía arritmogénica

Como se ha comentado, la miocardiopatía arritmogénica es una enfermedad predominantemente de base genética, asociada con mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para la cohesión mecánica de las células cardíacas, especialmente aquellas implicadas en el complejo desmosomal. Los desmosomas son estructuras que facilitan la unión entre cardiomiositos, especialmente en un tejido sometido a estrés mecánico constante como el miocardio. La alteración de estas proteínas puede provocar desorganización celular, muerte miocitaria y sustitución por tejido fibroadiposo, que constituye el sustrato anatómico de las arritmias.

Las mutaciones más frecuentemente asociadas con MCA afectan genes desmosomales, como:

- PKP2 (placofilina-2): es el gen más frecuentemente mutado en la MCA. Codifica una proteína desmosomal que participa en la adhesión intercelular entre cardiomiositos. Su disfunción compromete la integridad mecánica del miocardio y favorece la aparición de

arritmias.

- DSP (desmoplaquina): codifica una proteína clave del desmosoma que ancla los filamentos intermedios al complejo desmosomal. Mutaciones en DSP pueden dar lugar a formas biventriculares o con afectación predominante del ventrículo izquierdo, e incluso a síndromes cardiocutáneos como el síndrome de Carvajal **Norgett et al. (2000)** [11].
- JUP (placoglobina): participa en la estructura del desmosoma y las uniones adherentes. Mutaciones en este gen son responsables de la enfermedad de Naxos, una forma autosómica recesiva de MCA con manifestaciones cutáneas **McKoy et al. (2000)**[10].
- DSG2 (desmogleína-2): forma parte de la familia de las cadherinas desmosomales. Su alteración puede dar lugar a una disfunción del contacto intercelular, contribuyendo a la muerte celular y a la sustitución fibroadiposa del miocardio.
- DSC2 (desmocolina-2): también miembro de las cadherinas desmosomales, trabaja en conjunto con DSG2. Las mutaciones en DSC2 se han asociado con un espectro variable de enfermedad, incluyendo casos con afectación de ventrículo izquierdo.

Estas mutaciones se heredan, en la mayoría de los casos, con un patrón autosómico dominante y una penetrancia variable, lo que explica la heterogeneidad clínica entre familiares portadores de la misma mutación.

Además, se han identificado formas autosómicas recesivas de la enfermedad, como la enfermedad de Naxos, causada por mutaciones en el gen JUP, y el síndrome de Carvajal, vinculado a mutaciones en DSP. Ambos síndromes se caracterizan por la combinación de enfermedad cardíaca con manifestaciones cutáneas, como queratodermia palmoplantar y pelo lanoso.

Recientemente, también se han implicado genes no desmosomales, como:

- TMEM43, asociado a una forma particularmente agresiva en varones.
- PLN, fosfolamban, regulador del calcio intracelular.
- LMNA, lamina A/C, componente nuclear.

- DES, desmina, filamento intermedio.
- FLNC, SCN5A, TTN, RYR2, entre otros.

En particular, el gen DES codifica desmina, una proteína estructural que forma parte de los filamentos intermedios del citoesqueleto en células musculares, incluyendo los cardiomocitos. Esta proteína es fundamental para mantener la integridad mecánica de la célula y asegurar la alineación de los sarcómeros durante la contracción cardíaca. Las mutaciones en DES están asociadas a formas biventriculares o predominantemente izquierdas de la MCA, y pueden cursar además con trastornos de la conducción y afectación del músculo esquelético. Se consideran parte del grupo de desminopatías, enfermedades que combinan disfunción cardíaca con compromiso muscular variable. Debido a su papel estructural intracelular, estas mutaciones contribuyen a la fibrosis y degeneración miocárdica, que constituyen el sustrato anatómico para la aparición de arritmias ventriculares Clemen et al. (2013) [13].

Estas mutaciones se asocian con fenotipos más complejos, incluyendo afectación biventricular o predominante del ventrículo izquierdo, y en algunos casos, con características superpuestas con otras miocardiopatías o canalopatías. Por ejemplo, mutaciones en LMNA pueden presentar también trastornos de la conducción y disfunción muscular esquelética.

La identificación genética no solo permite confirmar el diagnóstico en casos dudosos, sino también realizar cribado familiar, evaluar el riesgo arrítmico y planificar un seguimiento individualizado. Sin embargo, la presencia de una mutación no siempre se correlaciona con la expresión clínica, por lo que el diagnóstico clínico sigue siendo prioritario.

1.3. Otras enfermedades relacionadas

1.3.1. Miocardiopatía dilatada (MCD)

La **miocardiopatía dilatada (MCD)** se caracteriza por la dilatación del ventrículo izquierdo (o ambos ventrículos) acompañada de disfunción sistólica. Puede tener un origen idiopático o derivarse de causas específicas como cardiopatía isquémica, hipertensión, etc. Clínicamente, puede manifestarse de forma asintomática o presentarse con arritmias, embolias, insuficiencia cardíaca o incluso muerte súbita.

La forma idiopática tiene una incidencia anual de entre 5 y 8 casos por cada 100.000 personas, siendo más común en varones de raza negra. Dado que la cardiopatía isquémica es una causa frecuente de disfunción sistólica, en la práctica se suele clasificar en dos grandes grupos: MCD isquémica o no isquémica **Acquatella (2000)** [17].

Relación con MCAVI

Aunque la miocardiopatía dilatada (MCD) y la miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo (MCAVI) pueden presentar manifestaciones clínicas similares, como arritmias o insuficiencia cardíaca, son entidades distintas. La MCAVI tiene origen genético y se caracteriza por el reemplazo del tejido miocárdico por tejido fibrograso, especialmente en el ventrículo izquierdo, lo que favorece la aparición de arritmias en fases tempranas. En cambio, la MCD se asocia a una dilatación del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica y puede tener causas muy diversas. Aunque ambas enfermedades pueden evolucionar de forma parecida en fases avanzadas, la MCAVI suele manifestarse antes con arritmias y requiere una evaluación más específica para su diagnóstico. Por ello, resulta de especial interés comparar determinadas variables clínicas entre ambos grupos, ya que estas diferencias podrían ayudar a mejorar el reconocimiento precoz de la MCAVI frente a otras miocardiopatías, como la MCD **Tristán (2023)** [18].

Capítulo 2

Metodología

2.1. Ámbito de trabajo

El presente estudio que se está realizando, titulado “Valor diagnóstico de la extrasistolia ventricular con morfología de bloqueo de rama derecha durante el ejercicio en miocardiopatía arritmogénica con afectación de ventrículo izquierdo” llevado a cabo por Elena Sola García y dirigido por Juan Jiménez Jaiméz y Francisco José Bermúdez Jiménez, se basa en un estudio desarrollado en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), el Hospital Universitario de Jaén y el Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería), en el marco de un proyecto clínico realizado por los equipos médicos de dichas instituciones.

2.2. Diseño y población de estudio

Se diseñó como un estudio observacional, comparativo, multicéntrico y de tipo transversal. Entre los meses de febrero y junio de 2023, se realizaron pruebas de esfuerzo (ergometrías) a tres grupos diferentes:

- Pacientes diagnosticados con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MCAVI), según criterios de Padua.
- Pacientes con miocardiopatía dilata no isquémica (MCD).
- Voluntarios sanos sin enfermedad cardíaca conocida.

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se invitó a participar a pacientes previamente diagnosticados con MCAVI o MCD, así como a personas sanas que accedieron voluntariamente a realizar la prueba de esfuerzo. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado tras recibir la información correspondiente.

Se excluyeron aquellos con contraindicaciones absolutas para la ergometría, como el embarazo, limitaciones físicas para el ejercicio, valvulopatías graves, antecedentes recientes de síndrome coronario agudo o episodios arrítmicos severos, así como enfermedad coronaria no tratada.

2.4. Técnica de ergometría

La ergometría se realizó en cinta rodante siguiendo el protocolo estándar de Bruce. Durante la prueba se monitorizó de forma continua la presión arterial y el electrocardiograma de 12 derivaciones. Se interrumpía la prueba en caso de síntomas graves, aparición de taquicardias ventriculares o al alcanzar el 85 % de la frecuencia cardíaca máxima estimada según la edad.

Se trata de una técnica considerada segura, con una incidencia muy baja de complicaciones graves. Las pruebas fueron supervisadas por personal médico.

2.5. Tamaño muestral

Dado que no existían estudios previos con resultados similares, el cálculo del tamaño muestral se basó en estimaciones de prevalencia de EV-BRD durante el ejercicio. Considerando un nivel de confianza del 95 %, en una potencia del 80 % y una diferencia esperada del 20 % entre grupos, se estimó necesario incluir 48 pacientes. Añadiendo un 15 % de pérdidas, el tamaño ajustado fue de 57 pacientes con MCAVI. Finalmente, se incluyeron 63 pacientes con MCAVI, 20 con MCD y 20 controles sanos.

2.6. Variables del estudio

Durante las pruebas de esfuerzo se recogieron los siguientes parámetros:

- Electrocardiográficos: detección de EV, momento de aparición, número y morfología de los complejos, características del eje eléctrico, transición precordial, duración del QRS, intervalos de acoplamiento, frecuencia de EV, taquicardias ventriculares o supraventriculares, bloqueos, alteraciones del segmento ST y de la onda T.
- Hemodinámicos: frecuencia cardíaca (FC) basal, mínima y máxima, porcentaje de la FC máxima teórica alcanzada, presión arterial y doble producto $FC \times PA$ sistólica.
- Clínicos: síntomas como angina, signos de disfunción ventricular izquierda (mareo, palidez, sudoración), disnea, nivel de esfuerzo percibido y motivo de suspensión de la prueba.
- Capacidad funcional: tiempo total de ejercicio y equivalentes metabólicos (METs) alcanzados.

2.7. Limitaciones del estudio

- El tamaño muestral puede haber limitado la potencia estadística para detectar algunas diferencias.
- El uso de tratamiento previos en algunos pacientes puede influir en los resultados, ya que se parte de un estudio de pacientes ya tratados.

2.8. Análisis descriptivo

Como primer paso del análisis, se realiza un estudio descriptivo de las variables recogidas en la base de datos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, concretamente la media, mediana y desviación estándar. Además, se representaron gráficamente mediante diagramas de caja (boxplots) con el fin de visualizar la

distribución, detectar posibles valores atípicos y facilitar la comparación entre las dos enfermedades que se encuentran dentro del estudio: miocardiopatía arritmogénica con afectación de ventrículo izquierdo (MCAVI) y miocardiopatía dilatada (MCD).

En cuanto a las variables cualitativas o categóricas, se calcularon las frecuencias absolutas y los porcentajes. Estas variables se representaron gráficamente mediante gráficos de barras, también diferenciando entre los grupos mencionados, con el objetivo de comparar la distribución de cada variable según el diagnóstico.

Este análisis descriptivo permitirá una primera visión comparativa de las características clínicas, demográficas y de pruebas diagnósticas en función del tipo de patología o la ausencia de esta.

2.9. Análisis de asociación mediante tablas 2×2 estratificadas

Las técnicas empleadas en el análisis de tablas 2x2 se fundamentan en **Martín y Luna [19]**.

Para llevar a cabo el estudio de la relación entre distintos factores de riesgo y variables indicadoras de enfermedad, se ha utilizado un análisis de tablas 2×2 considerando un factor de riesgo (FR), una variable de enfermedad (EF) y una variable de estratificación (ES), como puede ser el grupo diagnóstico o el sexo. Este tipo de análisis permite controlar posibles efectos de confusión o interacción que pueden enmascarar o distorsionar la verdadera asociación entre FR y EF.

2.9.1. Fundamento metodológico

Sea r el número de estratos definidos por la variable ES. Para cada estrato $h = 1, \dots, r$ se construye una tabla 2×2 con la siguiente estructura:

La odds ratio en el estrato h se estima como:

$$\widehat{OR}_h = \frac{a_h \times d_h}{b_h \times c_h}$$

	FR =Sí	FR =No	Total
EF = Sí	a_h	b_h	n_{1h}
EF = No	c_h	d_h	n_{2h}
Total	m_{1h}	m_{2h}	T_h

Tabla 2.1: Tabla 2×2 del estrato h

Se evalúa la asociación entre FR y EF en cada estrato mediante el **test de independencia** (test chi-cuadrado de Pearson, cuando el tamaño de la muestra es grande, o exacto de Fisher, cuando el tamaño de la muestra es pequeño, si es necesario), con:

$$\begin{cases} H_0 : \text{FR y EF son independientes en el estrato } h \\ H_1 : \text{existe asociación} \end{cases}$$

2.9.2. Sesgo en el colapso: confusión e interacción

Cuando se dispone de múltiples estratos, es habitual cuestionar si se puede colapsar la información para obtener una única tabla 2×2 global. No obstante, hacerlo sin considerar adecuadamente la variable de estratificación puede inducir errores graves de interpretación.

Sesgo de confusión

Ocurre cuando la variable de estratificación está relacionada tanto con el FR como con la EF, y su efecto no se tiene en cuenta. En estos casos, la asociación observada en la tabla colapsada (no estratificada) puede invertir el sentido de la asociación real o amplificarla.

Por ejemplo, es posible observar que globalmente:

$$\widehat{OR}_{global} < 1$$

mientras que en todos los estratos individuales:

$$\widehat{OR}_1 > 1, \widehat{OR}_2 > 1, \dots, \widehat{OR}_r > 1$$

Este fenómeno es conocido en estadística como la **Paradoja de Simpson**, y en epidemiología se interpreta como **confusión** por no haber controlado una tercera variable.

Sesgo de interacción

La interacción se produce cuando el efecto del FR sobre la EF cambia entre los estratos, es decir, la asociación no es constante:

$$\widehat{OR}_1 > 1, \widehat{OR}_2 < 1, \dots$$

En este caso no tiene sentido resumir la información con una odds ratio común. Se dice que hay interacción entre el FR y la variable ES respecto a la EF, y deben analizarse e interpretarse los estratos por separado.

2.9.3. Test de homogeneidad (test de Woolf)

Antes de combinar la información de todos los estratos, es necesario comprobar si las odds ratios son homogéneas. Para ello se utiliza el **test de homogeneidad de Woolf**, cuya hipótesis es:

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

Para estrato se calcula:

- $\hat{\theta}_h = \log(\widehat{OR}_h)$
- Varianza aproximada:

$$\widehat{Var}(\hat{\theta}_h) = \frac{1}{a_h} + \frac{1}{b_h} + \frac{1}{c_h} + \frac{1}{d_h}$$

El estadístico de prueba es:

$$Q = \sum_{h=1}^r w_h (\hat{\theta}_h - \bar{\theta})^2, \text{ con } w_h = \frac{1}{\widehat{Var}(\hat{\theta}_h)}, \bar{\theta} = \frac{\sum_{h=1}^r w_h \hat{\theta}_h}{\sum_{h=1}^r w_h} \quad (2.1)$$

Bajo H_0 , el estadístico Q sigue una distribución χ^2_{r-1} .

2.9.4. Asociación global: tests de Mantel-Haenszel

Si se acepta la homogeneidad de las OR, se puede aplicar el **test de Mantel-Haenszel (M-H)** para estimar una odds ratio común ajustada por el estrato:

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{h=1}^r \frac{a_h d_h}{T_h}}{\sum_{h=1}^r \frac{b_h c_h}{T_h}} \quad (2.2)$$

Bajo la hipótesis:

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

Y el estadístico de contraste asociado es:

$$\chi^2_{MH} = \frac{[\sum_{h=1}^r (a_h - E(a_h))^2]}{\sum_{h=1}^r V(a_h)} \quad (2.3)$$

Donde:

- $E(a_h) = \frac{(a_h + b_h)(a_h + c_h)}{T_h}$
- $V(a_h) = \frac{(a_h + b_h)(c_h + d_h)(a_h + c_h)(b_h + d_h)}{T_h^2(T_h - 1)}$

Este estadístico sigue una distribución χ^2 con 1 grado de libertad.

2.9.5. Test exacto de Fisher para tablas 2×2

El test exacto de Fisher se utiliza para contrastar la independencia entre dos variables cualitativas en una tabla de contingencia 2×2 , especialmente en situaciones donde los tamaños muestrales son pequeños y no se cumplen los supuestos del test chi-cuadrado.

Tabla de contingencia 2×2

	Éxito	Fracaso	Total
Grupo 1	a	b	a+b
Grupo 2	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Tabla 2.2: Tabla 2×2

Hipótesis

$$\begin{cases} H_0 : \text{Las dos variables son independientes} \\ \quad (\text{las proporciones de éxito son iguales en ambos grupos}). \\ H_1 : \text{Las variables no son independientes (las proporciones son distintas)}. \end{cases}$$

Distribución bajo H_0

Bajo la hipótesis nula, y fijados los márgenes de la tabla, la distribución de la celda a (éxitos en el grupo 1) sigue una distribución hipergeométrica:

$$P(A = a) = \frac{\binom{a+c}{a} \binom{b+d}{b}}{\binom{n}{a+b}}$$

Donde:

- $\binom{x}{y}$ es el coeficiente binomial,
- $n = a + b + c + d$ es el tamaño total de la muestra.

Valor p

El valor p se calcula como la probabilidad de obtener un valor tan extremo o más extremo que el observado, bajo la hipótesis nula, manteniendo fijos los márgenes. Segundo el tipo de contraste:

- Una cola (mayor o menor):

$$p = P(X \leq a) \text{ o } P(X \geq a)$$

- Dos colas: Se suman las probabilidades de todas las tablas con la misma estructura marginal que tienen una probabilidad igual o menor que la tabla observada.

Si el valor p es menor que el nivel de significación (α , normalmente 0.05), se rechaza H_0 , concluyendo que existe asociación entre las variables.

Además del estudio de asociaciones entre variables clínicas mediante tablas de contingencia y contrastes de hipótesis bivariados, resulta de gran interés analizar el tiempo hasta la aparición de determinados eventos clínicos relevantes. Para abordar este tipo de situaciones, en las que se considera tanto la ocurrencia como el momento del evento, se recurre al análisis de supervivencia.

2.10. Metodología del análisis de supervivencia

Las expresiones matemáticas aquí utilizadas se basan en el desarrollo teórico del modelo de Cox presentado en la literatura **Kleinbaum y Klein (2020)** [21].

2.10.1. Modelo de riesgos proporcionales

El modelo de Cox es semiparamétrico y se expresa como:

$$h(t|x) = h_0(t) \times \exp(\beta^T x), \quad (2.4)$$

donde:

- $h(t|x)$ es la función de riesgo para un individuo con covariables X ,
- $h_0(t)$ es la función de riesgo basal (desconocida),
- β son los coeficientes a estimar.

Este modelo asume que los efectos de las covariables multiplican la función de riesgo en forma exponencial y que el cociente de riesgos entre dos individuos permanece constante en el tiempo.

Estimación de los coeficientes

Los coeficientes se estiman maximizando la verosimilitud parcial:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i: \delta_i=1} \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{x}_i)}{\sum_{j \in R(y_i)} \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{x}_j)} \quad (2.5)$$

donde $R(y_i)$ es el conjunto de índices que denotan sujetos en riesgo en \bar{y}_i y δ_i indica si el evento fue observado.

La matriz de varianzas se obtiene como la inversa de la matriz de información de Fisher.

Los intervalos de confianza y los tests de hipótesis se construyen mediante:

- Test de Wald (W): Se basa en la distribución asintótica del estimador $\hat{\boldsymbol{\beta}}$, que bajo ciertas condiciones tiende a una normal multivariante. El estadístico de contraste se calcula como:

$$\chi^2_W = \hat{\boldsymbol{\beta}}^T (\hat{\Sigma}_{\hat{\boldsymbol{\beta}}}^{-1}) \hat{\boldsymbol{\beta}} \quad (2.6)$$

donde:

- $\hat{\Sigma}_{\hat{\boldsymbol{\beta}}}$ es la matriz de varianzas y covarianzas estimada como la inversa de la matriz de información de Fisher.
- Test de la razón de verosimilitudes (LR): Compara la log-verosimilitud del modelo completo con la del modelo nulo (sin covariables). El estadístico se define como:

$$\chi^2_{LR} = 2(\log L_0(\hat{\boldsymbol{\beta}}) - \log L_0(0)) \quad (2.7)$$

Este test es uno de los más usados por su robustez y buena convergencia a la distribución asintótica chi-cuadrado.

- Test de score (S): Se basa en el vector $U(\beta)$, que representa la derivada de la log-verosimilitud evaluada en $\beta = 0$. Su estadístico es:

$$\chi_S^2 = U(\beta)^T (-l_0''(\beta))^{-1} U(\beta) \quad (2.8)$$

donde:

- $-l_0''(\beta)$ es la matriz de información de Fisher

Cada uno de estos contrastes sigue una distribución $\chi^2(p)$ bajo la hipótesis nula, donde p es el número de covariables incluidas. Aunque todos son válidos, pueden diferir ligeramente en muestras pequeñas. En general, el test de razón de verosimilitudes es el más potente, mientras que el test de Score resulta útil cuando no se dispone de las estimaciones del modelo completo.

Estimación de la supervivencia

Una vez estimados los coeficientes, la función de supervivencia para un individuo con covariables x se estima como:

$$\hat{S}(t|x) = \hat{S}_0(t)^{\exp(\beta^T x)} \quad (2.9)$$

donde $\hat{S}_0(t)$ es la función de supervivencia basal, estimada a partir del riesgo acumulado base:

$$\hat{H}_0(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{\delta_i}{\sum_{j \in R(y_i)} \exp(\beta_0 x_j)}, \hat{S}_0(t) = \exp(-\hat{H}_0(t)) \quad (2.10)$$

Donde:

- δ_i es el indicador de evento (1 si ocurrió, 0 si está censurado).

Estratificación

Cuando una covariable no cumple el supuesto de riesgos proporcionales, se puede incorporar como estrato en lugar de como covariable. En este caso, se estima una función de riesgo basal diferente por nivel del estrato, pero se mantienen comunes los efectos β de las demás covariables.

Diagnóstico del modelo

Para validar el modelo se han utilizado los siguientes residuos:

Residuos de Cox-Snell

Sirven para evaluar el ajuste global del modelo de Cox. Para cada individuo i, se define:

$$e_i = \exp(x_i\beta)H_0(y_i), \quad (\delta_i = 1) \quad (2.11)$$

donde

- $\hat{H}_0(y_i)$ es el riesgo acumulado estimado para el individuo i en su tiempo observado y_i .
- δ_i es el indicador del evento (1 si ocurrió, 0 si está censurado).

Bajo un modelo correctamente especificado, estos residuos deben seguir una distribución exponencial de parámetro 1:

$$e_i \sim Exp(1)$$

Por tanto, si se representa la función de supervivencia empírica de estos residuos y se compara con la función teórica $\exp(-e)$, la cercanía entre ambas indica un buen ajuste del modelo.

Residuos de Schoenfeld

Se utilizan para comprobar el supuesto de riesgos proporcionales. Para el sujeto i, el residuo de Schoenfeld para la covariable X_k se define como:

$$r_{ik} = x_{ik} - \sum_{j \in R(y_i)} x_{jk} w_{ij} \quad (2.12)$$

donde:

- x_{ik} es el valor de la covariable k para el individuo i,

$$\blacksquare w_{ij} = \frac{e^{x_j\beta}}{\sum_{j \in R(y_i)} e^{x_j\beta}}$$

Si los residuos de Schoenfeld muestran una tendencia sistemática en el tiempo, esto sugiere que el efecto de esa covariable cambia con el tiempo, lo que violaría el supuesto de proporcionalidad de riesgos. Este patrón puede evaluarse visualmente o mediante el test de Grambsch y Therneau.

Residuos de Martingala

Permiten evaluar la adecuación funcional de las covariables. Para el individuo i , el residuo de martingala se define como:

$$m_i = \delta_i - \hat{H}_0(t)e^{\beta x_i} \quad (2.13)$$

$$m_i = \text{Nº de eventos observados} - \text{Nº de eventos esperados} \quad (2.14)$$

donde:

- δ_i es el indicador de evento (1 si ocurrió, 0 si está censurado),
- $\hat{H}_0(t)$ es el riesgo acumulado estimado para el grupo basal.

Estos residuos tienen media negativa y no son simétricos, por lo que se usan preferentemente para detectar malas especificaciones de covariables continuas.

Residuos de Deviance

Derivan de los residuos de Martingala y permiten detectar observaciones atípicas. Se definen como:

$$d_i = \text{sign}(m_i) \cdot \{-2 [m_i + \delta_i \log(\delta_i - m_i)]\}^{1/2} \quad (2.15)$$

Donde:

- m_i son los residuos martingala
- δ_i es el indicador del evento (1 si ocurrió, 0 si está censurado)

Son aproximadamente simétricos y se interpretan como en la regresión: valores extremos pueden indicar sujetos con mal ajuste.

Residuos de Score

Los residuos score miden el efecto de eliminar una observación sobre la verosimilitud parcial. Para el individuo i, se define:

$$u_{ik} = \int_0^{+\infty} (x_{ik} - \bar{x}_k(u)) dM_i(u) \quad (2.16)$$

donde:

- $\bar{x}_k(u) = \frac{\sum_i J_i(u)x_{ik}e^{\beta x_i}}{\sum_i J_i(u)e^{\beta x_i}}$
- M_i es la amrtingala asociado al sujeto i.

Son útiles para detectar observaciones influyentes que afectan a la estimación del coeficiente de una covariante.

Residuos DFBETA

Indican cómo cambia la estimación $\hat{\beta}_j$ al eliminar al individuo i. Se definen como:

$$dfbeta_i = Var(\hat{\beta}) \times u_i \quad (2.17)$$

Se comparan con el umbral $\frac{2}{\sqrt{n}}$, y valores mayores indican observaciones con alta influencia sobre el coeficiente de la covariante j.

2.11. Fundamentos teóricos de los modelos generales

Las técnicas empleadas en el análisis de modelos generales se fundamentan en la teoría clásica del análisis de datos categóricos Aguilera (2001) [20].

2.11.1. Modelo log-lineal

Los modelos log-lineales son apropiados para analizar relaciones entre variables categóricas sin distinguir entre variables dependientes e independientes. Para una tabla de contingencia de $I \times J \times K$, el modelo saturado se expresa como:

$$\log(m_{ijk}) = \mu + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C + \lambda_{ij}^{AB} + \lambda_{ik}^{AC} + \lambda_{jk}^{BC} + \lambda_{ijk}^{ABC} \quad (2.18)$$

Donde:

- m_{ijk} es la frecuencia esperada en la celda (i, j, k) ,
- μ es el efecto global,
- los λ representan los efectos principales e interacciones.

El modelo puede simplificarse eliminando interacciones.

Selección del modelo

Se realiza típicamente mediante procedimiento *backward* o *forward*, comparando modelos anidados con test de razón de verosimilitudes o criterios como AIC, siendo la diferencia de estos métodos que el primero parte del modelo saturado y va eliminando efectos hacia atrás, y el segundo parte del modelo con la constante y va añadiendo efectos.

Para verificar que este modelo se ajusta bien a los datos se aplica el **test de bondad de ajuste**.

Hipótesis:

$$\begin{cases} H_0 : \text{El modelo log-lineal se verifica} \\ H_1 : \text{El modelo log-lineal no se verifica} \end{cases}$$

El estadístico de contraste es:

$$G^2 = -2 [L(\hat{m}) - L(n)] = 2 \sum_i n_i \log \left(\frac{n_i}{\hat{m}_i} \right) \quad (2.19)$$

Donde:

- n_i : frecuencia observada en la celda i,
- \hat{m}_i : frecuencia esperada bajo el modelo propuesto,
- $L(\hat{m})$: log-verosimilitud máxima del modelo actual,
- $L(n)$: log-verosimilitud del modelo más complejo (modelo anterior).

Este estadístico sigue una distribución χ^2 con grados de libertad iguales a la diferencia en el número de parámetros entre ambos modelos.

También se analizan los **residuos** para considerar si un modelo se ajusta bien a los datos.

Hipótesis:

$$\begin{cases} H_0 : r_i = 0 \\ H_1 : r_i \neq 0 \end{cases}$$

El estadístico que se tiene para estudiar la significación de los residuos estandarizados es:

$$r_i = \frac{e_i}{\hat{\sigma}(e_i)} \quad \xrightarrow{d} \mathcal{N}(0, 1) \quad (2.20)$$

Siendo el residuo estandarizado e_i :

$$e_i = \frac{n_i - \hat{m}_i}{\sqrt{\hat{m}_i}} \quad (2.21)$$

Para realizar el contraste se compara, en valor absoluto, el estadístico en el cuantil correspondiente de la distribución estándar, rechazándose la hipótesis nula cuando:

$$|r_i| \geq z_{\alpha/2} \quad \text{con } z_{0.05/2} = 1.96$$

2.11.2. Modelo logit

En comparación con el modelo anterior, este modelo diferencia entre la variable respuesta y las variables explicativas.

Primero, se contrasta si el modelo logit asociado al modelo log-lineal previamente seleccionado es equivalente contrastando las siguientes hipótesis:

- $$\left\{ \begin{array}{l} H_1 : \text{Contiene el efecto principal de la variable respuesta,} \\ H_2 : \text{Contiene las interacciones entre la variable respuesta y cada una de las variables, explicativas que aparecen en el modelo logit,} \\ H_3 : \text{Contiene la interacción de mayor orden entre todas las variables explicativas de la tabla.} \end{array} \right.$$

Una vez obtenido el modelo, se estiman los parámetros del modelo logit mediante las combinaciones relevantes de efectos principales e interacciones de este modelo equivalente.

Capítulo 3

Análisis bioestadístico de los datos

3.1. Depuración de los datos

Antes de comenzar el análisis estadístico, los datos se sometieron a un preprocesamiento exhaustivo para garantizar su calidad y coherencia.

En primer lugar se importaron los datos desde un fichero Excel y estructuraron en un objeto tipo *data.frame*, lo que permitió manipular fácilmente cada variable. A continuación, todas las columnas de tipo carácter (p.e. “Sex”, “Presentation” o “Gene”) se recodificaron como factores, garantizando su correcto tratamiento en los análisis posteriores.

Para facilitar la identificación de cada registro, la columna “Patient number” pasó a ser el identificador de fila, de modo que cada paciente quedara claramente referenciado. La variable “Age” se normalizó eliminando los decimales (mediante truncamiento).

Seguidamente, se revisó el porcentaje de datos faltantes y la relevancia clínica para el estudio de cada variable con el objetivo de que aquellas con un elevado número de valores faltantes o con escaso interés para los objetivos del estudio fueran eliminadas del conjunto final. Entre ellas estaban: “Patient number”, “Date of birth”, “Atrial Fibrillation”, “Coronary disease”, “Haemoglobin”, “Cr”, “TnI (us)”, “NT-proBNP”, “Free text”, etc.

Una vez depurada la base de datos, se recategorizó como factores toda variable numérica de naturaleza discreta: “Sex”, “HBP”, “DM2”, “Dyslipidemia”, “Family History of SCD”, “Presentation”, “Gene”, “ACM Phenotype (classical RV, LV or BiV)”, “Low voltage” y “PVC (n)”. En las variables “Presentation”, “Gene”, “ACM Phenotype (classical RV, LV or BiV)”, los valores faltantes se imputaron con “0” para indicar explícitamente la ausencia de información. La variable “PVC (n)” se reestructuró, pasando de numérica a factor con 3 niveles.

3.2. Análisis descriptivo

En este apartado se va a realizar una breve visualización de la base de datos para tener un conocimiento básico de ella.

Variable GROUP. Variable cualitativa que indica el grupo diagnóstico asignado a cada individuo de la muestra, diferenciando entre los siguientes:

- 1: MCAVI (Miocardiopatía Arritmogénica con afectación de Ventrículo Izquierdo)
- 2: MCD (MioCardiopatía Dilatada)
- 3: Sanos

Grupo	N	Porcentaje
MCAVI	63	61.16
MCD	20	19.42
Sanos	20	19.42

Tabla 3.1: Distribución de los grupos de diagnóstico

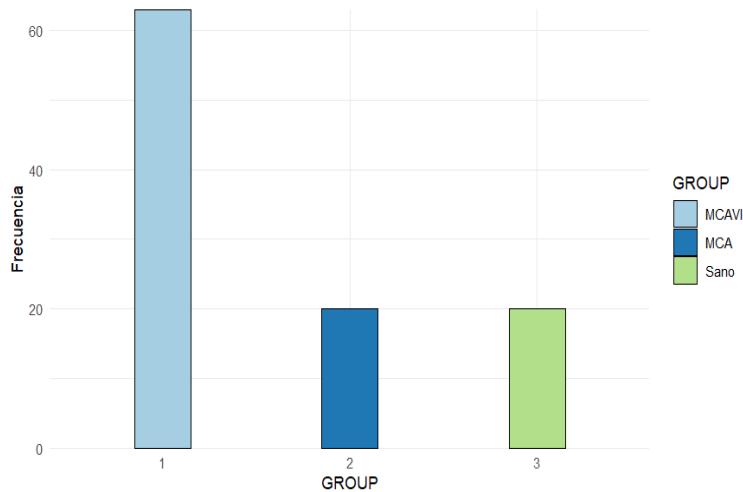


Figura 3.1: Distribución de los grupos de diagnóstico

Se observa que la mayoría pertenecen al grupo MCAVI (63 individuos, más del 60 %), mientras que los grupos MCD y sanos tienen una muestra más reducida y equilibrada (20

individuos, cada uno). Esto se debe a que el grupo MCAVI es el grupo de interés principal del estudio, lo que justifica una muestra más amplia para obtener conclusiones más sólidas sobre esta patología.

Variable Age. Corresponde a una variable numérica continua que recoge la edad de los individuos en años.

Grupo	Media (años)	SD	N
MCAVI	47.1	15	63
MCD	50.9	14.2	20
Sanos	48.1	13.8	20

Tabla 3.2: Edad media por grupo

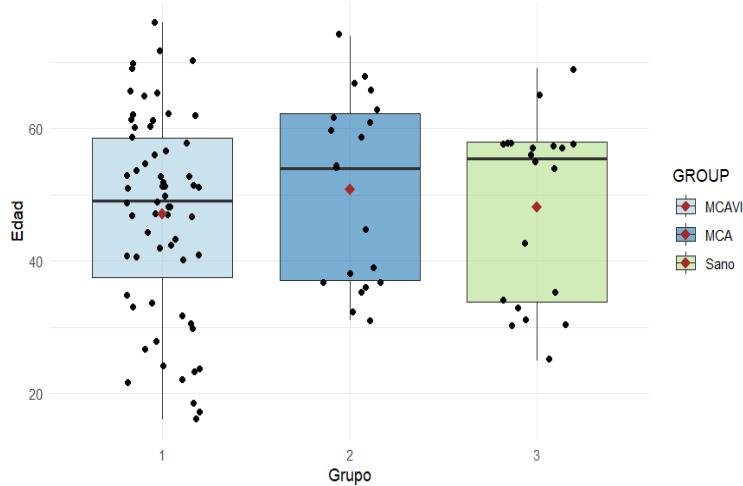


Figura 3.2: Edad de los pacientes por grupos junto con su media y mediana

La edad media de los grupos es similar, estando entre los 47 y 50 años de edad para los tres grupos. En cada uno de ellos, la mediana supera levemente a la media, lo que sugiere que hay presencia de individuos de edades jóvenes.

Variable Sexo. Variable dicotómica que representa el número de hombres y de mujeres que hay en el estudio. Esta variable tiene dos niveles:

- 0: Mujer

- 1: Hombre

Grupo	Sex	N	Porcentaje
MCAVI	0	34	54
MCAVI	1	29	46
MCD	0	13	65
MCD	1	7	35
Sanos	0	10	50
Sanos	1	10	50

Tabla 3.3: Distribución del sexo por grupo

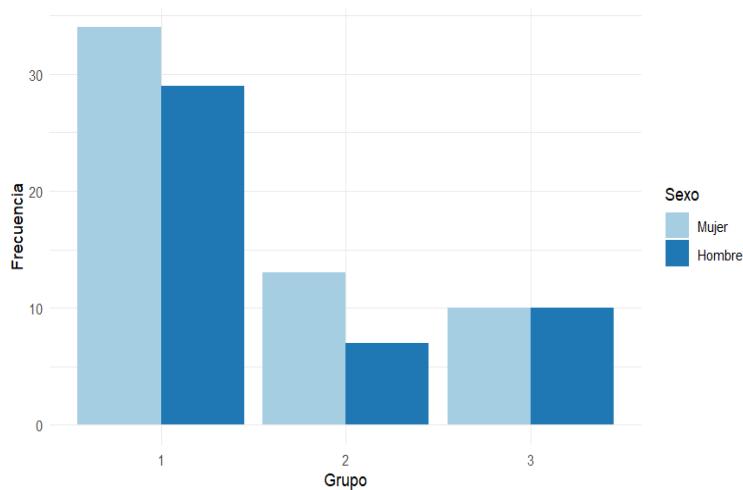


Figura 3.3: Distribución del sexo por grupos

En los grupos MCAVI y MCD se puede observar como el número de mujeres presentes en cada uno de ellos es más elevado que el número de hombres. Esto puede sugerir que, aunque en la literatura esté recogido que en hombres la enfermedad es más agresiva, suele ser mayor el número de mujeres portadoras de cada enfermedad. Además, en el grupo control sanos se obtiene un equilibrio entre hombres y mujeres.

Variable HBP. Esta variable dicotómica refleja el estado hipertensivo del individuo, distinguiendo entre:

- 0: Ausencia de presencia de hipertensión arterial.
- 1: Presencia de hipertensión arterial.

Grupo	HBP	N	Porcentaje
MCAVI	0	47	74.6
MCAVI	1	16	25.4
MCD	0	17	85
MCD	1	3	15
Sanos	0	14	70
Sanos	1	6	30

Tabla 3.4: Distribución del HBP por grupo

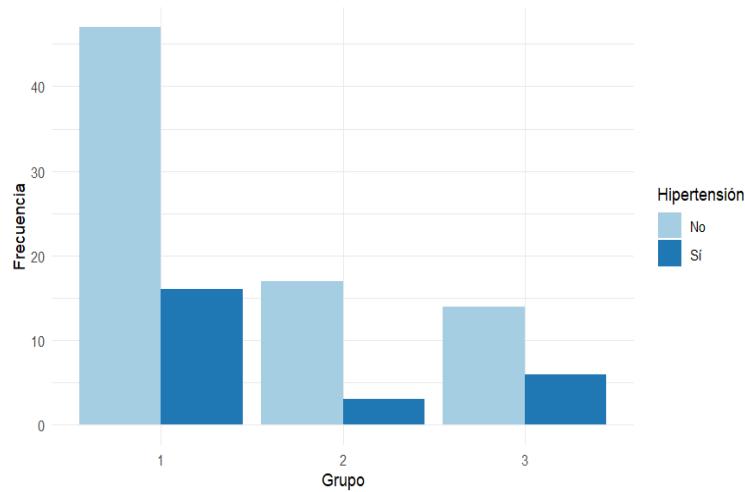


Figura 3.4: Distribución del HBP por grupo

En el grupo MCAVI, el 25.4 % de los individuos presenta hipertensión arterial que, aunque no sea muy elevada, deberá tenerse en cuenta ya que afecta, junto a la enfermedad del grupo, al corazón. En el grupo MCD, se observa una proporción más baja aún de la obtenida en el grupo anterior, 15 %, que puede estar influida por la edad o características particulares. Sin embargo, el grupo con un mayor porcentaje de individuos que presenta hipertensión es el grupo control sano, 30 %, lo que al igual que en el anterior grupo, puede deberse a la edad.

Variable DM2. Variable dicotómica que indica la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 en el individuo

- 0: Ausencia de DM2
- 1: Presencia de DM2

Grupo	DM2	N	Porcentaje
MCAVI	0	62	98.4
MCAVI	1	1	1.6
MCD	0	18	90.0
MCD	1	2	10.0
Sanos	0	19	95.0
Sanos	1	1	5.0

Tabla 3.5: Distribución del DM2 por grupo

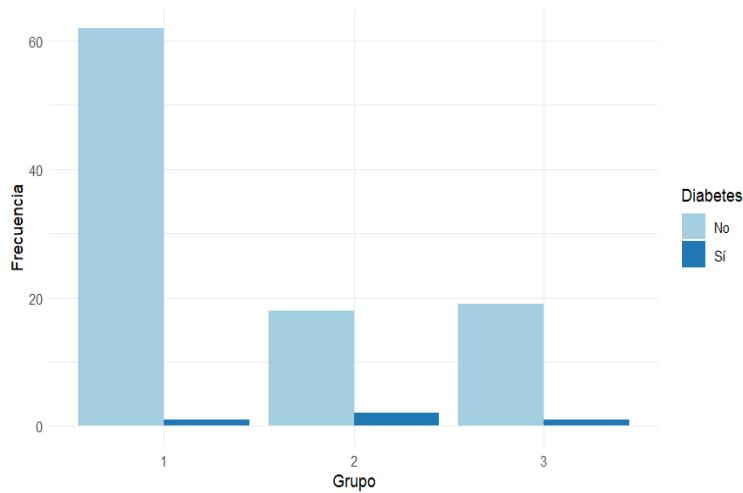


Figura 3.5: Distribución del DM2 por grupo

En el grupo MCAVI, únicamente un individuo (1.6 %) presenta diabetes mellitus tipo 2. Esto se debe al conocimiento de la estrecha relación que mantiene este factor con dicha patología, ya que los pacientes con MCAVI reciben tratamiento farmacológico similar al empleado en individuos con diabetes mellitus tipo 2 **Thierer (2006)** [15]. En el resto de grupos se encontraron proporciones de diabetes moderadas, por lo que no parece un factor relevante en estos grupos.

Variable Dyslipidemia. Esta variable representa si un individuo tiene dislipemia o no, es decir, alteración en los niveles de lípidos (grasas) en la sangre, fundamentalmente colesterol y triglicéridos.

- 0: No tiene dislipemia.
- 1: Sí tiene dislipemia.

Grupo	Dyslipidemia	N	Porcentaje
MCAVI	0	47	74.6
MCAVI	1	16	25.4
MCD	0	14	70.0
MCD	1	6	30.0
Sanos	0	16	80.0
Sanos	1	4	20.0

Tabla 3.6: Distribución de Dyslipidemia por grupo

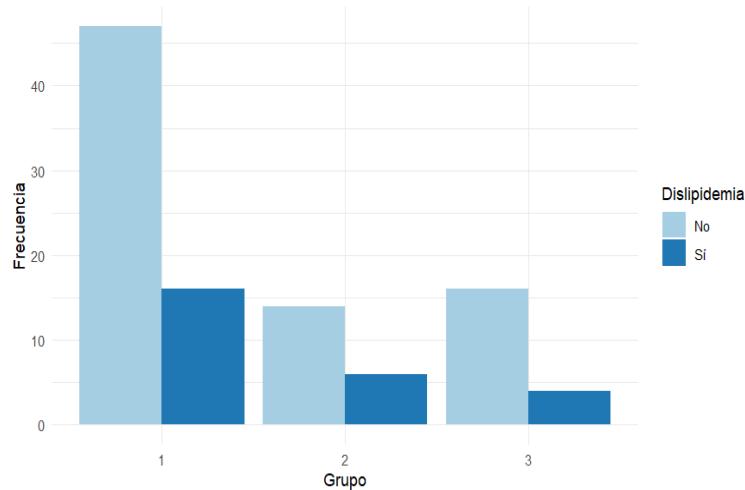


Figura 3.6: Distribución de Dyslipidemia por grupo

En el grupo MCAVI el 25.4 % de los pacientes presenta dislipidemia, una proporción intermedia que podría influir en el perfil lipídico pero no parece estar muy relacionada con la aparición de esta enfermedad. En el grupo MCD se encuentra la mayor proporción de dislipidemia (30 %). Esto puede deberse a que esta miocardiopatía está más asociada a disfunciones metabólicas. Y además, en el grupo control sano solo un 20 % presenta dislipidemia, lo cual es lo esperable en individuos sin patologías cardíacas.

Variable Family History of SCD. Esta variable representa la presencia o ausencia de antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca.

- 0: No hay antecedentes.
- 1: Sí hay antecedentes.

Grupo	Family History of SCD	N	Porcentaje
MCAVI	0	23	36.5
MCAVI	1	40	63.5
MCD	0	18	90.0
MCD	1	2	10.0

Tabla 3.7: Distribución de Family History of SCD por grupo

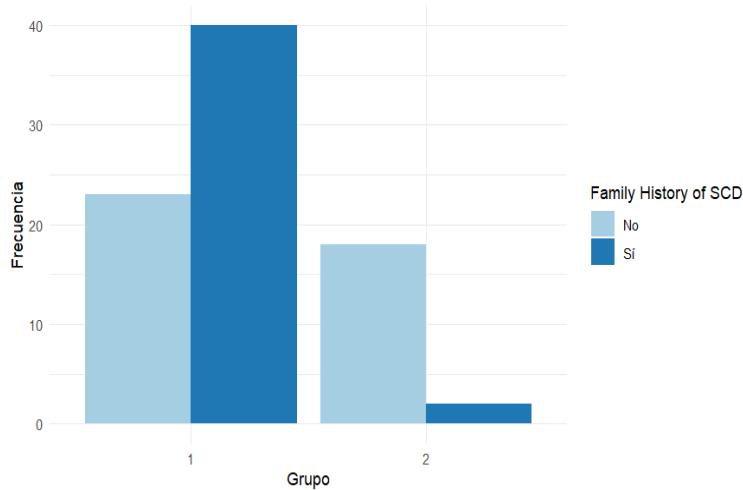


Figura 3.7: Distribución de Family History of SCD por grupo

En el grupo MCAVI, el 63.5 % de los individuos presenta antecedentes familiares de muerte súbita, lo que refuerza el componente hereditario y genético de esta patología. En muchos casos, el diagnóstico se ha producido a través del cribado familiar. En el grupo MCD, únicamente el 10 % presenta antecedentes familiares, lo que sugiere un patrón hereditario mucho menos acusado en comparación con el anterior grupo. Cabe destacar que se analizó dicha variable para el grupo controles sanos y, como era de esperar, no se encontró ningún antecedente familiar.

Variable Presentation. Esta variable recoge el modo en que se ha establecido el diagnóstico de la enfermedad, distinguiéndose las siguientes categorías:

- 1: family screening
- 2: heart failure symptoms
- 3: palpitations

- 4: VT (ventricular tachycardia)/aSCD (aborted sudden cardiac death)
- 5: SCD (sudden cardiac death)
- 6: Syncope
- 7: Myopathy
- 8: Other

Grupo	Presentation	N	Porcentaje
MCAVI	1	42	66.7
MCAVI	2	6	9.5
MCAVI	3	1	1.6
MCAVI	4	9	14.3
MCAVI	6	1	1.6
MCAVI	7	1	1.6
MCAVI	8	3	4.8
MCD	1	7	35.0
MCD	2	10	50.0
MCD	3	1	5.0
MCD	4	1	5.0
MCD	7	1	5.0

Tabla 3.8: Distribución de Presentation por grupo

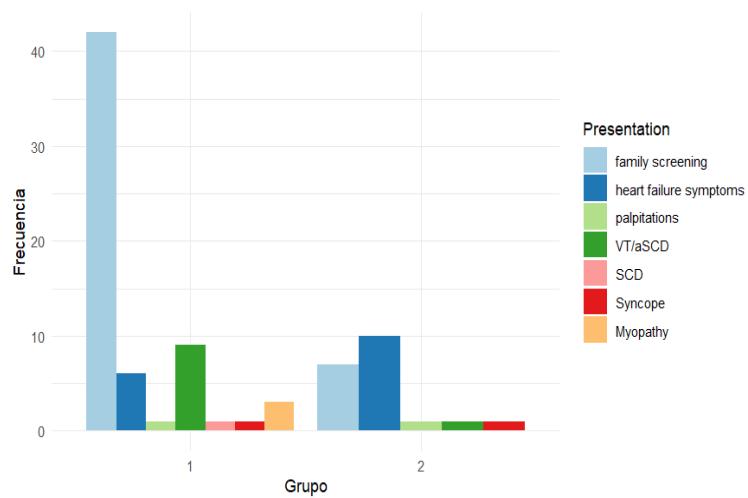


Figura 3.8: Distribución de Presentation por grupo

EN el grupo MCAVI la mayoría de los pacientes (66.7 %) fueron diagnosticados mediante cribado familiar, seguido por diagnósticos más graves como taquicardias ventriculares (14.3 %). También aparecen casos con síncope, otros síntomas menores y algunas formas atípicas. Esta variedad refleja la complejidad clínica de esta miocardiopatía. En el grupo MCD predomina la insuficiencia cardíaca como diagnóstico (50 %), lo cual es totalmente esperable en una enfermedad que afecta a la contractilidad ventricular. Otros pacientes comienzan con palpitaciones, síncope o seguimiento familiar.

Variable Gene. En esta variable se recoge el gen identificado en cada individuo como responsable de la enfermedad en los casos diagnosticados de MCAVI.

Gene	N	Porcentaje
DES	12	19.0
Ningún gen	10	15.9
LMNA	10	15.9
DSP	9	14.3
FLNC	8	12.7
RBM20	6	9.5
TMEM43	4	6.3
DGS2	1	1.6
DSC2	1	1.6
DSG2	1	1.6
PKP2	1	1.6

Tabla 3.9: Distribución de genes causantes en el grupo MCAVI

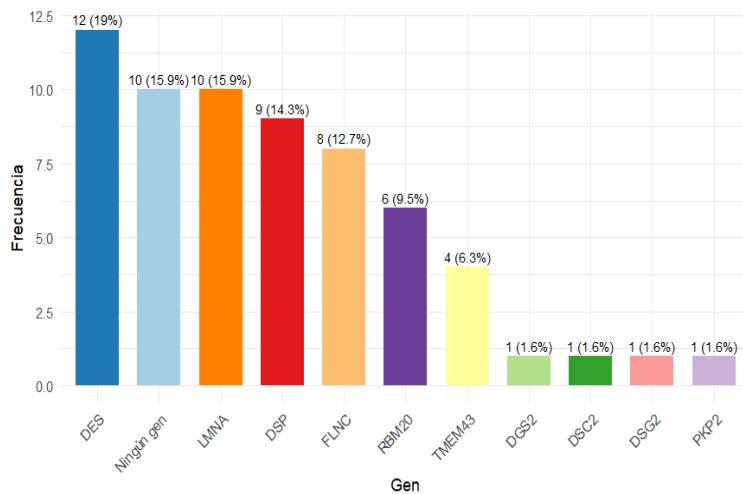


Figura 3.9: Distribución de genes causantes en el grupo MCAVI

Tal y como se ha expuesto previamente, la MCAVI presenta un componente genético relevante. En esta muestra, los genes más frecuentemente implicados han sido *DES* (19 %), *LMNA* (15.9 %), *DSP* (14.3 %), *FLNC* (12.7 %), *RBM20* (9.5 %) y *TMEM43* (6.3 %). Estos genes se relacionan principalmente con alteraciones en la estructura celular del miocardio, afectando desmosomas, citoesqueleto o funciones contráctiles, y están vinculados con procesos de fibrosis, apoptosis o disfunción ventricular. Otros genes menos representados, como *DGS2*, *DSC2*, *DSG2* y *PKP2*, también se han identificado en algunos individuos. En particular, *PKP2*, comúnmente asociado a la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, se ha detectado solo en un caso (1.6 %), lo que podría reflejar variabilidad genética entre poblaciones o presencia de mutaciones menos frecuentes en esta cohorte. La diversidad genética observada sugiere que MCAVI puede estar causada por diferentes alteraciones moleculares que convergen en un mismo fenotipo clínico, reforzando su complejidad patogénica.

Variable ACM Phenotype. Variable categórica que clasifica el fenotipo de la MCAVI según la afectación ventricular. Se distinguen tres niveles:

- 0 (No definido): Casos en los que no se dispone de información suficiente para clasificar al paciente en alguno de los fenotipos anteriores.
- 1 (RV): Afectación clásica del ventrículo derecho (ARVC), sin alteraciones en el ventrículo izquierdo (sin LGE, disfunción de la FEVI ni arritmias izquierdas).

- 2 (LV): Afectación exclusiva del ventrículo izquierdo, caracterizada por LGE positivo en más de un segmento, disfunción de la FEVI, arritmias con morfología RBBB y/o inversión de la onda T inferolateral, sin hallazgos en el ventrículo derecho.
- 3 (Biventricular): Compromiso de ambos ventrículos, combinando características de los fenotipos anteriores.

ACM Phenotype	N	Porcentaje
LV	43	68.3
BiV	20	31.7

Tabla 3.10: *Distribución de la afectación de los ventrículos en el grupo MCAVI*

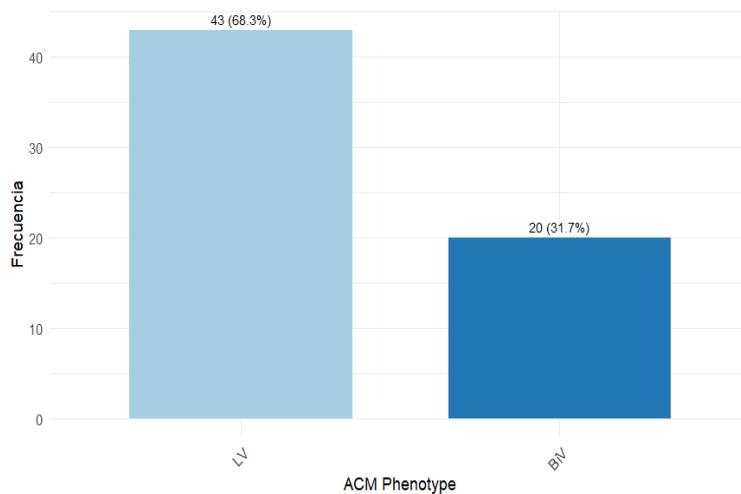


Figura 3.10: Distribución de la afectación de los ventrículos en el grupo MCAVI

Se observa que la mayoría de los pacientes con MCAVI (68,3 %) presentan una afectación exclusiva del ventrículo izquierdo (fenotipo LV), mientras que el 31,7 % presenta una afectación biventricular (fenotipo BV). Esta distribución sugiere que, dentro del grupo de MCAVI, la afectación aislada del ventrículo izquierdo es más frecuente que la forma combinada de afectación biventricular. Desde el punto de vista clínico, esta diferencia podría tener implicaciones relevantes tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y manejo terapéutico de los pacientes, dado que los fenotipos pueden asociarse a perfiles distintos de riesgo arrítmico y disfunción ventricular.

Variable QRS (ms). Esta variable representa la actividad eléctrica del corazón durante la despolarización y repolarización de los ventrículos cardíacos. Se expresa en milisegundos (ms) y corresponde al complejo QRS, que incluye la onda Q, la onda R y la onda S.

En condiciones normales, la duración del QRS oscila entre 60 y 100 ms. Un QRS prolongado, definido habitualmente como igual o superior a 120 ms, puede ser indicativo de alteraciones en la conducción intraventricular, como bloqueos de rama (por ejemplo, bloqueo de rama derecha o izquierda), presencia de fibrosis miocárdica o remodelado ventricular

Clínica Universidad de Navarra, (2023) [16].

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	100.4	22.6	63
MCD	107.4	34.3	20

Tabla 3.11: QRS medio por grupo

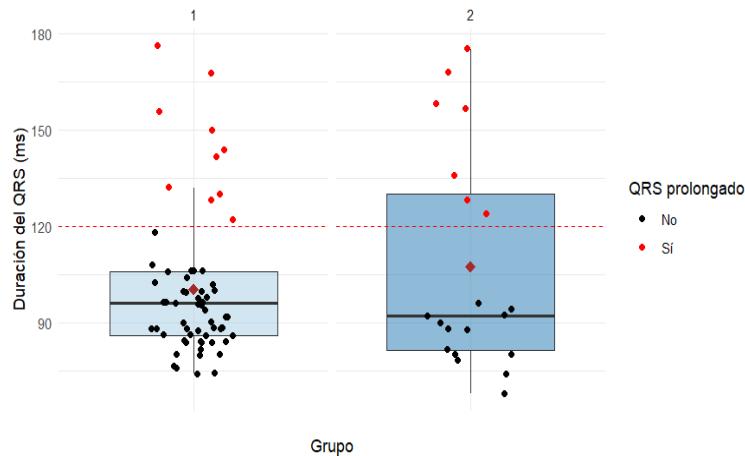


Figura 3.11: Distribución del QRS por grupo junto a su media y mediana

Se muestra la distribución de la duración del complejo QRS (en milisegundos) en dos grupos de estudio: pacientes con MCAVI y pacientes con MCD.

En el grupo MCAVI, la mayoría de los individuos presentan valores normales del QRS, si bien se han registrado algunos casos con QRS prolongado. Este patrón sugiere que, en general, el sistema de conducción eléctrica no muestra una afectación significativa, aunque existen excepciones puntuales. En el grupo MCD, se observa una mayor dispersión en los

valores del QRS, con una proporción más elevada de individuos con $\text{QRS} \geq 10$ ms. Esta alteración podría estar relacionada con una mayor afectación de la conducción eléctrica, posiblemente derivada del proceso de dilatación y remodelado del miocardio característico de esta patología.

Este análisis sugiere una asociación clara entre el diagnóstico de cardiopatía y la prolongación del QRS, siendo más frecuente en pacientes con miocardiopatía dilatada. El patrón observado es coherente con lo descrito en la literatura médica, donde el QRS prolongado se asocia a un peor pronóstico en pacientes con enfermedad estructural cardíaca.

Variable Low QRS voltages. Esta variable indica la presencia de voltajes bajos en el complejo QRS (<0.5 mV de pico a pico) en las derivaciones de los miembros en el electrocardiograma. Este hallazgo puede ser indicativo de alteraciones estructurales o funcionales del miocardio, especialmente en enfermedades como la displasia arritmogénica, y se consideró relevante siempre que no existieran condiciones que pudieran justificarlo por causas extracardíacas, como obesidad, enfisema pulmonar o derrame pericárdico.

- 0: No se detectaron voltajes bajos
- 1: Se detectaron voltajes bajos

GROUP	Low voltage	N	Porcentaje
MCAVI	0	35	55.6
MCAVI	1	28	44.4
MCD	0	15	75.0
MCD	1	5	25.0

Tabla 3.12: Distribución de Low Voltage por grupos

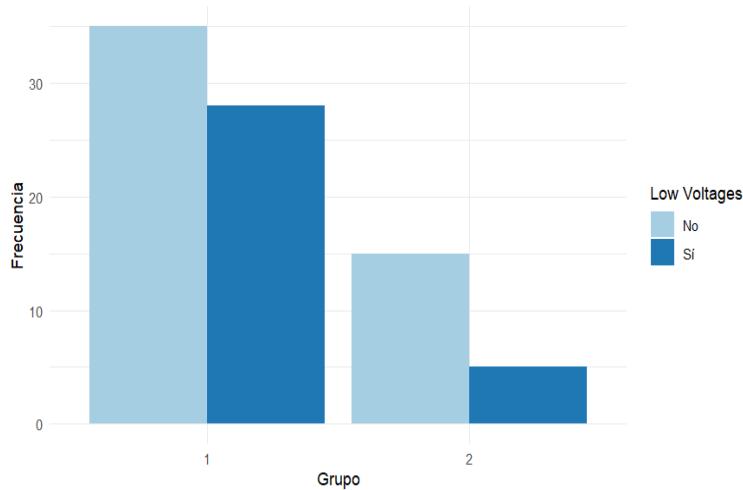


Figura 3.12: Distribución de Low Voltage por grupos (MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI se observa una proporción relevante de individuos con voltajes QRS bajos, lo que podría estar relacionado con la afectación estructural del miocardio propia de esta enfermedad. No obstante, también se identifican casos sin esta alteración, reflejando cierta heterogeneidad dentro del grupo. En el grupo MCD, la presencia de voltajes bajos es mucho menos frecuente, lo que sugiere que no constituye una característica típica de esta entidad.

Estos resultados apuntan a que la presencia de voltajes QRS bajos podría tener valor como marcador electrocardiográfico diferenciador en pacientes con MCAVI.

Variable TWI. Esta variable indica la presencia de inversión de la onda T en el electrocardiograma.

- 0: No presenta inversión de la onda T
- 1: Presenta inversión de la onda T

GROUP	TWI	N	Porcentaje
MCAVI	0	42	66.7
MCAVI	1	21	33.3
MCD	0	14	70.0
MCD	1	6	30.0

Tabla 3.13: Distribución de TWI por grupos

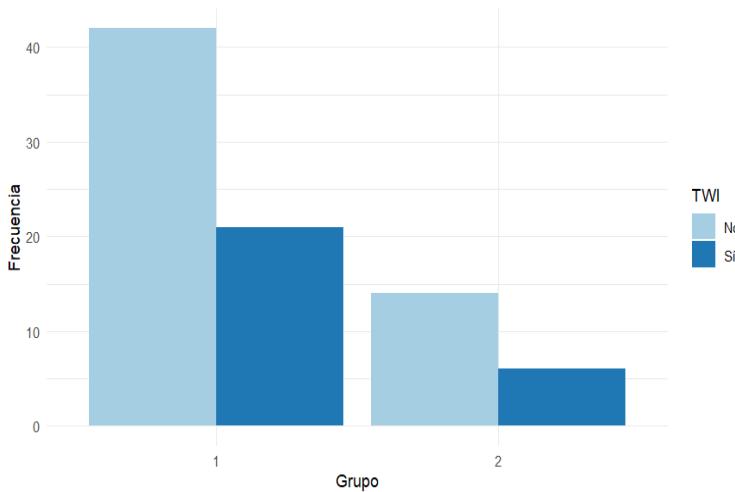


Figura 3.13: Distribución de TWI por grupos (MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, el 33.3 % de los individuos presenta inversión de la onda T, lo que indica que esta alteración es relativamente frecuente y podría estar relacionada con los cambios estructurales o eléctricos propios de esta entidad. En el grupo MCD, la inversión de la onda T se observa en el 30 % de los casos, una proporción similar a la del grupo MCAVI. Esto sugiere que dicha alteración puede estar asociada a procesos de disfunción miocárdica o remodelado ventricular, sin ser exclusiva de una única patología.

Se analizó que en pacientes sanos no se detectaba inversión de la onda T, lo que refuerza su posible utilidad como criterio electrocardiográfico diferenciador.

Variable PVC (n). Esta variable representa los complejos ventriculares prematuros, que se refieren a las extrasístoles, o latidos del corazón adicionales, en el ventrículo. Esta variable mide la cantidad de estos complejos durante un período de 24 horas.

- “Menos grave”: ≤ 500 PVC/día
- “Más grave”: > 500 PVC/día
- “No recogido”: ausencia de datos

El umbral de 500 PVC/día se ha utilizado en la literatura como punto de corte para diferenciar una carga arritmogénica baja (generalmente considerada de menor impacto clínico) de una carga alta, asociada a mayor riesgo de disfunción ventricular inducida por extrasístoles y eventos arrítmicos adversos. (añadir bibliografía que lo contrasta)

GROUP	PVC (n)	N	Porcentaje
MCAVI	Menos grave	20	31.7
MCAVI	Más grave	31	49.2
MCAVI	No recogido	12	19.0
MCD	Menos grave	7	35.0
MCD	Más grave	7	35.0
MCD	No recogido	6	30.0

Tabla 3.14: Distribución de PVC (n) por grupos (MCAVI y MCD)

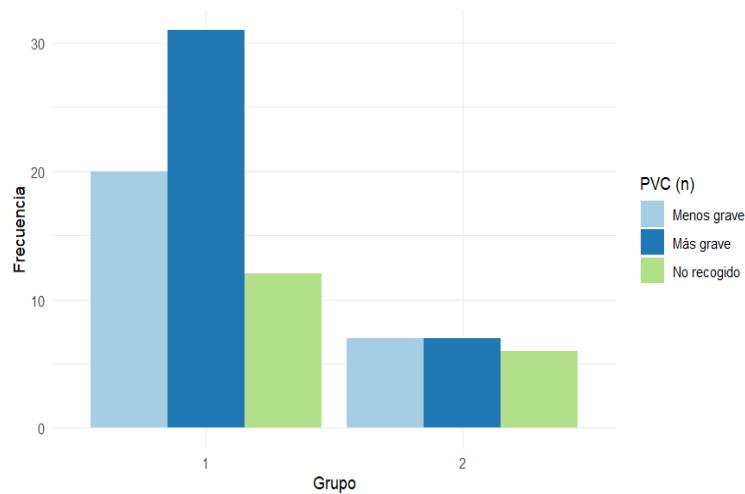


Figura 3.14: Distribución de PVC (n) por grupos

En el grupo MCAVI, el 49.2 % de los individuos presenta una carga alta de extrasístoles ventriculares, lo que refleja el marcado componente arrítmico de esta patología. El 31.7 % muestra una carga baja, mientras que en el 19 % no se dispone de información. Estos resultados refuerzan la necesidad de una monitorización estrecha y una posible intervención terapéutica más intensiva en este grupo. En el grupo MCD, el 35 % de los pacientes presenta carga alta de PVC, el mismo porcentaje que muestra carga baja, mientras que en el 30 % no se tiene información. Aunque la presencia de carga alta también es relevante en esta entidad, su frecuencia es menor que en MCAVI.

Variable NSVT. Esta variable representa las taquicardias ventriculares no sostenidas, las arritmias que se consideran potencialmente peligrosas.

- 0: No ha presentado NSVT.

- 1: Sí ha presentado NSVT.

GROUP	NSVT	N	Porcentaje
MCAVI	No	45	71.4
MCAVI	Sí	11	17.5
MCAVI	No recogido	7	11.1
MCD	No	13	65.0
MCD	Sí	3	15.0
MCD	No recogido	4	20.0

Tabla 3.15: Distribución de NSVT por grupos (MCAVI y MCD)

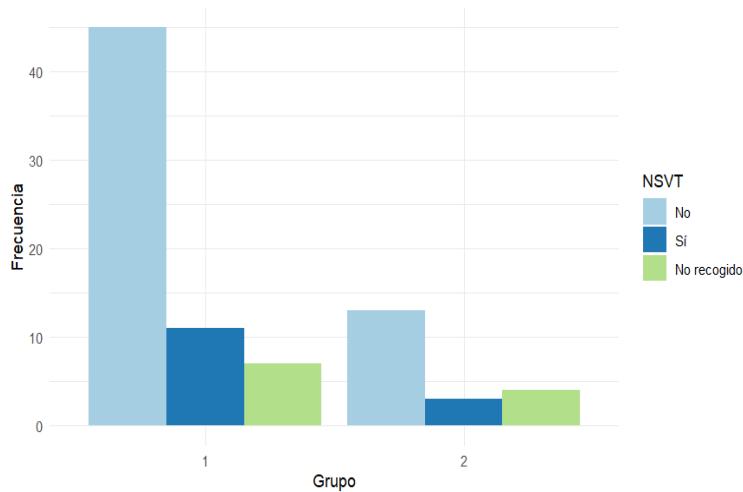


Figura 3.15: Distribución de NSVT por grupos (MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, el 17.5 % de los individuos presenta episodios de taquicardia ventricular no sostenida, lo que refuerza el componente arrítmico característico de esta patología. Aunque la mayoría no muestra esta alteración, su presencia justifica una monitorización electrocardiográfica estrecha y puede orientar decisiones terapéuticas preventivas. En el grupo MCD, la prevalencia es del 15 %, un valor ligeramente inferior pero clínicamente relevante, ya que también sugiere riesgo arrítmico asociado al remodelado ventricular.

Variable LVEDD. El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDD) representa la medida del tamaño del ventrículo izquierdo al final de la diástole, es decir, cuando el corazón está completamente relajado y lleno de sangre. Se expresa en milímetros (mm) y se obtiene mediante ecocardiografía.

Valores aumentados pueden ser un indicativo de dilatación ventricular. En adultos, los valores normales suelen situarse aproximadamente entre 42 y 58 mm, variando ligeramente según el sexo y el tamaño corporal del paciente.

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	51.6	6.3	63
MCD	54.8	7.1	20

Tabla 3.16: Distribución de LVEDD por grupos (grupos MCAVI y MCD)

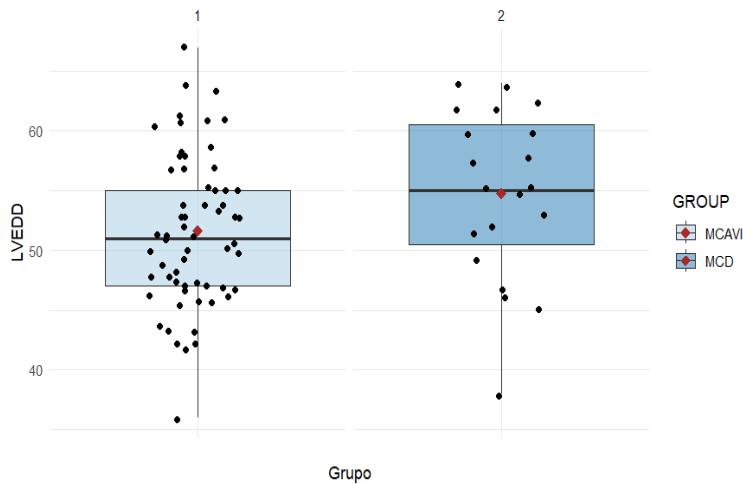


Figura 3.16: Distribución de LVEDD por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo de pacientes con MCAVI, la media de esta medida se encuentra dentro del rango considerado normal. Sin embargo, algunos individuos presentan valores superiores. En cambio, en los pacientes con MCD, la media se aproxima al límite superior del rango normal y un número importante de casos supera los 58 mm. Este hallazgo refleja una dilatación ventricular más marcada en comparación con el grupo MCAVI.

Variable LVEF. La fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (LVEF) mide el porcentaje de volumen de sangre que el ventrículo izquierdo expulsa en cada contracción en relación al volumen total que contiene al final de la diástole.

Valores normales en individuos sanos se sitúan entre el 55 % y el 70 %. Valores inferiores (<50 %) son indicativos de disfunción sistólica, mientras que valores muy bajos (<35 %) se asocian a un mayor riesgo de arritmias malignas y muerte súbita.

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	51.7	8.4	63
MCD	45.9	9.5	20

Tabla 3.17: Distribución de LVEF por grupos (grupos MCAVI y MCD)

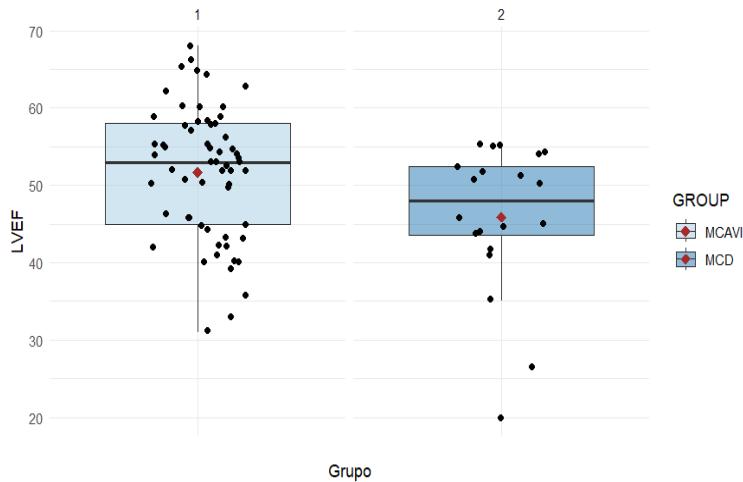


Figura 3.17: Distribución de LVEF por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En los pacientes con MCAVI, la fracción de eyección media del VI fue de 51,7 %, situándose ligeramente por debajo del límite inferior considerado normal. Cerca del 40 % de estos pacientes presenta valores de LVEF inferiores al 50 %, lo que denota una disfunción sistólica de grado leve a moderado. Por otro lado, en el grupo MCD, la fracción de eyección media del VI descendió hasta el 45,9 %. situándose por debajo del umbral de disfunción. En torno al 60 % de los pacientes de este grupo mostró valores inferiores al 50 % y varios casos incluso por debajo del 35 %, lo que refleja un riesgo elevado de insuficiencia ventricular avanzada y arritmias potencialmente letales.

Aunque ambos grupos comparten alteraciones en la función ventricular, la miocardiopatía dilatada exhibe un compromiso contráctil más grave, lo que orienta un manejo terapéutico más intensivo en términos de optimización farmacológica e indicación de desfibrilador implantable.

Variable LVEDVi. En esta variable se recoge el volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo, es decir, el volumen de sangre que contiene el ventrículo izquierdo justo antes de cada contracción, ajustado al área de superficie corporal del paciente (ml/m^2). Se

obtiene a partir de imágenes cine de resonancia magnética cardiaca, trazando la cavidad ventricular en el instante de máxima relajación.

Valores normales suelen situarse entre 35 y 75 ml/m²; un valor por encima indica dilatación del ventrículo y remodelado patológico.

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	89.9	19	63
MCD	137.5	71.7	20

Tabla 3.18: Distribución de LVEDVi por grupos (grupos MCAVI y MCD)

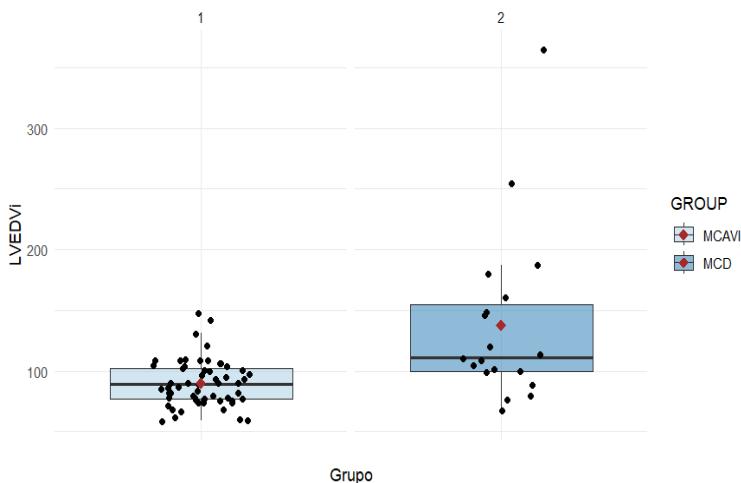


Figura 3.18: Distribución de LVEDVi por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, la media se sitúa levemente por encima del rango habitualmente considerado normal, indicando un remodelado ventricular leve a moderado, con variabilidad entre pacientes, reflejando heterogeneidad en la dilatación de este grupo arritmogénico. En cambio, en el grupo MCD, la media está muy por encima de lo considerado normal, señal clara de la dilatación ventricular severa, aunque la variabilidad es muy alta, lo que muestra que en este grupo hay diferentes grados de dilatación.

Variable LVEF-CMR. La fracción de eyección del VI, es decir, el porcentaje de sangre expulsada por el ventrículo en cada latido, obtenido mediante resonancia magnética cardíaca, se calcula como la diferencia entre el volumen telediastólico y el telesistólico, dividido por el volumen telediastólico y multiplicado por 100.

Se considera normal un rango del 55 %–70 %, diferenciando disfunción leve (50 %–55 %) de moderada-grave (<50 %).

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	53.2	8.4	63
MCD	37.2	17.1	20

Tabla 3.19: Distribución de LVEF-CMR por grupos (grupos MCAVI y MCD)

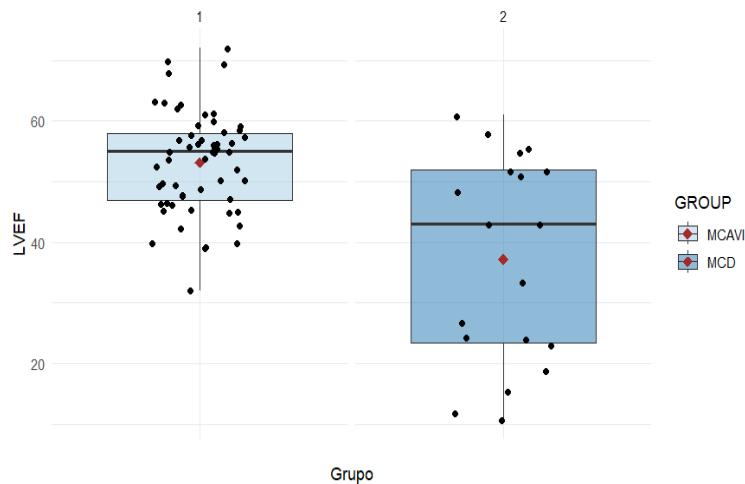


Figura 3.19: Distribución de LVEF-CMR por grupos (grupos MCAVI y MCD)

El grupo MCAVI de promedio se encuentra ligeramente por debajo del rango normal, lo que indica una disfunción sistólica leve a moderada, mostrando una variabilidad no muy elevada. En el grupo MCD, la media se encuentra por debajo del límite inferior de normalidad, cercana al umbral de disfunción grave, con alta variabilidad, desde fracciones muy reducidas hasta valores próximos al 60 %.

Variable RVEDVi. El volumen telediastólico indexado del ventrículo derecho (RVED-Vi) representa el volumen de sangre que contiene el ventrículo justo antes de cada contracción, ajustado al área de superficie corporal del paciente (ml/m^2).

Los valores de referencia suelen estar entre 60 y $100 \text{ ml}/\text{m}^2$, reflejando la geometría más trabeculada del VD. Su aumento señala dilatación o sobrecarga de volumen en el VD.

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	79.9	24.5	63
MCD	77.2	26.7	20

Tabla 3.20: Distribución de RVEDVi por grupos (grupos MCAVI y MCD)

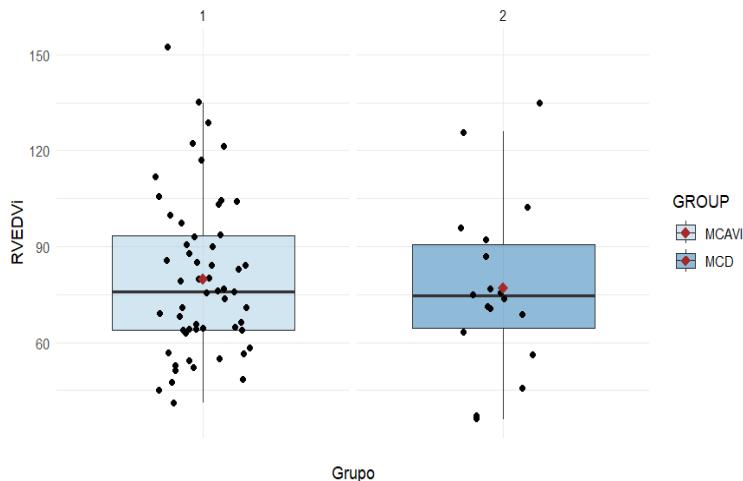


Figura 3.20: Distribución de RVEDVi por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, la media de RVEDVi se mantiene dentro del rango normal, aunque se observa una notable variabilidad entre pacientes. Algunos casos presentan volúmenes elevados, cercanos a $120-150 \text{ ml/m}^2$, compatibles con una dilatación moderada, mientras que otros muestran valores por debajo de 60 ml/m^2 . En el grupo MCD, aunque la media también se sitúa dentro del rango de referencia, la alta dispersión de los datos incluye tanto valores aumentados como reducidos, lo que refleja la coexistencia de casos con dilatación del VD y otros con menor llenado diastólico.

Variable RVEF-CMR. La fracción de eyeccción del VD representa el porcentaje de sangre expulsada por el VD en cada sistole, calculada de forma equivalente al VI pero aplicando los volúmenes del VD. Un valor normal se sitúa entre el 45 % y el 60 %. Al medirse por resonancia, proporciona la medida de referencia de la función sistólica del VD.

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	52.5	8.5	63
MCD	53	9.3	20

Tabla 3.21: Distribución de RVEF-CMR por grupos (grupos MCAVI y MCD)

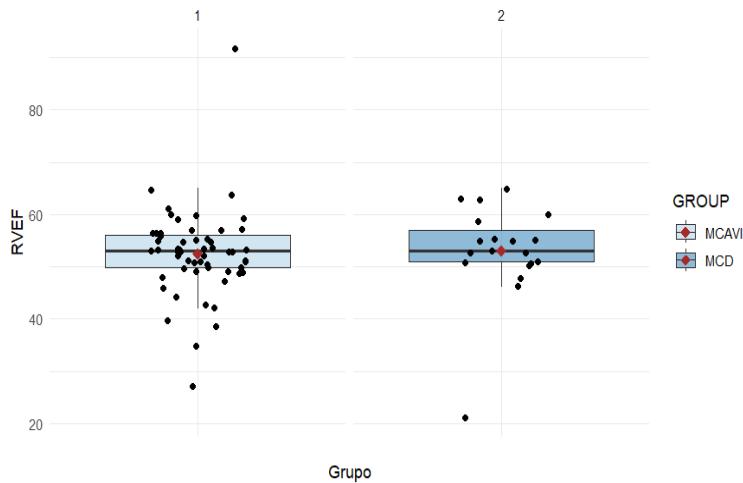


Figura 3.21: Distribución de RVEF-CMR por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, la media se encuentra dentro del rango de normalidad, aunque se observan casos puntuales con valores por debajo del 45 % o por encima del 60 %, lo que podría corresponder a estadios más avanzados de la enfermedad o a subfenotipos con afectación biventricular. En el grupo MCD, la media también se mantiene en valores normales, pero con una dispersión similar, mostrando casos aislados que superan el límite superior normal o no alcanzan el límite inferior.

Variable LGE. Esta variable refleja la presencia de fibrosis miocárdica mediante la técnica de realce tardío en resonancia magnética cardíaca. Permite identificar áreas de reemplazo de miocitos por tejido fibroso, lo cual tiene implicaciones en el desarrollo de arritmias ventriculares y en la progresión estructural de diversas miocardiopatías.

GROUP	LGE	N	Porcentaje
MCAVI	No	21	33.3
MCAVI	Sí	37	58.7
MCAVI	No recogido	5	7.9
MCD	No	15	75
MCD	Sí	4	20
MCD	No recogido	1	5

Tabla 3.22: Distribución de LGE por grupos (grupos MCAVI y MCD)

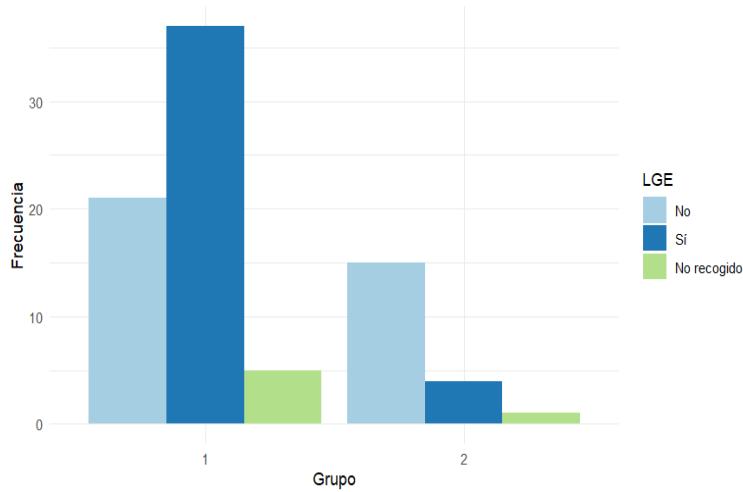


Figura 3.22: Distribución de LGE por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, el 58.7 % presentan LGE positivo, lo que indica una alta prevalencia de fibrosis. Este hallazgo es coherente con el carácter predominante fibrosante de esta entidad, en la que el sustrato arrítmico se asocia al reemplazo miocárdico por tejido cicatricial. En el grupo MCD, únicamente el 20 % de los pacientes muestran LGE, lo que sugiere que, aunque la fibrosis puede estar presente, en esta forma de miocardiopatías predomina la dilatación ventricular y la disfunción sistólica sobre el componente fibroso.

Variable Location-LGE. Esta variable describe las zonas del VI en las que se detecta LGE en resonancia magnética. Las distintas zonas donde se tiene presencia de fibrosis son:

- Anular (1): fibrosis alrededor de la válvula mitral, en la base del VI.
- Inferolateral (2): fibrosis en la pared inferolateral del VI, alejada del tabique.
- Otras regiones menos frecuentes o no clasificadas (3).
- Septal: fibrosis en el tabique interventricular.

GROUP	Location LGE	N	Porcentaje
MCAVI	Anular	7	11.1
MCAVI	Inferolateral	16	25.4
MCAVI	Otro	14	22.2
MCAVI	Sin LGE	26	41.3
MCD	Anular	2	10
MCD	Otro	1	5
MCD	Septal	1	5
MCD	Sin LGE	16	80

Tabla 3.23: Distribución de Location LGE por grupos (grupos MCAVI y MCD)

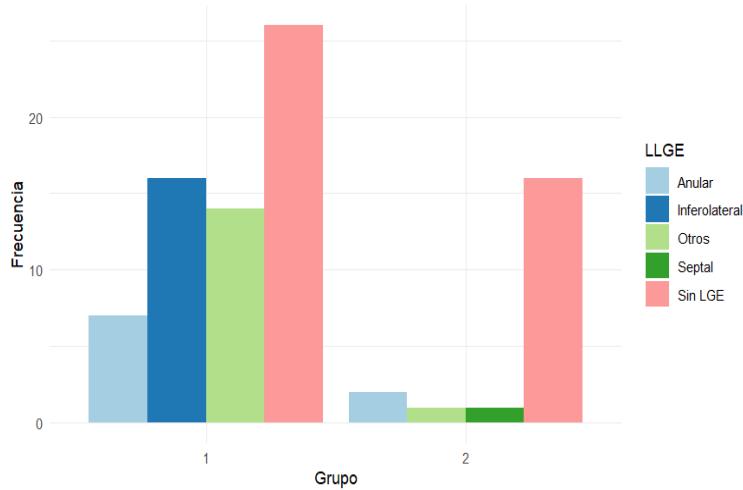


Figura 3.23: Distribución de Location LGE por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, la fibrosis se localiza predominantemente en la región inferolateral, con un 25 % de los casos; en zonas no clasificadas se encontró un 22 %, seguidas por un 11 % por el patrón anular. Una proporción significativa de pacientes no presenta fibrosis detectable (41 %), lo cual es coherente con la prevalencia observada de LGE negativa en este grupo. En el grupo MCD, la mayoría de los pacientes no muestra fibrosis (80 %) y, entre los casos positivos, la localización más común es anular (10 %), seguida de las localizaciones septal y no clasificadas, presentando ambas clases un 5 % de los casos.

Variable HR at first extrasystole. Esta variable refleja el valor de la frecuencia cardíaca (HR, por sus siglas en inglés) en el momento en el que se detecta la primera extrasístole ventricular (EV) durante el test de esfuerzo. Es relevante para evaluar la precocidad con la que se inducen las arritmias durante el ejercicio.

GROUP	Media	SD	N
MCAVI	98.2	24.4	63
MCD	97.2	33.7	20

Tabla 3.24: HR at first extrasystole por grupos (grupos MCAVI y MCD)

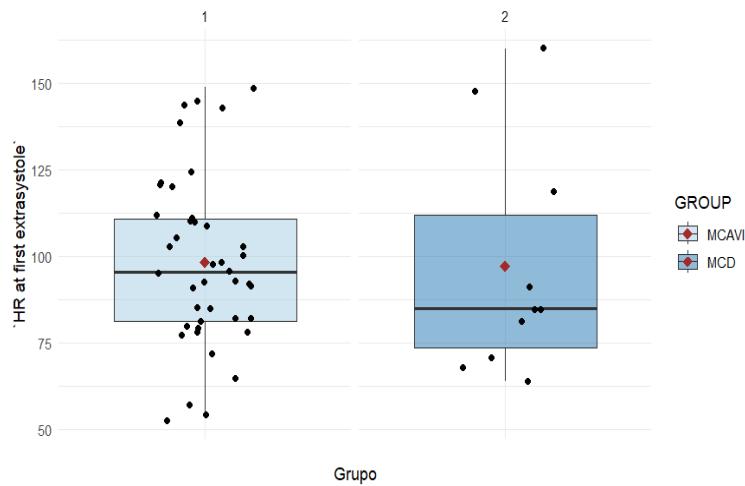


Figura 3.24: HR at first extrasystole por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, las extrasístoles ventriculares tienden a aparecer en fases relativamente tempranas del esfuerzo, sin necesidad de alcanzar frecuencias cardíacas máximas elevadas. La concentración de valores en torno a los 90-110 latidos por minuto sugiere una respuesta más homogénea al estrés físico y es consistente con una mayor vulnerabilidad arrítmica inducida por el ejercicio, característica descrita en esta entidad. En el grupo MCD, aunque la media fue similar, se observó una dispersión considerablemente mayor. Las EV se presentaron en rangos muy diversos de frecuencia cardíaca, desde fases tempranas hasta fases avanzadas del esfuerzo, lo que indica una respuesta más heterogénea posiblemente influenciada por otros factores clínicos o funcionales.

Variable EV-BRD. Indica la presencia o ausencia de complejos ventriculares prematuros (extrasístoles) durante la prueba de esfuerzo (ergometría), cuya morfología en el electrocardiograma corresponde a un patrón de bloqueo de rama derecha (BRD).

GROUP	EV-BRD	N	Porcentaje
MCAVI	No	27	42.9
MCAVI	Sí	36	57.1
MCD	No	16	80
MCD	Sí	4	20

Tabla 3.25: Distribución de EV-BRD por grupos (grupos MCAVI y MCD)

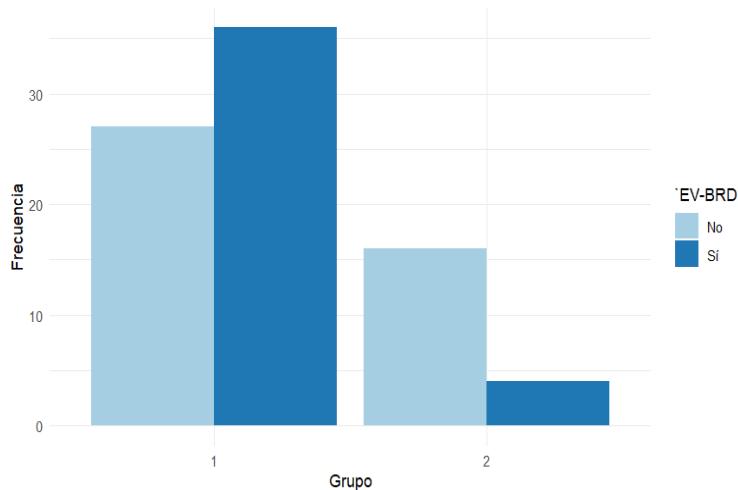


Figura 3.25: Distribución de EV-BRD por grupos (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, el 57.1 % de los pacientes presentaron EV-BRD inducidas por el ejercicio, una proporción elevada que apoya la alta inducibilidad arrítmica característica de esta entidad. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que la presencia de EV-BRD durante el esfuerzo forma parte de los criterios diagnósticos menores propuestos por el consenso de Padua para la MCAVI, lo que refuerza el valor diagnóstico de la ergometría en fases tempranas de la enfermedad. En el grupo MCD, únicamente el 20 % de los pacientes mostró EV-BRD durante la prueba de esfuerzo. Esta baja prevalencia sugiere que dicho patrón es menos característico en la MCD, aunque su aparición en algunos casos podría estar asociada a fenómenos de fibrosis miocárdica y no necesariamente a un fenotipo arritmogénico definido.

Variable AppropriateShock. Recoge si un paciente con un desfibrilador automático implantable (ICD) ha recibido alguna descarga terapéutica adecuada durante el seguimiento. Una descarga se considera apropiada cuando el dispositivo detecta y trata una arritmia ventricular potencialmente mortal (como una taquicardia ventricular sostenida o fibrilación

ventricular).

GROUP	Appropriate Shock	N	Porcentaje
MCAVI	No	29	46
MCAVI	Sí	6	9.5
MCAVI	No recogido	28	44.4
MCD	No	4	20
MCD	Sí	2	10
MCD	No recogido	14	70

Tabla 3.26: Distribución de ‘Appropriate Shock’ por grupo (grupos MCAVI y MCD)

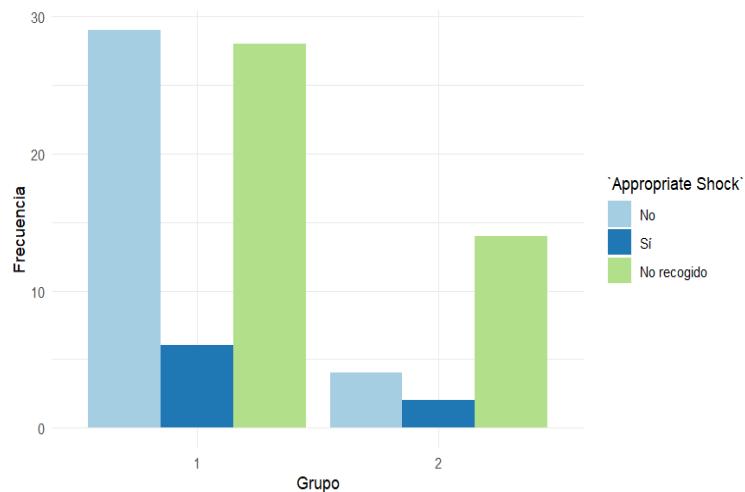


Figura 3.26: Distribución de ‘Appropriate Shock’ por grupo (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, se dispone de información sobre descargas apropiadas en 35 de los 63 pacientes, ya que el resto no contaba con un ICD implantado. De ellos, 6 pacientes recibieron al menos una descarga apropiada, lo que sugiere una proporción relevante de individuos con riesgo arrítmico elevado, coherente con el perfil clínico de alto riesgo de arritmias ventriculares malignas descrito en esta entidad. En el grupo MCD, solo se dispone de datos en 6 pacientes, entre los cuales también se registraron descargas apropiadas, aunque la baja tasa de implantes refleja una percepción general más baja del riesgo arrítmico en esta forma de miocardiopatía.

Variable SustainedVT. Recoge información sobre si el paciente ha presentado episodios de taquicardia ventricular de al menos 30 segundos de duración o que han requerido inter-

vención médica por inestabilidad hemodinámica. Se considera un evento arrítmico maligno y uno de los principales indicadores de riesgo de muerte súbita cardíaca.

GROUP	SustainedVT	N	Porcentaje
MCAVI	No	54	85.7
MCAVI	Sí	9	14.3
MCD	No	19	95
MCD	Sí	1	5

Tabla 3.27: Distribución de SustainedVT por grupo (grupos MCAVI y MCD)

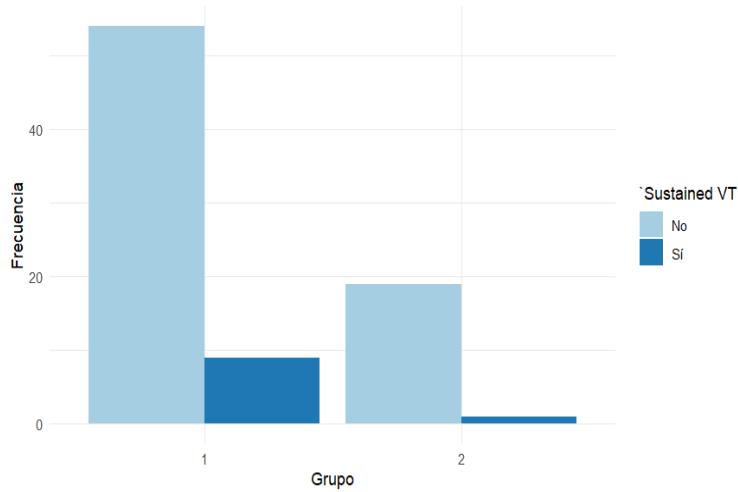


Figura 3.27: Distribución de SustainedVT por grupo (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, el 14.3 % de los pacientes presentó al menos un episodio de taquicardia ventricular sostenida, lo que representa una manifestación clínica relevante del riesgo arrítmico asociado a esta entidad. La presencia de este tipo de arritmia se asocia habitualmente a indicación de desfibrilador automático y a un peor pronóstico. En el grupo MCD, únicamente 1 de los 20 pacientes presentó un episodio de VT sostenida, lo que indica una menor prevalencia de arritmias ventriculares malignas en esta población concreta y sugiere que, dentro de la muestra analizada, los eventos arrítmicos graves son menos frecuentes en esta forma de miocardiopatía.

Variable AbortedSCD-VF. Indica si el paciente ha sobrevivido a un episodio de muerte súbita cardíaca (MSC) recuperada o una fibrilación ventricular (FV) que ha sido revertida con intervención médica o mediante el uso de un ICD.

GROUP	AbortedSCD-VF	N	Porcentaje
MCAVI	No	58	92.1
MCAVI	Sí	5	7.9
MCD	No	18	90
MCD	Sí	2	10

Tabla 3.28: Distribución de AbortedSCD-VF por grupo (grupos MCAVI y MCD)

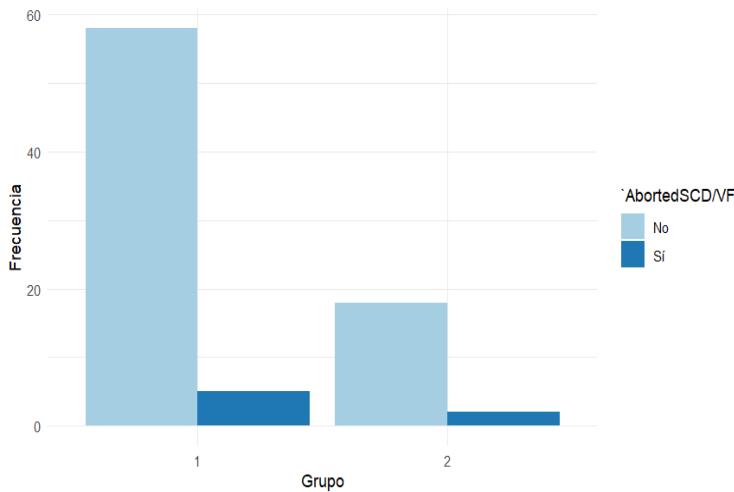


Figura 3.28: Distribución de AbortedSCD-VF por grupo (grupos MCAVI y MCD)

En el grupo MCAVI, el 7.9 % de los pacientes presentó un evento de MSC abortada o FV recuperada. La detección de estos episodios en este grupo apoya la necesidad de herramientas de estratificación precoz del riesgo arrítmico, dada la potencial gravedad de estas manifestaciones. En el grupo MCD, se registraron dos casos con eventos similares. Aunque globalmente esta entidad presenta un perfil arrítmico menos prominente, estos hallazgos evi- dencian que algunos pacientes también pueden estar en riesgo elevado, lo que refuerza la importancia de una evaluación individualizada del riesgo arrítmico en este grupo.

3.3. Análisis de asociaciones para tablas 2×2

Se realizaron análisis de asociación entre variables clínicas y genéticas relevantes, utilizando tablas 2×2 con estimaciones de odds ratio (OR), intervalos de confianza al 95 % e inferencias estadísticas mediante pruebas exactas de Fisher. En los casos apropiados, se

aplicaron análisis estratificados con cálculo del OR común mediante el método de Mantel-Haenszel y test de homogeneidad de Woolf. A continuación, se presentan los análisis más significativos.

3.3.1. Asociación entre tratamiento y diagnóstico de miocardiopatía

Se evaluó la asociación entre la administración de tratamiento (Treatment) y el diagnóstico de alguna de las miocardiopatías que se encuentran en el estudio, MCAVI y MCD, (GROUP), estratificada por la edad (Age).

Se comenzó calculando los cocientes de ventajas, tanto para la tabla colapsada por edad como para las diferentes tablas estratificadas.

<i>OR</i>	
Marginal	20.74
Parcial ([16-29])	0.86
Parcial ([30-44])	30
Parcial ([45-59])	36
Parcial ([60-76])	26.67

Tabla 3.29: Cocientes de ventajas

En la tabla mostrada, el odds ratio marginal, es decir, la tabla sin estratificar, fue de 20.74, lo que sugiere una asociación positiva entre el tratamiento y el diagnóstico de las enfermedades en el conjunto total de la muestra. Sin embargo, al estratificar por grupo diagnóstico se observaron diferencias notables:

- En el grupo de edad [16-29], el odds ratio fue de 0.86, lo que sugiere una asociación inversa.
- En el grupo de edad [30-44], el odds ratio fue de 30, indicando una asociación positiva.
- En el grupo de edad [45-59], el odds ratio fue de 30, indicando una asociación positiva.
- En el grupo de edad [60-76], el odds ratio fue de 30, indicando una asociación positiva.

Esta disparidad en los odds ratio estratificados evidencia la presencia de sesgo de interacción. Es decir, el efecto del tratamiento sobre la probabilidad del diagnóstico depende de la edad.

En este contexto, la edad actúa como variable modificadora del efecto, cambiando tanto la magnitud como la dirección de la asociación. Por tanto, el odds ratio marginal (20.74) no refleja adecuadamente la realidad del fenómeno, ya que oculta una interacción relevante entre variables. Esto justifica la necesidad de interpretar los resultados por separado según el diagnóstico, en lugar de utilizar una única medida global.

En los grupos de edades superiores a 29 años, [30-44], [45-59] y [60-76], los cocientes de ventajas (odds ratio) fueron de 30, 36 y 26.67 respectivamente, lo que indica que los pacientes que no toman tratamiento tienen una ventaja de 30, 36 o 26.67 veces mayor de no tener ninguna miocardiopatía respectivamente en comparación con los que toman tratamiento.

A diferencia de estos grupos, cuando los pacientes tienen entre 16 y 29 años, el odds ratio fue de 0.86, lo que indica una asociación inversa: las pacientes que no toman tratamiento tienen una probabilidad 1.16 veces mayor de tener alguna de las miocardiopatías del estudio.

Para contrastar que las variables tratamiento y diagnóstico tienen relación o son independientes, se ha aplicado el test de Fisher.

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

Test exacto de Fisher	
p-valor	<0.001

Tabla 3.30: Contraste de independencia

En el análisis realizado con el test exacto de Fisher sobre la tabla marginal, se obtuvo un p-valor bilateral <0.001. El resultado del test fue estadísticamente significativo, por tanto, hay evidencias estadísticas suficientes, a un nivel de significación del 5 %, para decir que las variables de administrar tratamiento y tener o no alguna miocardiopatía no son independientes y, como consecuencia, su odds ratio no es igual a 1.

3.3.2. Asociación entre EV-BRD y diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica (MCAVI)

Se estudió la asociación entre la presencia de EV-BRD y el diagnóstico de MCAVI, estratificado por edad ([16-29], [30-44], [45-59], [60-76]).

Para empezar, se calcularon los cocientes de ventajas, tanto para la tabla colapsada por edad como para diferentes tablas estratificadas por los diferentes intervalos de edad.

<i>OR</i>	
Marginal	6.97
Facial [16-29]	1.33
Facial [30-44]	8.66
Facial [45-59]	21.66
Parcial [60-76]	3.5

Tabla 3.31: Cocientes de ventajas

En la tabla se observan los diferentes cocientes de ventajas. El cociente de ventajas marginal, calculado sin estratificar por edad, fue de 6.97, lo que indica una fuerte asociación entre la presencia de EV-BRD y el diagnóstico de MCAVI en el conjunto global de muestra. Sin embargo, al estratificar por intervalos de edad, aunque la dirección no cambia respecto a la marginal, se observaron variaciones importantes en la magnitud de esta asociación:

- En el grupo de edad **[16-29]**, el odds ratio fue de 1.33, indicando una asociación débil o prácticamente nula.
- En el grupo **[30-44]**, el cociente fue de 8.66, lo que sugiere una asociación fuerte.
- En el grupo **[45-59]**, la asociación fue especialmente elevada, con un cociente de ventajas de 21.66.
- En el grupo **[60-76]**, se obtuvo un valor intermedio de 3.5, lo que también refleja una asociación positiva.

Estos resultados muestran que la fuerza de la asociación entre la presencia de EV-BRD y el diagnóstico de MCAVI varía notablemente según la edad. En particular, la asociación

parece más fuerte en los grupos de edad adulta, [30-44] y [45-59]. Esta variabilidad sugiere la existencia de una posible modificación del efecto por edad, lo que implica que la edad podría influir en la relación entre el patrón EV-BRD y el diagnóstico de MCAVI. Por tanto, el análisis estratificado aporta información adicional que no se aprecia en la medida marginal.

Con el objetivo de confirmar si la asociación observada entre EV-BRD y el diagnóstico de MCAVI se mantiene tras controlar por el posible efecto de la edad, se procedió a aplicar el test de Mantel-Haenszel. Este contraste permite evaluar si existe una asociación global entre ambas variables, ajustando por los distintos intervalos de edad, y comprobar si la hipótesis de independencia condicional puede ser rechazada.

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

Estadístico	15.388
p-valor	<0.001
IC 95 %	[2.62, 19.25]

Tabla 3.32: Contraste de independencia condicional

Dado que el p-valor es menor que 0.05 y en el intervalo de confianza al 95 % no se encuentra el valor 1, se rechaza la hipótesis nula.

Hay evidencias suficientes, a un nivel de significación del 5 %, para decir que no existe independencia entre la presencia de EV-BRD y el diagnóstico de MCAVI, lo que contrasta que estas dos variables tienen asociación.

3.3.3. Asociación entre EV-BRD y historial familiar con casos de muerte súbita

Se evaluó la asociación de la presencia de extrasístoles con bloqueo de rama derecha (EV-BRD) y antecedentes familiares con muerte súbita, estratificando por estar diagnosticado o no de MCAVI (GROUP).

Se comenzó calculando los cocientes de ventajas, tanto el marginal como por estratos.

<i>OR</i>	
Marginal	2.255
Parcial (No MCAVI)	6.6
Parcial (MCAVI)	0.59

Tabla 3.33: Cocientes de ventajas

En la tabla mostrada, el odds ratio marginal, es decir, la tabla sin estratificar, fue de 2.26, lo que sugiere una asociación positiva entre EV-BRD y antecedentes familiares de MSC en el conjunto total de la muestra. Sin embargo, al estratificar por grupo diagnóstico se observaron diferencias notables:

- En el grupo sin afectación de la enfermedad MCAVI, el odds ratio fue de 6.6, indicando una asociación positiva.
- En el grupo diagnosticado con MCAVI, el odds ratio fue de 0.59, lo que sugiere una asociación inversa.

Esta disparidad en los odds ratio estratificados evidencia la presencia de sesgo de interacción. Es decir, el efecto de EV-BRD sobre la probabilidad de antecedentes familiares de MSC depende del grupo de diagnóstico.

En este contexto, el diagnóstico actúa como variable modificadora del efecto, cambiando tanto la magnitud como la dirección de la asociación. Por tanto, el odds ratio marginal (2.26) no refleja adecuadamente la realidad del fenómeno, ya que oculta una interacción relevante entre variables. Esto justifica la necesidad de interpretar los resultados por separado según el diagnóstico, en lugar de utilizar una única medida global.

En el grupo que no tiene diagnosticada la enfermedad MCAVI, el cociente de ventajas (odds ratio) fue de 6.6, lo que indica que los pacientes que no presentan extrasístoles con bloqueo de rama derecha tienen una ventaja 6.6 veces mayor de no tener antecedentes familiares de MSC en comparación con los que presentaban EV-BRD.

A diferencia de este grupo, cuando los pacientes han sido diagnosticados con MCAVI, el odds ratio fue de 0.59, lo que indica una asociación inversa: las pacientes que no presentan EV-BRD tienen una probabilidad 1.70 veces mayor de tener antecedentes familiares de MSC.

Para contrastar que las variables presencia de extrasístoles con bloqueo de rama derecha y antecedentes familiares de MSC tienen relación o son independientes, se ha aplicado el test de Fisher.

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

Test exacto de Fisher	
p-valor	0.066

Tabla 3.34: Contraste de independencia

En el análisis realizado con el test exacto de Fisher sobre la tabla marginal, se obtuvo un p-valor bilateral de 0.066. Este valor es muy próximo al umbral de significación estadística ($\alpha = 0.05$), lo que se encuentra en una zona de indecisión, entre 0.05 y 0.15.

Ante esta situación, se considera explorar la dirección de la asociación observada mediante el análisis de las probabilidades condicionales implicadas, con el fin de determinar la cola más adecuada (izquierda o derecha) para aplicar el test exacto de Fisher en su versión unilateral, evaluando si la hipótesis alternativa debe plantearse como un efecto mayor o menor en un sentido concreto.

$$\begin{cases} H_0 : p_{1|1} \geq p_{1|2} \\ H_1 : p_{1|1} < p_{1|2} \end{cases}$$

Las probabilidades condicionadas son:

- $p_{1|1} = \frac{n_{11}}{n_{1\bullet}} = \frac{41}{61} = 0.67$

- $p_{1|2} = \frac{n_{21}}{n_{2\bullet}} = \frac{20}{42} = 0.48$

Como se observa, la probabilidad condicional de no presentar antecedentes familiares de MSC es mayor en el grupo sin EV-BRD $p_{1|1} \geq p_{1|2}$, lo cual contradice la hipótesis alternativa $H_1 : p_{1|1} < p_{1|2}$. Por tanto, la evidencia empírica apoya la hipótesis nula y se justifica aplicar el test exacto de Fisher con una cola a la derecha, es decir, considerando que el efecto se

produce en la dirección en la que la probabilidad de no tener antecedentes familiares de MSC es mayor en los pacientes sin EV-BRD.

El resultado del test fue estadísticamente significativo (p -valor = 0.0373), por tanto, hay evidencias estadísticas suficientes, a un nivel de significación del 5 %, para decir que las variables de presentar EV-BRD y antecedentes familiares de MSC no son independientes y, como consecuencia, su odds ratio no es igual a 1.

3.4. Análisis de supervivencia: modelo de riesgos proporcionales de Cox

En el presente trabajo se dispone de información sobre la edad en la que individuos desarrollan la enfermedad (edad del diagnóstico), así como la edad de aquellos que, a pesar de haber participado en el estudio, no han llegado a desarrollarla durante el periodo de seguimiento. Esta estructura de datos, en la que algunos sujetos experimentan el evento de interés y otros están censurados, es decir, no presentan el evento pero se conoce su tiempo de observación, justifica el uso de un modelo de supervivencia.

En particular, se ha optado por utilizar un modelo de riesgos proporcionales de Cox, dado que permite estudiar la relación entre diversas covariables clínicas y el riesgo de presentar la enfermedad en función del tiempo, en este caso, la edad. Este enfoque semiparamétrico no requiere especificar la forma funcional de la función de riesgo basal, lo cual lo hace especialmente adecuado para este tipo de estudios clínicos con censura a la derecha.

El objetivo principal del análisis es identificar factores clínicos o genéticos asociados al desarrollo de alguna de las dos miocardiopatías recogidas en este estudio, modelando el riesgo de aparición de la enfermedad a lo largo del tiempo y evaluando si dicho riesgo es constante entre grupos de pacientes definidos por ciertas características.

3.4.1. Aplicación del Modelo de Cox

Se procedió a ajustar el modelo a los datos, siendo la variable dependiente utilizada la edad del individuo, definida de la siguiente forma:

- Para los sujetos que desarrollaron la enfermedad, se tomó la edad al diagnóstico.
- Para los sujetos que no desarrollaron la enfermedad, se tomó la edad actual.

De este modo, se modela la probabilidad de desarrollar a enfermedad en función de la edad y de las variables vistas en el análisis descriptivo previamente realizado. La variable evento se definió como pertenecer al grupo de pacientes diagnosticados.

Selección del modelo

Dado el elevado número de variables y el tamaño de la muestra, se aplicó un criterio de selección basado en el *Bayesian Information Criterion* (BIC), que devuelve el modelo más sencillo.

El modelo resultante fue:

$$h(t | \text{HBP}, \text{FH}) = h_0(t) \cdot \exp(-1.5038 \cdot \text{HBP} + 0.9421 \cdot \text{FH} + 0.5371 \cdot \text{T})$$

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
HBPSí	-1.5038	0.2223	0.3016	-4.986	<0.001
Family History of SCDSí	0.9421	2.5654	0.2324	4.054	<0.001
TreatmentSí	0.5371	1.7110	0.2486	2.160	0.0308

Tabla 3.35: Modelo de Cox

A partir de la salida del modelo se obtienen los siguientes contrastes:

- Test de Wald:

$$\chi_W^2 = \hat{\beta}^\top (\hat{\Sigma}_{\hat{\beta}})^{-1} \hat{\beta} \sim \chi^2(p)$$

$$\chi_{W,\text{obs}}^2 = 40.97; \quad \mathbb{P}(\chi_3^2 > \chi_{W,\text{obs}}^2) \approx 0$$

Dado que el valor-*p* es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula al 5 % de significación.

- Test de Score:

$$\chi_S^2 = U(\beta)^\top (-\ell_0''(\beta))^{-1} U(\beta) \sim \chi^2(p)$$

$$\chi_{S,\text{obs}}^2 = 43.59; \quad \mathbb{P}(\chi_3^2 > \chi_{S,\text{obs}}^2) \approx 0$$

Se rechaza la hipótesis nula, ya que el valor-*p* es menor que 0.05.

- **Test de razón de verosimilitudes:**

$$\chi^2_{LR} = 2 \log \mathcal{L}(\hat{\beta}) - 2 \log \mathcal{L}(0) \sim \chi^2(p)$$

$$\chi^2_{LR,\text{obs}} = 45.99; \quad \mathbb{P}(\chi^2_3 > \chi^2_{LR,\text{obs}}) \approx 0$$

Nuevamente, se rechaza la hipótesis nula al nivel del 5 %.

Por tanto, existen evidencias estadísticas suficientes, a un nivel de significación del 5 %, para afirmar que el modelo explica el comportamiento de los datos. Es decir, las variables incluidas permiten explicar el riesgo de padecer alguna miocardiopatía.

Una vez ajustado el modelo, se procedió a comprobar que los datos cumplían los supuestos fundamentales del modelo de riesgos proporcionales:

- La hipótesis de proporcionalidad de riesgos (Hazard Ratio constante en el tiempo).
- La ausencia de observaciones influyentes o mal ajustadas.

Evaluación de la hipótesis de riesgos proporcionales

Se aplicaron dos métodos complementarios:

1. Residuos de Cox-Snell

Los residuos de Cox-Snel permiten comprobar globalmente si el modelo se ajusta bien. Estos residuos deberán seguir una distribución exponencial de parámetro 1 para que el modelo sea correcto.

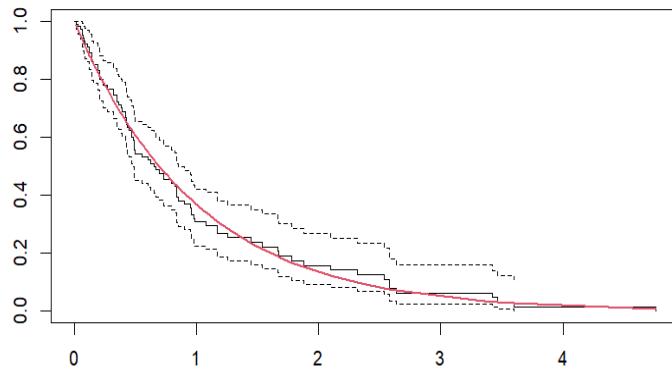


Figura 3.29: Residuos de Cox-Snell

En este caso, el gráfico muestra un buen ajuste en los primeros tiempos del estudio, lo que indica que el modelo se ajusta razonablemente bien de forma global.

2. Residuos de Schoenfeld

Sirve para comprobar si los hazard ratio se mantienen constantes en el tiempo (riesgos proporcionales).

$$\begin{cases} H_0 : \rho_k = 0 \\ H_1 : \rho_k \neq 0 \end{cases}$$

	chisq	df	p
HBP	3.813	1	0.0508
Family History of SCD	0.593	1	0.4412
Treatment	7.802	1	0.0052
GLOBAL	11.935	3	0.0076

Tabla 3.36: Residuos de Schoenfeld

El test global fue significativo ($p < 0.05$), lo que sugiere que la hipótesis de riesgos proporcionales no se cumple completamente. En particular, el tratamiento parece no cumplir este supuesto ya que $p = 0.0052$.

Para resolver esta limitación, se ajustó un modelo estratificado por la variable **Treatment**, permitiendo que la función de riesgo basal varíe entre grupos de tratamiento, pero

manteniendo constantes los efectos de las covariables HBP y antecedentes familiares de MSC.

Modelo de Cox Estratificado

El nuevo modelo ajustado fue:

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
HBPSí	-1.6830	0.1858	0.3289	-5.117	<0.001
Family History of SCDSí	0.8934	2.4433	0.2315	3.860	0.000114

Tabla 3.37: Modelo de Cox estratificado

A partir de la salida del modelo se obtienen los siguientes contrastes:

- **Test de Wald:**

$$\chi_W^2 = \hat{\beta}^\top \left(\hat{\Sigma}_{\hat{\beta}} \right)^{-1} \hat{\beta} \sim \chi^2(p)$$

$$\chi_{W,\text{obs}}^2 = 36.37; \quad \mathbb{P}(\chi_5^2 > \chi_{W,\text{obs}}^2) \approx 0$$

Dado que el valor-*p* es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula al 5 % de significación.

- **Test de Score:**

$$\chi_S^2 = U(\beta)^\top (-\ell_0''(\beta))^{-1} U(\beta) \sim \chi^2(p)$$

$$\chi_{S,\text{obs}}^2 = 40.02; \quad \mathbb{P}(\chi_5^2 > \chi_{S,\text{obs}}^2) \approx 0$$

Se rechaza la hipótesis nula, ya que el valor-*p* es menor que 0.05.

- **Test de razón de verosimilitudes:**

$$\chi_{LR}^2 = 2 \log \mathcal{L}(\hat{\beta}) - 2 \log \mathcal{L}(0) \sim \chi^2(p)$$

$$\chi_{LR,\text{obs}}^2 = 43.43; \quad \mathbb{P}(\chi_5^2 > \chi_{LR,\text{obs}}^2) \approx 0$$

Nuevamente, se rechaza la hipótesis nula al nivel del 5 %.

Por tanto, existen evidencias estadísticas suficientes, a un nivel de significación del 5 %, para afirmar que el modelo explica el comportamiento de los datos. Es decir, las variables incluidas permiten explicar el riesgo de padecer alguna miocardiopatía.

La estratificación resolvió la no proporcionalidad observada, como confirman los nuevos residuos de Schoenfeld del modelo estratificado.

	chisq	df	p
HBP	1.79	1	0.181
Family History of SCD	2.98	1	0.084
GLOBAL	5.39	2	0.068

Tabla 3.38: Residuos de Schoenfeld

Con estos resultados, ya no se rechaza la hipótesis de proporcionalidad.

Además, a este modelo estratificado se realizaron también los siguientes análisis de residuos.

1. Residuos de Martingala

Los residuos de martingala permiten evaluar la forma funcional de las covariables.

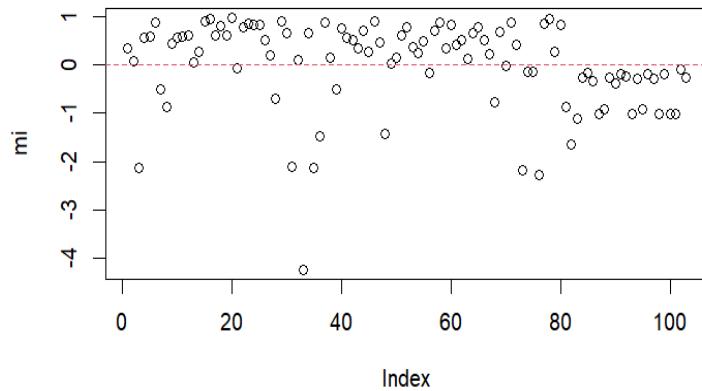


Figura 3.30: Residuos de martingala del modelo estratificado

En este gráfico se observa que la mayoría de las observaciones presentan residuos cercanos a cero, lo que indica un buen ajuste global del modelo, aunque hay algunas observaciones con residuos negativos moderadamente altos. Cuanto más se acerquen las observaciones al valor 1, menor riesgo le asigna el modelo del que tiene, y si la observación está por debajo del valor 0, el modelo le asigna más riesgo del que verdaderamente tiene.

2. Residuos Deviance

Los residuos deviance se utilizan para detectar observaciones atípicas o mal ajustadas.

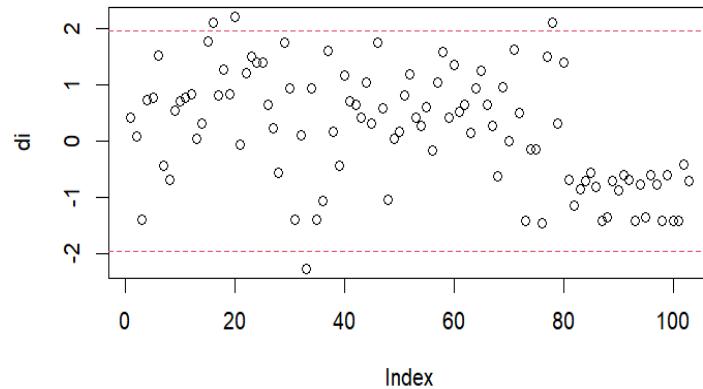


Figura 3.31: Residuos deviance del modelo estratificado

En el gráfico se identifican cuatro observaciones cuyos residuos superan ligeramente el umbral de 1.96, lo que sugiere que estos sujetos podrían estar peor ajustados por el modelo. Sin embargo, los valores no son excesivamente extremos, apoyando la validez general del modelo ajustado.

3. Residuos Score

Los residuos score indican la influencia de cada observación en los coeficientes estimados.

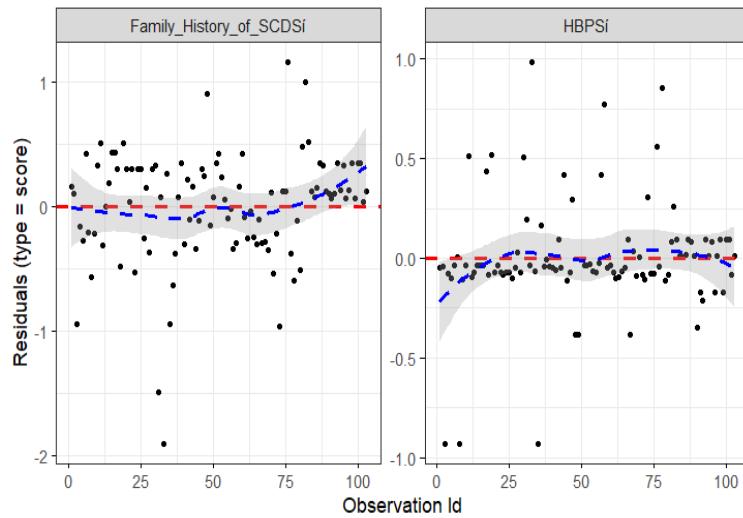


Figura 3.32: Residuos score del modelo estratificado

En el gráfico se observan ambas variables del modelo. En ellas, los residuos están cen-

trados en torno a cero, aunque en la variable del historial familiar de MSC se observa cierta dispersión en las observaciones finales, pero no parece haber observaciones con influencia dominante.

4. Residuo DFBETAS

Finalmente, los residuos DFBETA muestran cuánto cambiaría cada coeficiente si se eliminara una observación correcta.

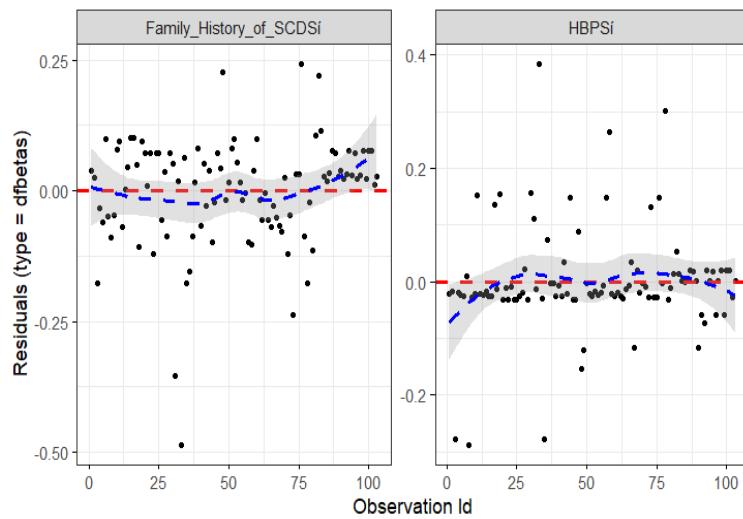


Figura 3.33: Residuos DFBETA del modelo estratificado

Para la variable historial familiar de MSC, aunque hay cierta dispersión de residuos y una ligera tendencia creciente al final del rango, ningún valor superó el umbral 0.2. Además, para la variable de HBP, los residuos se muestran claramente concentrados alrededor de cero, por lo que no se detectan observaciones influyentes, reforzando la robustez y estabilidad del modelo.

Evaluación de la proporcionalidad entre estratos

Con el objetivo de comprobar si el supuesto de proporcionalidad de riesgos entre los estratos definidos por la variable *Treatment* se mantiene a lo largo del tiempo, se calculó el cociente de riesgos instantáneos estimados entre ambos estratos:

$$\frac{h_2(t)}{h_1(t)}$$

Para ello, se derivaron las funciones de riesgo acumulado estimadas por el modelo estratificado utilizando diferencias finitas, y se graficó su cociente a lo largo del tiempo (edad).

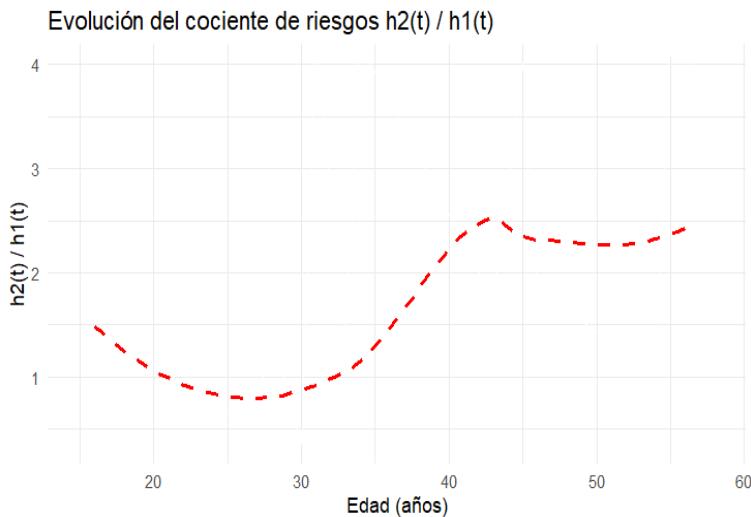


Figura 3.34: Evolución del cociente de riesgos instantáneos entre estratos del modelo de Cox estratificado

Como se observa en la figura, el cociente entre las funciones de riesgo no permanece estrictamente constante en el tiempo, lo cual refuerza la decisión de estratificar el modelo por tratamiento, permitiendo funciones de riesgo basal distintas entre grupos. Además, de este gráfico se puede obtener que el tratamiento es eficaz hasta aproximadamente los 33 años, edad donde el tratamiento pierde efecto, volviéndose este constante llegados los 45 años aproximadamente.

Las funciones de riesgo son:

- Para el grupo de tratamiento 1, es decir, no toman tratamiento:

$$h(t_1 | \text{HBP}, \text{FH}) = h_{01}(t) \cdot \exp(-1.68 \cdot \text{HBP} + 0.89 \cdot \text{FH})$$

- Para el grupo de tratamiento 2, es decir, toman tratamiento:

$$h(t_2 | \text{HBP}, \text{FH}) = h_{02}(t) \cdot \exp(-1.68 \cdot \text{HBP} + 0.89 \cdot \text{FH})$$

Estas expresiones muestran cómo cambiaría la función de riesgo en función de las cova-

riables, diferenciando entre los dos estratos definidos por la variable *Treatment*. Aunque los coeficientes son comunes a ambos grupos, cada estrato tiene su propia función de riesgo basal ($h_{01}(t)$ y $h_{02}(t)$), lo cual permite captar diferencias no paramétricas en el riesgo asociado al tratamiento.

Para estas funciones de riesgos, el grupo base (o de referencia) para cada variable categórica es aquel que no aparece explícitamente en la salida del modelo. Es decir, los coeficientes estimados corresponden a las comparaciones con respecto a este grupo.

- Para la variable HBP, el coeficiente reportado corresponde a la categoría Sí. Por tanto, el **grupo de referencia** es No (pacientes sin hipertensión).
- Para la variable Family History of SCD, el coeficiente se asocia a la categoría Sí. Por tanto, el **grupo de referencia** es No (pacientes sin antecedentes familiares de muerte súbita).

Interpretación del hazard ratio como cociente de riesgos

Por último, se interpreta la razón de riesgos (hazard ratio, HR) como el cociente entre las funciones de riesgo de dos grupos que difieren únicamente en la variable de interés.

- **Hipertensión (HBP = Sí vs. No):**

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

Esto indica que el riesgo de evento en el grupo con hipertensión es un 81.4 % menor que en el grupo sin hipertensión.

- **Antecedentes familiares de muerte súbita (FH-SCD = Sí vs. No):**

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

Esto indica que el grupo con antecedentes familiares de muerte súbita presenta un riesgo 2.44 veces mayor (incremento del 144.3 %) frente al grupo sin dichos antecedentes.

3.5. Análisis complementario con modelos generales

Con el objetivo de contrastar y reforzar los resultados obtenidos en el modelo de Cox, se consideró oportuno realizar un análisis complementario mediante modelos estadísticos generales, en particular:

- Un modelo log-lineal, como herramienta para explorar asociaciones entre las variables significativas en el modelo de Cox.
- Un modelo de regresión logística binaria, para evaluar los factores asociados a la probabilidad de desarrollar la enfermedad sin tener en cuenta el tiempo de aparición, permitiendo así una comparación directa con el modelo de supervivencia.

3.5.1. Modelo log-lineal

Se comenzó ajustando un modelo log-lineal para explorar la estructura de dependencias entre las variables categóricas: *GROUP*, *HBP*, *Family History of SCD* y *Treatment*. Este enfoque permite identificar relaciones significativas entre variables sin necesidad de definir una variable respuesta.

Se construyó una tabla de contingencia $2 \times 2 \times 2 \times 2$ y se aplicó el procedimiento de eliminación backward, partiendo del modelo saturado. En cada paso se realizaron contrastes de bondad de ajuste mediante test de razón de verosimilitud, comparando el modelo actual con uno más simple.

$$\begin{cases} H_0 : \text{El modelo se ajusta bien} \\ H_1 : \text{El modelo no se ajusta bien} \end{cases}$$

	X^2	df	p-valor
Likelihood Ratio	0.596	7	0.999

Tabla 3.39: Contraste de bondad de ajuste

Modelo final seleccionado

Tras aplicar este método, se ha obtenido que el modelo más parsimonioso y que mejor se ajusta a los datos es :

$$(G, H, F, T, GH, GF, GT, HT)$$

donde,

- **G:** efecto de la variable GROUP.
- **H:** efecto de la variable HBP.
- **F:** efecto de la variable Family History of SCD.
- **T:** efecto de la variable Treatment.

A partir de los resultados que se observan en la Tabla 3.42 se puede decir que no hay evidencias estadísticas significativas para rechazar la hipótesis nula ya que el p-valor es mayor que 0.05, por lo que se ha obtenido el objetivo de este apartado.

Fórmula

$$\ln(m_{ijklm}) = \mu + \lambda_i^G + \lambda_j^H + \lambda_k^F + \lambda_l^T + \lambda_{ij}^{GH} + \lambda_{ik}^{GF} + \lambda_{il}^{GT} + \lambda_{jl}^{HT},$$

$i, j, k, l = 1, 2$

Grafo

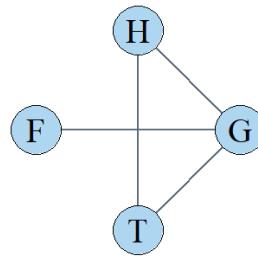


Figura 3.35: Grafo del modelo log-lineal

En este grafo queda representada cada una de las relaciones entre las variables del modelo.

- La variable **Family History of SCD** es condicionalmente independiente de HBP y Treatment dada la variable GROUP.

Además de analizar las relaciones de dependencia, se puede analizar la colapsabilidad:

- La tabla es colapsable en **Family History of SCD**, y la asociación de GROUP, HBP y Treatment se podría estudiar en la tabla marginal tridimensional $n_{i,j,\bullet,l}$.
- La tabla es colapsable en **HBP** y **Treatment**, y la asociación de GROUP y Family History of SCD se podría estudiar en la tabla bidimensional $n_{i,\bullet,k,\bullet}$.

Residuos

Tras obtener el modelo y saber que se ajusta bien a los datos, se realiza un análisis de los residuos para conocer cómo de bien se ajusta en cada uno de los posibles cruces de categorías.

Hipótesis:

$$\begin{cases} H_0 : r_i = 0 \\ H_1 : r_i \neq 0 \end{cases}$$

Tras revisar dichos residuos, no se observa ninguna combinación que presente un residuo significativamente distinto de cero (en valor absoluto superior a 1.96). Por tanto, el análisis

de los residuos no revela patrones sistemáticos de desajuste, por lo que se considera que el modelo ajusta adecuadamente los datos.

3.5.2. Modelo de regresión logística binaria

Teniendo en cuenta el modelo log-lineal seleccionado, no se escogió una variable respuesta, por lo que en este modelo se hará. Se ajustará un modelo logit que trate la variable GROUP como variable respuesta y las variables HBP, Family History of SCD y Treatment como variables explicativas.

Fórmula del modelo logit:

$$l_{ijkl} = \ln\left(\frac{m_{ijkl}}{m_{ijkl}}\right) = (\mu + \lambda_1^G + \lambda_j^H + \lambda_k^F + \lambda_l^T + \lambda_{1j}^{GH} + \lambda_{1k}^{GF} + \lambda_{1l}^{GT} + \lambda_{jl}^{HT}) - (\mu + \lambda_2^G + \lambda_j^H + \lambda_k^F + \lambda_l^T + \lambda_{2j}^{GH} + \lambda_{2k}^{GF} + \lambda_{2l}^{GT} + \lambda_{jl}^{HT}) = (\lambda_1^G - \lambda_2^G) + (\lambda_{1j}^{GH} - \lambda_{2j}^{GH}) + (\lambda_{1k}^{GF} - \lambda_{2k}^{GF}) + (\lambda_{1l}^{GT} - \lambda_{2l}^{GT}) = \alpha + \tau_j^H + \tau_k^F + \tau_l^T$$

Modelo equivalente

Se comprueba si este modelo logit es equivalente al modelo log-lineal seleccionado GH, GF, GT, HT:

1. *Contiene el efecto principal de la variable respuesta.* Como aparece el término λ_i^G , se puede verificar esta hipótesis.
2. *Contiene las interacciones entre la variable respuesta y cada una de las variables explicativas que aparecen en el modelo logit.* En este caso se cumple, ya que el modelo contiene el término λ_{ij}^{GH} asociado a τ_j^H , el término λ_{ik}^{GF} asociado a τ_k^F y el término λ_{il}^{GT} asociado a τ_l^T .
3. *Contiene la interacción de mayor orden entre todas las variables explicativas de la tabla.* Esta condición no se verifica puesto que el modelo log-lineal no contiene la interacción entre HBP, Family History of SCD y Treatment.

Por tanto, el modelo GH, GF, GT, HT no es equivalente, y se considerará el modelo equivalente GH, GF, GT, HT, HFT.

	X^2	df	p-valor
Likelihood Ratio	0.0064	4	0.999

Tabla 3.40: Contraste de bondad de ajuste

No hay evidencias estadísticas suficientes para rechazar la hipótesis nula, es decir, el modelo se ajusta bien a los datos.

Las estimaciones pertenecientes a este modelo son:

$$\hat{\alpha} = (\lambda_1^G - \lambda_2^G); \hat{\tau}_j^H = (\lambda_{1j}^{GH} - \lambda_{2j}^{GH}), \hat{\tau}_k^F = (\lambda_{1k}^{GF} - \lambda_{2k}^{GF}), \hat{\tau}_l^T = (\lambda_{1l}^{GT} - \lambda_{2l}^{GT}).$$

La estimación de los parámetros por máxima verosimilitud de este modelo log-lineal se ha realizado mediante el método marginal. En la siguiente tabla se recogen los parámetros estimados del modelo log-lineal equivalente GH, GF, GT, HT, HFT, junto con el valor Z correspondiente.

Parámetros	M. Parcial (Z)
Sano = $\lambda_1^G = \hat{\alpha}$	-49.01 (-0.01)
Sano-No = $\lambda_{11}^{GH} = \hat{\tau}_1^H$	-1.23 (-1.57)
Sano-No = $\lambda_{11}^{GF} = \hat{\tau}_1^F$	24.67 (0.008)
Sano-No = $\lambda_{11}^{GT} = \hat{\tau}_1^T$	25.74 (0.008)

Tabla 3.41: Estimación de los parámetros

En la tabla se presentan las estimaciones de los parámetros del modelo:

- El término independiente $\lambda_1^G = \hat{\alpha} = -49.01$ no resulta estadísticamente significativo ya que el valor Z es menor en valor absoluto que 1.96.
- La interacción entre GROUP y HBP tiene un coeficiente negativo $\hat{\tau}_1^H = -1.23$ con un valor Z = -1.57. Aunque no significativo al 5 %, sugiere que la hipertensión podría asociarse de manera inversa a la enfermedad.
- Las interacciones con Family History of SCD y Treatment presentan coeficientes positivos muy elevados, pero con valores Z extremadamente bajos, lo que indica inestabilidad en la estimación, probablemente debida a efectos de colinealidad o celdas con frecuencias bajas.

En comparación con lo obtenido en el análisis de supervivencia, se tiene que ambos modelos coinciden en identificar a HBP como un posible factor protector. No obstante, el

modelo de Cox ofrece estimaciones más estables y significativas, gracias a que incorpora información del tiempo al evento y utiliza estratificaciones adecuadas.

El modelo logit, al trabajar con un número limitado de observaciones y múltiples interacciones, presenta problemas de inestabilidad en los coeficientes, incluyendo el sesgo del tiempo, lo cual limita su capacidad para confirmar con precisión los efectos detectados en el análisis de supervivencia.

Capítulo 4

Discusión

En el presente estudio se ha observado que los individuos diagnosticados con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (MCAVI) presentaban una edad media más baja y una mayor variabilidad en la distribución de los datos en comparación con aquellos con miocardiopatía dilatada (MCD). Esta diferencia resulta coherente con la literatura previa, que indica que la MCAVI, al igual que otras formas arrítmicas con base genética, tiende a manifestarse en edades más tempranas, incluyendo la adolescencia y la adultez joven.

En este sentido, diversos estudios han documentado edades medias de diagnóstico inferiores a los 40 años en pacientes portadores de mutaciones en genes como DSP, DES y LMNA, todos ellos presentes en la muestra analizada. Por ejemplo, **Smith et al. (2020)** [22] describen una media de edad de 28 años en portadores de variantes patogénicas en DSP, asociadas a un fenotipo arritmogénico izquierdo. De forma similar, estudios sobre mutaciones en LMNA han reportado edades medias de aparición clínica entre los 30 y 40 años, con amplia variabilidad **Wahbi et al., (2019)**. [23] Por su parte, las mutaciones en DES también se han asociado con una presencia clínica precoz, aunque con menor frecuencia de aparición.

En contraste, la MCD se ha descrito habitualmente en edades avanzadas, con una media de aparición en torno a los 50 años, tal como recoge la **Clínica Mayo (2024)** [24].

Otro hallazgo relevante obtenido en este estudio, tanto mediante el modelo de Cox como a través de modelos log-lineales y logísticos, ha sido la asociación de la hipertensión arterial (HBP) como un posible factor protector en pacientes con MCAVI y MCD. Aunque tradicionalmente la HBP se ha considerado un factor de riesgo cardiovascular, existen investigaciones que respaldan su papel protector en contextos específicos de disfunción ventricular avanzada.

En particular, estudios previos han mostrado que la presencia de HBP en pacientes con MCD se asocia con un mejor pronóstico clínico. Por ejemplo, un estudio observacional en

pacientes con MCD mostró que aquellos que se presentaban con HBP al ingreso hospitalario presentaban menos hospitalizaciones y mayor mejoría funcional en el seguimiento **Balije et al., (2019)** [25]. Esta hipótesis se alinea con la fisiopatología de las cardiomiyopatías avanzadas, donde el corazón tiende a ralentizarse y el gasto cardíaco disminuye. En este contexto, una presión arterial relativamente elevada podría indicar una actividad autonómica aún activa y una función ventricular compensada, lo cual se traduciría en una mayor supervivencia a largo plazo.

Por tanto, los resultados obtenidos en este estudio no solo coinciden con la evidencia previa, sino que sugieren que la hipertensión arterial, lejos de ser siempre perjudicial, podría comportarse como un marcador clínico de buen pronóstico en determinados perfiles de pacientes con MCAVI o MCD.

Un último hallazgo de interés observado en el presente estudio, a través del modelo de Cox, sugiere que el efecto del tratamiento farmacológico en pacientes con MCAVI y MCD varía en función de la edad. En concreto, se detectó que dicho efecto es notable hasta aproximadamente los 33 años, seguido de una disminución progresiva entre los 33 y los 45 años, tras la cual el efecto se mantiene estable, representado en la Figura 3.34. Este patrón no se ha descrito explícitamente en la literatura consultada, pero algunos estudios como el de **Böhm et al. (2017)** [26] han concluido que la edad no modifica sustancialmente la eficacia del tratamiento en insuficiencia cardíaca.

Por tanto, los resultados obtenidos en este trabajo pueden constituir una contribución relevante, al poner de manifiesto la posible existencia de una relación no lineal entre edad y efecto del tratamiento, que requeriría ser explorada en futuros estudios con mayor tamaño muestral, ya que la base utilizada en estos análisis ha sido una muestra piloto de 103 observaciones.

Capítulo 5

Valoración de resultados y conclusiones

Este trabajo ha tenido como objetivo principal estudiar el comportamiento y los factores asociados a la aparición de la miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo (MCAVI), en comparación con la miocardiopatía dilatada (MCD) y sujetos sanos. Para ello, se ha abordado el análisis desde una perspectiva estadística, aplicando técnicas descriptivas, inferenciales y modelos de regresión orientados a datos de tiempo hasta evento.

La elección del modelo de Cox para el análisis de supervivencia se ha justificado por la disponibilidad de datos de edad al diagnóstico en sujetos con enfermedad, así como de edad en sujetos censurados. Este enfoque permite no solo estimar el efecto de factores de riesgo sobre la probabilidad de aparición de MCAVI, sino también incorporar la dimensión temporal, aspectos clave en enfermedades de evolución progresiva y diagnóstico tardío. Complementariamente, se han incorporado modelos log-lineales y logit, que permiten estudiar asociaciones categóricas desde diferentes enfoques y aportar robustez a las conclusiones.

El análisis ha seguido un enfoque secuencial que abarca desde la comparación descriptiva entre grupos, hasta la identificación de asociaciones significativas entre variables clínicas mediante tablas de contingencia, para finalmente profundizar en los efectos individuales y conjuntos de factores explicativos a través de modelos multivariantes. Esta estrategia ha permitido construir una visión detallada del perfil del paciente con MCAVI y de los principales elementos que pueden ayudar a identificarlos precozmente.

Desde el punto de vista clínico, el análisis descriptivo ha revelado múltiples diferencias entre los grupos.

Se observó que el grupo con MCAVI presenta una edad media más baja (47 años) y una mayor variabilidad, lo que refleja una mayor heterogeneidad y la existencia de individuos jóvenes afectados. En cuanto al sexo, ambos grupos mostraron una mayor proporción de

mujeres afectadas frente a la proporción de hombres. En relación con la hipertensión arterial (HBP), la mayoría de los pacientes no presentaban esta condición (alrededor del un 20 %), y el análisis de supervivencia identificó a la HBP como un posible factor protector, resultado que se ve reforzado tanto por el modelo de Cox como por el modelo log-lineal.

A nivel genético, los genes más frecuentemente implicados en MCAVI fueron DES, LMNA y DSP (19 %, 15.9 % y 14.3 %, respectivamente), lo que es consistente con lo descrito en la literatura sobre formas familiares de miocardiopatía. En cuanto a la afectación ventricular, en MCAVI se identificaron casos con afectación del ventrículo izquierdo o de ambos, destacando la afectación única del ventrículo izquierdo, siendo este el 68.3 % de los casos, mientras que en MCD suele predominar la disfunción izquierda aislada. Casi la mitad de los pacientes con MCAVI presentaron voltajes bajos en el complejo QRS, y la inversión de la onda T se observó en ambos grupos patológicos, pero no en el grupo sano. Además, en MCAVI se registró una mayor carga de extrasístoles ventriculares, así como una distribución específica de fibrosis miocárdica (LGE) en la región inferolateral del ventrículo izquierdo, en el 16 % de los casos.

Los resultados también apuntan a la relevancia del patrón EV-BRD (extrasístoles ventriculares con morfología de bloqueo de rama derecha), que se asoció fuertemente con el diagnóstico de MCAVI. El análisis de tablas 2x2 reveló que los pacientes con MCAVI tienen un riesgo 12 veces mayor de presentar EV-BRD. Esta relación se vio modulada por la edad: en adultos jóvenes, la asociación es débil, mientras que en edades adultas alcanza su máxima fuerza, indicando una modificación del efecto por edad.

Asimismo, se halló que la asociación entre antecedentes familiares de muerte súbita (MSC) y la presencia de EV-BRD depende del diagnóstico: en pacientes sin MCAVI, los EV-BRD se asociaron positivamente con historia familiar de MSC; sin embargo, en pacientes con MCAVI se observó una asociación inversa, es decir, en los pacientes sin diagnóstico de MCAVI, aquellos que no presentan EV-BRD tienen una ventaja 6.6 veces superior de no tener antecedentes familiares de MSC, en comparación con los que sí presentan EV-BRD, mientras que, entre los pacientes diagnosticados con MCAVI, aquellos sin EV-BRD mostraron una ventaja 1.70 veces mayor de presentar antecedentes familiares de MSC que aquellos con EV-BRD. Además, en pacientes con MCAVI, la presencia de la enfermedad más frecuente

fue a través de palpitations o cribado familiar, siendo menos comunes otras formas como síncope o episodios arrítmicos, aunque en MCAVI también registraron eventos graves como MSC abortada o fibrilación ventricular (FV) recuperada, lo que subraya la necesidad de una detección temprana del riesgo arrítmico. Esto refuerza la importancia del cribado familiar en jóvenes con sospecha de MCAVI, incluso en ausencia de extrasístoles.

Desde el punto de vista del análisis de supervivencia, el modelo de Cox identificó como factores significativos el tratamiento, la HBP y el historial familiar de MSC. La variable tratamiento mostró una interacción significativa con el tiempo, lo que motivó el uso de un modelo estratificado por tratamiento. El análisis posterior del cociente de riesgos instantáneos reveló un patrón no constante en el tiempo: el tratamiento mostró mayor eficacia hasta los 33 años, perdió efecto entre los 33 y 45 años, y se estabilizó posteriormente. Este comportamiento no ha sido descrito previamente en la literatura, por lo que podría representar una contribución novedosa que justifique estudios posteriores con mayor tamaño muestral y validación externa.

Finalmente, los análisis mediante modelos log-lineales y regresión logística confirmaron los principales efectos identificados en el modelo de Cox, aunque con menor estabilidad en las estimaciones debido a la complejidad de las interacciones y el tamaño limitado de la muestra.

En conjunto, este trabajo aporta evidencia sobre las características diferenciales de la MCAVI frente a la MCD, subraya la importancia de ciertas variables modificadoras del efecto como la edad, y destaca la necesidad de un análisis personalizado en el cribado, diagnóstico y tratamiento de las miocardiopatías hereditarias.

Capítulo A

Apéndice 1

A.1. Análisis de asociación mediante modelos log-lineales y logit

Con el objetivo de estudiar en profundidad la asociación entre la presencia de extrasístoles ventriculares con morfología de bloqueo de rama derecha (EV-BRD) y la miocardiopatía arritmogénica con afectación del ventrículo izquierdo (MCAVI), se ha desarrollado un análisis basado en la modelización de datos categóricos. Este análisis considera además otras variables que podrían estar asociadas, como la edad, el sexo y el hábito de fumar, mediante el uso de modelos log-lineales y modelos logit.

Para la realización de este apartado se seleccionaron los pacientes portadores de MCAVI y controles sanos. Las variables analizadas son las siguientes:

- **GROUP:** Diagnóstico de MCAVI (0= o grupo sano (1).
- **Fumar:** Indica si el paciente es fumador (1) o no (0).
- **EVBRD:** Presencia de extrasístoles con morfología de rama derecha en prueba de esfuerzo (1: Sí, 0: No).
- **Sexo:** 0 para mujer y 1 para hombre.
- **Edad:** Variable categorizada en 7 rangos: [0-14], [15-20], [21-30], [31-40], [41-50], [51-60] y mayor de 61.

A.1.1. Modelo log-lineal

Para identificar dependencias entre las variables se ajustó un modelo log-lineal partiendo del modelo saturado, el cual recoge todos los términos de interacción posibles entre las cinco variables categóricas mediante el procedimiento *backward*, que, en cada etapa, este procedimiento compara los modelos obtenidos tras eliminar uno de los términos del modelo anterior, evaluando el p-valor asociado a cada parámetro. Se elimina aquel cuya significación estadística sea menor, es decir, el que presente el p-valor más alto por encima del umbral establecido. El proceso finaliza cuando todos los términos incluidos en el modelo presentan p-valores inferiores al nivel de significación, obteniéndose así el modelo más sencillo posible que se ajusta adecuadamente a los datos.

Hipótesis:

$$\begin{cases} H_0 : \text{El modelo log-lineal se verifica} \\ H_1 : \text{El modelo log-lineal no se verifica} \end{cases}$$

Estadístico de contraste:

$$G^2 = -2 [L(\hat{m}) - L(n)] = 2 \sum_i n_i \log \left(\frac{n_i}{\hat{m}_i} \right) = 41.5718$$

donde:

- n_i : Frecuencia observada en la celda i ,
- \hat{m}_i : Frecuencia esperada bajo el modelo propuesto,
- $L(\hat{m})$: Log-verosimilitud máxima del modelo actual,
- $L(n)$: Log-verosimilitud del modelo más complejo (modelo anterior).

Este estadístico se distribuye según una χ^2 , siendo sus grados de libertad iguales a la diferencia en el número de parámetros entre los dos modelos comparados. A partir de ello, se calcula el p-valor correspondiente.

El modelo resultante más parsimonioso y que mejor se ajusta a los datos es:

Estadístico	df	p-valor
50.983	90	0.999

Tabla A.1: Test de bondad de ajuste

Modelo: GB, FB, GE, FS, BS, FBS

Donde:

- **G:** efecto de la varibale GROUP.
- **F:** efecto de la variable Fumar.
- **B:** efecto de la variable EV-BRD
- **E:** efecto de la variable Edad.
- **S:** efecto de la variable Sexo.

A partir de los resultados obtenidos en la tabla, no hay evidencias estadísticas significativas para rechazar la hipótesis nula, ya que el p-valor es mayor que 0.05, obteniéndose así el modelo que se buscaba.

Una vez obtenido el modelo y confirmado su buen ajuste global a los datos, se procede al análisis de los residuos con el fin de evaluar la calidad del ajuste en cada una de las combinaciones posibles de categorías.

Hipótesis:

$$\begin{cases} H_0 : r_i = 0 \\ H_1 : r_i \neq 0 \end{cases}$$

El examen de los residuos revela que solo una de las combinaciones presenta un residuo con valor absoluto superior a 1.96, lo que indica un posible desajuste puntual del modelo. Esta discrepancia se encuentra en la celda correspondiente a un individuo sano, no fumador, con presencia de extrasístoles, de sexo masculino y mayor de 61 años, representando menos del 1% del total. En general, no se detectan patrones sistemáticos de desajuste, por lo que se concluye que el modelo frece un ajuste adecuado a los datos.

La **formulación** de dicho modelo log-lineal es:

$$\ln(m_{ijklm}) = \mu + \lambda_i^G + \lambda_j^F + \lambda_k^B + \lambda_l^E + \lambda_m^S + \lambda_{ik}^{GB} + \lambda_{jk}^{FB} + \lambda_{il}^{GE} + \lambda_{jm}^{FS} + \lambda_{km}^{BS} + \lambda_{jkm}^{FBS},$$

$$i, j, k, l = 1, 2, m = 1, 2, 3, \dots, 7.$$

Y su **grafo** asociado es:

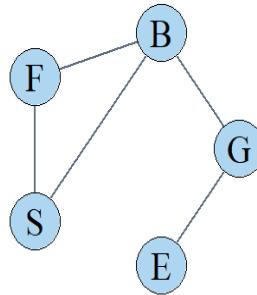


Figura A.1: Grafo del modelo log-lineal

En este grafo queda representada cada una de las relaciones de independencia o dependencia que se encuentran en el modelo seleccionado. Se hablará en términos de independencia y colapsabilidad:

- La variable **Edad** es condicionalmente independiente de Presencia de extrasístole, Fumar y Sexo dada la variable GROUP.
- La variable **Group** es condicionalmente independiente de Sexo y Fumar dada la Presencia de extrasístole.
- La tabla es colapsable en Edad, y la asociación de GROUP, Sexo, Fumar y EVBRD se podría estudiar en la tabla marginal $n_{i,j,k,\bullet,m}$.

- La tabla es colapsable en Edad y GROUP, y la asociación de Sexo, Fumar y EVBRD se podría estudiar en la tabla marginal tridimensional $n_{\bullet,j,k,\bullet,m}$.
- La tabla es colapsable en Sexo, Fumar y EVBRD, y la asociación de Edad y GROUP se podría estudiar en la tabla bidimensional $n_{i,\bullet,\bullet,l,\bullet}$.

Se estimaron los parámetros de este modelo:

Efecto	λ	Error típico	Z	IC 95 %	exp(λ)
Constante	-5.247	—	—	—	0.005
GROUP: MCAVI (G)*	3.688	1.017	3.626	(1.696, 5.681)	40
Fumar: No (F)*	2.485	1.041	2.387	(0.445, 4.525)	12
EVBRD: No (B)	2.028	1.583	1.281	(-1.075, 5.131)	7.6
Edad: 0–14 (E)	-18.082	3620.127	-0.005	(-7113.401, 7077.238)	0
Edad: 15–20 (E)	-18.082	3620.127	-0.005	(-7113.401, 7077.238)	0
Edad: 21–30 (E)	-0.693	1.225	-0.566	(-3.094, 1.707)	0.5
Edad: 31–40 (E)	1.099	0.816	1.347	(-0.502, 2.698)	3
Edad: 41–50 (E)	-0.693	1.225	-0.566	(-3.094, 1.707)	0.5
Edad: 51–60 (E)*	1.609	0.775	2.076	(0.091, 3.127)	5
Sexo: Mujer	-16.680	2540.397	-0.007	(-4995.768, 4962.407)	0
GB: MCAVI-No*	-2.485	0.788	-3.154	(-4.028, -0.941)	0.083
FB: No-No	0.734	1.457	0.504	(-2.122, 3.589)	2.083
GE: MCAVI-[0–14]	-2.228	5521.395	0.0004	(-10823.96, 10819.51)	0.108
GE: MCAVI-[15–20]	16.459	3620.128	0.005	(-7078.778, 7111.861)	15267410
GE: MCAVI-[21–30]	1.782	1.309	1.361	(-2.566, 2.566)	1
GE: MCAVI-[31–40]	-1.792	0.938	-1.910	(-3.631, 0.048)	0.167
GE: MCAVI-[41–50]	0.762	1.279	0.596	(-1.746, 3.271)	2.143
GE: MCAVI-[51–60]	-1.415	0.855	-1.655	(-3.090, 0.259)	0.243
FS: No-Mujer	17.414	2540.397	0.007	(-4961.673, 4996.502)	36547400
BS: No-Mujer	18.066	2540.398	0.007	(-4961.022, 4997.154)	70171010
FBS: No-No-Mujer	-19.311	2540.398	-0.008	(-4998.399, 4959.777)	0

Tabla A.2: Estimación de los parámetros del modelo log-lineal

En la tabla se presentan las estimaciones de los parámetros del modelo log-lineal, junto con sus exponenciales, errores típicos, intervalos de confianza del 95 % y valores Z.

Algunos de estos parámetros resultaron ser estadísticamente significativos, ya que su valor absoluto de Z supera el umbral de 1.96. No obstante, la mayoría de los coeficientes no alcanzan este nivel, por lo que no se consideran significativos. Los parámetros con significación estadística se han marcado con un asterisco (*).

Una vez determinado el modelo log-lineal con mejor ajuste, se procede a ajustar un modelo logit para explorar la relación entre la variable respuesta y el resto de factores explicativos.

A.1.2. Modelo logit

En este caso, se ajustará un modelo logit considerando la presencia de EV-BRD como variable respuesta, mientras que Group, Fumar, Sexo y Edad actuarán como variables explicativas. Esta selección se ha realizado con el objetivo de evaluar la relevancia diagnóstica, ya que constituye uno de los criterios clínicos considerados en el diagnóstico de la MCAVI. Analizar su asociación con otras variables permite valorar su importancia relativa dentro del perfil clínico de los pacientes.

La **formulación** de este modelo logit implicado es:

$$\begin{aligned}
 l_{ijklm} &= \ln\left(\frac{m_{ij1lm}}{m_{ij2lm}}\right) = \\
 &(\mu + \lambda_i^G + \lambda_j^F + \lambda_1^B + \lambda_l^E + \lambda_m^S + \lambda_{i1}^{GB} + \lambda_{j1}^{FB} + \lambda_{il}^{GE} + \lambda_{jm}^{FS} + \lambda_{1m}^{BS} + \lambda_{j1m}^{FBS}) - \\
 &(\mu + \lambda_i^G + \lambda_j^F + \lambda_2^B + \lambda_l^E + \lambda_m^S + \lambda_{i2}^{GB} + \lambda_{j2}^{FB} + \lambda_{il}^{GE} + \lambda_{jm}^{FS} + \lambda_{2m}^{BS} + \lambda_{j2m}^{FBS}) = \\
 &(\lambda_1^B - \lambda_2^B) + (\lambda_{i1}^{GB} - \lambda_{i2}^{GB}) + (\lambda_{j1}^{FB} - \lambda_{j2}^{FB}) + (\lambda_{1m}^{BS} - \lambda_{2m}^{BS}) + (\lambda_{j1m}^{FBS} - \lambda_{j2m}^{FBS}) = \\
 &\alpha + \tau_i^G + \tau_j^F + \tau_m^S + \tau_{jm}^{FS}
 \end{aligned}$$

Se analiza si este modelo logit ajustado es estructuralmente equivalente al modelo log-lineal seleccionando GB, FB, GE, FS, BS, FBS. Para ello, se consideran los siguientes criterios:

- *Contiene el efecto principal de la variable respuesta.* Como aparece el término λ_k^B , se puede verificar esta hipótesis.
- *Contiene las interacciones entre la variable respuesta y cada una de las variables explicativas que aparecen en el modelo logit.* En este caso se cumple, ya que el modelo contiene el término λ_{ik}^{GB} asociado a τ_i^G , el término λ_{jk}^{FB} asociado a τ_j^F , el término λ_{km}^{BS} asociado a τ_m^S , y el término λ_{jkm}^{FBS} asociado a τ_{jm}^{FS} .

- Contiene la interacción de mayor orden entre todas las variables explicativas de la tabla. Esta condición no se cumple, ya que el modelo log-lineal no incluye la interacción conjunta entre Group, Fumar, Sexo y Edad.

En consecuencia, el modelo GB, FB, GE, FS, BS, FBS no cumple con todos los requisitos de equivalencia estructural con respecto al modelo logit. Por ello, se adopta como modelo log-lineal equivalente la estructura GB, FB, BS, FBS, GFES.

De forma análoga al modelo log-lineal previo, se realizó un test de bondad de ajuste sobre el modelo equivalente GB, FB, BS, FBS, GFES para evaluar su capacidad de ajuste a los datos.

Estadístico	df	p-valor
22.43	51	0.999

Tabla A.3: Test de bondad de ajuste

Las estimaciones obtenidas de dicho modelo son:

$$\hat{\alpha} = (\lambda_1^B - \lambda_2^B), \hat{\tau}_i^G = (\lambda_{i1}^{GB} - \lambda_{i2}^{GB}), \\ \hat{\tau}_j^F = (\lambda_{j1}^{FB} - \lambda_{j2}^{FB}), \hat{\tau}_m^S = (\lambda_{1m}^{BS} - \lambda_{2m}^{BS}), \hat{\tau}_{jm}^{FS} = (\lambda_{j1m}^{FBS} - \lambda_{j2m}^{FBS})$$

La estimación de los parámetros de este modelo log-lineal equivalente GB, FB, BS, FBS, GFES se ha llevado a cabo mediante el método marginal de máxima verosimilitud. En la siguiente tabla se presentan los coeficientes obtenidos junto con sus respectivos valores Z.

Parámetros	M. Parcial (Z-valor)
No = $\lambda_1^B = \hat{\alpha}$	2.028 (1.281)
MCAVI-No = $\lambda_{11}^{GB} = \hat{\tau}_1^G$	-2.485 (-3.154)
No-No = $\lambda_{11}^{FB} = \hat{\tau}_1^F$	0.734 (0.504)
No-Mujer = $\lambda_{11}^{BS} = \hat{\tau}_1^S$	18.066 (0.007)
No-No-Mujer = $\lambda_{111}^{FBS} = \hat{\tau}_{11}^{FS}$	-19.311 (-0.008)

Tabla A.4: Parámetros estimados y sus valores Z

La interpretación del único parámetro estimado significativo es la siguiente:

- El efecto del grupo sobre la presencia de extrasístoles, $\hat{\tau}_1^G$, viene dado por el cociente de ventajas

$$\hat{\theta}^{GB} = \exp(\hat{\tau}_1^G - \hat{\tau}_2^G) = e^{-2.485} = 0.083 \longrightarrow \frac{1}{0.083} = 12.05$$

Esto es, la probabilidad de presentar EVBRD es 12.05 veces mayor para los que son portadores de la enfermedad MCAVI que para los que son sanos.

Capítulo B

Apéndice 2

B.1. Bibliotecas de R

- **here**: Facilita rutas relativas a archivos, útil para reproducibilidad sin depender del directorio de trabajo manual.
- **readxl**: Permite importar archivos Excel (.xls y .xlsx) directamente a R sin depender de Excel.
- **dplyr**: Proporciona funciones para manipular y transformar datos de forma eficiente (filtrar, agrupar, resumir, etc.).
- **forcats**: Ayuda a trabajar con variables categóricas (factor), facilitando su ordenación y recodificación.
- **glue**: Permite construir cadenas de texto dinámicas insertando variables dentro de strings fácilmente.
- **kableExtra**: Mejora las tablas generadas con knitr::kable, permitiendo personalización visual avanzada en HTML o PDF.
- **stats**: Paquete base que contiene funciones estadísticas fundamentales como regresión, pruebas de hipótesis, análisis de varianza, correlaciones, y modelos lineales y no lineales.
- **survival**: Se utiliza para realizar análisis de supervivencia, incluyendo estimaciones de Kaplan-Meier, modelos de riesgos proporcionales de Cox y análisis paramétricos. Es fundamental para trabajar con datos que incluyen tiempos hasta evento y censura.

- **igraph**: Se utiliza para crear, manipular y visualizar grafos y redes. Es muy útil en análisis de estructuras de relaciones, como redes sociales, biológicas o de dependencia entre variables.

B.2. Código para el análisis descriptivo

```

1 #Variable continua
2 tabla_edad <- datos1 %>%
3   group_by(GROUP) %>%
4   summarise(
5     Media = round(mean(Age, na.rm = TRUE), 1),
6     SD     = round(sd(Age, na.rm = TRUE), 1),
7     N      = n()
8   )
9 tabla_edad %>%
10   kable(caption = "Edad media por grupo") %>%
11   kable_styling(full_width = FALSE, position = "left")
12
13 #Diagrama de cajas
14 ggplot(datos1, aes(x = GROUP, y = Age, fill = GROUP)) +
15   geom_boxplot(alpha = 0.6, outlier.shape = NA) +
16   geom_jitter(width = 0.2) +
17   stat_summary(
18     fun = mean,
19     geom = "point",
20     shape = 18,
21     size = 3,
22     color = "#A52A2A"
23   ) +
24   labs(
25     title = " ",
26     x = "Grupo",

```

```
27     y = "Edad"
28 )
29 theme_minimal() +
30 scale_fill_brewer(
31   palette = "Paired",
32   labels = c("MCAVI", "MCA", "Sano")
33 )
34
35 #Variable categorica
36 tabla_sexo <- datos1 %>%
37   group_by(GROUP, Sex) %>%
38   summarise(N = n()) %>%
39   mutate(Porcentaje = round(100 * N / sum(N), 1))
40 tabla_sexo %>%
41   kable(caption = "Distribucion del sexo por grupo") %>%
42   kable_styling(full_width = FALSE)
43
44 #Histograma por grupos
45 ggplot(datos1, aes(x = GROUP, fill = Sex)) +
46   geom_bar(position = "dodge") +
47   labs(
48     title = " ",
49     x = "Grupo",
50     y = "Frecuencia",
51     fill = "Sexo"
52   ) +
53   theme_minimal() +
54   scale_fill_brewer(
55     palette = "Paired",
56     labels = c("Mujer", "Hombre")
57   )
```

Listing B.1: Código R para el análisis descriptivo

B.3. Código para el análisis de tablas 2×2

```

1 #Analisis de la asociacion del Tratamiento y Grupo de diagnostico por
2 #edad
3
4 #datos$GROUP [datos$GROUP==2] <- 1
5 #datos$GROUP [datos$GROUP==3] <- 0
6 #datos1$GROUP <- factor(datos$GROUP , levels = c(0, 1))
7
8 #datos2 <- datos1[, c(30, 1, 2)]
9 #datos2<- table(datos2)
10 #datos2
11
12 #correccion
13 #datos2[datos2 == 0] <- 0.5
14 #datos2
15
16 #table_mca <- margin.table(datos2, c(1,2))
17 #table_mca
18
19 #cociente de ventajas marginal
20 odds.ratio<-function(x, alpha=0.05)
21 {
22   theta <- x[1,1]*x[2,2]/(x[1,2]*x[2,1])
23   sigma <- sqrt(sum(1/x))
24   Za <- qnorm(1-alpha/2)
25   inf <- exp(log(theta)-Za*sigma)
26   sup <- exp(log(theta)+Za*sigma)
27   IC <- c(inf,sup)

```

```
26     return(list(theta=theta,sigma=sigma,IC=IC))
27 }
28
29 cv.tabla <- odds.ratio(table_mca)
30 cv.tabla
31
32 #test de fisher
33 fisher.test(table_mca)
34
35 #cocientes de ventajas por estratos
36 tabla.mca.1<-datos2[, ,1]
37 cv.tabla1 <- odds.ratio(tabla.mca.1)
38 cv.tabla1
39
40 tabla.mca.2<-datos2[, ,2]
41 cv.tabla2 <- odds.ratio(tabla.mca.2)
42 cv.tabla2
43
44 tabla.mca.3<-datos2[, ,3]
45 cv.tabla3 <- odds.ratio(tabla.mca.3)
46 cv.tabla3
47
48 tabla.mca.4<-datos2[, ,4]
49 cv.tabla4 <- odds.ratio(tabla.mca.4)
50 cv.tabla4
51
52 #Test de Mantel-Haenszel
53 require(stats)
54 mantelhaen.test(datos2)
55
56 #Asociacion entre EV-BRD y grupo de diagnostico, por edad
57
```

```
58 datos2 <- datos1[, c(1, 66, 2)]
59 datos2<- table(datos2)
60
61 #Correcion
62 datos2[datos2 == 0] <- 0.5
63 datos2
64
65 #Tabla colapsada por edad
66 table_mca <- margin.table(datos2, c(1,2))
67 table_mca
68
69 #Cociente de ventajas marginal
70 odds.ratio<-function(x, alpha=0.05)
71 {
72   theta <- x[1,1]*x[2,2]/(x[1,2]*x[2,1])
73   sigma <- sqrt(sum(1/x))
74   Za <- qnorm(1-alpha/2)
75   inf <- exp(log(theta)-Za*sigma)
76   sup <- exp(log(theta)+Za*sigma)
77   IC <- c(inf,sup)
78   return(list(theta=theta, sigma=sigma, IC=IC))
79 }
80
81 cv.tabla <- odds.ratio(table_mca)
82 cv.tabla
83
84 #Test de Fisher
85 fisher.test(table_mca)
86
87 #Cocientes de ventajas por estratatos
88 tabla.mca.1<-datos2[,1]
89 cv.tabla1 <- odds.ratio(tabla.mca.1)
```

```
90 cv.tabla1  
91  
92 tabla.mca.2<-datos2[, ,2]  
93 cv.tabla2 <- odds.ratio(tabla.mca.2)  
94 cv.tabla2  
95  
96 tabla.mca.3<-datos2[, ,3]  
97 cv.tabla3 <- odds.ratio(tabla.mca.3)  
98 cv.tabla3  
99  
100 tabla.mca.4<-datos2[, ,4]  
101 cv.tabla4 <- odds.ratio(tabla.mca.4)  
102 cv.tabla4  
103  
104 #Test de Woolf  
105 require(vcd)  
106 woolf_test(datos2)  
107  
108 #Test de Mantel-Haenszel  
109 require(stats)  
110 mantelhaen.test(datos2)  
111  
112 #Asociacion entre EV-BRD y la variable Family History of SCD, por  
    grupo de diagnostico  
113  
114 datos1$'Family History of SCD' <- factor(datos1$'Family History of  
    SCD', levels = c(0, 1), labels = c("Ausencia", "Presencia"))  
115  
116 datos2 <- datos1[, c(66, 21, 1)]  
117 datos2<- table(datos2)  
118 datos2  
119
```

```
120 #tabla marginal
121 table_mca <- margin.table(datos2, c(1,2))
122 table_mca
123
124 odds.ratio<-function(x, alpha=0.05)
125 {
126   theta <- x[1,1]*x[2,2]/(x[1,2]*x[2,1])
127   sigma <- sqrt(sum(1/x))
128   Za <- qnorm(1-alpha/2)
129   inf <- exp(log(theta)-Za*sigma)
130   sup <- exp(log(theta)+Za*sigma)
131   IC <- c(inf,sup)
132   return(list(theta=theta, sigma=sigma, IC=IC))
133 }
134
135 #cociente de ventajas marginal
136 cv.tabla <- odds.ratio(table_mca)
137 cv.tabla
138
139 #cocientes de ventajas por estratos
140 tabla.mca.1<-datos2[,1]
141 cv.tabla1 <- odds.ratio(tabla.mca.1)
142 cv.tabla1
143
144 tabla.mca.2<-datos2[,2]
145 cv.tabla2 <- odds.ratio(tabla.mca.2)
146 cv.tabla2
147
148 #Test de Fisher
149 fisher.test(table_mca)
150
151 addmargins(table_mca)
```

```

152
153 #Test de Fisher a una cola (derecha)
154 fisher.test(table_mca, alternative = 'g')
155
156 #Test de Mantel-Haenszel
157 require(stats)
158 mantelhaen.test(datos2)

```

Listing B.2: Código R para el análisis de tablas 2×2

B.4. Código para el análisis de supervivencia: Modelo de Cox

```

1 #Modelo saturado
2 cox0 <- coxph(Surv(tiempo, GROUP == 1) ~ ., data = mca)
3 cox0
4
5 #Seleccion del modelo con la funcion step
6 cox1 <- step(cox0, trace = 0, k = log(nrow(mca)))
7 cox1
8
9 #Modelo definitivo
10 cox.def<-coxph(Surv(tiempo, GROUP==1) ~ HBP+Family_History_of_SCD+
11   Treatment, data=mca)
11 cox.def
12
13 surv_baseline <- survfit(
14   cox.def,
15   newdata = data.frame(
16     HBP = factor(0, levels = c(0, 1), labels = c("No", "Si")),
17     Treatment = factor(0, levels = c(0, 1), labels = c("No", "Si")))

```

```

18 Family_History_of_SCD = factor(0, levels = c(0, 1), labels = c("No",
19                               "Si"))
20 )
21 # Grafico con ggplot
22 ggsurvplot(
23   surv_baseline,
24   data = mca,
25   conf.int = TRUE,
26   title = "Funcion de supervivencia estimada para el grupo basal",
27   xlab = "Anos",
28   ylab = "Probabilidad de supervivencia"
29 )
30
31 #Residuos de Cox-Snel
32
33 mi <- residuals(cox.def) #estos residuos por defecto son los
34             residuos de martingala
35 deltai <- ifelse(mca$GROUP==1, 1, 0) #indicador de censura
36 csi <- deltai-mi
37 fit <- survfit(Surv(csi, deltai)^-1)
38 plot(fit)
39 lines(sort(csi), pexp(sort(csi), rate = 1, lower.tail = F), col = 2,
40       lwd =2)
41
42 #Residuos de Schoenfeld
43 schi <- cox.zph(cox.def)
44 schi
45 ggcoxdiagnostics(cox.def, type = 'schoenfeld')
46 #Modelo estratificado por tratamiento

```

```
47 cox2 <- coxph(formula = Surv(tiempo, GROUP == 1) ~ HBP + Family_+  
        History_of_SCD + strata(Treatment), data = mca)  
48 cox2  
49  
50 # Analisis de los residuos para el modelo estratificado  
51  
52 #Residuos de Cox-Snel  
53  
54 mi <- residuals(cox2) #estos residuos por defecto son los residuos  
      de martingala  
55 deltai <- ifelse(mca$GROUP==1, 1, 0) #indicador de censura  
56  
57 csi <- deltai-mi  
58  
59 fit <- survfit(Surv(csi, deltai)^-1)  
60 plot(fit)  
61 lines(sort(csi), pexp(sort(csi)), rate = 1, lower.tail = F), col = 2,  
      lwd =2)  
62  
63 #Residuos de Schoenfeld  
64 schi <- cox.zph(cox2)  
65 schi  
66 ggcoxdiagnostics(cox2, type = 'schoenfeld')  
67  
68 #Residuos Martingala  
69 mi<-residuals(cox2)  
70 plot(mi)  
71 abline(h=0, col=2, lty=2)  
72  
73 #Residuos Deviance  
74 di<-residuals(cox2, type = 'deviance')  
75 plot(di)
```

```
76 abline(h=1.96,col=2,lty=2) #Cotas para comparar con un modelo normal
77 abline(h=-1.96,col=2,lty=2)
78
79 #Residuos de Score
80 ggcoxdiagnostics(cox2,type='score')
81
82
83 #Residuos de DFBETA
84 ggcoxdiagnostics(cox2,type='dfbetas')
85
86
87 library(survival)
88 library(dplyr)
89
90 # Riesgo acumulado base por estrato
91 basehaz_df <- basehaz(cox2, centered = FALSE)
92
93 # Separar por estrato (nivel de Treatment)
94 h1 <- basehaz_df %>% filter(strata == "No")
95 h2 <- basehaz_df %>% filter(strata == "Si")
96
97 # Unir por tiempo comun
98 hazard_joined <- inner_join(h1, h2, by = "time", suffix = c("_No", "_Si"))
99
100 # Derivar por diferencias finitas
101 hazard_joined <- hazard_joined %>%
102   mutate(
103     dh_No = c(NA, diff(hazard_No)),
104     dh_Si = c(NA, diff(hazard_Si)),
105     hazard_ratio = dh_Si / dh_No
106   )
```

```

107
108 #Curva de la eficacia del tratamiento a lo largo de los años
109 ggplot(hazard_joined, aes(x = time, y = hazard_ratio)) +
110   geom_line(color = "white") +
111   geom_smooth(method = "loess", color = "red", se = FALSE, linetype =
112     "dashed") +
113   labs(
114     title = "Evolucion del cociente de riesgos  $h_2(t)/h_1(t)$ ",
115     x = "Edad (años)",
116     y = " $h_2(t)/h_1(t)$ ")
117   ) +
118   theme_minimal()

```

Listing B.3: Código R para el análisis de supervivencia

B.5. Código para modelos log-lineales y logit

```

13 #Grafo
14 library(igraph)
15 grafo <- graph_from_literal(
16   G -- H,    # GB
17   G -- F,
18   G -- T,
19   H -- T
20 )
21
22 set.seed(123)
23 plot(grafo,
24       layout = layout_in_circle,
25       vertex.color = "#AED6F1",
26       vertex.size = 50,
27       vertex.label.cex = 2,
28       vertex.label.color = "black",
29       edge.width = 2,
30       edge.color = "#5D6D7E")
31
32 contrasts(datos$GROUP) = contr.treatment(2, 2)
33 contrasts(datos$Family_History_of_SCD) = contr.treatment(2, 2)
34 contrasts(datos$Treatment) = contr.treatment(2, 2)
35 contrasts(datos$HBP) = contr.treatment(2, 2)
36
37 modelo.glm = glm(Freq ~ GROUP + HBP + Family_History_of_SCD +
38                   Treatment +
39                   GROUP:HBP + GROUP:Family_History_of_SCD + GROUP:
40                   Treatment +
41                   HBP:Treatment, family=poisson, data=datos)
42
43 residuos_estandar = rstandard(modelo.glm)
44 cbind(datos, residuos_estandar)

```

```
43  
44 modeloglm <- glm(formula = Freq ~ GROUP + HBP + Family_History_of_SCD  
+ Treatment +  
+ GROUP:HBP + GROUP:Family_History_of_SCD + GROUP:  
+ Treatment +  
+ HBP:Treatment, family=poisson, data=datos)  
45  
46 parametros_glm=modeloglm$coefficients  
47 parametros_glm  
48  
49  
50 error_estandar_param=summary(modeloglm)$coefficients[,2]  
51 error_estandar_param  
52  
53 ic = function(parametro, sigma, conf.level=0.95) {  
54   inf=parametro-qnorm(0.5*(1+conf.level))*sigma  
55   sup=parametro+qnorm(0.5*(1+conf.level))*sigma  
56   return(list(inf,sup))  
57 }  
58 tabla_resultados = function(est_parametros=parametros_glm,error_est=  
error_estandar_param){  
  estimaciones=vector()  
  exp_estimaciones=vector()  
  IC_estim=matrix(data=NA,nrow = length(est_parametros), ncol = 2)  
  IC_exp_estim=matrix(data=NA,nrow = length(est_parametros), ncol =  
  2)  
  63  
  64 for(i in 1:length(est_parametros)){  
    estimaciones[i]=est_parametros[i]  
    exp_estimaciones[i]=exp(est_parametros[i])  
    66 for(j in 1:2){  
      IC_estim[i,j]=ic(est_parametros[i],error_est[i],0.95)[[j]]  
      IC_exp_estim[i,j]=exp(IC_estim[i,j])  
    }  
  69  
  70 }
```

```
71 }
72 return(data.frame(names(est_parametros),estimaciones,
73                   exp_estimaciones, IC_inf_est=IC_estim[,1],IC_sup_
74                   est=IC_estim[,2], IC_inf_exp_est=IC_exp_estim
75                   [,1], IC_sup_exp_est=IC_exp_estim[,2]))
76 }
77 resultados_completa=tabla_resultados()
78 resultados_completa
79
80 summary(loglm(formula = Freq ~ GROUP + HBP + Family_History_of_SCD +
Treatment +
GROUP:HBP + GROUP:Family_History_of_SCD + GROUP:
Treatment +
HBP:Family_History_of_SCD:Treatment, data = datos))$  
test[1,]
```

Listing B.4: Código R para modelo log-lineales y logit

Bibliografía

- [1] Vukasovic, J. L. (2015). Miocardiopatía dilatada: aspectos genéticos, infecciosos, inflamatorios y del sistema inmune. Revista Médica Clínica Las Condes, 26(2), 210-216. Consultado el 23 de marzo de 2025.
- [2] Ramos Jiménez, J. (2017, marzo 24). Miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho: todo lo que debes saber. CardioTeca. Consultado el 23 de marzo de 2025.
- [3] Spina, S. V. (2022, abril). Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho: un “Popurri” de nombres que crea confusión. ¿Cuál es lo verdadero o lo mejor o lo científicamente correcto? RETICweb. Sociedad Española de Imagen Cardíaca. <https://ecocardio.com/documentos/retic-web/editoriales/displasia-arritmogenica-del-ventriculo-derecho-un-popurri-de-nombres-que-crea-confusion-cual-es-lo-verdadero-o-lo-mejor-o-lo-cientificamente-correcto.html> . Consultado el 25 de marzo de 2025.
- [4] Fundación Española del Corazón. (s.f.). Miocardiopatía arritmogénica. <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiotipias-familiares-y-genetica/miocardiopatias/miocardiopatia-arritmogenica.html> . Consultado el 27 de marzo de 2025.
- [5] Asociación Española de Cardiopatías Congénitas. (s.f.). Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. <https://cardiopatiascongenitas.net/cardiotipias-familiares-y-genetica/miocardiopatias/displasia-arritmogenica-vd/> . Consultado el 14 de abril de 2025.
- [6] Bermúdez Jiménez, F. J. (2018). Desmina y miocardiopatía arritmogénica: descripción clínica y funcional de la variante p.Glu401Asp en desmina como causa de miocardiopatía arritmogénica. Consultado el 14 de abril de 2025.

- patía arritmogénica biventricular [Tesis doctoral, Universidad de Granada, Escuela de Doctorado en Ciencias de la Salud]. Consultado el 14 de abril de 2025.
- [7] Marcus, F. I., Fontaine, G. H., et al. (2009). Arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy: clinical presentation and diagnostic evaluation. *Heart Rhythm*, 6(7), 984–991. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.03.015> . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [8] Navarro-Manchón, J., Fernández, E., Igual, B., Asimaki, A., Syrris, P., Osca, J., Salvador, A., & Zorio, E. (2011). Miocardiopatía arritmogénica con afectación predominante del ventrículo izquierdo por una mutación nueva «sin sentido» en desmoplaquina. *Revista Española de Cardiología*, 64(6), 530–534. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.10.020> . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [9] Marcus, F. I., McKenna, W. J., Sherrill, D., et al. (2010). Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the Task Force Criteria. *Circulation*, 121(13), 1533–1541. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827> . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [10] McKoy, G., Protonotarios, N., Crosby, A., Tsatsopoulou, A., Anastasakis, A., Coonar, A., ... & McKenna, W. J. (2000). Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *The Lancet*, 355(9221), 2119–2124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02379-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5) . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [11] Norgett, E. E., Hatsell, S. J., Carvajal-Huerta, L., Cabezas, J. C., Common, J. E., Purkis, P. E., ... & McLean, W. H. (2000). Recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *Nature Genetics*, 26(1), 65–69. <https://doi.org/10.1038/79201> . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [12] Sen-Chowdhry, S., Syrris, P., Prasad, S. K., & McKenna, W. J. (2008). Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clin-

- cal entity. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(25), 2175–2187. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.019> . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [13] Clemen, C. S., Herrmann, H., Strelkov, S. V., & Schröder, R. (2013). Desminopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 125(1), 47–75. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1057-6> . Consultado el 17 de abril de 2025.
- [14] Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-114. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005 . Consultado el 1 de mayo de 2025.
- [15] Thierer, J. (2006). Insuficiencia cardíaca y diabetes. *Revista argentina de cardiología*, 74(1), 60-67. Consultado el 3 de mayo de 2025.
- [16] Clínica Universidad de Navarra. (2023). QRS. Diccionario médico. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/qrs> . Consultado el 3 de mayo de 2025.
- [17] Acquatella, H. (2000). Miocardiopatía dilatada: avances recientes y tratamiento actual. *Rev Esp Cardiol*, 53(Supl 1), 19-27. Consultado el 27 de marzo de 2025.
- [18] Tristán, S. L. (2023). Cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho. *Revista Médica Sinergia*, 8(3), 7. Consultado el 23 de marzo de 2025.
- [19] MARTÍN ANDRÉS, A. y LUNA DEL CASTILLO, J.D. "Bioestadística para las Ciencias de la Salud (+)". Ediciones Norma-Capitel. 1^a Edición (5^a). Madrid, 2004. Consultado el 5 de mayo de 2025.
- [20] Aguilera del Pino, A.M. (2001). Tablas de Contingencia Bidimensionales. Colección Cuadernos de Estadística (15). La muralla- Hespérides. Consultado el 5 de mayo de 2025.
- [21] Kleinbaum, D.G., Klein, M. (2020) Survival Analysis A Self-Learning Text Third Edition, Springer . Consultado el 5 de mayo de 2025.

- [22] Smith, E. D., Lakdawala, N. K., Papoutsidakis, N., Aubert, G., Mazzanti, A., McCanta, A. C., ... Helms, A. S. (2020). Desmoplakin cardiomyopathy, a fibrotic and inflammatory form of cardiomyopathy distinct from typical dilated or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*, 141(23), 1872-1884. Consultado el 17 de mayo de 2025.
- [23] Wahbi, K., Ben Yaou, R., Gandjbakhch, E., Anselme, F., Gossios, T., Lakdawala, N. K., ... Duboc, D. (2019). Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation*, 140(4), 293-302. Consultado el 17 de mayo de 2025.
- [24] Mayo Clinic Staff. (2024). Cardiomyopathy – Symptoms and causes. Mayo Clinic. Recuperado de <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cardiomyopathy/symptoms-causes/syc-20370709>. Consultado el 18 de mayo de 2025.
- [25] 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. Consultado el 18 de mayo de 2025.
- [26] 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. Consultado el 19 de mayo de 2025.