



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

# Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter

## *New physics and mathematics methodology in Holter evaluation*

Javier Rodríguez, MD.<sup>(1,2)</sup>; Signed Prieto, Investigadora<sup>(1,2)</sup>; Nicolás Avilán, Físico<sup>(1,2)</sup>; Catalina Correa, PSY, Investigadora<sup>(1,2)</sup>; Pedro Bernal, Estudiante Ingeniería de Sistemas, Investigador<sup>(1,2)</sup>; Liliana Ortiz, Investigadora<sup>(1,2)</sup>; John Ayala, MD.<sup>(2)</sup>

*Bogotá, Colombia.*

La caracterización del estado y la evolución de los sistemas son descritas por la teoría de los sistemas dinámicos. Los sistemas caóticos pueden evaluarse con dimensiones fractales.

Se estudiaron 17 Holter, cuatro de los cuales se diagnosticaron como normales y 13 con diferentes enfermedades. Se generó la secuencia de valores de la frecuencia cardiaca a partir de los valores medidos en el examen clínico. Para cada simulación se construyó un atractor, se evaluó su dimensión fractal así como los espacios de ocupación del atractor y, finalmente, se hicieron comparaciones entre normalidad y enfermedad.

Se diferenciaron dinámicas cardiacas caóticas agudas, de crónicas y normales con parámetros de medida relacionados con la dimensión fractal. Se encontraron valores máximos en la ocupación espacial de atractores asociados a eventos clínicos agudos, en la aplicación del método de Box-Counting. Los espacios evaluados para los atractores de individuos con eventos clínicos agudos, son la tercera parte de los normales. La totalidad de dinámicas cardiacas, según esta metodología, es finita.

Se desarrolló una nueva metodología de evaluación del Holter a partir de simulaciones de la dinámica cardiaca y la evaluación de espacios dinámicos abstractos, de aplicación a cualquier caso particular.

**PALABRAS CLAVE:** Holter, sistemas dinámicos, atractor caótico, dimensión fractal, simulaciones.

The characterization of state and evolution of systems are described by the theory of dynamic systems. Chaotic systems may be evaluated through fractal dimensions.

17 Holter were studied, four of which were diagnosed as normal and 13 with different diseases. A sequence of values of heart rate was generated from the values obtained in the clinical examination. For each simulation, an attractor was built; its fractal dimension was evaluated as well as the spaces occupied by the attractor, and finally comparisons between normality and disease, were made.

Acute chaotic cardiac dynamics were differentiated from chronic and normal with measure parameters related with fractal dimension. Maximal values in spatial occupation of attractors associated to acute clinical events were found by the application of the Box Counting method. The spaces evaluated for the attractors of individuals with acute clinical events are a third of the normal ones. According to this methodology, the totality of cardiac dynamics is finite.

A new methodology for Holter evaluation was developed through simulations of cardiac dynamics and the evaluation of abstract dynamic spaces applicable to any particular case.

**KEY WORDS:** Holter, dynamic systems, chaotic attractor, fractal dimension, simulations.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 50-54)

(1) Grupo INSIGHT, Bogotá, Colombia.

(2) Centro de Investigaciones Clínica El Country. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: grupoinsight2025@yahoo.es

Recibido: 17/05/2007. Aceptado: 14/03/2008.

## Introducción

La determinación del estado y la caracterización de la evolución de los sistemas, puede realizarse mediante la representación de las variables dinámicas en el espacio de fases; de esta forma, los análisis de la teoría de sistemas proponen dinámicas predecibles e impredecibles cuya evolución puede representarse con sus correspondientes atractores: el punto, el ciclo y el caótico (1). Este último puede medirse a través de la dimensión fractal (2). En términos generales, existen tres tipos de fractales: abstractos (3, 4), salvajes (4) y estadísticos (5), los cuales son útiles en la caracterización y evaluación de diversos sistemas fisiológicos y morfológicos (6-9). Para ello es necesario el estudio de dichos sistemas en espacios abstractos para su análisis apropiado (4).

La teoría de los sistemas dinámicos y el caos, en particular, se aplica a diversos sistemas fisiológicos, como la caracterización de la dinámica cardiaca de fetos (10) y adultos (11); sin embargo, en los análisis que se han hecho hasta ahora no ha sido posible realizar una diferenciación física y matemática de la normalidad y la enfermedad de aplicación clínica.

En la actualidad, la concepción de salud-enfermedad en la fisiología cardiaca, basada en la teoría de los sistemas dinámicos, plantea que un trazado muy irregular o uno periódico se asocian a la enfermedad, y la normalidad se encuentra entre estos dos comportamientos (9), lo cual contradice la teoría homeostática tradicional. Estos análisis llevaron a la determinación de factores capaces de predecir mortalidad, de acuerdo con las dimensiones fractales, en pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con fracción de eyección menor a 35%, más confiables que los que se usan en la práctica clínica actual (12). En un reciente estudio, Rodríguez y colaboradores desarrollaron un nuevo diagnóstico matemático de la monitoría fetal, mediante la aplicación de la ley de Zipf-Mandelbrot y una reinterpretación de la concepción salud-enfermedad de la teoría de los Sistemas Dinámicos (13), el cual, posteriormente, se refinó y generalizó para su presentación en el Congreso Mundial de Obstetricia y Ginecología –FIGO– de 2006, en Kuala Lumpur, Malasia (14). Se obtuvo una evaluación diagnóstica objetiva, reproducible y de aplicación en la clínica.

El Holter se diseñó para tomar electrocardiogramas durante períodos de tiempo prolongados, usualmente durante 24 horas, y su mayor utilidad es la detección de arritmias, si bien es válido en la evaluación de cambios del segmento ST -isquemia- y en los intervalos R-R

-variabilidad de la frecuencia cardiaca-, así como en el diagnóstico y la valoración de arritmias cardiacas, y de la respuesta a tratamientos.

El propósito de esta investigación es la creación de una nueva metodología de análisis de la dinámica cardiaca a partir del Holter, de acuerdo con la teoría de los sistemas dinámicos, la geometría fractal y los parámetros matemáticos que se relacionan con ésta para desarrollar una evaluación cuantitativa, objetiva y reproducible de la dinámica cardiaca, con implicaciones con respecto a la normalidad y la enfermedad.

## Materiales y métodos

Se estudiaron los Holter de 17 pacientes, cuatro de los cuales fueron normales y 13 con diferentes enfermedades (Tabla 1). Los exámenes normales se tomaron de individuos con evaluación del Holter según los parámetros clínicos convencionales realizados por un especialista y examinados de manera voluntaria para efectos de la investigación. De otra parte, los enfermos se seleccionaron del departamento de Cardiología de la Clínica El Country, y su diagnóstico fue hecho por un especialista de la misma institución. Este conjunto de exámenes se eligió para hacer comparaciones físicas y matemáticas en su dinámica cardiaca.

A cada paciente se le tomó la frecuencia cardiaca mínima y máxima, y el número de latidos en cada hora. Se realizó un programa en Mathematica para generar la secuencia de frecuencias cardiacas en los rangos definidos por los valores obtenidos para construir un mapa de retardo (ver definiciones), que se asociara a la secuencia de frecuencias cardiacas, y así realizar el conteo de regiones espaciales como lo indica el método de Box-Counting para evaluar la dimensión fractal. En la aplicación del método se definieron las rejillas con cuadros de 5 y 10 latidos/minuto de lado.

De este modo se generó la dinámica cardiaca de cada individuo durante más de 20 horas. Luego se compararon los espacios ocupados por el atractor y las proporciones entre los espacios de ocupación entre los individuos con diagnóstico normal y aquellos con alguna patología. Finalmente, se calcularon todas las posibles dinámicas basadas en los espacios ocupados.

## Análisis matemático

Se compararon los espacios ocupados por el atractor en cada rejilla y sus proporciones mediante el cotejo de órdenes de magnitud para diferenciar normalidad y

enfermedad, evaluando el número de cuadros contabilizados al aplicar el método de Box-Counting.

## Definiciones

**Mapa de retardo:** tipo de atractor específico de un sistema dinámico, el cual representa de manera abstracta la dinámica de un sistema, ubicando parejas ordenadas de valores de una variable dinámica consecutivos en el tiempo en un espacio bidimensional.

**Fractal:** término que usa como sustantivo para nombrar un objeto irregular o interrumpido, y como adjetivo para referir la irregularidad del mismo. La dimensión fractal de los atractores se evaluó con el método de Box-Counting, según la metodología aplicada en trabajos anteriores (15-19).

## Resultados

Las dimensiones fractales de los 17 atractores analizados, oscilaron entre 1,59724 y 1,93587. Para los individuos con dinámica cardíaca normal, las dimensiones fractales variaron entre 1,69032 y 1,91384. El número de espacios ocupados con la primera rejilla, C1, para los 17 atractores, osciló entre 60 y 483; para la segunda rejilla, C2, estuvo entre 16 y 131. En los individuos con dinámica cardíaca normal, los espacios ocupados con la primera rejilla variaron entre 260 y 483, mientras que con la segunda variaron entre 69 y 131 (Tabla 1).

Se observa que los espacios ocupados por el atractor con la primera rejilla (cuadros 1), son menores que 100 en los casos de infarto agudo del miocardio y para el bloqueo de rama, y entre 100 y 200 para algunas enfermedades, pero los casos normales nunca tienen una ocupación espacial menor a 200. Del mismo modo, los espacios ocupados con la segunda rejilla (cuadros 2), son menores que 30 para infarto agudo del miocardio y bloqueo de rama, y entre 30 y 60 para algunas enfermedades, pero los casos de individuos normales nunca fueron inferiores a 60. En el caso de los individuos con infarto agudo del miocardio y bloqueo de rama, eventos clínicos agudos, los espacios evaluados para los atractores son la tercera parte de los estimados en los individuos con dinámica cardíaca normal (Figura 1).

Con los espacios de ocupación se encuentran tres conjuntos. El primero incluye los atractores que ocupan regiones menores o iguales a 100 cuadros, casos agudos; el segundo, entre 100 y 200 cuadros, algunos casos de enfermedad, y el tercero de más de 200, tanto casos normales como enfermos.

Al realizar la permutación de los espacios ocupados en los rangos observados, se evidencian 49.184 dinámicas cardíacas en total.

Las dinámicas caóticas cardíacas agudas se pueden diferenciar de las dinámicas de normalidad y de enfermedad crónica.

Tabla 1  
DIMENSIONES FRACTALES DE CADA ATRACTOR. C1 Y C2 SON LOS ESPACIOS OCUPADOS POR EL ATRACTOR CON LA PRIMERA Y SEGUNDA REJILLA, RESPECTIVAMENTE.

No.	Diagnóstico convencional	C1	C2	DF
1	Normal	284	88	1,69032
2	Normal	483	131	1,88246
3	Normal	330	90	1,87447
4	Normal	260	69	1,91384
5	IAM, RVM	88	23	1,93587
6	IAM	60	16	1,90689
7	EV multifocales frecuentes en ocasiones bigeminado y ESV aisladas	352	105	1,74519
8	Fibrilación auricular	277	80	1,79181
9	ESV aisladas	184	54	1,76867
10	ESV ocasionales con formación de una tripleta. EV unifocales de mediana frecuencia	249	71	1,81025
11	Extrasístoles supraventriculares frecuentes, variabilidad R-R disminuida	179	54	1,72893
12	PR en el límite inferior de normalidad	383	103	1,8947
13	EV frecuentes, ESV aisladas, inversión inespecífica de la onda T en los canales 1 y 3	163	49	1,73402
14	Extrasístolia auricular y ventricular aislada. Variabilidad R-R moderadamente deprimida	363	106	1,77591
15	EV de alta frecuencia de claro predominio unifocal con períodos de trigeminismo y formación de una dupleta	118	39	1,59724
16	ESV poco frecuentes	329	90	1,87009
17	Extrasístolia ventricular monomórfica y supraventricular escasas sin fenómenos repetitivos	75	23	1,70526

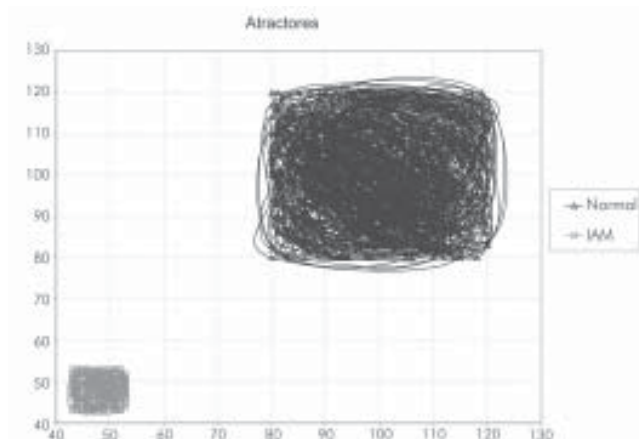


Figura 1. Atractores dinámicos; mapas de retardo de la frecuencia cardiaca. En el gráfico se ilustra un fragmento de la dinámica cardiaca. El que corresponde al paciente número 3 se ubicó en la región superior derecha y el 6 en la inferior izquierda.

## Discusión

Este es el primer trabajo en el cual se desarrollaron simulaciones computacionales de la dinámica cardiaca y se hallaron diferenciaciones entre normalidad, enfermedad crónica y eventos cardiacos agudos a partir de los espacios abstractos ocupados por el atractor. El número de cuadros ocupados muestra diferencias entre normalidad y enfermedad aguda, no crónica, al observar que los espacios ocupados por los atractores de dinámicas cardiacas normales, son el triple que para los casos de infarto agudo del miocardio o de bloqueo de rama, mientras que las dimensiones fractales no diferenciaron normalidad de enfermedades crónicas o eventos agudos. De acuerdo con estas evaluaciones, lo fundamental son las relaciones de las partes y la totalidad de los atractores caóticos y no las medidas de la variabilidad de la dinámica cardiaca, concepto que no se considera en este trabajo. Es importante resaltar las comparaciones en órdenes de magnitud, tanto numéricas como gráficas, de los atractores, las cuales tampoco se consideran en trabajos previos.

La disminución en el espacio ocupado por el atractor, es característica de la enfermedad, específicamente en el infarto agudo del miocardio y en el bloqueo de rama, casos en los que los espacios ocupados con la primera y segunda rejillas son menores a 100 y 30, respectivamente. A partir de la ocupación espacial de los atractores es posible diferenciar tres conjuntos. El primero contiene los atractores que ocupan regiones menores o iguales a 100 cuadros, al aplicar la rejilla de 5 latidos/minuto de

lado; el segundo entre 100 y 200 cuadros y el tercero más de 200. El primer conjunto incluye casos con eventos agudos, el segundo casos con enfermedad y el tercero tanto casos normales como enfermos. Se espera que un análisis más refinado lleve a una separación de casos normales de enfermos en el tercer conjunto. El caso número 4 tiene una evaluación clínica normal respecto a su sistema cardiovascular; sin embargo, toma medicamentos para inhibir y reemplazar el funcionamiento de la tiroides. Su atractor es el que presenta menos espacios ocupados dentro de los correspondientes a la dinámica cardiaca normal; no obstante, sus valores son superiores a las órdenes de magnitud de los casos característicos de la enfermedad.

Juha y colaboradores (20) en una revisión de las medidas fractales y de complejidad en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, muestran diferentes medidas para casos específicos, aclarando que su aplicación clínica no está bien establecida. A diferencia de estas consideraciones, en nuestra investigación se presenta una metodología que probablemente facilitaría la caracterización de la dinámica cardiaca general para cualquier caso agudo y podría ser útil para describir la evolución entre normalidad y enfermedad aguda, y viceversa, y probablemente entre enfermedad aguda y crónica, por lo que posiblemente puede ser útil en la evaluación y eficacia farmacológica. Esta metodología es una aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos y por tanto es independiente de metodologías estadísticas y epidemiológicas, y es aplicable a cada caso particular; de hecho, supera las limitaciones de trabajos en los que se han logrado caracterizaciones para poblaciones específicas, por ejemplo en pacientes con infarto agudo del miocardio (12).

La aplicación de medidas fractales permite realizar evaluaciones más efectivas en estudios sobre cáncer de seno (21), vejiga (22), tejido conectivo y epitelial en la mucosa oral (23), como también al evaluar tumores andrógeno-dependientes (24, 25) y en la caracterización matemática de células normales y con anomalías citológicas de cuello uterino (26), lo cual evidencia una auto-organización fractal. Del mismo modo, se muestra que en muchos casos las dimensiones fractales que se evalúan de manera aislada, no permiten establecer diferencias entre salud y enfermedad. Rodríguez y colaboradores desarrollaron metodologías con base en conceptos matemáticos, que permiten una interpretación de las medidas de dimensión fractal aplicadas a la diferenciación de placas histológicas de arterias coronarias (15), ramificación coronaria (16), cavidad torácica (17, 18) y, recientemente, a ventriculogramas (19).

Los resultados que aquí se presentan, son independientes de la edad si es mayor a 20 años, de la patología y de las intervenciones, y son aplicables a cada caso particular. Esta metodología se basa en la aplicación de conceptos y análisis propios de la física teórica, por ello es posible obtener resultados concluyentes con pocos exámenes clínicos así como se logró en trabajos precedentes (5, 13-19, 26), y deducir la totalidad de las dinámicas cardiacas matemáticamente, a diferencia de los estudios basados en análisis epidemiológicos y estadísticos.

## Conclusiones

- Se desarrolló una nueva metodología general de evaluación del Holter a partir de simulaciones de la dinámica cardiaca aplicable a cualquier caso particular.
- La metodología que se muestra probablemente facilitará la caracterización de la dinámica cardiaca para cualquier caso agudo y diferenciarlo del estado crónico y normal.
- Las dinámicas cardiacas normales presentan una ocupación espacial que en órdenes de magnitud es el triple que para los casos de eventos cardiacos agudos.

## Agradecimientos

A la clínica del Country por el soporte clínico y técnico, en especial a la doctora Natalia Malaver, Directora del Centro de Investigaciones, por su colaboración y apoyo al Grupo INSIGHT.

A Cardiolog, por facilitarnos la toma de los Holter de los pacientes normales, y a su enfermera Miriam Parada, por su colaboración en la toma de los mismos.

## Bibliografía

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison-Wesley; 1992. p. 10-50.
2. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals: new frontiers of science. New York: Springer-Verlag; 1992. p.185-226.
3. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds. S.A.; 2000. p. 341-8.
4. Peitgen H. Length area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 183-228.
5. Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2005; 53 (2): 72-8.
6. Goldberger A, West BJ. Fractals in physiology and medicine. Yale J Biology 1987; 60: 421-35.
7. Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. Sci Am 1990; 262: 42-49.
8. West BJ. Fractal physiology and chaos medicine. London. World Scientific Publishing Co.; 1990.
9. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99 (suppl 1): 2466-72.
10. Gough N. Fractals, chaos, and fetal heart rate. Lancet 1992; 339: 182-3.
11. Denton T, Diamond G, et al. Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology. Am Heart J 1990; 6 (1): 1419-40.
12. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng Ch, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 47-53.
13. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Bautista A, et al. Diagnóstico matemático de la monitoría fetal aplicando: la ley de Zipf-Mandelbrot. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2006; 54 (2): 96-107.
14. Rodríguez J. Dynamical systems theory and Zipf-Mandelbrot law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. XVIII FIGO world congress of gynecology and obstetric. Kuala Lumpur, Malaysia. November; 2006.
15. Rodríguez J, Mariño M, Avilán N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de restenosis. Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. Rev Col Cardiol 2002; 10 (2): 65-72.
16. Rodríguez J, Álvarez L, Mariño M, Avilán N, Prieto S, Casadiego E, et al. Variabilidad de la dimensión fractal del árbol coronario izquierdo en pacientes con enfermedad arterial oclusiva severa. Rev Col Cardiol 2004; 11 (4): 185-92.
17. Rodríguez J, Lemus J, Serrano J, Casariego E, Correa C. Medidas fractales cardio-torácicas en radiografías de tórax. Rev Col Cardiol 2005; 12 (3): 129-134.
18. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Avilán N, Ulloa H, Caicedo R. Medidas fractales de radiografías de tórax de pacientes con diferentes patologías. Rev Cienc Salud 2006; 4 (1): 31-38.
19. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Avilán N, Álvarez L, Correa C, Prieto I. Comportamiento fractal del ventrículo izquierdo durante la dinámica cardiaca. Rev Colomb Cardiol 2006; 13 (3): 165-170.
20. Juha S. Perkio "Ma" Ki, Timo H. Ma " Kikallio, Heikki Huikuri. Fractal and complexity measures of heart rate variability. Clin Exper Hypertens 2005; 2-3:149-158.
21. Lefebvre F, Benali H. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. Med Phys 1995; 22: 381-390.
22. Luzi P, Bianciardi G. Fractal analysis in human pathology. Ann NY Acad Sciences. 1999; 879: 255-257.
23. Landini G, Rippin JW. Fractal dimensions of epithelial-connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of mouth. Anal Quant Cytol Histol 1993; 15: 144-149.
24. Gazit Y, Baish JW, Safabakhsh N. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. Microcirculation 1997; 4 (4): 395-402.
25. Baish J, Jain R. Fractals and cancer. Cancer Research 2000; 60: 3683- 3688.
26. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Wiesner C, Díaz M, Correa C. Descripción matemática con dimensiones fractales de células normales y con anomalías citológicas de cuello uterino. Rev Cien Salud 2006; 4 (2): 58-63.