

Confirmación diagnóstica de la metodología diseñada para evaluar los registros Holter durante 18 horas mediante la entropía proporcional

Diagnostic confirmation of the methodology designed to evaluate the Holter registers for 18 hours through proportional entropy

Javier Rodríguez^{1*} y Leonardo Ramírez²

¹Grupo Insight, Hospital Universitario Nacional de Colombia; ²Grupo Tigum. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Los sistemas dinámicos, la entropía y la probabilidad han contribuido de forma significativa al desarrollo de nuevas metodologías que caracterizan al grado de complejidad de la dinámica cardíaca. **Objetivo:** Confirmar la aplicabilidad clínica de la metodología fundamentada en la teoría de los sistemas dinámicos, la probabilidad y la entropía para evaluar la dinámica cardíaca durante 18 horas. **Material y métodos:** Se tomaron 570 registros Holter normales en diferentes enfermedades. Para cada uno se construyó un atractor en un mapa de retardo y se evaluó la probabilidad de ocupación de pares ordenados de frecuencias cardíacas durante 18 horas, así como la entropía y sus proporciones. Se compararon las medidas obtenidas con los valores de normalidad y enfermedad establecidos previamente para obtener el diagnóstico matemático de cada Holter. Las conclusiones del Holter se revelaron luego de aplicar la metodología fisicomatemática para calcular sensibilidad, especificidad y coeficiente kappa respecto de la norma de referencia clínica. **Resultados:** Con las proporciones de la entropía de los atractores se diferenciaron dinámicas cardíacas agudas, crónicas, normales y la evolución entre estos estados con resultados de sensibilidad y especificidad del 100% con una concordancia entre la norma de referencia y el diagnóstico fisicomatemático evaluado con el coeficiente kappa de 1. **Conclusiones:** Este estudio confirma que la metodología aplicada logra diagnosticar objetivamente la dinámica cardíaca, ya que establece predicciones de estados de normalidad o del nivel de agravamiento de la dinámica, y evidencia la aplicabilidad de esta metodología, lo cual sugiere su potencial uso en el contexto clínico.

Palabras clave: Dinámicas no lineales. Electrocardiografía ambulatoria. Frecuencia cardíaca. Probabilidad.

Abstract

Introduction: Dynamic systems, entropy and probability have contributed significantly in the development of new methodologies that characterize the degree of complexity of cardiac dynamics. **Objective:** To confirm the clinical applicability of the methodology based on the theory of dynamic systems, probability and entropy to evaluate cardiac dynamics during 18 hours. **Material and methods:** 570 normal Holter records with different pathologies were taken. For each one an attractor was built

Correspondencia:

*Javier Rodríguez

E-mail: grupoinsight2025@gmail.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-08-2018

Fecha de aceptación: 10-09-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000027

Disponible en internet: 10-06-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(2):136-145

www.rccardiologia.com

on the delay map and the probability of occupation of ordered pairs of heart rates during 18 hours was evaluated, as well as the entropy and its proportions. The measurements obtained were compared with the values of normality and illness established previously to obtain the mathematical diagnosis of each Holter. The conclusions of the Holter were unblinded after having applied the physical-mathematical methodology to calculate sensitivity, specificity and Kappa coefficient with respect to the Gold-Standard. **Results:** With the proportions of the entropy of the attractors, acute, chronic, normal, and evolution cardiac dynamics were differentiated between these states. the application of the methodology showed a sensitivity and specificity of 100 %. The agreement between the Gold-Standard and the physical-mathematical diagnosis evaluated with the kappa coefficient was 1. **Conclusions:** This study confirms that the applied methodology manages to objectively diagnose cardiac dynamics, establishing predictions of normality states or the level of aggravation of the dynamics, evidencing the applicability of this methodology, suggesting its potential use in the clinical context.

Key words: Nonlinear dynamics. Electrocardiography ambulatory. Heart rate. Probability.

Introducción

En cardiología, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se relaciona con un gran número de enfermedades¹⁻⁴, por ejemplo la disminución de los valores de este parámetro se relacionan con la enfermedad; sin embargo, las personas de edad avanzada también pueden tener disminuida la VFC^{1,2}. De manera similar, algunos estudios que han analizado la VFC y la composición corporal han establecido algunas relaciones entre edad, sexo, obesidad y actividad física con la salud de una persona³, en la cual la mayor parte de los casos de personas con un alto porcentaje de grasa corporal muestra una reducción de la VFC, también en relación con enfermedad³. Se han descrito observaciones similares de los cambios de la VFC en pacientes con cáncer⁴.

Esta evidencia sugiere que la VFC, cuyo análisis principal puede resumirse como la variación de la frecuencia cardíaca (FC) a lo largo del tiempo, es un parámetro cuyas alteraciones pueden vincularse con varios tipos de enfermedades. Estas variaciones deben estandarizarse por medio de herramientas estadísticas que permitan establecer que los valores de la VFC anormales correspondan a una población en particular o que puedan extrapolarse a otras comunidades.

Desde otras perspectivas, en particular desde las ramas de la física y la matemática que analizan los fenómenos complejos en el espectro de la regularidad y la aleatoriedad, se han aplicado y desarrollado métodos para estudiar el comportamiento de la frecuencia cardíaca en el tiempo, como los exponentes de Lyapunov⁵ o los sistemas dinámicos no lineales, aquellos que no responden a la noción de linealidad matemática, cuyos resultados han logrado buenas aproximaciones para entender y predecir el comportamiento de la FC⁶⁻¹⁹; no obstante, en varios de estos estudios no se han logrado establecer con precisión los parámetros

matemáticos que más se ajusten al estado clínico del paciente adecuados para diagnosticar enfermedades de manera precisa.

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares (ECV) aún se consideran la causa principal de muerte en el mundo. La Organización Mundial de la Salud señaló que más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV suceden en los países de ingresos bajos y medios²⁰. En el contexto colombiano se encontró que entre 2000 y 2010, las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de muerte, lo cual representó grandes gastos económicos en los tratamientos de las personas con estas enfermedades²¹. Debido a la gran carga de la enfermedad cardiovascular en Colombia y otros países, al igual que a la dificultad de detectar en fase temprana estas enfermedades y anticipar la evolución de la enfermedad entre los individuos, ha surgido la necesidad de replantear estudios desarrollados en cardiología que permitan suplir estas deficiencias desde nuevas perspectivas, como las propuestas por la física teórica.

Uno de los enfoques bajo los cuales se ha propuesto la resolución de estas dificultades han sido las teorías matemáticas y físicas²²⁻²⁴ como la entropía, que hace posible estudiar el cambio de sistemas que poseen muchos componentes, como los valores individuales de frecuencia cardíaca que se encuentran en un registro Holter de 24 horas²². Como complemento de lo anterior, la entropía puede acoplarse a la teoría de la probabilidad²³ para cuantificar la posibilidad de que se presente un fenómeno u otro, y, en este caso, la probabilidad de aparición, por ejemplo, de una frecuencia cardíaca.

En este contexto, mediante la probabilidad y las proporciones entre la entropía y la constante de Boltzmann²⁵, se diseñó una metodología que evalúa los valores de la frecuencia cardíaca de los registros Holter durante 18 horas. Esta metodología permite hacer

distinciones, entre las dinámicas cardíacas normales, de las anormales y aquellas con una tendencia gradual a la enfermedad. La reproductibilidad y aplicabilidad clínica de la metodología la han sugerido estudios ciegos en los que se han obtenido valores de sensibilidad y especificidad del 100% y coeficientes kappa de 1 respecto de la evaluación clínica²⁶⁻²⁸. Sin embargo, deben desarrollarse estudios que abarquen poblaciones más grandes con distintas enfermedades para confirmar su aplicación.

A la luz de estos resultados previos, el propósito de este estudio es aplicar una metodología desarrollada en el contexto de las proporciones de la entropía y la probabilidad²⁵ para evaluar 570 registros Holter durante 18 horas con diferentes tipos de enfermedades y comprobar su capacidad predictiva en cuanto a la valoración clínica convencional emitida por un especialista en cardiología o electrofisiología mediante un estudio ciego.

Materiales y métodos

Definiciones

Mapa de retardo: tipo de atractor (figura geométrica irregular) que representa gráficamente la relación entre un punto en un eje x y otro en el eje y en un plano bidimensional, como un plano cartesiano de un solo cuadrante²⁵. En este caso, estos puntos son parejas de frecuencias cardíacas que se ubican de manera consecutiva en intervalos de cinco latidos por minuto representados como x, y.

Probabilidad de pares ordenados: es el cociente del número de pares ordenados (x, y); es decir, los pares de frecuencias cardíacas en intervalos de 5 latidos/min, que ocupen un intervalo sobre el total de pares ordenados de frecuencias cardíacas de todo el registro Holter²⁵.

$$P(X,Y) = \frac{\text{Número de pares ordenados en X,Y}}{\text{Total de pares ordenados en el registro Holter}} \quad \text{Ecuación 1}$$

En esta ecuación, X y Y son múltiplos de 5.

Entropía del atractor (S): es el valor de entropía que tiene el atractor de la dinámica cardíaca graficado en el mapa de retardo. Este valor se obtiene a través del producto entre la constante de Boltzmann (K = 1.38 × 10⁻²³ julios/Kelvin), la suma de los productos de las probabilidades de los espectros de

frecuencia cardíaca (x, y) y el logaritmo natural de la probabilidad de los intervalos (x, y) de 5 latidos/min.

$$\frac{S}{K} = - \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X,Y) \times \text{Ln}P(X,Y) \quad \text{Ecuación 2}$$

La sustitución de valores en la ecuación 2 puede tener resultados distribuidos en intervalos de unidades, decenas, centenas y miles:

$$\frac{S}{K} = \begin{cases} \sum_U P(U) \times \text{Ln}P(U) & (1-9) & U : \text{Unidades} \\ \sum_D P(D) \times \text{Ln}P(D) & (10-99) & D : \text{Decenas} \\ \sum_C P(C) \times \text{Ln}P(C) & (100-999) & C : \text{Centenas} \\ \sum_M P(M) \times \text{Ln}P(M) & (1000-9999) & M : \text{Miles} \end{cases} \quad \text{Ecuación 3}$$

Esta ecuación al simplificarse queda de la siguiente forma:

$$T = U + D + C + M; \text{ Siendo } T = \frac{S}{K} \quad \text{Ecuación 4}$$

Son proporciones entre las partes (U, D, C, M) y la totalidad (T), que corresponde a la relación S/k.

$$\frac{U}{T}; \frac{D}{T}; \frac{C}{T}; \frac{M}{T}; \frac{C}{M} \text{ y } \frac{D}{C}$$

De manera adicional, se analizó la ocupación de los atractores, es decir, el espacio que ocupa la figura geométrica obtenida con las frecuencias cardíacas respecto de tres regiones establecidas en la metodología inicial²⁵ con el fin de obtener un diagnóstico desde una perspectiva geométrica y matemática. Las regiones son las siguientes: una región que contiene a todos los intervalos de la FC que fueron comunes a todos los registros Holter normales utilizados para el desarrollo del diagnóstico (región 1); una región que agrupa la totalidad de los intervalos ocupados por cualquiera de los registros Holter normales, sin incluir los intervalos de la FC de la región uno (región 2). Por último, una región que agrupa los intervalos de FC que no son ocupados por ninguno de los registros Holter normales, es decir, la región restante total del mapa de retardo (región 3).

Población

Para el estudio se tomaron 570 registros Holter provenientes de pacientes mayores de 21 años, de los cuales 120 corresponden a registros Holter evaluados

dentro de los límites de normalidad y 450 considerados como anormales al detectarse alguna alteración médica en los registros Holter, por ejemplo una enfermedad cardíaca aguda o crónica. La interpretación diagnóstica de los registros Holter la realizaron cardiólogos o electrofisiólogos expertos de acuerdo con los parámetros de evaluación clínica convencional. Para el estudio se consideraron los valores para cada hora de FC mínimas, máximas y el número de latidos de cada registro Holter para realizar los cálculos; en cambio, la evaluación clínica se ocultó para un estudio ciego.

Procedimiento

Para cada uno de los registros Holter analizados se tomaron, por cada hora de duración de dichos registros, los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca, así como el número de latidos durante un mínimo de 18 horas continuas. Con estos valores como referencia se obtuvo una simulación mediante un software de la secuencia de valores de la frecuencia cardíaca para generar la totalidad de la dinámica en 18 horas. Estos valores se llevaron con posterioridad al mapa de retardo en el que se generó un atractor numérico para cada registro Holter, a partir de las frecuencias de aparición de frecuencias cardíacas en intervalos de 5 lat/min. A continuación se evaluaron las probabilidades de estos intervalos con la ecuación 1, para hallar finalmente el valor de la entropía y proporción S/K para cada dinámica.

Luego se hallaron las proporciones entre las partes que corresponden a los valores de unidades (U), decenas (D), centenas (C) y miles (M) y la totalidad (S/K) que definen las regiones de cada atractor (véase las definiciones), y se evaluó la pertenencia o no de dichas proporciones a los intervalos de normalidad previamente definidos²⁵.

Diagnóstico físico-matemático de los registros Holter

En un estudio previo se logró establecer una diferencia matemática entre los registros Holter normales y anormales²⁵, mediante el análisis del número de proporciones, en cualquiera de las tres regiones, que se encuentre fuera de los límites de normalidad definidos. Según este criterio, si hay dos o más valores fuera de estos intervalos, la dinámica es anormal, y en caso contrario la dinámica se diagnostica como normal. En este estudio se procedió de manera semejante para evaluar los registros Holter en 18 horas.

El nivel de gravedad de la dinámica cardíaca anormal se valoró de modo cuantitativo para las proporciones que se encuentran fuera de estos intervalos. Para lo anterior se calcularon las diferencias entre los valores de las proporciones de entropía y los límites de estos intervalos, las cuales se sumaron de acuerdo con el orden de magnitud al que correspondieran: U, D, C y M, de tal forma que valores de entropía más altos corresponden a enfermedades más agudas, mientras que menores valores se vinculan con enfermedades menos graves, tomando como orden de evaluación primero las sumas de M, luego las de C y D y al final las de U.

Análisis estadístico

Se desarrolló un estudio ciego, para lo cual se revelaron los diagnósticos clínicos habituales, los cuales se tomaron como la norma de referencia para compararlos con la evaluación matemática a partir del cálculo de sensibilidad y especificidad, al evaluar también la concordancia diagnóstica entre el diagnóstico físico-matemático y el diagnóstico convencional a partir del coeficiente kappa.

Para el desarrollo de estos cálculos, los falsos positivos (FP) son el número de casos cuyos registros Holter se evaluaron matemáticamente como agudos, pero su evaluación clínica convencional era de normalidad; los falsos negativos (FN) son los registros Holter que se catalogaron convencionalmente como anormales y matemáticamente representaron diagnósticos normales; los verdaderos positivos (VP) fueron los casos que, luego de evaluarse como anormales convencionalmente, también se evaluaron matemáticamente de esta forma, y se denominaron verdaderos negativos (VN) a los registros Holter evaluados dentro de límites normales, tanto por la evaluación convencional como por el diagnóstico matemático.

El coeficiente kappa (K) se evaluó mediante la expresión:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca}$$

En ésta, To es la totalidad de casos, Co la cifra de concordancias observadas entre la evaluación matemática y la norma de referencia, y Ca la cifra de concordancias atribuibles al azar. Para el cálculo de Ca se toma el número de casos evaluados matemáticamente como normalidad, denominados f_1 , y el de enfermedad aguda, denominados f_2 . Asimismo, se toma la evaluación convencional (C_1 es el número de casos

evaluados como normales y C_2 los registros evaluados como agudos) y estos valores se llevan a la ecuación. Los registros de normalidad se calcularon a través de la ecuación 5:

$$Ca = [(f_1 \times C_1) / To] + [(f_2 \times C_2) / To] \quad \text{Ecuación 5}$$

En esta ecuación, To representa el número total de casos.

Resultados

La evaluación clínica de los registros Holter y la de sus atractores representativa de la totalidad de los registros evaluados se puede observar en la [Tabla 1](#). El valor de la entropía de las dinámicas evaluadas en 18 horas varió entre 6.23E-23 y 7.15E-23; los atractores de los registros Holter normales se encontraron entre 6.5E-23 y 7.15E-23, y los anormales entre 4.4E-23 y 6.2E-23 ([Tabla 2](#)). Al realizar un análisis entre estos resultados y los hallados con anterioridad en el trabajo de Rodríguez²⁵, se observa que son concordantes debido a que la disminución de los valores de entropía se relaciona con la enfermedad. Los atractores numéricos de las dinámicas cardíacas compatibles con enfermedad aguda y crónica al igual que la normalidad, se relacionan con las [figuras 1, 2 y 3](#), respectivamente.

Las proporciones de la entropía de los atractores de los registros Holter evaluados entre los límites de normalidad se hallaron entre 0 y 0.0081 para U/T, entre 0 y 0.1341 para D/T, entre 0 y 0.5503 para C/T, entre 0 y 0.4474 para M/T, entre 0 y 3.2799 para C/M y entre 0 y 3.2764 para D/C. Para los atractores de los registros con diferentes enfermedades cardíacas, estos valores se encontraron entre 0 y 0.0158 para la U/T, entre 0 y 0.0891 para D/T, entre 0 y 0.6738 para C/T, entre 0 y 0.9141 para M/T, entre 0 y 1.2518 para C/M y entre 0 y 4.4551 para D/C ([Tabla 2](#)).

El análisis de estos resultados, en razón de los valores límites del diagnóstico matemático establecido previamente por Rodríguez²⁵, encontró que tanto los diagnósticos matemáticos característicos de normalidad como los de anormalidad evaluados en 18 horas son acertados dentro de estas características, lo cual evidencia la posibilidad de hacer análisis de la FC en periodos de tiempo cortos, tal y como se realizó en este estudio.

Los resultados se corroboraron con los hallazgos del análisis estadístico, que evidenció que al comparar el diagnóstico matemático con el convencional se obtuvieron valores de coeficiente kappa de 1, mientras que la sensibilidad y la especificidad fueron del 100%.

Tabla 1. Evaluación clínica y diagnóstico matemático de 18 registros Holter representativos del total de registros evaluados. La evaluación matemática de estos registros Holter son: A, agudo; C, crónico; N, normal

No.	Resultado del estudio Holter	Evaluación matemática
1	Fibrilación ventricular	A
2	Insuficiencia cardíaca, comunicación interauricular	A
3	Infarto agudo de miocardio, ectopia ventricular frecuente con bigeminismo. Disminución grave de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Trastorno fijo de la repolarización	A
4	IAM y choque cardiogénico	A
5	Bloqueo AV de segundo grado	C
6	Desmayos, TSVP	C
7	Contracciones ventriculares prematuras	C
8	Taquicardia sinusal, vértigo	C
9	Marcapasos	C
10	Miocardiopatía dilatada isquémica	C
11	Arritmia	C
12	Conducción intraauricular	C
13	Desmayo, insuficiencia cardíaca	C
14	Palpitaciones, mareo, taquicardia	C
15	Taquicardia supraventricular	C
16	Entre los límites de normalidad	N
17	Entre los límites de normalidad	N
18	Entre los límites de normalidad	N

Discusión

Éste es el primer trabajo en el cual una metodología física y matemática fundamentada en la probabilidad y las proporciones de la entropía logra evaluar una población de 570 registros Holter de pacientes vigilados durante 18 horas, mediante un estudio ciego que confirma la aplicabilidad y reproductibilidad de la metodología y a través del cual se obtienen valores de sensibilidad y especificidad del 100% con un coeficiente kappa de 1. De manera adicional, los resultados del cálculo de las proporciones de la entropía y el análisis de aparición de pares ordenados dinámicos de los atractores caóticos en el espacio de fases, al compararse con los valores establecidos previamente para

Tabla 2. Valores de las proporciones S/K, la entropía, las regiones 1, 2 y 3, así como los valores de las sumas de unidades (U), decenas (D), centenas (C) y miles (M) de los atractores generados para la **Tabla 1**

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
S/k	-3,499	-3,209	-3,301	-3,301	-4,351	-4,239	-4,425	-4,018	-4,441	-4,506	-4,204	-4,111	-3,956	-4,269	-3,929	-4,726	-5,120	-5,113
S	4,8E-23	4,4E-23	4,6E-23	4,6E-23	6,0E-23	5,9E-23	6,11E-23	5,54E-23	6,13E-23	6,22E-23	5,80E-23	5,67E-23	5,46E-23	5,89E-23	5,42E-23	6,52E-23	7,07E-23	7,06E-23
U/T:	0.0002	0.0158	0.0003	0.0006	0.0006	0.0025	0	0.0002	0.0006	0.0002	0.0003	0	0	0.0092	0	0.0001	0.0001	0
D/T:	0.0030	0.0891	0.0069	0.0052	0.0299	0.0488	0.0131	0.0624	0.0509	0.0148	0.0663	0.0122	0.0446	0.0555	0.0174	0.0484	0.0789	0.0903
C/T:	0.1362	0.6738	0.0805	0.0659	0.4869	0.2622	0.4029	0.3354	0.4220	0.4274	0.3930	0.3974	0.3789	0.4820	0.2989	0.4848	0.5503	0.5053
M/T:	0.2453	0.1323	0.8985	0.9141	0.4266	0.6705	0.5716	0.5731	0.5071	0.5576	0.5221	0.5379	0.5712	0.3850	0.6784	0.4474	0.1678	0.2490
C/M:	0.5551	0.1775	0.0896	0.0721	1,1414	0.3910	0.7048	0.5853	0.8322	0.7664	0.7528	0.7388	0.6633	1,2518	0.4406	1,0836	3,2799	2,0291
D/C:	0.0220	0.0004	0.0852	0.0791	0.0615	0.1863	0.0325	0.1862	0.1207	0.0347	0.1687	0.0307	0.1177	0.1151	0.0582	0.0999	0.1433	0.1787
U/T:	0	0.0005	0.0008	0.0005	0.0026	0.0009	0.0004	0	0	0	0	0	0	0.0051	0	0.006	0.0081	0.0052
D/T:	0	0.0583	0.0010	0.0018	0.0289	0.0152	0.0065	0.0214	0.0129	0	0.0183	0.0134	0.0006	0.0261	0.0048	0.0128	0.1341	0.1087
C/T:	0	0.1592	0.0119	0.0120	0.0246	0	0.0057	0.0062	0.0062	0	0	0.0302	0.0047	0.0265	0	0	0.0409	0.0380
M/T:	0.2449	0.3662	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0198	0
C/M:	0	0.0094															2,0634	
D/C:	0	0.0848	0.1461	1,1751	1,1382	3,4551	2,0748	0.4440	0.1355	0.9827	0.4440	0.1355	0.9827	0.4440	0.1355	0.9827	0.4440	0.1355
U/T:	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0094	0	0	0	0.0006
D/T:	0.0032	0	0	0	0	0	0	0.001	0	0	0	0.0083	0	0.0012	0	0	0	0.0030
C/T:	0.0544	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M/T:	0.3124																	
C/M:	0.1742																	
D/C:	0.0594																	
U:	0.0000	0.0024	0.0001	0.0004	0.0004	0.0023	0	0	0	0	0	2,66E-04	0	0.0184	0.0004	0	0	0.0006
D:	0.0404	0.0241	0.0326	0.0337	0.0090	0	0.0259	0.0012	0	0.0257	0	0.0351	0.0009	0.0012	0.0216	0	0	0.0030
C:	0.4595	2,8621	2,7780	2,7329	1,3050	0.2203	1,4505	0.3008	0.4465	0.1012	0.0894	2,1520	2,4289	1,4786	0.2061	0	0	0
M:	3,0527	2,9082	1,3438	1,3769	0	0.8144	0.4017	0.5227	0.2098	0.3262	0.3042	0.3340	0.4428	0	0.7727	0	0.00	0

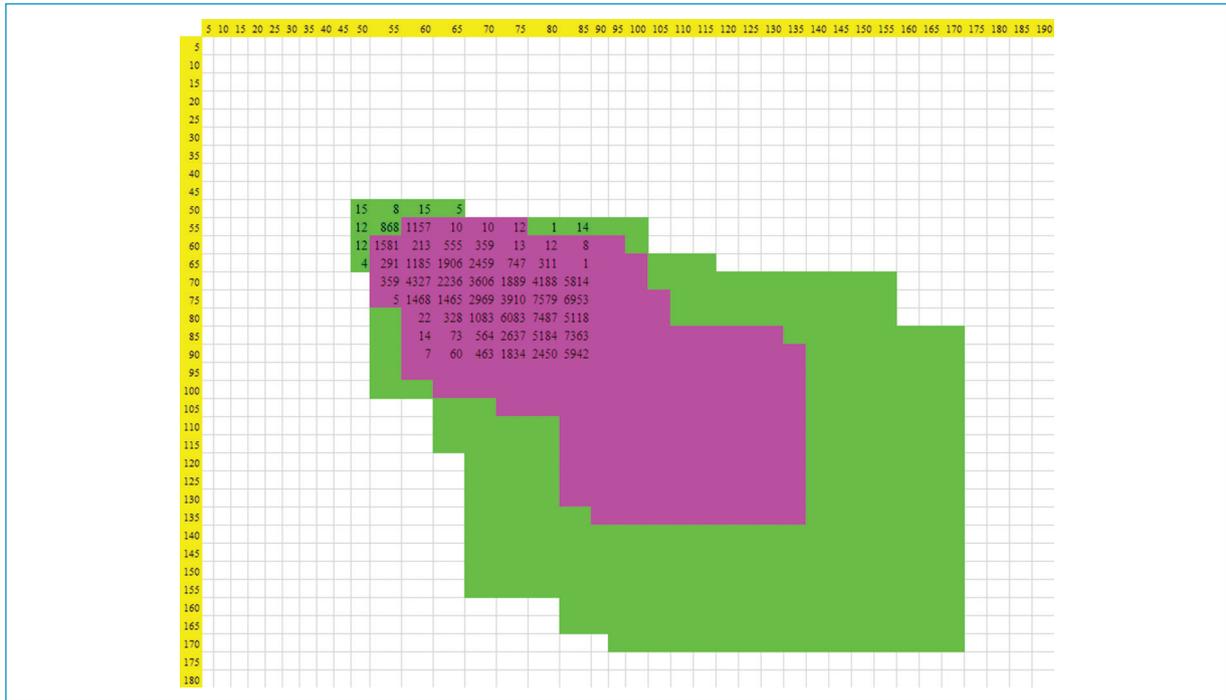


Figura 1. Atractor cardíaco característico en estado de agudización y evolución clínica con infarto agudo de miocardio y choque cardíogeno, cuyo registro Holter es el número 4.

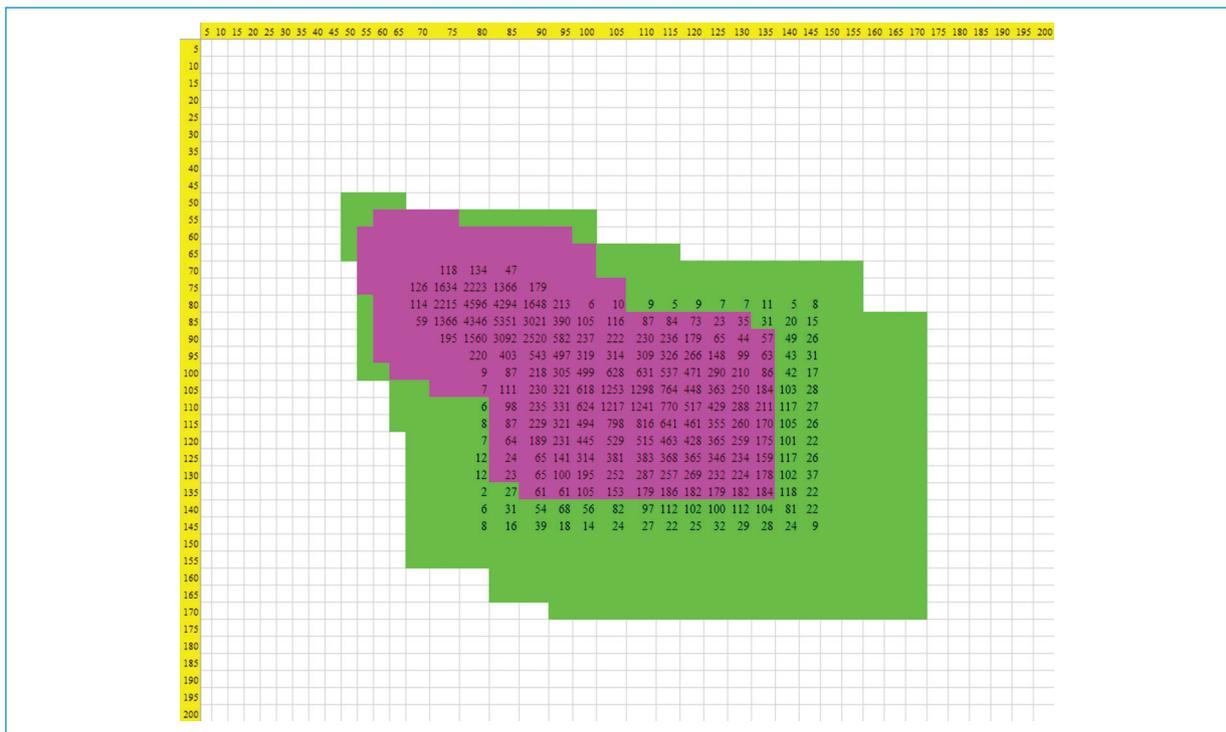


Figura 2. Atractor cardíaco característico en estado de agudización y evolución clínica con bloqueo AV de segundo grado, cuyo registro Holter es el número 5.

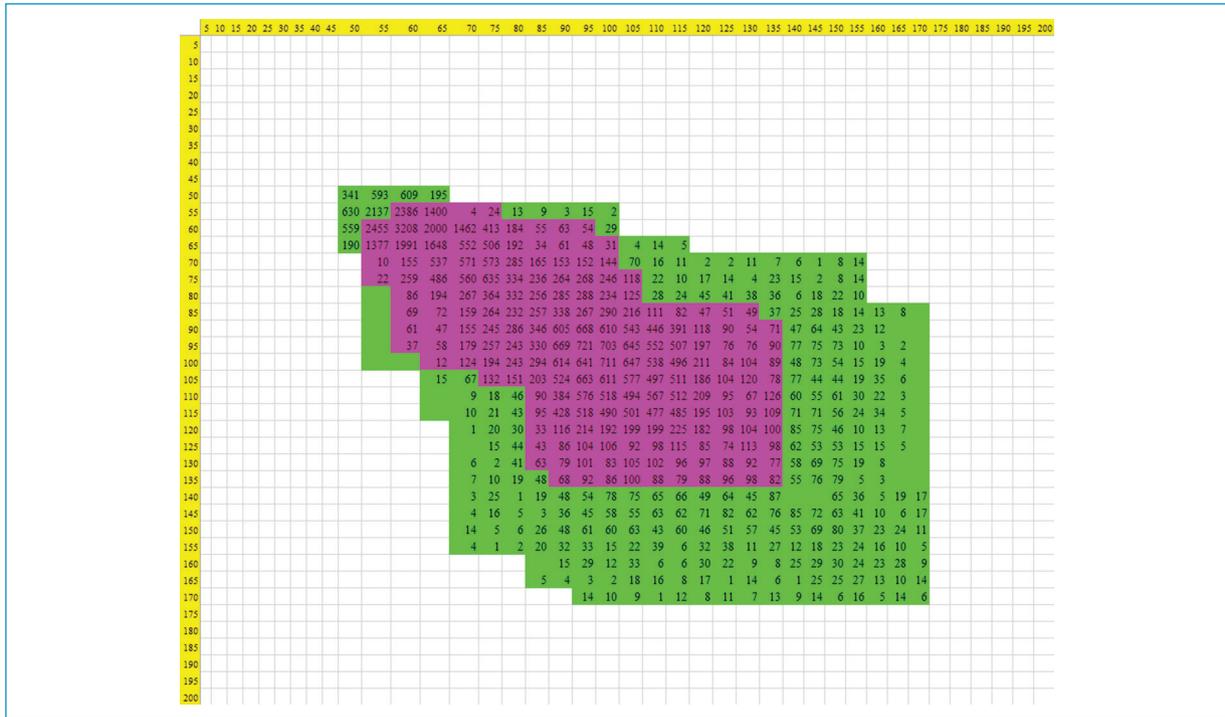


Figura 3. Atractor cardíaco del registro Holter 17, característico de normalidad tanto en lo matemático como en la evaluación convencional.

diagnosticar y establecer diferencias entre normalidad y anormalidad, así como la tendencia gradual a la enfermedad, fueron acertados, lo cual posibilita el desarrollo de predicciones matemáticas en un menor tiempo y favorece de manera significativa la evaluación de los registros Holter.

Los análisis matemáticos desde los sistemas dinámicos no lineales han permitido observar que la dinámica cardíaca tiene un comportamiento caótico. Esta nueva concepción de la fisiología cardíaca que surge desde los trabajos de Goldeberger ha permitido reconsiderar la validez de las interpretaciones del intervalo RR como parámetro diagnóstico y predictivo, dado que la normalidad clínica cardíaca se comporta de manera intermedia entre los extremos de frecuencias cardíacas totalmente periódicas y las irregulares, que se vinculan con la anormalidad⁶. Sin embargo, varios de los métodos diagnósticos que se han desarrollado desde esta perspectiva requieren extensiva validación¹⁸ para estandarizar sus parámetros diagnósticos¹⁹, incluidos otros métodos diagnósticos basados en la entropía²⁹.

En contraste, esta investigación mostró la posibilidad de evaluar el comportamiento caótico de la dinámica cardíaca durante 18 horas, al margen del tipo de enfermedades o causa de la alteración de la dinámica;

es decir, la complejidad que caracteriza a los informes clínicos, en los que se encuentran múltiples medidas cuantitativas y apreciaciones cualitativas, se simplifica mediante valores discretos que indican la anormalidad clínica del paciente independiente de factores causales.

Estas consideraciones son importantes en cardiología, ya que es crucial establecer en la clínica nuevos métodos diagnósticos que permitan estratificar a los pacientes de mayor riesgo cardíaco que otros con herramientas objetivas numéricas, lo cual evita que los profesionales de la salud deban recurrir a analizar factores de riesgo que pueden confundir los cursos clínicos de las enfermedades pues éstos se ajustan a poblaciones específicas. Asimismo, puesto que esta metodología posee un carácter predictivo al establecer valores de entropía que diferencian perfectamente el espectro de normalidad y anormalidad, se puede identificar a los pacientes que evolucionarán hacia la mejoría, la enfermedad o la enfermedad aguda, e incluso evaluar si las intervenciones médicas, farmacológicas o quirúrgicas han sido efectivas, lo cual resultará claro al observar cómo se modifican los valores de entropía mientras un paciente se halla bajo vigilancia. Sin embargo, es importante destacar que la mayor utilidad

clínica de esta metodología se reflejará en su implementación por medio de hardware y software, al permitirle a los clínicos observar el comportamiento de los atractores cardíacos y obtener valores de entropía que se relacionen automáticamente con un diagnóstico matemático.

Tal y como se han generado cambios en la interpretación de la fisiología cardíaca, también se han suscitado cambios en la concepción de la física teórica sobre los fenómenos de la naturaleza, en particular desde la acausalidad o la interpretación de los fenómenos ajena a las relaciones de causa y efecto, lo que resulta en teorías como la mecánica estadística o los sistemas dinámicos no lineales, bases de esta investigación³⁰. Esta metodología, al ser independiente de los factores causales poblacionales y de causa médica, puede establecer predicciones de los cursos clínicos de los pacientes y permitir a los especialistas en electrofisiología y cardiología observar de una manera más sencilla los registros Holter en forma de atractores en lugar de trazados complejos irregulares.

A la luz de esta nueva forma de investigar, vale la pena mencionar que se han desarrollado otros trabajos en los cuales se establecen predicciones en escenarios aparentemente impredecibles, como la cardiología neonatal³¹, la mortalidad en cuidados intensivos³², el número de infectados de malaria en Colombia³³ y los recuentos de linfocitos T CD4⁺ para pacientes con VIH/sida en intervalos³⁴. También se han desarrollado diagnósticos morfométricos de las arterias coronarias³⁵, los eritrocitos³⁶ y las células preneoplásicas³⁷, con extensión a la biología molecular y la inmunología³⁸.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Universitario Nacional de Colombia, especialmente al Doctor Giancarlo Buitrago, director del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia-Hospital Universitario Nacional de Colombia, y al doctor Rubén Caycedo, jefe del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia-Hospital Universitario Nacional de Colombia, por su apoyo en sus investigaciones.

Financiamiento

Este documento es producto del proyecto INV-ING-2660 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada-Vigencia 2018-2019. El proyecto se realizó en colaboración con

la Línea de Profundización, Internado Especial y Semillero “Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas a la Medicina”.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010;105:1181-5.
2. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A. Are changes in heart rate variability in middle-aged and older people normative or caused by pathological conditions? Findings from a large population-based longitudinal cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002365.
3. López GF, López L, Suárez A. Composición corporal y variabilidad de la frecuencia cardíaca: relaciones con la edad, sexo, obesidad y actividad física. *Revista Euroamericana de Ciencias del Deporte.* 2015;4(2):33-40.
4. Cruz A, Gutiérrez C, Velasco M. Cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con cáncer. *Psicología y Salud.* 2016;26(1):33-41.
5. Correa P, Catai A, Takakura I, Machado M, Godoy M. Variabilidad de la frecuencia cardíaca e infecciones pulmonares post revascularización miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):448-56.
6. 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(suppl1):2466-72.
7. Huikuri HV, Mäkikallio T, Peng CK, Goldberger A, Hintze U, Møller 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.
8. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H2039-49.
9. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos.* 1995;5:82-7.
10. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U, Videbaek J, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Fractal analysis and time and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;87:178-82.
11. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, et al. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48:1282-91.
12. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005;112:465-70.
13. Maestri R, Pinna GD, Accardo A, Allegrini P, Balocchi R, D'Addio G, et al. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:425-33.
14. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005;71(2 Pt 1):021906.

15. Baselli G, Porta A, Pagani M. Coupling arterial windkessel with peripheral vasomotion: modeling the effects on low-frequency oscillations. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006;53:53-64.
16. Khoo MC. Modeling of autonomic control in sleep-disordered breathing. *Cardiovasc Eng.* 2008;8:30-41.
17. Ivanov PC, Amaral LAN, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MG, Struzik ZHE. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature (Lond.)*. 1999;399:461-5.
18. Perkiömäki J, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens.* 2005;2(3):149-58.
19. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc.* 2009;367A:277-96.
20. OMS. Enfermedades cardiovasculares. Disponible en: URL [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
21. Cortés L, Alvis L, Alvis N. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares y su impacto económico en Colombia 2010-2012. *Salud Uninorte.* 2016;32(2):208-17.
22. Landau LD, Lifshitz EM. Física estadística. Vol. 5. Bogotá: Editorial Reverté, 2002.
23. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. Física. Vol. 1. Primera edición. México: Wilmington Addison-Wesley Iberoamericana, 1998.
24. Machta J. Entropy, information and computation. *Am J Phys.* 1999; 67(12):1074-7.
25. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos: predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2010;17:115-29.
26. Rodríguez J, Correa C, Ramírez L. Heart dynamics diagnosis based on entropy proportions: application to 550 dynamics. *Rev Mex Cardiol.* 2017;28(1):10-20.
27. Rodríguez J, Ramírez L, Prieto S, Correa C. Cardiac dynamic assessment through entropy proportions and probability. VII Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2016, Bucaramanga, Santander, Colombia, 2016.
28. Rodríguez J, Prieto P, Correa C, Aguirre G, Medina S, Yolanda Soracipa, et al. Proporciones de la entropía aplicadas a la unidad de cuidados intensivos: predicciones de infarto agudo de miocardio. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat.* 2016;40(155):192-9.
29. Virgilio L, Troca B, Pereira U, Murta L. Multiscale entropy-based methods for heart rate variability complexity analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.* 2015;422:143-52.
30. Crutchfield JP. Between order and chaos. *Nat Phys.* 2012;8:17-24.
31. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J Med Med Sci.* 2014;5(5):102-8.
32. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU. *J. Med Med Sci.* 2015;6(8):102-8.
33. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2010;27(3):211-8.
34. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mora J, Bravo J, Soracipa Y, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics. BMC Medical Physics.* 2013;13:3.
35. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics.* 2010;10:1-6.
36. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: geometric diagnosis of erythrocyte. *J Med Med Sci.* 2012;3(11):715-20.
37. Velásquez J, Prieto S, Catalina C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervical cell evolution from normality to cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2015;11(1):98-104.
38. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología.* 2008;27(4):151-66.