

Ley matemática para evaluación de la dinámica cardíaca: aplicación en el diagnóstico de arritmias

Mathematical Law for Evaluating Arrhythmic Cardiac Dynamics: Application for the Arrhythmia Diagnosis

Lei matemática para avaliação da dinâmica cardíaca: aplicação no diagnóstico de arritmias

Javier Rodríguez, MD¹, Signed Prieto², Catalina Correa², Yolanda Soracipa², Diana Margarita Cardona², Ingrid Prieto², Darío Domínguez³, Martha Melo⁴, Laura Valero⁵, Alejandro Velasco⁵

Recibido: 13 de abril de 2014 • Aceptado: 30 de abril de 2015

Doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud13.03.2015.04](https://doi.org/10.12804/revsalud13.03.2015.04)

Para citar este artículo: Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Cardona DM, Prieto I, et al. Ley matemática para evaluación de la dinámica cardíaca: aplicación en el diagnóstico de arritmias. Rev Cienc Salud. 2015;13(3):369-381. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud13.03.2015.04](https://doi.org/10.12804/revsalud13.03.2015.04)

Resumen

La formulación de una ley matemática para los sistemas dinámicos caóticos ha permitido desarrollar una metodología para la evaluación matemática de la dinámica cardíaca que cuantifica las diferencias entre normalidad y enfermedad, así como su evolución. *Materiales y métodos:* Se tomaron 70 registros *Holter*, 60 con presencia de arritmias y 10 normales. Para cada *Holter* se construyó un atractor a partir de la simulación de los valores de frecuencias cardíacas consecutivas, se midió el espacio de ocupación de cada atractor y su dimensión fractal. Se le aplicó la evaluación matemática a cada *Holter* y luego se calculó la sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa y se comparó respecto del Gold Standard. *Resultados:* Los casos diagnosticados convencionalmente como arritmias presentaron espacios de ocupación entre 29 y 198 para la rejilla Kp , y los casos normales presentaron valores mayores a 200. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 100 % y el coeficiente Kappa fue de 1. *Conclusión:* La ley exponencial permite cuantificar di-

1 Director del Grupo *Insight*. Director de la línea de profundización e internado especial física y matemáticas aplicadas a la medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia. Correspondencia: Carrera 79B # 51-16 Sur. Int. 5, Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá, Colombia. Teléfono: (57 1) 452 2257. Correo electrónico: grupoinsight2025@yahoo.es

2 Grupo *Insight*, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

3 Magíster en Ciencias Económicas. Director, Grupo de Investigación Fracumng. Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Militar Nueva Granada.

4 Investigadora Grupo Fracumng. Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Militar Nueva Granada.

5 Estudiantes de Medicina. Línea de profundización: Física y Matemáticas aplicadas a la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

ferencias entre dinámicas con arritmias y normales, así como su evolución, lo que se evidencia en un aumento o disminución de los espacios de ocupación del atractor.

Palabras Clave: Dinámica cardíaca, arritmia cardíaca, diagnóstico.

Abstract

The development of a mathematical law for chaotic dynamical systems has allowed to develop a methodology for the mathematical evaluation of cardiac dynamics which quantifies the differences between normality and disease, as well as their evolution. *Material and methods:* 70 Holter records, 60 with cardiac arrhythmias and 10 normal were taken. From the simulation values of consecutive heart rates, an attractor was built for each Holter. The space occupancy of each attractor and its fractal dimension were measured. Mathematical evaluation was applied to each Holter and then the sensitivity, specificity and Kappa coefficient of this evaluation with respect to the Gold Standard was calculated. Results: The cases conventionally diagnosed as arrhythmias presented space occupancy between 29 and 198 for Kp grid, and normal cases had higher values at 200. The sensitivity and specificity were 100 % and Kappa coefficient was 1. *Conclusion:* The power law quantifies differences between arrhythmias and normal dynamics, assessing the evolution dynamics towards normality or to disease, this was evidenced by an increase or decrease of the space occupied by the attractor.

Keywords: Cardiac dynamics, Cardiac arrhythmia, Diagnosis.

Resumo

Introdução: A formulação de uma lei matemática para os sistemas dinâmicos caóticos tem permitido desenvolver uma metodologia para a avaliação matemática da dinâmica cardíaca que quantifica as diferenças entre normalidade e doença, assim como sua evolução. *Materiais e métodos:* Se tomaram 70 registros Hotler, 60 com presença de arritmias e 10 normais. Para cada Hotler construiu-se um atractor e sua dimensão fractal. Aplicou-se a avaliação matemática a cada Hotler e depois se calculou a sensibilidade, especificidade e coeficiente Kappa e comparou-se respeito do Gold Standard. *Resultados:* Os casos diagnosticados convencionalmente como arritmias apresentaram espaços de ocupação entre 29 e 198 para a grade KP, e os casos normais apresentaram valores maiores a 200. Os valores de sensibilidade e especificidade foram de 100 % e o coeficiente Kappa foi de 1. *Conclusão:* A lei exponencial permite quantificar diferenças entre dinâmicas com arritmias e normais, assim como sua evolução, o que se evidencia em um aumento ou diminuição dos espaços de ocupação do atractor.

Palavras-chave: Dinâmica cardíaca, arritmia cardíaca, diagnóstico.

Introducción

La determinación del comportamiento de la dinámica de un sistema es el principal objetivo de

la teoría de los sistemas dinámicos (1). Se denomina 'sistema dinámico' a cualquier sistema que evolucione en el tiempo, y se utiliza el espacio

de fases, espacio (generalmente cartesiano) en el que se grafican las variables dinámicas de un sistema. Cada punto de este espacio representa un estado del sistema físico, que puede o no presentarse durante la evolución del sistema; por ejemplo, para un péndulo ideal, su estado viene definido por dos valores: ángulo y velocidad angular, así que en el espacio de fases su gráfica vendría dada por la indicada en la figura 1.

Estos gráficos en el espacio de fases se denominan atractores, se pueden dividir en predecibles e impredecibles. Los primeros toman dos formas: el punto y el ciclo (figura 1); los segundos presentan un comportamiento irregular (figura 2), cuya geometría representada en el espacio de fases es un fractal, y se conocen como atractores caóticos (1).

Los atractores caóticos, usualmente, son medidos mediante dimensiones fractales a partir de su análisis geométrico. La dimensión fractal fue definida para establecer mejores medidas y caracterizar los objetos irregulares (2, 3). Existen diferentes metodologías de cálculo para la dimensión fractal, de acuerdo con el objeto que se esté estudiando, por ejemplo, la dimensión

Hausdorff es utilizada, generalmente, para medir objetos abstractos, el método de Box Counting que se aplica a los fractales salvajes y, así mismo, la ley de Zipf-Mandelbrot para el cálculo de fractales estadísticos (4-6).

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son unas de las principales causas de muerte en todo el mundo, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7). Se calcula que el 30 % de las muertes anuales a nivel mundial son debidas a ECV, sobre todo por cardiopatías y enfermedad cerebrovascular, y, en el continente americano, se estima que 2 150 personas mueren cada día por esta causa (8). Unas de las ECV más comunes son las arritmias, las cuales pueden degenerar en diferentes estados críticos (9, 10). Por esto, el diagnóstico oportuno es de gran importancia para aplicar el tratamiento adecuado.

El análisis de la dinámica cardíaca en el contexto de sistemas no lineales ha llevado a nuevas perspectivas para su estudio, Goldberger et al. plantearon que, contrario a la concepción homeostática tradicional, la dinámica cardíaca enferma presentará un comportamiento regular y periódico o muy aleatorio y complejo, mientras

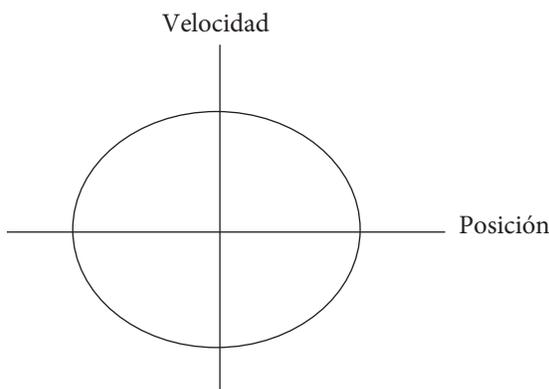


Figura 1. Gráfica (atractor) en el espacio de fases de las variables dinámicas para un péndulo ideal

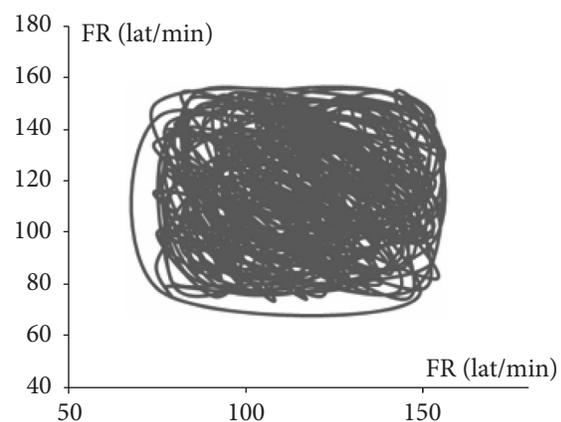


Figura 2. Gráfico (atractor) en el espacio de fases que representa la dinámica cardíaca expresada en términos de la frecuencia cardíaca

que el comportamiento de una dinámica normal se encuentra entre estos dos extremos (11). A partir de estas nuevas perspectivas, se han desarrollado índices y metodologías para la evaluación de la dinámica cardíaca (12-15). Entre ellos, cabe resaltar medidas tales como dimensiones Hausdorff, exponentes de Lyapunov o dimensiones de correlación D2 (16-18). Análisis de la estructura de la frecuencia cardíaca a partir de *detrended fluctuation analysis* han evidenciado que los sujetos normales presentan un exponente de escala de 1, aproximadamente, mientras que pacientes con enfermedades cardiovasculares presentaban valores menores, lo que sugiere una pérdida del comportamiento fractal de la dinámica cardíaca ante la presencia de enfermedad (19, 20). Mediante el uso de análisis de tipo multifractal, se han encontrado resultados que sugieren una pérdida de complejidad asociada con condiciones de riesgo vital de posible aplicabilidad clínica (21). Para el análisis de la variabilidad de la dinámica cardíaca, se han utilizado dinámicas simbólicas, lo que ha demostrado que pueden ser de utilidad para la estratificación del riesgo de muerte cardíaca súbita (22-24). Huikuri y cols, a partir de análisis fractales en pacientes después de infarto agudo de miocardio y con fracción de eyección menor al 35 %, establecieron parámetros de mortalidad de mayor precisión que los actuales (25). Sin embargo, estudios enfocados en la evaluación de la utilidad de estos métodos han evidenciado que requieren más análisis para su aplicación clínica (26-28).

Recientemente, a partir de la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, se halló una ley exponencial caótica aplicada a la dinámica cardíaca, la cual ha mostrado ser de gran utilidad para la evaluación cuantitativa de dinámicas normales, enfermas y en evolución (29-31). La aplicación de esta dinámica ha puesto en evidencia a pacientes patológicos que

anteriormente eran considerados normales. El presente trabajo utiliza una metodología previamente desarrollada a dinámicas cardíacas con arritmias, en busca de confirmar su capacidad como herramienta de ayuda diagnóstica (29).

Materiales y métodos

Definiciones

Espacio de fases: Espacio de coordenadas que puede ser de dos o más dimensiones, en el que se representa geoméricamente la dinámica de un sistema, al graficar los pares ordenados de valores consecutivos en el tiempo correspondientes a una variable dinámica.

Dimensión fractal de Box-counting: Se define por la siguiente ecuación:

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N(2^{-k})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k} \quad (1)$$

Donde el logaritmo puede ser en base 10 o *e*.

La expresión $N(2^{-(k+1)})$ denomina una función (*N*) que depende del grado de partición ($2^{-(k+1)}$) de la cuadrícula utilizada para el método de *Box counting*. Esta función da el número de cuadros ocupados por la figura para cada rejilla (figura 3).

Esta ecuación, por propiedades de los logaritmos, puede escribirse como una expresión de logaritmo en base 2:

$$D = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(k+1)})}{N(2^{-k})} \quad (2)$$

Ecuación de Box-Counting simplificada: Para aplicar la anterior ecuación se utilizaron dos

cuadrículas que tienen una proporción de $\frac{1}{2}$ en sus dimensiones, de esta forma, la ecuación de la dimensión fractal se puede simplificar así (2):

$$D = \text{Log}_2 \frac{K_p}{K_g} \quad (2) \Rightarrow K_p = K_g 2^{DF} \quad (3)$$

Donde K_p corresponde al número de la rejilla pequeña, es decir, el $N(2^{-(k+1)})$, K_g corresponde al número del cuadrado de la rejilla grande, es decir, el $N(2^{-(k)})$, y DF representa la dimensión fractal.

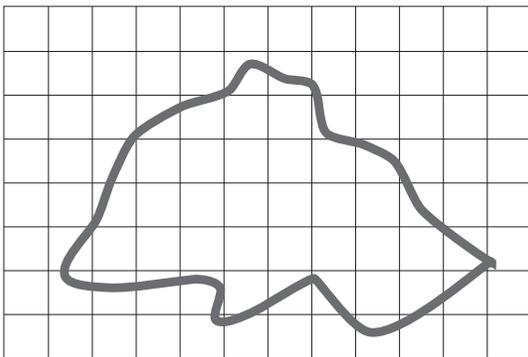


Figura 3. Superposición de rejilla sobre un objeto irregular para el respectivo conteo de cuadros o "cajas" necesario para el cálculo de la dimensión fractal de *Box-counting*

Para esto se cuenta el número de cuadros que tocan el contorno de la figura.

Ley exponencial caótica: Para ley general, deducida anteriormente para la dinámica cardíaca caótica (*chaos law*), que incluye cualquier atractor cardíaco posible, y que matemáticamente se expresa como:

$$K_p = 2^D K_g \quad (4)$$

Procedimiento: Se tomaron en total 70 registros electrocardiográficos *Holter* de mínimo 21 horas, de los cuales 10 correspondieron a

casos diagnosticados por un cardiólogo experto como normales y 60 pertenecen a casos con distintos tipos de arritmia, pertenecientes a sujetos mayores de 21 años. De cada *Holter* se tomaron para cada hora los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardíacas y el número total de latidos, con estos valores se generó, mediante un algoritmo pseudoaleatorio, una simulación de la secuencia de valores de frecuencia cardíaca como se ha desarrollado en trabajos anteriores (19, 20). Con esta secuencia de valores se graficó un atractor caótico en el espacio de fases, de tal forma que cada punto del atractor está determinado por una pareja de frecuencias cardíacas consecutivas en el tiempo.

Posteriormente, se superpusieron dos rejillas al atractor para medir sus espacios de ocupación y calcular la dimensión fractal de *Box-counting*, estas rejillas tienen cuadros de dimensiones de 10 lat/min (K_g) y de 5 lat/min (K_p). Se realizó la evaluación matemática, de acuerdo con los espacios de ocupación de cada atractor, como se estableció previamente, en el que los casos con espacios de ocupación en la rejilla K_p menores a 73 corresponden a dinámicas agudas, mayores a 200, a normales y entre estos dos valores se encuentran en evolución entre normalidad y enfermedad (19).

Finalmente, la evaluación matemática fue comparada respecto del diagnóstico convencional, mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa.

Análisis estadístico: Para realizar el análisis estadístico y calcular sensibilidad y especificidad, se define el Gold estándar como los diagnósticos emitidos sobre los registros *Holter* por el especialista experto, de esta forma, siguiendo una clasificación binaria, los verdaderos positivos (VP) son los casos evaluados como patológicos por el Gold estándar y la evaluación matemática (espacios de ocupación en la rejilla K_p menores a 200), los falsos positivos (FP) son los casos que fueron

evaluados matemáticamente como enfermos (espacios de ocupación en la rejilla Kp menores a 200), pero que tuvieron un diagnóstico normal por parte del experto, los falsos negativos (FN) son los casos que fueron evaluados matemáticamente como normales (espacios de ocupación en la rejilla Kp mayores o iguales a 200), pero que fueron catalogados por el experto como patológicos, y los verdaderos negativos (VN) son los casos evaluados como normales desde el método matemático (espacios de ocupación en la rejilla Kp mayores o iguales a 200) y el convencional.

Para calcular el coeficiente Kappa se utiliza la fórmula:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca} \quad (5)$$

Donde Co es el número de pacientes con el mismo diagnóstico desde la metodología matemática y el Gold Estándar. To es la totalidad de casos. Ca es el número de concordancias atribuibles al azar y se calcula:

$$Ca = (f_1 \times C_1) / To + (f_2 \times C_2) / To \quad (6)$$

f_1 es el número de casos con evaluación matemática normal; C_1 es el número de casos diagnosticados clínicamente dentro de la normalidad; f_2 son los casos evaluados matemáticamente como enfermos; C_2 corresponde al número de casos diagnosticados clínicamente como enfermos y, finalmente, To corresponde al número total de casos estudiados.

Aspectos éticos: La presente investigación se acoge a los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. De acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia, el tipo de riesgo inherente a la investigación correspondería

a investigación con riesgo mínimo, dado que se realizan cálculos físicos sobre resultados de reportes y exámenes no invasivos de la práctica clínica que han sido prescritos previamente, protegiendo la integridad y anonimato de los participantes.

Resultados

Los atractores de todas las dinámicas presentaron valores de dimensiones fractales entre 0,876 y 1,9194 y una ocupación espacial entre 30 y 339 la rejilla Kp y entre 10 y 170 para la rejilla Kg (tabla 1). Para los atractores de dinámicas con evaluación matemática de enfermedad, 48 presentaron valores de espacios de ocupación entre 76 y 198 para la rejilla Kp, por lo que fueron evaluados matemáticamente como evolución y 12 presentaron valores de ocupación en la rejilla Kp entre 29 y 71, lo que corresponde a dinámicas con comportamiento cardiaco agudo de acuerdo con la evaluación matemática (29).

Todas las dinámicas normales exhibieron valores superiores a 200 en la rejilla Kp. Entre las dinámicas evaluadas matemáticamente como evolución, se encontraron 6 que, aunque tenían algún tipo de alteración del ritmo cardiaco, fueron diagnosticados clínicamente como dentro de los límites normales, por ejemplo, los casos 12 y 28 de la tabla 1, lo que mostró que la metodología es capaz de detectar pequeños cambios en la dinámica cardiaca que clínicamente no son considerados como patológicos.

El análisis estadístico arrojó valores del 100 % para la sensibilidad y especificidad, mientras que el Kappa fue de 1, mostrando una concordancia diagnóstica máxima entre la metodología convencional y la evaluación matemática. Así, la metodología logra cuantificar las diferencias entre dinámicas normales de arrítmicas, evaluando cuáles de estas dinámicas podrían estar evolucionando hacia enfermedad aguda.

Tabla 1. Diagnóstico convencional y medidas de 31 de los casos estudiados

N.º	Edad	Diagnóstico convencional	EV	ESV	KP	KG	DF	Dx
1	28	Normal			224	72	1,6374	N
2	34	Normal	8		215	83	1,3732	N
3	41	Normal			239	80	1,5789	N
4	33	Normal		2	339	119	1,5103	N
5	52	Normal	1		312	170	0,8760	N
6	68	Normal			223	61	1,8702	N
7	23	Normal			309	131	1,2380	N
8	46	Normal	4		263	75	1,8101	N
9	42	Normal			233	75	1,6354	N
10	40	Normal			234	68	1,7829	N
11	22	Arritmia			162	53	1,6119	E
12	69	Síncope, ritmo sinusal. Estudio dentro de los límites de normalidad		9321	177	88	1,0082	E
13	68	Extrasistolia auricular conducida infrecuente sin fenómenos repetitivos. Extrasistolia ventricular aislada	6508		154	70	1,1375	E
14	45	Fibrilación ventricular idiopática			163	69	1,2402	E
15	77	Dolor torácico. Ritmo sinusal. Ocasionales ectopías atriales con dupleta. Variabilidad RR disminuida, bloqueo AV de primer grado	2528		157	56	1,4873	E
16	45	Fibrilación auricular, extrasistolia ventricular infrecuente monomórfica, extrasistolia auricular infrecuente y aislada y ocasionalmente bloqueada		103	69	25	1,4647	A
17	38	Ectopía ventricular monomórfica frecuente aislada	11		197	84	1,2297	E
18	29	Disnea, taquicardias auriculares monomórficas			164	69	1,2490	E
19	51	Flúter auricular paroxístico			71	23	1,6262	A
20	62	Insuficiencia mitral, flúter auricular			59	21	1,4903	A
21	74	Taquicardia auricular multifocal, flúter auricular paroxístico		73	76	32	1,2479	E
22	63	Insuficiencia respiratoria y cardíaca, taquicardia auricular multifocal			156	64	1,2854	E
23	43	Síndrome de wpw, fibrilación auricular			162	45	1,8480	E
24	58	Prolapso mitral	56		174	46	1,9194	E
25	59	Taquicardia intranodal			188	59	1,6719	E
26	48	Infarto agudo de miocardio		12	36	11	1,7105	A
27	33	Taquicardia, esv frecuentes con salvas sostenidas y no sostenidas de taquicardia auricular			192	96	1,0000	E

Continúa

N.º	Edad	Diagnóstico convencional	EV	ESV	KP	KG	DF	Dx
28	45	Control de arritmia. Ligera disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Estudio dentro de los límites de normalidad	836		167	65	1,361	E
29	43	Taquicardia ventricular idiopática		1685	180	77	1,225	E
30	26	Ritmo de base sinusal. Extrasístoles supraventriculares poco frecuentes. Episodios de trigeminia supraventricular. Variabilidad cardiaca disminuida		2416	196	78	1,329	E
31	50	Arritmias. Aumento de la variabilidad de la FC		88	77	24	1,6818	E

Kp y Kg: Espacios de ocupación en las dos rejillas, EV: Ectopias ventriculares, ESV: Ectopias Supraventriculares, DF: Dimensión fractal, Dx: Evaluación matemática: N: Normal, E: Evolución, A: Agudo.

Discusión

Este es el primer trabajo en el que, a partir de la cuantificación de los espacios de ocupación de atractores de la dinámica cardiaca analizados en el contexto de una ley matemática, se cuantifican las diferencias entre dinámicas normales y dinámicas con patologías arrítmicas cardiacas en 70 *Holters*, lo que muestra la capacidad de la metodología para evaluar dinámicas normales, agudas y en evolución entre estos dos estados. La metodología evidenció su utilidad como herramienta de ayuda diagnóstica aplicable a cualquier individuo con arritmia mayor de 21 años, lo que fue corroborado con los análisis estadísticos realizados.

Al obtener valores de sensibilidad y especificidad del 100 %, se evidencia la capacidad de la metodología para detectar correctamente tanto normalidad como enfermedad aguda de acuerdo con el Gold Standard, lo que valida estadísticamente la capacidad diagnóstica del método utilizado. Adicionalmente, esto se corrobora con el coeficiente kappa, que evalúa la concordancia al margen de posibles coincidencias producidas por el azar, y que presentó un valor de 1, es decir, la máxima concordancia posible. Todas las medidas estadísticas realizadas corroboran la eficacia del uso de la ley matemática para diagnosticar el

estado cardiaco arrítmico, confirmando su aplicabilidad clínica a arritmias.

La ley matemática desarrollada revela matemáticamente la forma de evolución de una dinámica cardiaca particular desde un estado normal hacia la enfermedad aguda, pues la ocupación espacial del atractor va disminuyendo progresivamente (figura 4). De este modo, al aplicar la evaluación matemática a los casos que fueron diagnosticados por los parámetros clínicos convencionales como normales, pero que presentaban indicaciones de diferentes tipos de alteraciones del ritmo cardiaco o síntomas, se evidenció que la metodología permite detectar pequeños cambios en la dinámica cardiaca arrítmica, que no son identificados como patológicos por la evaluación convencional. Esto ocurre con el caso 12, que, de acuerdo con la evaluación convencional, presentó una conclusión normal, aunque evidenció antecedentes de Síncope y ritmo sinusal. Su evaluación matemática arrojó valores de 177 en la rejilla Kp y 88 en la rejilla Kg, valores característicos de evolución hacia la enfermedad. De esta forma, la metodología puede ser un indicador de advertencia que evidencie cuáles casos necesitan un seguimiento más riguroso para prevenir su evolución a estados patológicos. Esto también

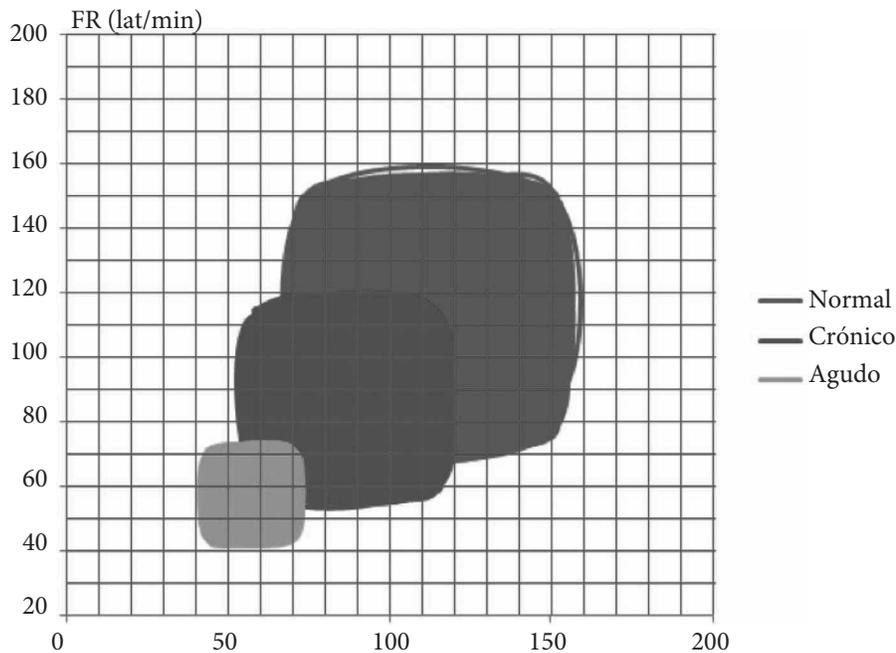


Figura 4. Ejemplo de la ocupación espacial de los atractores cardíacos

Nótese la disminución del espacio ocupado a medida que la dinámica se va haciendo aguda, los ejes están en unidades de FR (frecuencia cardíaca), en latidos por minuto (lat/min).

resulta de importancia para los casos que no presenten alteraciones previas ni diagnósticos de anormalidad, pues, al contar con una medida cuantitativa, es posible detectar alteraciones leves que podrían ser subdiagnosticadas mediante los parámetros convencionales.

Además, también se observó que la cuantificación que hace la ley matemática del nivel de severidad de la dinámica no depende de la arritmia específica, sino de la ocupación geométrica en el espacio de fases de la dinámica cardíaca, lo que confirma los hallazgos de otros estudios (30, 31). Desde esta perspectiva, esta metodología puede ser de utilidad para evaluar los cambios en la dinámica cardíaca de un individuo normal que es sometido a una intervención quirúrgica o farmacológica que pueda afectar indirectamente el funcionamiento cardíaco. En general, la metodología es de utilidad para el estudio de la forma en que

la dinámica cardíaca pierde sus características de normalidad y comienza evolucionar hacia la enfermedad, lo que puede ser de utilidad para tomar medidas preventivas antes de que se den procesos francamente patológicos, con lo que se disminuyen costos y recursos en el manejo clínico. La metodología, además, es de utilidad para el seguimiento en el tiempo de patologías crónicas, así como para el estudio de pacientes con enfermedad crónica que evolucionan a enfermedad aguda, al proporcionar una medida cuantitativa del nivel de evolución de la dinámica, lo que evidencia su cercanía a enfermedad aguda. En el caso específico de la arritmia cardíaca, dada la magnitud de la población afectada por esta patología y las dificultades intrínsecas a su diagnóstico y manejo, esta metodología es de gran relevancia para su diagnóstico, así como para el desarrollo de estudios futuros para la comprensión de su desarrollo y evolución.

Una de las variables más ampliamente estudiada en la fisiología cardiaca es la variabilidad de la frecuencia cardiaca, de acuerdo con los conceptos clásicos de la fisiología, los sistemas normales o saludables se autorregulan para reducir la variabilidad y mantener la constancia fisiológica. Sin embargo, contrario a las predicciones de la homeostasis, los resultados del análisis de una amplia variedad de sistemas, tales como la frecuencia cardiaca, fluctúan de manera compleja, es por esto que diferentes aplicaciones de métodos de dinámica no lineal al análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca han sido desarrolladas (12-25). Esto da nuevas luces acerca de los cambios de la variabilidad para diferentes condiciones patológicas y fisiológicas, sin embargo, estos métodos deben ser sometidos a más estudios para aclarar su aplicabilidad clínica (26-28).

Tal es el caso de la concepción normalidad/enfermedad desarrollada por Goldberger para los sistemas dinámicos cardiacos que establece que la normalidad presenta un comportamiento intermedio entre dinámicas muy regulares o muy irregulares, las cuales corresponden a enfermedad; sin embargo, esta concepción no permite establecer valores diagnósticos de cada estado aplicables a la clínica (11). En contraposición la metodología aplicada, en este trabajo logra una cuantificación objetiva de cada uno de los estados evaluados, sustentada en una ley matemática que delimita todos los posibles comportamientos que pueden presentarse en la práctica clínica, obteniendo, de este modo, un diagnóstico clínico objetivo para cada caso específico.

El hallazgo de una ley física en el campo de la medicina es algo realmente inusual en la actualidad, lo que ha llevado a los médicos a desarrollar modelos y descripciones de tipo clasificatorio y cualitativo para la comprensión del funcionamiento del cuerpo humano, los cuales, apoyados en la evaluación estadística

de las medidas obtenidas a partir de los diferentes exámenes, llevan a afirmaciones aplicables a nivel poblacional, pero no permiten establecer predicciones a nivel individual. Esto hace que este estudio resulte de gran relevancia, al evidenciar la existencia de un orden matemático subyacente a la complejidad de la dinámica cardiaca arrítmica, a partir del cual es posible establecer un diagnóstico objetivo y reproducible, al margen de las posibles variaciones interobservador que pueden darse como resultado de la interpretación de la información clínica, que además es específico para cada caso particular, independientemente de consideraciones estadísticas.

La metodología propuesta se desarrolló a partir de la observación de la dinámica cardiaca mediante leyes y teorías físicas y matemáticas, esta observación en el contexto de experimentos permitió encontrar la evaluación cuantitativa de normalidad y enfermedad, así como la evolución entre estos estados para cada caso particular; sin tener en cuenta parámetros causales de la epidemiología o poblacionales que no permiten evaluar a cada individuo, por lo que son de difícil aplicación en la práctica clínica diaria (29). Esta forma de pensamiento se fundamenta en el método de la física teórica, en el que, a partir de inducciones acerca del fenómeno, se desarrollan generalizaciones que son aplicables a todos los casos, así como también a cualquier caso particular (32). Es desde esta perspectiva que la metodología propuesta hace la evaluación de las dinámicas, sin importar los factores de riesgo o variables estadísticas.

Siguiendo esta perspectiva, se han logrado desarrollar generalizaciones en diferentes áreas de la medicina, así como una generalización fractal aplicada al proceso de restenosis que permitió deducir todas las posibles arterias coronarias, normales y enfermas, y, de igual forma, una generalización del proceso de evolución de células de cuello uterino, desde normalidad

hasta carcinoma, o métodos diagnósticos para la dinámica cardíaca fetal (33, 34). También, se ha logrado desarrollar una metodología diagnóstica del *Holter* de aplicación clínica a partir del análisis de la aparición de frecuencias cardíacas con la probabilidad y la entropía (35).

La metodología aplicada en este trabajo se desarrolló en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos, a partir de una reinterpretación de las medidas fractales de los atractores que se hacen comúnmente, de esta forma, se halló la ley exponencial que generalizó el comportamiento de la dinámica cardíaca, lo que permitió encontrar todas las posibles dinámicas al mostrar que el fenómeno es acotado, finito y que, a partir de ordenes matemáticos, es posible evaluarlo sin tener en cuenta relaciones causales, así como actualmente se estudian los fenómenos de la física desde teorías acausales como la teoría cuántica, la mecánica estadística y la teoría del caos (29, 36, 37). Para estas teorías, la causalidad ya no es el fundamento para estudiar la naturaleza sino que se busca encontrar ordenes físicos y matemáticos que den cuenta de la totalidad del sistema.

La capacidad de evaluación que ha mostrado esta ley sugiere que podría ser aplicada a otros fenómenos caóticos, superando los problemas de impredecibilidad de la teoría del caos, lo que hace posible generalizar fisiología a partir de leyes físicas y matemáticas que la sustenten. A futuro, esto podría ser muy importante para lograr una evaluación matemática de intervenciones clínicas, así como de procesos de mortalidad.

Agradecimientos: Se ofrecen agradecimientos a la Universidad Militar Nueva Granada por

su apoyo a nuestras investigaciones. Este es un producto derivado del proyecto CIAS-1455, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014, por lo cual, agradecemos a esta dependencia al igual que al Fondo de Investigaciones de la Universidad y a la Facultad de Ciencia Básicas por el apoyo al CIAS- 1455. Un agradecimiento especial a los doctores Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones, Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, Pedro Adolfo Jiménez, Director Centro de Investigaciones, Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Ericsson Coy, Vicedecano de Ciencias Básicas y Aplicadas, José Filgueira, Decano de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Alejandro Castro, Jefe de la División de Investigación Científica y a Henry Acuña por su apoyo a nuestras investigaciones.

De igual forma, al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country por su apoyo a nuestras investigaciones; a los doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Ospina, Director Médico, Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones y a las doctoras Adriana Lizbeth, epidemióloga, y Silvia Ortiz, Enfermera Jefe del Centro de Investigaciones.

Descargos de responsabilidad

Los autores manifiestan que no tienen algún conflicto de interés.

Dedicatoria

A nuestros hijos.

Referencias

1. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Strange attractors, the locus of chaos. En: Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. (Eds.). *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 655-768.
2. Mandelbrot B. *The fractal geometry of nature*. New York: Freeman and Company; 1983.
3. Mandelbrot B. How Long is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension. *Science*. 1967; 156:636-38.
4. Mandelbrot B. Structure formelle des textes et comunication. *World*. 1954;10:1-27.
5. Burgos JD, Moreno-Tovar P. Zipf-scaling behavior in the immune system. *Biosystems* 1996;39:227-32.
6. Burgos JD. Fractal representation of the immune B cell repertoire. *Biosystems* 1996;39:19-24.
7. OMS. Enfermedades Cardiovasculares [internet]. 2011 [citado 2014 ago 8]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
8. Go A, Mozaffarian D, Roger V, Benjamin E, Berry J, Borden W, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-e245.
9. Prieto S, Young P, Ceresetto JM, Bullorsky EO. Terapia anticoagulante en fibrilación auricular. *Medicina* 2011;71(3):274-82.
10. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, Kudenchuk PJ, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(suppl3):S729-67.
11. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *PNAS* 2002;99:2466-72.
12. Khoo MC. Modeling of autonomic control in sleep-disordered breathing. *Cardiovasc Eng* 2008;8:30-41.
13. Baumert M, Baier V, Voss A. Estimating the complexity of heart rate fluctuations an approach based on compression entropy. *Noise Lett* 2005; 4:L557-63.
14. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H2560-70.
15. Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yeragani, VK, et al. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizoprenia. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:2009-15.
16. Eckmann JP, Ruelle D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rew Mod Physics*. 1985;7:617-56.
17. Babyloyantz A, Destexhe A. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biol Cybern* 1988;58:203-11.
18. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica* 1983;9D:189-208.
19. 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.
20. Mäkikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83:836-9.
21. Norris PR, Anderson SM, Jenkins JM, Williams AE, Morris JA. Heart rate multiscale entropy at three hours predicts hospital mortality in 3154 trauma patients. *Shock* 2008;30:17-22.
22. Kurths J, Voss A, Saparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos* 1995;5:88-94.
23. 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.
24. Maestri R, Pinna GD, Balocchi R, D'Addio G, Ferrario M, Porta A, et al. Clinical correlates of non-linear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients. *Biomed. Tech. (Berl.)* 2006;51:220-23.

25. Huikuri HV, Mäkikallio T, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M, et al. Fractal correlation properties of R - R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47-53.
26. Juha S. Perkiömäki, Timo H, Mäkikallio, Huikuri H. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens* 2005;2-3:149-58.
27. 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.
28. Perkiömäki J, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Fractal and Complexity Measures of Heart Rate Variability. *Clin Exp Hypertens* 2005;27(2-3):149-58.
29. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Sci* 2011; 2(8):1050-59.
30. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez, D, Prieto S, Cardona DM, et al. Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application. *J Med Med Sci.* 2013;4(2):79-84.
31. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, Soracipa Y, Mora J. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. *J Med Med Sci.* 2013;4(7):291-300.
32. Einstein A. Sobre la teoría de la relatividad y otras aportaciones científicas 3.a ed. Madrid: Sarpe ; 1983.
33. 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.
34. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, et al. Generalización Fractal de Células Preneoplásicas y Cancerígenas del Epitelio Escamoso Cervical. Una Nueva Metodología de Aplicación Clínica. *Rev Fac Med* 2010;18(2):173-81.
35. Rodríguez J. Entropía Proporcional de los Sistemas Dinámicos Cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2010;17:115-29
36. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S.A.; 1964.
37. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications; 1979.