

Diagnóstico matemático del infarto agudo de miocardio y de la falla cardíaca mediante la entropía proporcional

Mathematical Diagnosis of Acute Myocardial Infarction and Failure Using Proportional Entropy

Sandra Catalina Correa Herrera^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4998-1228>

Joao Cuesta Rivas² <https://orcid.org/0000-0002-0814-4186>

Jairo Javier Jattin Balcázar¹ <https://orcid.org/0000-0002-1401-2710>

¹Grupo Insight, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

²Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Educación y Humanidades. Bogotá, Colombia.

*Autor para la correspondencia: grupoinsight2025@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las teorías físicas y matemáticas han permitido el desarrollo de nuevas metodologías diagnósticas de la dinámica cardíaca. Entre estas se encuentra la evaluación de las proporciones de la entropía proporcional para diferenciar la normalidad de la enfermedad cardíaca, aunque su capacidad diagnóstica debe comprobarse en escenarios clínicos críticos específicos, como en la falla cardíaca y el infarto agudo de miocardio.

Objetivo: Describir evaluaciones diagnósticas de la dinámica cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio o falla cardíaca aguda.

Métodos: En un estudio a doble ciegos con 20 Holter, 5 normales, 8 con falla cardíaca aguda y 7 con infarto agudo de miocardio, se aplicó un método fundamentado en las proporciones de la entropía tomando los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca y el número total de latidos por hora, en un mínimo de 18 horas, generando un atractor numérico. Se evaluó cada dinámica con base en la entropía y sus proporciones. Finalmente, se comparó la precisión diagnóstica del método matemático con respecto al diagnóstico clínico convencional.

Resultados: Se diferenciaron matemáticamente los casos normales y patológicos mediante la evaluación en 18 horas con el método descrito, encontrando valores de sensibilidad y especificidad del 100 % y un coeficiente Kappa de uno, indicando una concordancia diagnóstica perfecta del método matemático con respecto al diagnóstico clínico.

Conclusiones: Las proporciones de la entropía permiten establecer diagnósticos objetivos de la dinámica cardíaca, diferenciando matemáticamente dinámicas normales de aquellas que presentan infarto agudo de miocardio y falla cardíaca aguda.

Palabras clave: diagnóstico; sistemas no lineales; entropía; falla cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Physical and mathematical theories have allowed the development of new diagnostic methodologies of cardiac dynamics, as one based on the evaluation of entropy proportions to differentiate normality from cardiac disease, although its diagnostic capacity must be yet determined in specific critical scenarios as acute heart failure and acute myocardial infarction

Objective: To describe diagnostic evaluations of cardiac dynamics in patients diagnosed with acute myocardial infarction or acute heart failure.

Methods: A blind study was developed with 20 Holter registries; 5 normal, 8 with acute cardiac failure and 7 with acute myocardial infarction. Then, a method based on the proportions of the entropy of the numerical attractors was applied. The maximum and minimum values of the heart rate and the total number of beats per hour were taken for at least 18 hours, with which numerical attractors were generated, which measure the probability of consecutive heart rate pairs. An evaluation of all dynamics was made based on the entropy and its proportions. Finally, a comparison between the diagnostic precision of the mathematical method with respect to the conventional clinical diagnosis was performed.

Results: Normal cases were mathematically differentiated from the pathological ones through the evaluation of Holter registries for 18 hours, achieving values of sensitivity and specificity of 100% as well as a Kappa coefficient of 1, indicating a perfect diagnostic concordance between the mathematical method to diagnose the cardiac dynamics with respect to the clinical diagnosis.

Conclusions: The proportions of entropy allow to establish objective diagnoses of cardiac dynamics, mathematically differentiating normal dynamics from those with acute myocardial infarction and with acute cardiac failure.

Key words: diagnosis; nonlinear systems; entropy; acute heart failure.

Recibido: 07/08/2020

Aceptado: 28/12/2020

Introducción

La teoría de los sistemas dinámicos se encarga de estudiar el estado y las tendencias evolutivas de los sistemas,⁽¹⁾ mediante el análisis de sus variables en el tiempo;⁽²⁾ uno de los primeros sistemas dinámicos estudiados fue el sistema solar.⁽³⁾ La teoría de la probabilidad permite cuantificar la posible ocurrencia de determinado evento, en el marco de un experimento con un número finito de posibles eventos.⁽⁴⁾ El concepto de entropía ha sido redefinido en múltiples contextos,^(5,6) cobrando un papel fundamental en teorías como la teoría cinética de los gases y la mecánica estadística.⁽⁷⁾

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) surge de la necesidad de establecer diagnósticos con base en las señales eléctricas del corazón.⁽⁸⁾ Esta ha sido estudiada a partir de técnicas de dominio temporal y de frecuencia estándar.^(9,10,11) El análisis espectral de la VFC proporciona características de sus cambios cíclicos; no obstante, no establece las propiedades dinámicas de las fluctuaciones.⁽¹¹⁾ Convencionalmente, el grado de normalidad en la dinámica de los pacientes es estudiado a partir de patrones y variaciones aleatorias medibles con base en procesos estocásticos⁽¹²⁾ y la entropía da cuenta de qué tan aleatorios o predecibles son estos procesos.⁽¹³⁾

La entropía aproximada es un método desarrollado por *Pincus* y otros⁽¹⁴⁾ con el propósito de establecer cuantificaciones de señales biológicas. La entropía aproximada busca secuencias regulares a partir de subsecuencias y expansiones de estas para que sean similares.⁽⁹⁾ Han sido definidos distintos tipos de entropía, que pueden tener tres, cuatro o, incluso, seis parámetros, evidenciando en la literatura médica que dichos parámetros son variados.⁽⁹⁾

Hoy día, la selección de parámetros para aplicaciones de VFC aún es controvertida. Las diferencias entre los estados clínicos de los pacientes y la existencia de distintos métodos disponibles para calcular la entropía, hace difícil abarcar en un solo estudio la totalidad de combinaciones,⁽⁹⁾ por lo cual aún es necesaria la realización de más estudios de la entropía de la señal de datos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Aunque una de las afecciones más comunes es la insuficiencia cardiaca, los estudios clínicos evidencian que la veracidad de su diagnóstico empleando únicamente medios clínicos no es del 100 %.^(15,16) También se ha evidenciado que la dinámica de los sistemas cardiacos exhibe un comportamiento caótico, lo cual obliga a estudiar la dinámica cardiaca desde otras perspectivas no lineales. Ejemplo de ello resulta una metodología predictiva de la dinámica cardiaca, con la cual se realizan diagnósticos matemáticos objetivos, diferenciando adecuadamente normalidad de estados enfermos.⁽¹⁷⁾ Esta

metodología diagnóstica con base en los valores numéricos de la frecuencia cardíaca, la probabilidad, la entropía y sus proporciones, mas no en su variabilidad. Su aplicabilidad y utilidad clínica se ha mostrado en un estudio con 800 registros electrocardiográficos entre normales y patológicos, abarcando enfermedad cardíaca crónica, aguda y en evolución,⁽¹⁸⁾ encontrando valores de sensibilidad y especificidad del 100 %, y un coeficiente Kappa de uno, al realizar una contrastación frente al diagnóstico clínico convencional. Además, también se ha encontrado que el método diagnóstico permite detectar dinámicas patológicas aún en ausencia de síntomas.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, su aplicación diagnóstica en enfermedades específicas como el infarto agudo de miocardio y la falla cardíaca aguda aún debe determinarse.

El propósito del presente estudio fue realizar evaluaciones diagnósticas de la dinámica cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio o falla cardíaca aguda mediante una metodología basada en las proporciones de la entropía, mostrando la utilidad clínica objetiva del método.

Métodos

Definiciones

Mapa de retardo: espacio bidimensional en el que se representa la dinámica de un sistema, ubicando los valores de una variable que cambia a lo largo del tiempo.

Atractor geométrico-numérico de la dinámica cardíaca: nuevo tipo de atractor⁽²⁰⁾ en el que se cuantifica el número de parejas ordenadas de frecuencias cardíacas consecutivas en rangos de a 5 lat/min (Fig. 1), a partir de la probabilidad, estableciendo tres regiones para la cuantificación de la ocupación del espacio. La región uno está constituida por la totalidad de rangos de la frecuencia cardíaca comunes a los registros de normalidad. La segunda región comprende los valores de frecuencia cardíaca no comunes de los registros Holter normales. La tercera región es el espacio restante del mapa de retardo y corresponde a los rangos de frecuencia cardíaca no ocupados por los registros electrocardiográficos normales.⁽¹⁷⁾ Estas regiones permiten comparar los atractores normales de los anormales y la evolución entre estados.

Donde S es la entropía, k la constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23}$ Joules/Kelvin) y $P(X, Y)$ es la probabilidad para cada rango (X, Y).

Proporciones de la entropía del atractor cardiaco: Se obtienen a partir de la reorganización de la ecuación de la entropía Boltzmann-Gibbs para la entropía (e. 2), al dividir esta ecuación por la constante de Boltzmann, se obtiene:

$$\frac{S}{K} = \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X, Y) \times \ln P(X, Y)$$

e. 3a

La reorganización mencionada consiste en la partición de la ecuación 3a en sumas parciales correspondientes a las frecuencias de ocupación en el atractor de las parejas ordenadas de frecuencias cardiacas consecutivas. Las frecuencias de ocupación pueden ser de unidades, de decenas, centenas y miles, de esta forma, la ecuación 3b, se puede partir en los siguientes sumandos:

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

e. 3b

De tal forma que la ecuación 3a se convierte en:

$$\frac{S}{K} = T = U + D + C + M; \text{ donde } T = \frac{S}{K}$$

e. 4

Siendo T la totalidad; mientras que U, D, C y M son las partes, que son representadas y consideradas debido a sus implicaciones en el diagnóstico. Las relaciones entre las partes y la totalidad, mediante las proporciones de la entropía se expresan de la siguiente manera:

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

Se han escogido estas proporciones debido a que son las que han tenido mayor sensibilidad para detectar cambios en la dinámica cardíaca y predecir su comportamiento.

Población

A partir de una base de datos privada compilada en investigaciones previas por el grupo Insight, se obtuvieron 20 registros electrocardiográficos continuos y ambulatorios (Tabla 1), de pacientes mayores de 21 años, sin distinción de género ni factores de riesgo evaluados durante mínimo 18 horas, cuyos diagnósticos fueran falla cardíaca aguda e infarto agudo de miocardio.

Tabla 1 - Diagnósticos de los Holter analizados

No.	Diagnóstico clínico
1	Falla cardíaca aguda
2	Estudio dentro de los límites de normalidad
3	Falla cardíaca aguda
4	Falla cardíaca aguda
5	Insuficiencia cardíaca aguda
6	Infarto agudo de miocardio
7	Insuficiencia cardíaca aguda
8	Estudio dentro de los límites de normalidad
9	Falla cardíaca aguda
10	Insuficiencia cardíaca aguda
11	Estudio dentro de los límites de normalidad
12	Infarto agudo de miocardio
13	Infarto agudo de miocardio
14	Insuficiencia cardíaca aguda
15	Infarto agudo de miocardio
16	Estudio dentro de los límites de normalidad
17	Estudio dentro de los límites de normalidad
18	Insuficiencia cardíaca aguda
19	Infarto agudo de miocardio
20	Infarto agudo de miocardio

El tamaño de esta muestra fue dado por su disponibilidad en la base de datos y el tiempo de registro fue de al menos 18 horas, debido a que la metodología aplicada fue desarrollada a partir de este requerimiento de horas. Los diagnósticos fueron establecidos por un cardiólogo experto, según parámetros clínicos convencionales. De estos registros; cinco son registros normales y 15 con enfermedades agudas anormales.

Procedimiento

Inicialmente, los diagnósticos e indicaciones clínicas se anonimizaron para realizar un estudio a doble ciegos. Fueron tomados los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardiaca y el número total de latidos por hora, por un mínimo de 18 horas continuas. Luego estos valores fueron representados en el mapa de retardo para originar el atractor numérico,⁽¹⁷⁾ donde fue graficada la frecuencia de pares ordenados de la frecuencia cardiaca. Posteriormente se evaluaron las regiones, con base en la probabilidad de ocupación con respecto a la totalidad (ver definiciones *ut supra*). La probabilidad calculada para cada rango de a 5 lat/min en el mapa de retardo, considerando cada pareja de frecuencias como un evento, de acuerdo con la ecuación 1. Paso seguido, se calculó la entropía de cada atractor mediante la ecuación 2.

Luego, se calculó la relación S/k de la entropía con la ecuación 3 y se evaluaron las proporciones entre cada sumando y la totalidad, las proporciones entre centenas respecto a miles y decenas respecto a centenas para las regiones determinadas (e. 4). Después se aplicaron los parámetros numéricos diagnósticos preestablecidos a partir de la metodología,⁽¹⁷⁾ observando si en cualquiera de las regiones al menos dos de las proporciones se encontraban fuera de los límites de normalidad, este fue el parámetro diferenciador entre normalidad y anormalidad ([Tabla 2](#)).

A continuación, se cuantificó el nivel de gravedad de las dinámicas anormales, teniendo como referencia los valores extremos de normalidad preestablecidos;⁽¹⁷⁾ a los valores de las proporciones que eran superiores a estos límites se les restó el límite superior de normalidad, y los valores inferiores al valor mínimo de normalidad fueron restados del valor límite. Luego de obtener estas diferencias, fueron sumadas de acuerdo con los órdenes de magnitud de unidades, decenas, centenas y miles, con lo que se estableció cuantitativamente qué tan lejos o cerca se encontraban de la normalidad. Los valores más altos representaron enfermedades más agudas, mientras que valores más bajos se relacionaron con enfermedades de menor severidad.

Análisis estadístico

Se desenmascararon las conclusiones clínicas de los registros electrocardiográficos evaluados para realizar una contrastación entre el diagnóstico matemático y el clínico convencional, utilizado como patrón de oro, tomando los casos normales y agudos. Se realizaron los cálculos de sensibilidad y especificidad, para lo cual se computaron los verdaderos positivos, es decir, los casos diagnosticados como patológicos con la

metodología matemática; los falsos positivos, estos son, los casos diagnosticados matemáticamente como anormales y por parte del cardiólogo experto como normales. Los falsos negativos correspondieron a los casos que fueron diagnosticados matemáticamente como dentro de límites normales y categorizados por el experto como anormales, y los verdaderos negativos fueron los casos categorizados como normales por ambas metodologías. El cálculo de sensibilidad se obtuvo al establecer una proporción entre los verdaderos positivos sobre el número de pacientes con la enfermedad, mientras que la especificidad se obtuvo al establecer una proporción entre los falsos positivos sobre los pacientes sin la enfermedad. Además, se evaluó la concordancia entre las metodologías mediante el coeficiente Kappa:⁽²⁰⁾

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

e. 5

To es el total de casos; Ca es el número de concordancias atribuidas al azar y Co es el número de concordancias atribuidas al azar, calculadas a partir de la siguiente fórmula:

$$Ca = \left[\frac{f_1 \times C_1}{T_0} \right] + \left[\frac{f_2 \times C_2}{T_0} \right]$$

e. 6

f_1 representa el número de casos con valores matemáticos que indican normalidad; C_1 es el número de casos categorizados como normales por el experto clínico; f_2 corresponde al número de casos caracterizados matemáticamente como enfermos; C_2 es el número de casos diagnosticados como patológicos por el clínico; T_0 corresponde al número total de casos.

Aspectos éticos

Este estudio es categorizado como una investigación de riesgo mínimo, de acuerdo con la Resolución 8430/1993 del Ministerio de Salud de Colombia, pues se realizan cálculos matemáticos con base en reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos, prescritos previamente de acuerdo con protocolos médicos convencionales. El estudio se acoge a los principios éticos de la *Declaración de Helsinki* de la Asociación Médica Mundial. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Militar Nueva Granada.

Resultados

Los valores de la relación S/k se encontraron entre -5,10 y -4,71 para los casos normales, y entre -3,59 y -3,19 para casos patológicos (Tabla 2). La entropía para casos normales osciló entre $6,50 \times 10^{-23}$ y $7,03 \times 10^{-23}$, y para casos patológicos, entre $4,40 \times 10^{-23}$ y $4,95 \times 10^{-23}$. Es importante destacar que los valores máximos y mínimos mencionados realizan distinciones entre casos normales y agudos, ya que todos los casos patológicos se encuentran encasillados en el rango de enfermedad cardíaca aguda según los valores de entropía; esta observación se extiende a los casos normales. Además, ninguno de los casos exhibió valores que se superpongan, es decir, no hubo casos patológicos con valores de entropía de normalidad ni casos normales dentro de los rangos de enfermedad cardíaca aguda.

En cuanto a las proporciones de la entropía calculadas para las dinámicas cardíacas, sus valores para los pacientes con diagnóstico matemático de normalidad se encontraron entre 0 y 3,2547, para la U/T; entre 0 y 0,1338 para D/T; entre 0 y 0,557 para C/T; entre 0 y 0,4551 para M/T, entre 1,0635 y 3,1222 para C/M; y entre 0,0833 y 3,254 para D/C. En el caso de los pacientes con diagnóstico matemático de enfermedad, las proporciones de la entropía de las U/T se hallaron entre 0 y 0,003; de las D/T entre 0 y 0,085; de las C/T entre 0 y 0,233; de las M/T entre 0 y 0,908; de las C/M entre 0 y 2,098 y de las D/C entre 0 y 0,737.

La dinámica cardíaca que presentó el mayor valor en las sumas de las restas de miles fue el Holter 18, que corresponde a un paciente con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca aguda, en tanto que otras enfermedades exhibieron valores de miles más bajos.

Las proporciones de la entropía del atractor establecen diferencias cuantitativas claras entre dinámicas cardíacas normales y agudas. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del 100 % y un coeficiente Kappa de 1, confirmando la concordancia diagnóstica, la aplicabilidad clínica y reproductibilidad del método.

Discusión

Este se constituye como el primer trabajo en el cual se aplican las proporciones de la entropía al análisis de dinámicas cardíacas con infarto agudo de miocardio o con falla cardíaca aguda, logrando establecer una diferenciación cuantitativa entre estas dinámicas con respecto a la normalidad. Se evidenció que las dinámicas patológicas presentan los mayores valores en las sumas de miles, mientras que las dinámicas normales en estas sumas presentan valores de cero. La metodología permite cuantificar no solo normalidad y enfermedad aguda, sino establecer diferentes grados de agudización a partir de las proporciones de la entropía.

Al realizar el análisis estadístico mediante el cálculo del coeficiente Kappa, se encontraron los máximos niveles de concordancia diagnóstica respecto al patrón de oro,

lo cual también evidencia que este método puede detectar la gravedad de los escenarios clínicos analizados con respecto al criterio médico, sin depender de datos clínicos.

En el ámbito médico, con frecuencia se evidencian investigaciones que buscan evaluar la influencia de factores como el sexo, la edad u otros aspectos, en los parámetros no lineales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en busca de relaciones causales.⁽²¹⁾ Con el presente estudio es posible caracterizar las dinámicas cardiacas de pacientes con edad superior a los 21 años, al margen de consideraciones causales, enfermedades subyacentes u otros factores, remitiéndose al orden matemático que subyace al fenómeno, logrando realizar diagnósticos objetivos y reproducibles debido a que son numéricos. Desde esta perspectiva, los parámetros matemáticos establecidos permiten objetivar el procedimiento diagnóstico, comprobando en esta investigación que estos permiten diferenciar entre los escenarios clínicos evaluados, aunque es ideal contar con mayores poblaciones para comprobar los resultados obtenidos. La modificación de estos valores podría establecer rangos específicos para detectar determinadas enfermedades, pero esta consideración solo podrá validarse en otros ensayos.

Han sido desarrolladas otras metodologías con base en la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, que han permitido, a partir de la cuantificación de la ocupación de los atractores caóticos cardiacos en el espacio fractal de Box-Counting, la evaluación de la dinámica cardiaca en 16 horas en pacientes de una unidad de cuidados intensivos.⁽²²⁾ Lo anterior permite entrever que es posible hacer en menos de 24 horas diagnósticos fisicomatemáticos de utilidad clínica, lo cual permitiría en el futuro diagnosticar la dinámica cardiaca de manera oportuna en beneficio de los pacientes.

Se han establecido nuevas perspectivas desde teoría de los sistemas dinámicos, con las cuales ha sido controvertida la concepción tradicional que establece la regularidad como un factor ligado a la normalidad, proveniente de la homeostasis. En esta línea de trabajo, estudios realizados por *Goldberger* y otros⁽²³⁾ han evidenciado que las dinámicas cardiacas que exhiben un comportamiento muy aleatorio o regular se relacionan con la anormalidad; en tanto que los comportamientos intermedios entre los dos mencionados se asocian a la normalidad. También se han desarrollado estudios con medidas fractales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca,⁽²⁴⁾ hallando en uno de ellos parámetros predictores de mortalidad más confiables que los convencionales, en pacientes que cursaron con infarto agudo de miocardio y presentaban una fracción de eyección severamente disminuida.⁽²⁵⁾ Sin embargo, aún se requieren otras investigaciones para corroborar la utilidad clínica de este tipo de medidas fractales.⁽²⁶⁾ Es importante destacar que el contexto teórico de este enfoque es independiente de las nociones clásicas de la homeostasis y de las características específicas poblacionales, lo cual permite su generalización y la estandarización de parámetros al margen de otros factores causales epidemiológicos.

Las metodologías fisicomatemáticas desarrolladas a partir de nuevas perspectivas, como las enunciadas previamente, han mostrado utilidad en campos como la cardiología del adulto. Ejemplo de ello es un método diagnóstico basado en la ley de Zipf-Mandelbrot, aplicable a pacientes de la UCI.⁽²⁷⁾ También, se han realizado diagnósticos de la morfometría celular⁽²⁸⁾ y predicciones en infectología.⁽²⁹⁾

Considerando este contexto, es importante destacar que el análisis de los órdenes matemáticos subyacentes en la dinámica cardiaca mediante las relaciones de la entropía permite su diagnóstico objetivo y reproducible, aumentando así las tecnologías diagnósticas en salud cardiovascular.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada por su apoyo a nuestras investigaciones, especialmente, al Fondo de Investigaciones de la Universidad, a la Vicerrectoría de Investigaciones y la Facultad de Educación y Humanidades. Agradecemos a las doctoras Yanneth Méndez, vicerrectora académica; Marcela Iregui, vicerrectora de investigaciones; y al Dr. Jorge O. Contreras, decano de la Facultad de Educación y Humanidades.

Igualmente, extendemos nuestro agradecimiento al Hospital Universitario Nacional de Colombia, especialmente al Dr. Giancarlo Buitrago, director del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia-Hospital Universitario Nacional de Colombia, y al Dr. 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.

Referencias bibliográficas

1. Calabrese JL. Ampliando las fronteras del reduccionismo. Deducción y sistemas no lineales. *Psicoanálisis APdeBA*. 1999;21(3):431-53.
2. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison-Wesley; 1992.
3. Feynman R, Leighton R, Sands M. Leyes de Newton de la Dinámica. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Física*. Vol. 3. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1987. p. 1-14.
4. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Física*. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1998. p. 1-16.
5. Shore J. Relative Entropy, Probabilistic Inference and AI. *Machine Intelligence and Pattern Recognition*. 1986 [acceso: 22/01/2020]; 4:211-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444700582500206>
6. Shannon CE. A Mathematical Theory of Communication. *The Bell System Technical Journal*. 1948;27:379-423.

7. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications; 1979.
8. Mayer C, Bachler M, Hörtenhuber M, Stocker C, Holzinger A, Wassertheurer S. Selection of entropy-measure parameters for knowledge discovery in heart rate variability data. BMC Bioinformatics. 2014 [acceso: 22/01/2020]; 15(Suppl 6):S2. Disponible en: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-15-S6-S2>
9. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Health. 2017;5:258. PMID: [PMC5624990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35624990/)
10. Borchini R, Veronesi G, Bonzini M, Gianfagna F, Dashi O, Ferrario MM. Heart Rate Variability Frequency Domain Alterations among Healthy Nurses Exposed to Prolonged Work Stress. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(1):113. PMID: [PMC5800212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800212/)
11. O'Neal WT, Chen LY, Nazarian S, Soliman EZ. Reference Ranges for Short-Term Heart Rate Variability Measures in Individuals Free of Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Electrocardiol. 2016;49(5):686-90. PMID: [PMC5010946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35010946/)
12. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. Annals of the New York Academy of Sciences. 2001;954:245-67. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02755.x?sid=nlm%3Apubmed>
13. Hornero R, Aboy M, Abasolo D, Mcnames J, Goldstein B. Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. IEEE Trans Biomed Eng. 2005;52(10):1671-80. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/1510851>
14. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(6):2297-2301. PMID: [PMC51218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/351218/)
15. Arati AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. J Clin Med. 2016;5:62. PMID: [PMC4961993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34961993/)
16. Modin D, Madsen D, Biering T. Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? Echo Res Pract. 2018;R65-R79. Disponible en: <https://erp.bioscientifica.com/view/journals/echo/5/2/ERP-18-0004.xml>
17. Rodríguez J. Entropía Proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. Rev Colomb Cardiol. 2010 [acceso: 22/01/2020]; 17:115-29. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563310702291>

18. Rodríguez J, Prieto S, Ramírez LJ. A novel heart rate attractor for the prediction of cardiovascular disease. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2019 [acceso: 22/01/2020]; 15:100174. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235291481930005X>
19. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, *et al*. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca. Predicciones de aplicación clínica. En: Rodríguez LG, coord. *La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina: desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XXI*. Vol I. Buenos Aires: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015. p. 315-44.
20. Sangrador O, Arias M. Evaluación de la precisión de las pruebas diagnósticas (1). Variables discretas. *Evid Pediatr*. 2017 [acceso: 22/01/2020]; 13:28. Disponible en: https://evidenciasenpediatria.es/files/41-13048-RUTA/Fundamentos_MBE_28.pdf
21. Hassan SZ, Zhang H, Aziz W, Monfredi O, Abbas SA, Shah SA, *et al*. Inverse Correlation between Heart Rate Variability and Heart Rate Demonstrated by Linear and Nonlinear Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157557. PMID: [PMC4919077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919077/)
22. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). *Physical and mathematical Mortality predictions on ICU*. *Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015 [acceso: 22/01/2020]; 6(8):102-8. Disponible en: <https://www.interestjournals.org/articles/dynamical-systems-applied-to-dynamic-variables-of-patients-from-the-intensive-care-unit-icu-physical-and-mathematical-mo.pdf>
23. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *PNAS* 2002 [acceso: 22/01/2020]; 99:2466-72. Disponible en: https://www.pnas.org/content/99/suppl_1/2466
24. Sen J, McGill D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chaos*. 2018 [acceso: 22/01/2020]; 28:072101. Disponible en: <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.5038818>
25. 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 [acceso: 22/01/2020]; 101:47-53. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.101.1.47?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
26. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, *et al*. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17:1341-53. PMID: [26177817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177817/)

27. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weisz G, Soracipa M, *et al.* Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf - Mandelbrot law. *Journal of Modern of Physics*. 2015 [acceso: 22/01/2020]; 6(13):1881-8. Disponible en: https://www.scirp.org/pdf/JMP_2015102911032237.pdf
28. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization. *BMC Medical Physics*. 2014;14(2):1-9. PMID: [PMC4363990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264363990/)
29. Rodríguez J, Prieto S, Pérez C, Correa C, Soracipa M, Jattin J, *et al.* Predicción temporal de CD4+ en 80 pacientes con manejo antirretroviral a partir de valores de leucocitos. *Infectio*. 2020 [acceso: 22/01/2020]; 24:103-7. Disponible en: <https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/841/937>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Sandra Catalina Correa Herrera: diseñó el estudio, realizó el análisis matemático, analizó resultados y aprobó la versión final del manuscrito.

Joao Cuesta Rivas: diseñó el estudio, recolectó datos, analizó resultados y aprobó la versión final del manuscrito.

Jairo Javier Jattin Balcázar: contribuyó con el procesamiento de datos, análisis matemático, análisis de resultados, realizó la revisión bibliográfica y redactó el manuscrito.

Financiación

Producto derivado del proyecto INV-HUM-2357, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada-Vigencia 2016, y de la Línea de Profundización, Internado Especial y Semillero “Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas a la Medicina”.