

## Diagnóstico de la dinámica cardiaca mediante proporciones de la entropía

### Heart dynamics diagnosis based on entropy proportions

Javier Oswaldo Rodríguez Velásquez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4585-3010>

Catalina Correa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4998-1228>

Leonardo Ramirez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6473-5685>

Angie Nicole Santos Restrepo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9115-9783>

Sebastián Riaño Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3332-6336>

Marco Alfredo Bacca Porras<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2697-5848>

<sup>1</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Centro de Investigaciones Clínicas del Country. Bogotá, Colombia.

\* Autor para la correspondencia: [grupoinsight2025@gmail.com](mailto:grupoinsight2025@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Los valores de la frecuencia cardiaca normales y anormales registrados en los equipos electrocardiográficos ambulatorios o continuos han sido caracterizados mediante nuevas metodologías diagnósticas, las cuales se han desarrollado en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos y la entropía.

**Objetivo:** Evaluar la dinámica cardiaca de adultos, teniendo en cuenta su comportamiento en el contexto de la teoría de sistemas dinámicos y las proporciones de la entropía mediante un estudio ciego.

**Métodos:** Se realizó una prueba diagnóstica mediante un estudio ciego de 500 Holter, aplicando una nueva metodología basada en las proporciones de la entropía del atractor numérico construido con los valores registrados en el Holter. Para esto, los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardiaca para cada hora, así como el número de latidos, fueron tomados de cada Holter durante, mínimo, 18 horas. Con estos valores se generó un atractor numérico que cuantificó la probabilidad de parejas de frecuencias cardiacas consecutivas. Se evaluó cada dinámica a partir de los valores

de entropía y de sus proporciones. Posteriormente, estos resultados fueron comparados con la evaluación clínica convencional estimando la sensibilidad y especificidad, así como el coeficiente Kappa.

**Resultados:** Se encontraron diferencias entre la dinámica de casos normales y anormales, en las dinámicas cardiacas evaluadas en 18 horas, hallando valores de sensibilidad y especificidad del 100 % y coeficiente Kappa de uno, respecto al diagnóstico clínico convencional.

**Conclusiones:** Los valores de entropía y de sus proporciones permiten diferenciar cuantitativamente la normalidad de la enfermedad en la dinámica cardiaca, durante un mínimo de 18 horas.

**Palabras clave:** diagnóstico; sistemas no lineales; matemática; entropía; cardiología.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The normal and abnormal heart rate values recorded on ambulatory or continuous electrocardiographic devices have been characterized with novel diagnostic methodologies developed in the context of dynamic systems and entropy theory.

**Objective:** Through a blind study, evaluate the heart dynamics of adults taking into account their behavior in the context of dynamic systems theory and entropy proportions.

**Methods:** A diagnostic test was conducted through a 500 Holter blind study, applying a novel methodology based on the entropy proportions of the numerical attractor constructed with the values registered on the Holter device. To achieve this end, maximum and minimum heart rate values for each hour, as well as the number of beats, were obtained from each Holter device for at least 18 hours. Based on these values, a numerical attractor was generated which quantified the probability of consecutive heart rate pairs. Each dynamic was evaluated in terms of entropy values and their proportions. These results were then compared with the conventional clinical evaluation, estimating the sensitivity and specificity as well as the kappa coefficient.

**Results:** Differences were found between the dynamics of normal and abnormal cases, in the heart dynamics evaluated in 18 hours, finding sensitivity and specificity values of 100% and a kappa coefficient of 1, with respect to conventional clinical diagnosis.

**Conclusions:** Entropy values and their proportions make it possible to quantitatively differentiate the normality of the disease in heart dynamics for a minimum of 18 hours.

**Keywords:** diagnosis; non-linear systems; mathematics; entropy; cardiology.

Recibido: 22/05/2020

Aceptado: 29/05/2020

## Introducción

La teoría de los sistemas dinámicos estudia el estado del sistema y el comportamiento del mismo, analizando sus variables a medida que va evolucionando en el tiempo.<sup>(1)</sup> El primer sistema dinámico solucionado fue el sistema solar.<sup>(2)</sup> De manera gráfica, en el espacio de fase las variables dinámicas del sistema son las encargadas de generar atractores.<sup>(3)</sup> Un comportamiento irregular como el cambio del clima, el movimiento de una partícula suspendida en un medio líquido, en un espacio de fase genera un atractor caótico. En el análisis de un fenómeno físico cuyo experimento puede presentar un número finito de posibles eventos, la cuantificación de la posible ocurrencia de un determinado evento se calcula con la teoría de la probabilidad.<sup>(4)</sup> La entropía se ha redefinido en diferentes contextos,<sup>(5,6)</sup> consolidándose como teoría a partir de la teoría cinética de los gases y la mecánica estadística.<sup>(7)</sup>

La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es un concepto que tiene su origen en la búsqueda de correlaciones (de manera no invasiva) de la gravedad de las lesiones, que se pueden extraer de las señales eléctricas del corazón disponibles, con el fin de descubrir nuevos biomarcadores cardiacos.<sup>(8)</sup> Los profesionales y los investigadores usualmente estudian la VFC mediante técnicas de dominio de tiempo<sup>(9)</sup> y frecuencia estándar de la VFC.<sup>(10)</sup> Por otro lado, el análisis espectral de la VFC puede proporcionar características analíticas de su variación cíclica; sin embargo, no puede mostrar las propiedades dinámicas de las fluctuaciones.<sup>(10)</sup> Actualmente, en la cardiología se estudia el estado del sujeto mediante ciertos patrones y cambios aleatorios medibles mediante procesos estocásticos.<sup>(11)</sup> Esta aleatoriedad, así como la predictibilidad de este proceso, se puede medir con la entropía.<sup>(12)</sup>

Surge, de esta manera, la necesidad de crear metodologías que permitan caracterizar la complejidad e irregularidad de las señales biomédicas. *Pincus* y otros<sup>(13)</sup> desarrollaron una metodología para medir esta irregularidad, la cual denominaron entropía aproximada (ApEn). La ApEn se establece mediante una familia de parámetros  $ApEn(m,r)$ , donde  $m$  y  $r$  son los parámetros que pueden distinguir sistemas determinísticos, periódicos y caóticos. También, desde un contexto estadístico la ApEN se define como  $ApEN(m,r,N)$ , donde  $N$  representa la longitud de la serie de los datos. La

ApEn busca una secuencia regular, a partir de una subsecuencia y una expansión de la subsecuencia para que sean similares.<sup>(8)</sup> A partir de aquí se han definido diferentes tipos de entropía, las cuales pueden tener entre tres, cuatro y seis parámetros, encontrando en la literatura clínica que estos parámetros son variados en los casos de prueba.<sup>(8)</sup> Adicionalmente, algunas publicaciones describen una sensibilidad de las entropías a la longitud de la serie de datos  $N$  (9, 12, 13). De esta manera, los datos de la VFC han sido probados con el aumento y tamaño del conjunto de los datos.<sup>(8)</sup>

Sobre la base de las consideraciones anteriores, continúa siendo tema de estudio la elección de parámetros para aplicaciones de VFC, en función de su capacidad para hacer distinciones significativas entre registros electrocardiográficos (ECG), cuyo análisis del comportamiento cardiaco sea patológico y no patológico. En consecuencia, dadas las diferentes condiciones clínicas de los sujetos y la variedad de métodos disponibles para calcular la entropía, personalizada esta última hasta con seis parámetros, resulta imposible cubrir todas las combinaciones en un solo estudio.<sup>(8)</sup> Lo que hace necesario continuar con más estudios sobre la entropía de la señal de datos de la VFC.

En cambio, otros estudios han interpretado los valores de la frecuencia cardiaca (FC) y no la VFC calculados a partir de los registros ECG continuos y ambulatorios, en el marco de metodologías diagnósticas de aplicación clínica fundamentadas en teorías físicas y matemáticas.<sup>(14,15,16,17,18,19)</sup> Son metodologías que cuantifican el comportamiento de la dinámica cardiaca en su estado irregular, regular y caótica. Aún en estos estados, las metodologías pueden, mediante el establecimiento de parámetros matemáticos diagnósticos, determinar comportamientos cardiacos normales y anormales, incluyendo casos donde la dinámica cardiaca se encuentra evolucionando a casos favorables o adversos.<sup>(14,15,16,17,18,19)</sup> Un ejemplo de esto es la metodología fundamentada en la probabilidad y las proporciones de la entropía, desarrollada para la evaluación de la FC a partir de los registros Holter.<sup>(14)</sup> La reproductibilidad y aplicabilidad clínica de la metodología fue confirmada posteriormente mediante estudios ciegos, tomando para ello 400, 450, 600 registros Holter con evaluación clínica dentro de los límites de normalidad y con diferentes enfermedades cardiacas.<sup>(14)</sup> La aplicación de la metodología en estos registros Holter logró valores de sensibilidad y especificidad del 100 % y un coeficiente Kappa de uno, respecto al diagnóstico clínico convencional.

El propósito del presente trabajo fue aplicar la metodología diagnóstica basada en la probabilidad y las proporciones de la entropía, al comportamiento de la dinámica cardíaca durante 18 horas continuas, con el fin de confirmar la capacidad diagnóstica de la metodología en registros ECG continuos y ambulatorios.

## Métodos

### Definiciones

*Mapa de retardo*: Espacio geométrico que genera un tipo de atractor que representa de manera gráfica el comportamiento de un sistema, mediante la ubicación de pares ordenados de valores consecutivos de una variable dinámica en el tiempo, puede ser un espacio de dos o más dimensiones.

*Par de frecuencias cardíacas (x,y)*: Representa cualquier combinación consecutiva de dos frecuencias cardíacas que se hallaran en el mapa de retardo, ubicadas en rangos de a cinco latidos por minuto de acuerdo a sus valores.

*Probabilidad del par de frecuencias cardíacas consecutivas*: Es la razón entre la cantidad de pares ordenados de frecuencias cardíacas que ocupan un rango de 5 lat/min determinado y el número total de pares ordenados de frecuencias cardíacas durante todo el trazado (e. 1).

$$P(X, Y) = \frac{\text{Número de pares ordenados encontrados en el rango X,Y}}{\text{Total de pares ordenados del trazado}}$$

(e. 1)

*Entropía del atractor cardíaco*: La entropía se define mediante la siguiente ecuación (e. 2):

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

(e. 2)

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

*Proporciones de la entropía del atractor cardiaco:* Se deduce a partir del despeje algebraico de la constante  $k$  para dejarla en términos de (e. 3):

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

(e. 3)

Cuyas sumatorias corresponden a (e. 3a):

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

(e. 3a)

Al simplificar la ecuación 3 queda de la siguiente forma (e. 4):

$$\frac{S}{k} = T = U + D + C + M;$$

$$\text{Donde } T = \frac{S}{k}$$

(e. 4)

Siendo  $T$  la totalidad en relación proporciones entre las partes ( $U, D, C, M$ ), así como sus partes en relación de otras partes de la totalidad:  $U/T$ ;  $D/T$ ;  $C/M$ ;  $M/T$ ;  $C/T$  y  $D/C$ .

*Regiones del atractor cardiaco:* Previamente se establecieron tres regiones.<sup>(14)</sup> La primera región contiene todos los rangos de la FC comunes a los registros normales. La segunda región, corresponde a la totalidad de los rangos de la FC ocupados por los registros Holter normales, excluyendo los valores de la primera región. La tercera región es la región restante de la totalidad del mapa de retardo, es decir, los rangos de la FC que no fueron ocupados por los registros Holter normales.<sup>(14)</sup>

## **Población**

Para el estudio se tomaron los valores de la FC de 500 registros electrocardiográficos, incluyendo registros provenientes de Holter y registros ECG continuos de la unidad de cuidados intensivos (UCI), evaluados durante, mínimo, 18 horas continuas, derivados de una base de datos del grupo Insight. Los registros fueron evaluados por un cardiólogo experto, quien se encargó de seleccionarlos de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos y establecer su diagnóstico desde los parámetros convencionales.

## **Procedimiento**

Los diagnósticos clínicos fueron enmascarados con el fin de realizar un estudio ciego. De cada uno de los registros seleccionados para el estudio se tomaron los valores de la FC y el número total de latidos cada hora, durante, mínimo, 18 horas continuas. Con posterioridad, estos valores fueron llevados a un mapa de retardo para generar un atractor numérico,<sup>(14)</sup> donde se graficó la frecuencia de pares ordenados de la FC. A continuación, se evaluaron las regiones mediante la probabilidad de ocupación respecto a la totalidad (ver definiciones), la probabilidad calculada para cada uno de los rangos de a cinco latidos por minuto en el espacio de fases, considera cada pareja de FC como un evento con la ecuación 1. Seguidamente, se calculó la entropía de cada atractor con la ecuación 2.

Después de haber hallado la entropía, se procedió a hallar la proporción S/k con la ecuación 3 y se procedió a evaluar las proporciones existentes entre cada sumando respecto a la totalidad, así como las proporciones entre centenas respecto a miles y decenas respecto a centenas para cada región determinada (e. 4). Realizados todos estos pasos, se aplicaron los parámetros diagnósticos de la metodología desarrollada previamente,<sup>(14)</sup> evaluando si por lo menos dos de las proporciones en

cualquiera de las tres regiones están fuera de los límites de normalidad, lo cual es el parámetro diferenciador de anormalidad y normalidad.

Para cuantificar el nivel de gravedad de las dinámicas patológicas, tomando como referencia los valores extremos de la normalidad previamente definidos,<sup>(14)</sup> a los valores de las proporciones que se encuentran por encima de estos límites se les resta el límite superior de normalidad, mientras que los valores inferiores al valor mínimo de normalidad fueron restados de dicho valor límite. Una vez obtenido el valor de estas diferencias, se suman según los órdenes de magnitud de unidades, decenas, centenas y miles con lo que, finalmente, se cuantificó qué tan lejos o cerca se encuentran de la normalidad. Así, valores más altos correspondieron a cuadros clínicos más agudos y valores menores a cuadros clínicos menos severos.

### **Análisis estadístico**

A continuación, se desenmascaró la evaluación clínica de los registros Holter y ECG continuos evaluados, para hacer una prueba diagnóstica con la cual se evidenciara, tanto la reproductibilidad de la metodología, como su aplicación clínica, la cual se hizo entre el diagnóstico físico-matemático y el diagnóstico clínico convencional tomado como patrón de oro (*gold standard*), para los casos normales y con cuadros clínicos agudos. Para estos cálculos se denominaron verdaderos positivos (VP) a los registros Holter casos que habían sido diagnosticados como patológicos por ambas metodologías, falsos positivos (FP) a los casos que fueron evaluados matemáticamente con dinámica cardíaca anormal y por parte del experto clínico entre los límites de normalidad. Los falsos negativos (FN) son los casos que fueron diagnosticados matemáticamente como normales pero que fueron catalogados por el experto como patológicos y, finalmente, los verdaderos negativos (VN) fueron los casos evaluados dentro de límites normales por ambas metodologías. También, se evaluó el coeficiente Kappa que evalúa la concordancia entre el diagnóstico físico-matemático y el diagnóstico convencional (e. 5).

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

(e. 5)

Donde,  $C_o$  representa el número de concordancias observadas que corresponden al número de pacientes con el mismo diagnóstico desde la metodología matemática y desde el patrón de oro;  $T_o$  representa la totalidad de casos;  $C_a$  corresponde al número de concordancias atribuibles al azar que se calculan a través de la siguiente ecuación (e. 6):

$$C_a = [(f_1 \times C_1) / T_o] + [(f_2 \times C_2) / T_o]$$

(e. 6)

$f_1$  equivale al número de casos con valores matemáticos de normalidad;

$C_1$  representa el número de casos diagnosticados como normales por el experto clínico;

$f_2$  representa el número de casos evaluados matemáticamente con dinámicas cardíacas anormales;

$C_2$  representa el número de casos evaluados desde el ámbito clínico convencional con alguna enfermedad;

$T_o$  representa el número total de casos.

### **Aspectos éticos**

El presente estudio se declara como una investigación sin riesgo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, dado que se realizan cálculos físicos y matemáticos sobre reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos, que han sido prescritos previamente según protocolos establecidos convencionalmente. A pesar de ello, el estudio cumplió con los principios éticos de la *Declaración de Helsinki* de la Asociación Médica Mundial. Dado que el estudio se realizó a partir de datos recopilados en investigaciones previas, no fue requerida su presentación en comité de ética institucional.

### **Resultados**

La tabla 1 presenta una muestra de los diagnósticos clínicos evaluados. Se encontró en los registros Holter y ECG continuos evaluados durante 18 horas continuas, valores de entropía que variaron entre  $6,5 \times 10^{-23}$  y  $7,08 \times 10^{-23}$  para los casos normales; mientras que los valores de la entropía de

enfermedad variaron entre  $4,56 \times 10^{-23}$  y  $7,0 \times 10^{-23}$ . Los valores de la relación S/k variaron entre -5,127 y -4,711 para estados normales, entre -5,073 y -3,260 para enfermedad. Los valores máximos y mínimos anteriores permitieron hacer distinciones entre normalidad y enfermedad aguda se ajustan a los valores máximos y mínimos establecidos previamente en registros Holter y ECG continuos evaluados en 21 horas.

**Tabla 1** - Diagnósticos clínicos de algunos de los sujetos evaluados

No.	Evaluación
1	Fibrilación auricular, trastorno de conducción. Ectopias supraventriculares frecuentes
2	Taquicardia
3	Estudio dentro de los límites de normalidad
4	Fibrilación auricular con extrasístoles ventriculares frecuentes con bigeminismo
5	Marcapasos, unicameral VVIR, marcapasos permanente que funciona normalmente
6	Infarto agudo de miocardio; ectopia ventricular monomórfica frecuente sin fenómenos repetitivos. Disminución de la variabilidad. Desorden de repolarización fija
7	Enfermedad coronaria aguda
8	Fibrilación auricular, estabilización con marcapasos bicameral normofuncionante
9	Bigeminismo y trigeminismo ventricular. Conducción atrial prematura infrecuente. Taquicardia auricular sostenida con fenómenos ventriculares repetitivos frecuentes
10	Extrasístole ventricular monomórfica. Fibrilación auriculoventricular
11	Arritmia. Extrasístoles ventriculares frecuentes. Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Palpitaciones
12	Estudio dentro de los límites de normalidad
13	Mareos, dolor en el pecho, Síncope, Palpitaciones. Taquicardia sinusal con tendencia permanente
14	Estudio dentro de los límites de normalidad
15	Extrasístoles ventriculares. Disminución moderada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca
16	Mareo. Taquicardia sinusal
17	Bradicardia en estudio
18	Taquicardia
19	Estudio dentro de los límites de normalidad
20	Estudio dentro de los límites de normalidad

Del total de registros Holter y ECG continuos estudiados, se muestran cinco casos normales y 15 casos de enfermedad.

Para las proporciones de la entropía hallados para las dinámicas cardiacas evaluadas en 18 horas continuas, el grupo de pacientes cuyo diagnóstico matemático fue de normalidad varió entre 0 y 0,008 para la U/T; 0 y 0,135, para D/T, 0 y 0,551, para C/T; entre 0 y 0,455 para los M/T, entre 1,065 y 3,291 C/M y entre 0,089 y 3,299 para D/C. Para el grupo de pacientes cuyo diagnóstico matemático fue de enfermedad, los valores de las proporciones de la entropía de las U/T se encontraron entre 0 y 0,022; D/T entre 0 y 0,125; 0 y 0,511, C/T; 0 y 0,893, M/T; 0 y 1,793, C/M; y entre 0 y 27,617 para D/C (Tabla 2).

Tabla 2 - Proporciones de las partes y la totalidad para las tres áreas evaluadas de los registros de la tabla 1

Área	Proporciones	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
AREA 1	U/T	0,000	0,000	0,000	0,007	0,002	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,008	0,006	0,000	0,000	0,000
	D/T	0,022	0,026	0,078	0,053	0,030	0,040	0,005	0,034	0,068	0,054	0,025	0,092	0,048	0,043	0,035	0,027	0,071	0,026	0,079	0,086
	C/T	0,367	0,319	0,551	0,459	0,503	0,386	0,080	0,335	0,328	0,343	0,465	0,551	0,403	0,484	0,272	0,471	0,486	0,344	0,544	0,484
	M/T	0,565	0,609	0,167	0,409	0,375	0,464	0,893	0,589	0,487	0,494	0,493	0,176	0,496	0,455	0,670	0,385	0,361	0,596	0,175	0,312
	C/M	0,649	0,524	3,291	1,123	1,340	0,833	0,090	0,569	0,674	0,694	0,944	3,120	0,813	1,065	0,405	1,225	1,344	0,576	3,118	1,549
	D/C	0,061	0,081	0,141	0,115	0,060	0,103	0,057	0,102	0,208	0,156	0,054	0,167	0,119	0,089	0,127	0,058	0,146	0,076	0,146	0,177
AREA 2	U/T	0,000	0,000	0,008	0,004	0,001	0,002	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,008	0,000	0,007	0,000	0,022	0,003	0,000	0,008	0,008
	D/T	0,020	0,019	0,135	0,028	0,030	0,104	0,002	0,013	0,036	0,028	0,012	0,132	0,015	0,011	0,020	0,019	0,038	0,021	0,133	0,081
	C/T	0,026	0,025	0,041	0,023	0,044	0,004	0,012	0,029	0,054	0,028	0,003	0,040	0,033	0,000	0,000	0,056	0,023	0,011	0,040	0,028
	M/T	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,018	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	C/M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,533	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	D/C	0,754	0,760	3,299	1,213	0,677	27,617	0,164	0,448	0,659	1,015	4,349	3,290	0,445	-	-	0,343	1,678	2,015	3,294	2,861
AREA 3	U/T	0,000	0,000	0,000	0,009	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,004	0,000	0,000	0,000
	D/T	0,000	0,001	0,000	0,007	0,013	0,000	0,001	0,000	0,017	0,029	0,001	0,000	0,004	0,000	0,003	0,004	0,008	0,002	0,000	0,000
	C/T	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,007	0,000	0,005	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000
	M/T	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	C/M	-	-	-	-	-	-	0,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	D/C	-	-	-	-	-	-	0,000	-	3,540	6,617	-	-	-	-	-	0,662	-	-	-	-

Los valores resaltados corresponden a las dinámicas normales.

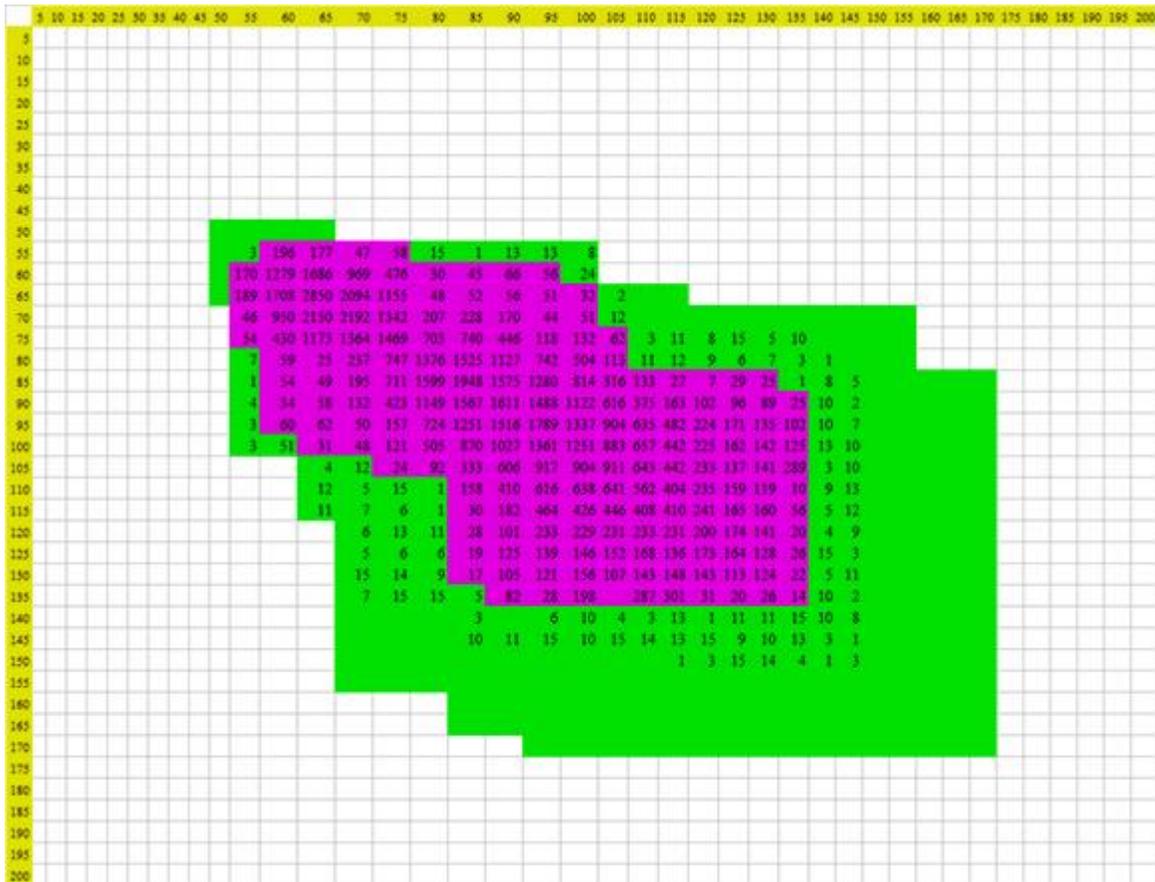
Las dinámicas cardíacas que presentaron valores más altos en las sumas de las restas de miles, corresponden al caso patológico 6, que es de un paciente que sufrió un infarto agudo de miocardio. Durante el estudio se presentó ectopia ventricular monomórfica frecuente sin fenómenos repetitivos y disminución de la variabilidad, así como desorden de repolarización fija; mientras que otros cuadros clínicos presentaron valores de miles más bajos (Tabla 3).

**Tabla 3** - Valores de entropías, relación S/k, y de sumas de las restas de los valores por fuera de los límites de normalidad, en relación con tales límites, de los registros de la tabla 1

No. Paciente:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Relación S/k:	-4,431	-4,739	-5,127	-4,310	-4,611	-4,596	-3,320	-4,541	-4,327	-4,164	-4,614	-5,030	-4,734	-4,711	-3,831	-4,582	-4,269	-4,096	-5,127	-4,731
Entropía:	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
U:	0,000	0,000	0,000	0,016	0,003	0,000	0,000	0,000	0,004	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,023	0,010	0,000	0,000	0,000
D:	0,017	0,014	0,000	0,007	0,022	0,000	0,035	0,005	0,017	0,029	0,015	0,000	0,004	0,000	0,008	0,016	0,008	0,014	0,000	0,000
C:	1,842	1,864	0,000	1,271	1,808	24,413	2,730	2,160	5,531	8,207	1,092	0,000	2,095	0,000	0,211	2,836	0,783	0,589	0,000	0,000
M:	0,450	0,619	0,000	0,000	0,000	0,179	1,338	0,555	0,348	0,860	0,084	0,000	0,218	0,000	0,800	0,000	0,000	0,555	0,000	0,000

Los valores resaltados corresponden a las dinámicas normales.

La aplicación de la metodología previamente desarrollada, reveló que la dinámica cardiaca evaluada en 18 horas continuas con las proporciones de la entropía del atractor, permite realizar distinciones cuantitativas entre dinámicas cardiacas normales respecto a las dinámicas asociadas a enfermedad, tanto agudas como crónicas. Adicionalmente, en las figuras 1 y 2 se puede observar los atractores cardiacos numéricos representativo de una dinámica cardiaca normal y anormal generada a partir del registro Holter anormal n.º 20 y normal n.º 23.



**Fig. 1** - Distribución geométrica que cuantifica la aparición consecutiva de parejas ordenadas de la frecuencia cardiaca, en el atractor numérico de normalidad correspondiente al Holter No. 23. Donde la región 1, está en color fucsia, la región 2, en color verde y la región 3, es la cuadrícula en blanco.



parámetros diagnósticos previamente establecidos, a partir de los valores de las proporciones de la entropía del atractor. Se confirmó la capacidad diagnóstica de la metodología, aún en casos asintomáticos no perceptibles desde parámetros clínicos convencionales. También, se hizo evidente que a partir de los valores de la FC calculables con los equipos Holter y los registros ECG continuos, se puede hacer un diagnóstico matemático en 18 horas continuas del comportamiento de la dinámica cardiaca, independientemente de nociones del ciclo circadiano y los parámetros con los que fueron evaluados los registros Holter y ECG continuos seleccionados para el estudio.

En este orden de ideas, los valores de la FC calculados en los equipos Holter o registros ECG continuos cuentan con una metodología de ayuda de diagnóstico, que permite evaluar la condición clínica del paciente mediante el comportamiento de la dinámica cardiaca en un lapso de tiempo de 18 horas, tiempo menor a las 24 horas requeridas por un Holter normalmente. El estudio reveló que la metodología puede caracterizar toda dinámica cardiaca de pacientes mayores a 21 años, sin que se requiera previamente diferenciar una población joven de una que se encuentre en edad avanzada, ni de la condición clínica del paciente.

La sensibilidad calculada entre la metodología físico-matemática y el método de evaluación convencional de los registros Holter y ECG continuos, mostró que los valores de las proporciones S/k cuantifica como casos positivos las dinámicas cardiacas que se encuentran dentro de los parámetros clínicos de agudo. La especificidad mostró que los valores de las proporciones S/k cuantifica como casos negativos las dinámicas cardiacas realmente normales. Vale la pena resaltar que este análisis estadístico se realizó para cumplir con los protocolos de estudios clínicos convencionales. Lo más relevante del estudio son los valores de las proporciones S/k, que revelan que la metodología puede hacer diagnósticos matemáticos aun cuando los registros Holter y ECG continuos tenga como mínimo un registro de 18 horas continuas de grabación de la actividad eléctrica del corazón. Adicionalmente, los valores de las proporciones alertan de aquellos casos asintomáticos que puedan requerir de un posible seguimiento terapéutico. También se confirmó la reproductibilidad y aplicabilidad clínica de la metodología diseñada para evaluar los valores de la frecuencia cardiaca mediante las proporciones S/k.

Otras metodologías desarrolladas por *Rodríguez* y otros, fundamentadas la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, han logrado, mediante la cuantificación de los espacios ocupados por los atractores cardiacos medidos con el método de *Box Counting*, evaluar la dinámica cardiaca durante 16 horas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos.<sup>(18)</sup> Se

logró, para este mismo escenario, diseñar una nueva metodología, con la cual se consiguió predecir casos de mortalidad, a partir de la evaluación simultánea de cuatro variables hemodinámicas de interés en la UCI.<sup>(19)</sup> En consecuencia, se demuestra la posibilidad de hacer diagnósticos físicos y matemáticos de aplicación clínica, en intervalos de tiempo menores a 18 horas, esto abre la posibilidad de futuras investigaciones a partir de la reducción del tiempo de evaluación de la metodología planteada en el presente estudio.

En la literatura médica es frecuente encontrar investigaciones que buscan determinar la influencia del sexo, la edad y la variación día-noche en los parámetros de la VFC no lineales. Tales investigaciones han encontrado, por ejemplo, un ciclo circadiano claro para casi todos los parámetros, el cual cambia durante las fases de transición después de levantarse e ir a dormir. Los parámetros aumentan durante la noche, en cambio, las fluctuaciones de la FC no lineales disminuyen con la edad.<sup>(20)</sup> Sin embargo, no se evidencia su aplicabilidad clínica, sus resultados están apoyados en la implicación del sistema nervioso autónomo en la generación de la dinámica de la FC no lineal y compleja.

Ante la situación planteada, resulta oportuno precisar que la irregularidad de la dinámica cardiaca, analizada en el marco de la teoría de los sistemas dinámicos, ha dejado de lado las concepciones convencionales de la regularidad como ideal en la medicina, derivadas de la noción de homeostasis. Las investigaciones hechas por *Goldberger* y otros,<sup>(21)</sup> fundamentadas en sistemas dinámicos no lineales, han encontrado que la dinámica cardiaca con un comportamiento excesivamente aleatorio o regular se asocia con casos patológicos, mientras que, un comportamiento intermedio entre estos dos extremos se asocia con salud. En ese mismo contexto se han encontrado predictores más confiables de muerte por medio de dimensiones fractales en pacientes con infarto agudo de miocardio con fracción de eyección inferior al 35 %.<sup>(22,23)</sup> No obstante, la aplicabilidad clínica de estas investigaciones aún no alcanza niveles plenamente satisfactorios, por lo que requieren de estudios adicionales para confirmar y, en muchos casos, ajustar dicha aplicabilidad.<sup>(24)</sup>

Para otros campos se han desarrollado nuevas metodologías, las cuales, al estar fundamentadas mediante esta nueva perspectiva han logrado establecer diferencias de aplicación clínica,<sup>(25)</sup> incluyendo no solo la cardiología del adulto, sino también neonatal.<sup>(26)</sup> Se ha logrado hacer distinciones entre morfometrías normales de enfermas para estructuras arteriales<sup>(27)</sup> y celulares,<sup>(28,29)</sup> así como predicciones de linfocitos T CD4,<sup>(30)</sup> malaria,<sup>(31)</sup> así como para la biología molecular y la inmunología.<sup>(32)</sup>

### **Agradecimientos**

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, por su apoyo a nuestros procesos investigativos, especialmente al Fondo de Investigaciones de la Universidad, a la Vicerrectoría de Investigaciones y la Facultad de Ingeniería. Agradecemos especialmente a los doctores Yanneth Méndez, Vicerrectora Académica; Marcela Iregui, Vicerrectora de Investigaciones; José Octavio Duque López, Decano de la Facultad de Ingeniería; y Elsa Adriana Cárdenas, Directora del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ingeniería. Extendemos también nuestro agradecimiento al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, a la Dra. Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, y Silvia Ortiz, Enfermera Jefe; a la enfermera Sandra Rodríguez y a los doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica; Jorge Alberto Ospina, Director Médico; y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, por el apoyo a nuestro grupo de investigación.

### **Referencias bibliográficas**

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison- Wesley; 1992.
2. Feynman R, Leighton R, Sands M. Leyes de Newton de la Dinámica. En: Feynman R, Leighton R, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. vol. 3 p. 1-14.
3. Calabrese JL. Ampliando las fronteras del reduccionismo. Deducción y sistemas no lineales. Psicoanálisis APdeBA. 1999;21(3):431-53.
4. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Física. Feynman R, Leighton R, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. vol. 1 p. 1-16.
5. Shore JE. Relative Entropy, Probabilistic Inference and AI. Machine Intelligence and Pattern Recognition. 1986;4:211-5.
6. Frodden E, Royo J. Entropía e información. Seminario final del curso de Termodinámica. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias, Depto. de Física; 2004.
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;15(Suppl 6):S2.

9. ChuDuc H, Nguyen K, Dung P, Viet N. A Review of Heart Rate Variability and its Applications. *APCBEE Procedia*. 2013;7:80-5.
10. Hagmair S, Braunisch MC, Bachler M, Schmaderer C, Hasenau AL, Bauer A, *et al.* Implementation and verification of an enhanced algorithm for the automatic computation of RR-interval series derived from 24 h 12-lead ECGs. *Physiol Meas*. 2017;38(1):1-14.
11. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;954:245-67.
12. 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.
13. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88(6):2297-2301.
14. Rodríguez J, Prieto S, Ramírez L. A novel heart rate attractor for the prediction of cardiovascular disease. *Informatics in medicine*. 2019;15(100174):1-9.
15. 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*. Buenos Aires: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015. vol. I p. 315-44.
16. Rodríguez J, Sanchez M, Barrios F, Velasquez N, Mora J. Exponential law of cardiac dynamics for physical-mathematical evaluation in 16 h. *Med Univ*. 2017;19(77):159-65.
17. Rodríguez J, Prieto S, Dominguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, *et al.* Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. *Rev. Fac. Med*. 2014;62(4):539-46.
18. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Oliveros H, Soracipa Y, Méndez L, *et al.* Diagnóstico físico-matemático de la dinámica cardiaca a partir de sistemas dinámicos y geometría fractal: disminución del tiempo de evaluación de la dinámica cardiaca de 21 a 16 horas. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2016;16(1):15-22.
19. 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):209-20.

20. Vandeput S, Verheyden B, Aubert AE, Van Huffel S. Nonlinear heart rate dynamics: Circadian profile and influence of age and gender. *Medical Engineering & Physics*. 2012;34(1):108-17.
21. 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.
22. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng Ch, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:47-53.
23. Perkiomaki J, Mäkikallio T, Huikuri H. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2005;27(2-3):149-58.
24. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philosophical Transactions of Royal Society A*. 2009;367(1887): 277-96.
25. 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;6(13):1881-8.
26. 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.
27. 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.
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.
29. 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.
30. Rodríguez J, Prieto S, Pérez C, Correa C, Soracipa Y, Jattin J, *et al.* Predicción temporal de CD4+ en 80 pacientes con manejo antirretroviral a partir de valores de leucocitos. *Infectio*. 2020;24(2):103-7.

31. Rodríguez J. Spatio-temporal probabilistic prediction of appearance and duration of malaria outbreak in municipalities of Colombia. *J. Phys. Conf. Ser.* 2019;1160:1-7.
32. Rodríguez J, Bernal P, Prieto P, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, *et al.* Predicción de unión de péptidos de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II. Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* 2013;44(1):7-14.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Javier Oswaldo Rodríguez Velásquez:* conceptualización, análisis formal, investigación, supervisión y aprobación del manuscrito final.

*Catalina Correa:* análisis formal, curación de datos, metodología, recursos y aprobación del manuscrito final.

*Leonardo Ramírez:* validación, software, visualización y aprobación del manuscrito final.

*Angie Nicole Santos Restrepo:* análisis formal, metodología, revisión y aprobación final del manuscrito.

*Sebastián Riaño Rodríguez:* redacción del artículo original, investigación, metodología y aprobación del manuscrito final.

*Marco Alfredo Bacca Porras:* redacción del artículo original, validación, recursos y aprobación del manuscrito final.

### **Financiación**

Producto derivado del proyecto INV-ING-2096, 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”.