

Aplicación de una metodología diagnóstica de los sistemas cardiacos en pacientes hipertensos fundamentada en las proporciones de la entropía

Application of a diagnostic methodology of cardiac dynamics for hypertensive patients based on entropy proportions

339

Javier Oswaldo Rodríguez Velásquez¹, Magda Liliana Villamizar Osorio², Sandra Catalina Correa Herrera³, Elveny Laguado Jaimes⁴, Signed Esperanza Prieto Bohórquez⁵, Frank Boris Pernet Alvarado⁶, Giovanni de la Cruz Nocera⁷, Carlos Alberto Morales Pertuz⁸, Edinson Omar Olivella Gonzáles⁹, Fredy Angarita Reina¹⁰

¹MD. Grupo Insight - Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

²PhD. Grupo GIFOSABI - Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

³Psicóloga. Grupo Insight - Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁴Magíster. Grupo GIFOSABI - Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁵Grupo Insight - Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁶Neumólogo. Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁷Cardiólogo. Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁸Infectólogo. Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

⁹MD. Clínica de Girón, Santander, Colombia

¹⁰Magíster. Grupo GITI- Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga, Colombia. Instituciones: Clínica del Country, Universidad Cooperativa de Colombia y Clínica de Girón.

Dirección de correspondencia: Dr. Javier Rodríguez Velásquez. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia.; Correo electrónico: grupoinight2025@gmail.com Received/Recibido:

09/12/2020 Accepted/Aceptado: 10/15/2020 Published/Publicado: 11/20/2020 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4485034>

Resumen

Introducción: La teoría de los sistemas dinámicos, la probabilidad y la entropía fueron el sustrato para el desarrollo de una metodología diagnóstica y predictiva de la dinámica cardíaca del adulto. **Objetivo:** aplicar la metodología previamente desarrollada con base en los sistemas dinámicos, la probabilidad y la entropía en estudios Holter de pacientes hipertensos. **Materiales y métodos:** Fueron seleccionados 50 registros electrocardiográficos de pacientes con hipertensión arterial con y sin patologías cardíacas concomitantes 10 sin disfunción cardíaca conocida. Fueron generados atractores numéricos de las dinámicas cardíacas, y se determinó la probabilidad de aparición de parejas ordenadas de frecuencias cardíacas consecutivas. Se efectuó el cálculo de la entropía y sus proporciones, y finalmente se llevó a cabo el análisis estadístico. **Resultados:** Fue evaluada la dinámica cardíaca de los pacientes hipertensos con base en la metodología fundamentada en las proporciones de la entropía, evidenciando distinciones entre los pacientes hipertensos sin patologías cardíacas concomitantes y aquellos que cursaban con algún tipo de patología. Se evidenciaron los máximos niveles de sensibilidad, especificidad y concordancia diagnóstica. **Conclusión:** La entropía proporcional se constituye como un método diagnóstico y predictivo de los sistemas cardiacos, que podría ser útil como herramienta para diagnosticar objetivamente y realizar el seguimiento de pacientes hipertensos.

Palabras clave: Holter, dinámicas no lineales, frecuencia cardíaca, entropía, dinámica cardíaca.

Abstract

Introduction: Dynamical systems theory, probability and entropy were the substrate for the development of a diagnostic and predictive methodology of adult cardiac dynamics. **Objective:** to apply the previously developed methodology based on dynamic systems, probability and entropy in hypertensive patients. **Materials and Methods:** There were selected 50 electrocardiographic records of patients with arterial hypertension with and without cardiac pathologies, 10 without known cardiac dysfunction. Numerical attractors of the cardiac dynamics were generated, and the probability of occurrence of ordered pairs of consecutive heart rates was determined. The calculation of the entropy and its proportions was carried out, and finally the statistical analysis was performed. **Results:** The cardiac dynamics of hypertensive patients were evaluated with the methodology based on the proportions of entropy, evidencing distinctions between hypertensive patients without concomitant cardiac pathologies and those with some type of pathology. Maximum levels of sensitivity, specificity and diagnostic concordance were evidenced. **Conclusion:** Proportional entropy is a diagnostic and predictive method of cardiac systems, which could be useful as a tool for objectively diagnosing and monitoring hypertensive patients.

Key words: Holter, nonlinear dynamics, heart rate, entropy, cardiac dynamics.

La teoría de los sistemas dinámicos estudia el estado y evolución de los sistemas que varían en el tiempo¹. Las variables dinámicas de dichos sistemas pueden ser graficadas en espacios abstractos, denominados espacios de fases, originando atractores. Los sistemas impredecibles dan lugar a atractores caóticos, cuya cuantificación se realiza mediante la geometría fractal. El desarrollo de ésta geometría se atribuye a Benoit Mandelbrot²⁻⁴ y permite la evaluación de los objetos irregulares con medidas dentro de las que figura la dimensión fractal⁵.

La teoría de la probabilidad permite determinar la posibilidad de que un evento ocurra, dentro de un número limitado de posibles eventos⁶. El concepto de entropía, por su parte, ha sido empleado en un sin número de áreas. Se ha utilizado en la tecnología de máquinas y motores térmicos; así mismo, su uso se ha generalizado en la teoría de la información y se le ha atribuido un papel importante en la inferencia probabilista⁷⁻⁹.

La hipertensión arterial (HTA) es una de las más importantes causas prevenibles de enfermedad y mortalidad, siendo una patología frecuente en la atención primaria. Se asocia a desenlaces dentro de los cuales se encuentran algunas enfermedades cardiovasculares y la muerte¹⁰. Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad a nivel mundial; tan sólo en 2015 murieron 17,7 millones de personas por ésta causa y se ha visto que tres cuartas partes de éstas muertes se presentan en países de ingresos bajos y medios¹¹.

En cardiología, se ha empleado la variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictor de mortalidad^{12,13}. Sin embargo, se han presentado problemas en el análisis clásico de su poder espectral¹². Los conceptos de la fisiología clásica plantean que los sistemas normales se autorregulan para reducir la variabilidad y mantener la homeostasis fisiológica. Sin embargo, se ha visto que los latidos cardiacos fluctúan de forma compleja aún en reposo y que los sistemas reguladores no lineales operan fuera del equilibrio, evidenciándose que, en los sujetos con alto riesgo de muerte súbita, la organización fractal y algunas interacciones no lineales se rompen, brindando nuevas perspectivas en el análisis de la salud y la enfermedad¹⁴. Hoy por hoy, son estudiados los mecanismos no lineales involucrados en el control fisiológico¹⁴ y empleados nuevos métodos como las medidas fractales, superando los parámetros convencionales^{15,16}.

La aplicación de conceptos y teorías físicas y matemáticas al ámbito médico ha permitido el desarrollo de métodos diagnósticos de elevada precisión. Fue desarrollada una ley matemática exponencial de los sistemas cardiacos que establece distinciones cuantitativas entre dinámicas cardia-

cas agudas, crónicas y normales, con base en los espacios de ocupación de los atractores caóticos de cada dinámica en el espacio generalizado de Box-Counting¹⁷. También, en el contexto de los sistemas dinámicos, fue desarrollada una predicción de mortalidad con base en 4 variables dinámicas en pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo¹⁸.

Del mismo modo, se desarrolló una metodología diagnóstica de la dinámica cardiaca fundamentada en la teoría de los sistemas dinámicos, la probabilidad y la entropía, capaz de diferenciar normalidad de estados patológicos de manera objetiva y reproducible, cuya capacidad diagnóstica y utilidad clínica fue demostrada^{19,20}, incluso en 450 y 600 estudios Holter.

El objetivo de la presente investigación es realizar una aplicación de dicha metodología^{19,20} para evaluar el comportamiento de la dinámica cardiaca en sujetos cursando con hipertensión y confirmar la utilidad clínica del método.

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica de estudios Holter con análisis matemático de sistemas dinámicos, en donde se evaluaron los parámetros electrocardiográficos mediante metodologías físico matemáticas con la presencia o no de Hipertensión. Se tomaron 60 estudios Holter de mínimo 18 horas, 50 de los cuales corresponden a estudios Holter de pacientes con HTA con y sin alteraciones en el comportamiento de la dinámica cardiaca, junto con un grupo de pacientes con alteraciones en la dinámica cardiaca y sin HTA. Adicionalmente se analizó la dinámica cardiaca de 10 de pacientes con estudios Holter dentro de los límites de normalidad provenientes de la base de datos de investigaciones previas. La evaluación de los estudios Holter fue realizado por un cardiólogo experto de acuerdo con las guías colombianas de electrofisiología²¹.

Definiciones

Mapa de retardo: es el espacio geométrico a partir del cual se genera un atractor cardiaco que representa el comportamiento de la dinámica de un sistema, ubicando pares ordenados (x,y) de frecuencias cardiacas en rangos de a cinco lat. /min.

Probabilidad de pares ordenados: es el cociente de la cantidad de pares ordenados agrupados en rangos de cinco lat./min., que ocupan dicho rango sobre la total de pares ordenados en un estudio Holter.

$$P(X, Y) = \frac{\text{Número de pares ordenados encontrados en el rango } X, Y}{\text{Total de pares ordenados del trazado}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Entropía del atractor cardiaco: la entropía de los atractores numéricos se calcula mediante la siguiente ecuación:

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

S corresponde a la entropía, K es la constante de Boltzmann (1.38×10^{-23} Joules/Kelvin), P(X, Y) representa la probabilidad para cada rango (X, Y).

Proporciones de la entropía del atractor cardiaco: Se calculan mediante el despeje algebraico de la constante k , dejándola en términos de:

$$\frac{S}{K} = - \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X,Y) \times \ln P(X,Y) \quad \text{Ecuación 3}$$

La ecuación 3 se pueden expresar en los siguientes sumandos:

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

La Ecuación 3(a) se puede simplificar de la siguiente forma:

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

Las proporciones entre las partes (U, D, C, M) y la totalidad (T) fueron calculadas de la siguiente manera:

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

Región 1: comprende todos los rangos de la FC comunes a estudios Holter normales. Región 2: es el total de los rangos ocupados por los estudios Holter normales, excepto los de la región 1. Región 3: es la región restante total del mapa de retardo, es decir, los rangos de la FC que no son ocupados por los estudios Holter normales.

Procedimiento

En principio, las conclusiones clínicas fueron enmascaradas. Se tomaron los valores mínimos y máximos de la frecuencia cardiaca y el número de latidos/hora durante cada hora de los registros electrocardiográficos del estudio y se emplearon para realizar una simulación de la totalidad de la dinámica. Posteriormente, se generó el atractor numérico de cada dinámica en el correspondiente mapa de retardo a partir de los pares ordenados de la frecuencia cardiaca (ver definiciones). A continuación, se calculó la probabilidad de ocupación de cada región frente a la totalidad, empleando la Ecuación 1 para cada rango de a cinco. Luego, se calculó la entropía de cada atractor (Ecuación 2)

Se realizó el despeje algebraico de la constante K para efectuar el cálculo de las proporciones de la entropía (Ecuación 3) y fueron evaluadas las proporciones de cada sumando con respecto a la totalidad (proporción S/k). Se determinaron las proporciones de centenas respecto a miles y decenas respecto a centenas en cada región (Ecuación 4). Posteriormente, se aplicaron los parámetros diagnósticos de la metodología previamente desarrollada^{19,20} y se determinó si por lo menos dos de las proporciones en alguna de las tres regiones se hallaban fuera de los límites normales, para con éste parámetro distinguir sistemas cardiacos normales de patológicos.

Se tomaron los valores extremos preestablecidos de las proporciones de entropía de los atractores de dinámicas

normales para evaluar el nivel de gravedad de las dinámicas anormales¹⁹. Si los valores de las proporciones se encontraban encima de estos límites, se restaba a este valor el límite superior para normalidad, y si los valores de las proporciones eran menores que el límite inferior de normalidad, eran restados del valor límite.

Luego, las restas se sumaron de acuerdo con los órdenes de magnitud (miles, centenas, decenas y unidades) y se estableció qué tan cerca o lejos se hallaban de la normalidad. Así, los mayores valores fueron asociados a una mayor agudización de la dinámica cardiaca y los menores a dinámicas cardiacas con alteraciones menos severas.

Análisis estadístico

Las conclusiones clínicas se desenmascararon y se tomaron como Gold Standard para efectuar una comparación frente al método matemático. Se calcularon los falsos positivos, verdaderos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos mediante una tabla de contingencia de 2×2 , determinando la especificidad y sensibilidad. Así mismo, se evaluó la concordancia entre el diagnóstico clínico convencional y el Gold Standard a partir del coeficiente Kappa.

Consideraciones éticas

La investigación se clasifica como de riesgo mínimo de acuerdo con lo contemplado en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano, dado que se realizan cálculos matemáticos con base en exámenes prescritos según los protocolos médicos convencionales. Así mismo, sigue los principios éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Resultados

En la tabla 1 se puede observar la información clínica de 14 estudios Holter representativos del total de estudios Holter seleccionados para el estudio.

El grupo de pacientes con HTA y sin alteraciones cardiacas presentaron valores entre $-4.6E-23$ y $-6,4E-23$; la proporción S/k fue de -3.336 y -4.660 . Estos resultados revelan que, el paciente N. 2 tiene una dinámica cardiaca característica de un estado crónico (19). Las proporciones de la entropía para la región uno, dos y tres variaron entre 0 para U/T , entre 0 y 0.011 para D/T , entre 0.007 y 0.383 para C/T , entre 0.571 y 0.809 para M/T , entre 0.220 y 0.671 para C/M , entre 0 y 0.121 para D/C . Las sumas de las restas en ordenes de miles (M) varió entre 0.435 y 1.125, lo cual implica que, el paciente No. 2 requiere de mayor atención clínica al presentar el valor mayor en ordenes de M (Ver tabla 2).

Tabla 1. Evaluación de 14 estudio Holter representativos tomados del total de estudios seleccionados para el estudio, en el cual se detalla las indicaciones y reporte de los estudios Holter de cada uno de los pacientes.

No	INDICACIÓN HOLTER	REPORTE HOLTER
1	Fibrilación Auricular en estudio	1. Ritmo sinusal 2. extrasístoles ventricular ocasional
2	Cardiopatía Isquémica	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles ventricular monomorficas escasas. con periodo de acoplamiento mayor a uno
3	Arritmia en estudio	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles ventricular frecuente
4	Fibrilación Auricular en estudio	1. Ritmo sinusal 2. Ocasionales extrasístoles ventricular de al menos dos morfologiasen bigesimo intermitente
5	Palpitaciones en estudio	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles ventricular frecuente
6	Presincope en estudio	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles ventricular ocasional
7	Fibrilación auricular y sincope en estudio	1. Ritmo fibrilación auricular 2. Extrasístoles ventriculares aisladas
8	Arritmia en estudio	1. Ritmo sinusal 2. Extrasistolia supraventricular ocasional
9	ACV Isquémico	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles supraventriculares ocasionales
10	Palpitaciones en estudio	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles ventriculares ocasionales
11	Dolor de pecho	1. Ritmo sinusal 2. Extrasístoles auriculares ocasionales
12	Apnea del sueño en estudio	1. Ritmo sinusal
13	Arritmia en estudio	1. Ritmo sinusal
14	Sincope en estudio	1. Ritmo sinusal

Tabla 2. Resultados físicos y matemáticos para los 14 estudios Holter de la tabla 1, en donde se encuentra los valores de la proporción (S/k) y la entropía, así como los resultados de las proporciones entre las unidades (U), decenas (D), centenas (C), miles (M) y la totalidad (T) que fueron calculados para cada una de las tres regiones.

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
S/k	-4.660	-3.336	-5.407	-3.309	-3.110	-3.581	-5.164	-4.632	-4.024	-4.240	-4.721	-4.687	-4.687	-5.263	
Entropía	6.4E-23	4.6E-23	7.5E-23	4.6E-23	4.3E-23	4.9E-23	7.1E-23	6.4E-23	5.6E-23	5.9E-23	6.5E-23	6.5E-23	6.5E-23	7.3E-23	
U/T	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	0	0	0	0	0.002	Región 1
D/T	0.008	0.002	0	0	0.003	0.006	0.030	0.016	0	0	0	0.004	0.004	0.036	
C/T	0.383	0.178	0.634	0.077	0.047	0.128	0.455	0.209	0.074	0.185	0.361	0.409	0.409	0.581	
M/T	0.571	0.809	0	0.886	0.947	0.824	0	0.471	0.513	0.640	0.565	0.558	0.558	0	
C/M	0.671	0.220		0.086	0.050	0.156		0.444	0.145	0.289	0.639	0.733	0.733		
D/C	0.021	0.012	0	0	0.053	0.045	0.067	0.075	0	0	0	0.009	0.009	0.062	Región 2
U/T	0	0.000	0	0	0	0	0.001	0	0	0	0	0	0	0.001	
D/T	0.011	0.003	0	0	0.003	0.001	0.013	0.004	0	0	0.004	0.013	0.013	0.020	
C/T	0.027	0.007	0.174	0.008	0	0.019	0.113	0.116	0.016	0.088	0.066	0.014	0.014	0.115	
M/T	0	0	0	0.029	0	0.016	0	0.015	0.170	0	0	0	0	0	
C/M				0.273		1.158		7.559	0.093						Región 3
D/C	0.388	0.473	0	0		0.068	0.117	0.033	0	0	0.067	0.936	0.936	0.175	
U/T	0	0	0.001	0	0	0	0.001	0	0	0	0	0	0	0.002	
D/T	0	0	0.021	0	0	0.005	0.026	0.025	0	0.006	0.003	0.002	0.002	0.033	
C/T	0	0	0.171	0	0	0	0.360	0.144	0.153	0.081	0	0	0	0.210	
M/T	0	0	0	0	0	0	0	0	0.070	0	0	0	0	0	Sumas
C/M									2.190						
D/C			0.121				0.072	0.172	0	0.072				0.158	
U	0	0	0.001	0	0	0	0.002	0	0.004	0	0	0	0	0.004	
D	0.031	0.037	0.061	0.040	0.036	0.039	0.035	0.048	0.040	0.046	0.041	0.037	0.037	0.036	
C	2.232	2.361	3.048	2.947	0.462	2.782	2.890	3.097	3.103	3.038	2.621	1.670	1.670	2.776	
M	0.435	1.125	0.153	3.130	1.432	2.103	0.153	6.068	5.279	0.885	0.461	0.360	0.360	0.153	

El grupo de pacientes con HTA y alteraciones cardiacas presentaron valores entre $-4,3E-23$ y $-7,5E-23$; la proporción S/k varió entre $-3,110$ y $-5,407$. El valor de la entropía y la proporción S/k del paciente N.3 es característico de una dinámica cardiaca normal. Las proporciones de la entropía para la región uno, dos y tres variaron entre 0 para U/T, entre 0 y 0.021 para D/T, entre 0 y 0.634 para C/T, entre 0 y 0.886 para M/T, entre 0.050 y 1.158 para C/M, entre 0 y 0.121 para D/C. Las sumas de las restas en ordenes de miles (M) varió entre 0.153 y 3.130 (Ver tabla 2).

El grupo de pacientes con alteraciones en la dinámica cardiaca y sin HTA presentaron valores entre $-4,9E-23$ y $-7,1E-23$; la proporción S/k fue de $-4,024$ y $-5,164$. Al comparar estos resultados con los previamente establecidos¹⁹, se encontró que el paciente N. 7 presentó valores de entropía característico de una dinámica cardiaca normal. Las proporciones de la entropía para la región uno, dos y tres variaron entre 0 y 0.004 para U/T, entre 0 y 0.030 para D/T, entre 0 y 0.455 para C/T, entre 0 y 0.824 para M/T, entre 0.093 y 7.559 para C/M, entre 0 y 0.172 para D/C (Ver tabla 2).

El grupo de pacientes con dinámica cardiaca normal presentaron valores entre $-6,5E-23$ y $-7,3E-23$, la proporción S/k fue de $-4,687$ y $-5,263$ valores que se encuentran dentro del rango de normalidad previamente establecido¹⁹. Las proporciones de la entropía para la región uno, dos y tres variaron entre 0 y 0.002 para U/T, entre 0 y 0.036 para D/T, entre 0 y 0.581 para C/T, entre 0 y 0.565 para M/T, entre 0 y 0.733 para C/M, entre 0 y 0.936 para D/C (Ver tabla 2).

Finalmente, se encontraron valores de sensibilidad y especificidad del 100%, el coeficiente Kappa fue de 1.

Discusión

Este es el primer trabajo en el cual son evaluadas 60 dinámicas cardiacas de sujetos hipertensos, confirmando la utilidad clínica de una metodología físico-matemática fundamentada en las proporciones de la entropía de los atractores numéricos de la dinámica cardiaca, alcanzando los mayores niveles de sensibilidad, especificidad y concordancia diagnóstica respecto al Gold Standard, y estableciendo diagnósticos objetivos y reproducibles desde una perspectiva acausal con información obtenida de los 60 estudios Holter empleados. Los resultados encontrados sugieren que el método, al ser incorporado a la clínica, permitiría diagnosticar las alteraciones cardiacas de los pacientes con hipertensión arterial de manera oportuna y contribuir en el seguimiento o estratificación de dichos pacientes.

La incorporación de conceptos físicos y matemáticos al estudio de los fenómenos biomédicos ha permitido una mayor comprensión de los sistemas fisiológicos²²⁻²⁴. Es así

como nuevas concepciones han permitido comprender que la anomalía puede estar asociada a una elevada aleatoriedad o periodicidad, y que la normalidad puede estar comprendida entre estos dos extremos¹⁴. La dinámica cardiaca ha sido analizada desde perspectivas no lineales del fenómeno. En un estudio realizado, fue evidenciada una correlación fractal entre la dinámica del intervalo RR y la mortalidad en pacientes coronarios con disfunción ventricular severa¹⁵, sugiriendo la utilidad de las medidas fractales; no obstante, aún se requieren más estudios que confirmen su aplicabilidad en el ámbito clínico¹⁶. En contraposición, en el presente trabajo se cuenta con una metodología cuya capacidad diagnóstica y utilidad clínica ha sido demostrada en diversos estudios^{19,20}, que diferencia normalidad de enfermedad y establece niveles de gravedad de las patologías cardiacas, a partir de la autoorganización matemática del fenómeno al margen de consideraciones estadísticas o causales de cualquier orden.

La perspectiva fisicomatemática acausal que sustenta la presente investigación tiene sus raíces en la física teórica moderna²⁵, desde la cual, con pocos casos se realizan generalizaciones del fenómeno, independientemente de factores causales. En ése orden de ideas y desde dicha línea de pensamiento, se han establecido diagnósticos de morfometría celular y arterial²⁶; así mismo, fueron desarrollados diagnósticos de la dinámica cardiaca del adulto y neonatal²⁷.

Conclusiones

El presente trabajo revela la posibilidad de realizar evaluaciones más precisas del comportamiento de la dinámica cardiaca de los pacientes que presentaban enfermedad cardiaca y aquellos con hipertensión arterial sin alteraciones cardiacas, a partir de los estudios Holter. Adicionalmente, se confirmó la aplicabilidad y reproducibilidad clínica de la metodología diseñada para evaluar la dinámica cardiaca, aun en grupos de pacientes específicos, revelando una vez más que las proporciones de la entropía permiten hacer distinciones precisas entre los dos grupos de pacientes seleccionados en la presente investigación.

Agradecimientos

Agradecemos a los Doctores Leonardo Fabio Galindo López, Director Nacional de la DINAI, y Felipe Andrés Gómez Velásquez Jefe Regional, por su apoyo a nuestras investigaciones. Extendemos nuestros agradecimientos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a los Doctores Tito Tulio Roa, Jorge Alberto Ospina, Director Médico, Alfonso Correa, Subdirector de Educación e Investigación, a la Doctora Carolina Gómez, Coordinadora Médica de Educación, a la Jefe Magda Castro y a Adriana Buitrago, secretaria de Educación, por su apoyo a nuestro grupo.

Fuente de financiación: Universidad Cooperativa de Colombia a través del proyecto INV 2186.

Referencias

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison Wesley; 1992. p. 1-48.
2. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992; p. 67-76.
3. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds S.A.; 2000.
4. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Gran Bretaña? En: Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. S.A.; 2000. p.27- 50.
5. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Limits and self-similarity. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 135-82.
6. Blanco L. Probabilidad. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia-Unilibros. 2004
7. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la Termodinámica. En: Física. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Vol. 1. Primera edición Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México 1998. p. 44-1, 44-19.
8. Frodden E, Royo J. Entropía e información, Seminario Final del curso de Termodinámica, Depto. de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile." 2004.
9. Shore J. Relative Entropy, Probabilistic Inference and AI. Machine Intelligence and Pattern Recognition. 1986; 4:211-15
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman W, Himmelfarb Ch, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*.2014; 311(5): 507-20.
11. OMS Enfermedades cardiovasculares. WHO, 2017. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>. [Accessed: 25-Mar-2019].
12. Castilho FM, Ribeiro ALP, da Silva JLP, Nobre V, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180060.
13. Koko KR, McCauley BD, Gaughan JP, Fromer MW, Nolan RS, Hagaman AL, et al. Spectral analysis of heart rate variability predicts mortality and instability from vascular injury. *J Surg Res*. 2018; 224:64-71.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *J. Med. Med. Sci*. 2011; 2(8): 1050-59.
18. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU.*J.Med.Med. Sci*. 2015; 6(8): 102-8.
19. 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.
20. 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.
21. Guías colombianas de electrofisiología no invasiva. *Revista colombiana de Cardiología*. 2014;21(1):1-118.
22. Garfinkel A. A mathematics for physiology. *Am. J. Physiol*. 1983;245:R455–R466.
23. Schumacher A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of R–R interval variability. *Biol. Res. Nurs*. 2004;5:211–21.
24. Mäkikallio T. Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics—clinical applicability and prognostic significance, ch. 2. PhD thesis. Oulu: University Library. 1998.
25. Einstein A. Principios de física teórica. En: Einstein A. Sobre la teoría de la relatividad y otras aportaciones científicas. Madrid: Sarpe; 1983. p. 29-32.
26. 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.
27. 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.