

PREDICCIONES DE DINÁMICA CARDIACA BASADAS EN PROBABILIDAD Y PROPORCIONES DE ENTROPÍA DE ATRACTORES: SIMULACIONES DE EVOLUCIÓN NORMAL-CRÓNICA Y CRÓNICO-AGUDA

JAVIER RODRÍGUEZ¹, SIGNED PRIETO², LEONARDO RAMÍREZ³

Recibido para publicación: 29-07-2016 - Versión corregida: 22-09-2016 - Aprobado para publicación: 10-10-2016

Resumen

Objetivos: desarrollar simulaciones físico-matemáticas de dinámicas cardíacas desde estados de normalidad hasta estados agudos. **Materiales y métodos:** se tomaron 4 dinámicas cardíacas con diagnósticos de normalidad, a partir de las cuales se realizaron 4 simulaciones de cada dinámica, a partir de alteraciones de los valores máximos y mínimos de frecuencias cardíacas y número de latidos, mediante un algoritmo aleatorio, para luego realizar simulaciones de la totalidad de las secuencias y construir atractores. Posteriormente, se calcularon probabilidades, entropías y proporciones de entropía, y se establecieron los diagnósticos de cada simulación, determinando así trayectorias desde normalidad, pasando por enfermedad crónica hasta enfermedad aguda. **Resultados:** La metodología permitió establecer medidas de probabilidad, entropía y proporciones de la entropía del atractor que matemáticamente dan cuenta del nivel de gravedad de cada simulación, evidenciando variaciones entre diferentes niveles de enfermedad crónica y aguda. **Conclusión:** las trayectorias desarrolladas evidencian el carácter preventivo a nivel clínico de la metodología al cuantificar variaciones en el tiempo y señalar alteraciones leves que pueden dar lugar a estados agudos.

Palabras clave: simulación, frecuencia cardíaca, probabilidad, entropía, diagnóstico, predicción, dinámicas no lineales.

Rodríguez J, Prieto S, Ramírez L. Predicciones de dinámica cardíaca basadas en probabilidad y proporciones de entropía de atractores: simulaciones de evolución normal-crónica y crónico-aguda. Arch Med (Manizales) 2016. 16(2):223-36

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 2, Julio-Diciembre 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Rodríguez J.; Prieto S.; Ramírez L.

- 1 Director del Grupo Insight. Director de la Línea de Profundización e Internado Especial: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones de la Clínica del Country Bogotá, Colombia. . Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: 4527541; Correo electrónico: grupoinight2025@yahoo.es.
- 2 Investigadora Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.
- 3 Ing. Investigador del grupo TIGUM. Docente Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Cardiac dynamics predictions based on probability and entropy proportions of attractors: simulations normal - chronic and chronic - acute evolution

Summary

Objective: to develop physical and mathematical simulations of cardiac dynamics from normal states to acute conditions. **Methods:** 4 normal cardiac dynamics were taken, from which 4 simulations were made for each dynamic, starting from maximum and minimum values of heart rates and number of beats per hour. These values were used to make a simulation of the entire sequency through a random algorithm; after that, it was possible to build attractors. Subsequently, probabilities, entropies and entropy proportions were calculated, and each simulation diagnoses were established, determining paths for normal, chronic disease and acute illness. **Results:** the methodology allowed to establish measures of probability, entropy and proportions of the entropy of the attractor that quantify mathematically the level of severity of each simulation, showing variations between different levels of chronic and acute disease. **Conclusion:** the developed paths show the diagnostic capacity of this methodology to quantify variations in time and show slight alterations that can lead to acute conditions, being useful in the clinical setting.

Keywords: simulation, heart rate, probability, entropy, diagnosis, prediction, nonlinear dynamics.

Introducción

Hoy en día las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de muertes a nivel mundial, llegando casi a la tercera parte del total de muertes registradas. La situación llega a un grado crítico en los países subdesarrollados y en vía de desarrollo, en los cuales surge una necesidad de poder identificar tempranamente qué personas corren riesgo de una ECV [1], así como también los diversos procesos de agudización, que incluso, derivan en muerte, todo eso con el fin de tomar medidas preventivas.

Dada la situación, se han necesitado de nuevas estrategias con las cuales ayudar a reducir los casos de mortalidad, planteando investigaciones dirigidas a optimizar los protocolos ya establecidos seguimiento correcto del paciente, así como también hacer mejoras

en los equipos biomédicos con los cuales se realiza dicho seguimiento. Los equipos que más se utilizan para registrar y evaluar la dinámica cardíaca son los equipos Holter, al ser exámenes no invasivos que graban las señales cardíacas en un periodo de 24 horas, mientras que el paciente continúa con su vida normal. Los equipos identifican alteraciones leves del ritmo cardíaco de carácter transitorio, de manifestación súbita y condición asintomática [2]. Aun así, por la complejidad de la información obtenida de la lectura de las señales eléctricas almacenadas, en la literatura médica no se ha evidenciado el establecimiento de diagnósticos que permitan disminuir fenómenos como las “muertes cardíacas súbitas”, ni lograr predicciones efectivas para cada caso particular para procesos de agudización, de carácter preventivo [3].

El gran reto implícito en la implementación de medidas preventivas, es la naturaleza irregular de la dinámica cardíaca, lo que ha hecho necesario el uso de teorías físico-matemáticas, planteando así nuevas posibilidades médicas. Una de dichas teorías es la denominada de sistemas dinámicos, mediante la cual se puede describir el comportamiento de diversos tipos de sistemas que cambian en el tiempo [4]. La evolución de tales sistemas queda caracterizada por un objeto matemático llamado atractor, que es básicamente una trayectoria dentro de un espacio definido por las variables del sistema estudiado; este espacio se conoce comúnmente como espacio de fase. Hay sistemas que presentan un comportamiento particularmente aleatorio e impredecible, lo que los clasifica como sistemas caóticos, para los cuales se debe hacer un análisis basado en geometrías no-planas [5,6].

Además de los sistemas dinámicos, otras teorías aplicadas en varias áreas de la medicina han sido la probabilidad y la entropía. La primera busca determinar el chance de que ocurra un evento en particular a partir de la determinación de frecuencias y el análisis de posibilidad de ocurrencia de diferentes eventos [7]; la segunda parte de las leyes de la termodinámica y la mecánica estadística, en donde se analizan sistemas formados por muchos cuerpos [8,9].

El análisis de la dinámica cardíaca, dentro del marco de la teoría de los sistemas dinámicos ha cuestionado medidas de tipo estadístico basadas en la concepción homeostática de la fisiología convencional, tales como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC) como parámetro diagnóstico y predictor de la dinámica cardíaca. De esta forma, las nuevas perspectivas enfocadas en la irregularidad de la dinámica cardíaca humana [10,11], desarrolladas con base en la teoría de sistemas dinámicos, han discrepado bastante de los conceptos convencionales de regularidad como un ideal en la medicina. Goldberger *et al*, [12] en su investi-

gación fundamentada en sistemas dinámicos no lineales hallaron que las dinámicas con un comportamiento demasiado aleatorio o regular se asocia con casos patológicos, mientras que por otro lado, un comportamiento intermedio entre los dos extremos se correlaciona con estados normales. A pesar de esto, la aplicabilidad clínica de estas investigaciones aún no llega a niveles completamente satisfactorios, haciendo necesario estudios adicionales para confirmar y rectificar dicha aplicabilidad [3,13].

En un trabajo realizado con sistemas dinámicos, teoría de probabilidad y entropía proporcional de los atractores [14], se logró establecer diferencias entre casos normales, crónicos, agudos y aquellos que presentan evolución hacia la enfermedad. También se han establecido predicciones de pacientes en la unidad de cuidados coronarios, evaluando procesos de agudización. Estos trabajos evidenciaron que era posible cuantificar acertadamente el impacto de intervenciones farmacológicas, quirúrgicas o terapéuticas en la dinámica cardíaca. La reproducibilidad y aplicabilidad clínica se ha comprobado por medio de estudios ciegos, realizados para evaluar la dinámica cardíaca de 400 [15], 450 [16] y 600 [17] sujetos normales y con diferentes patologías, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad del 100%, y una concordancia de uno, evaluada con coeficiente Kappa.

Esta investigación busca desarrollar simulaciones matemáticas de trayectorias de evolución de dinámicas normales a crónicas y a agudas, a partir de la metodología diagnóstica desarrollada por Rodríguez [14-17] con base en la probabilidad, los sistemas dinámicos y la entropía, que evidencien el carácter preventivo y predictivo de dicho método.

Materiales y métodos

Tipo de estudio: físico matemático

Población: Se tomaron 4 registros Holter de bases de datos del grupo Insight corres-

pondientes a casos normales, con edades mayores a 21 años, diagnosticados por un cardiólogo experto.

Variables: frecuencia cardíaca, número de latidos.

Procedimiento:

Para el desarrollo de las simulaciones se tomaron los valores de los 4 holters que se escogieron de base. Con el fin de realizar las simulaciones se tomaron los máximos y mínimos de frecuencias cardíacas por hora y el total de latidos por hora de las dinámicas normales. Estos valores fueron tomados como valores de base a partir de los cuales se aumentaron o disminuyeron dichos valores en cantidades proporcionadas por un algoritmo aleatorio. Cada una de estas variaciones constituye un "nuevo registro", el cual se analiza a partir de la metodología basada en la entropía y las proporciones de ésta tal como se describe a continuación.

Tomando los valores de la frecuencia cardíaca mínima y máxima cada hora, más el número de latidos por hora, se realizó una simulación computacional de la totalidad del trazado electrocardiográfico de cada ventana temporal, con el fin de construir el atractor cardíaco en el espacio de fases de acuerdo con la metodología previamente desarrollada (14-17) graficando la frecuencia de los pares ordenados. Luego, se evaluó la probabilidad de ocupación para cada uno de los rangos ordenados en múltiplos de 5 en el espacio de fases discriminado por regiones, asumiendo que cada pareja de frecuencias cardíacas es un evento. Se procedió a hallar la entropía de cada atractor y a despejar la constante de Boltzmann para obtener la relación S/K. Los sumandos que corresponden a probabilidades de frecuencias de ocupación del orden de unidades se agrupan (1-9), al igual que con las decenas (10-99), las centenas (100-999) y los miles (1000 a 9999). Consecuentemente, las proporciones existentes entre cada sumando

con respecto a la totalidad (relación S/k) y entre las partes (Centenas/Miles y Centenas/Decenas) fueron calculadas para cada región determinada.

Más adelante, se evaluó si por lo menos dos de las proporciones en cualquiera de las 3 regiones se encuentran por fuera de los límites de la normalidad, asumiendo este parámetro como diferenciador de normalidad vs. enfermedad. Para obtener la distancia de cada dinámica con respecto a los límites de normalidad, a los valores de las proporciones que son mayores que el límite superior de normales se les restó este último valor, mientras que los valores menores que el límite inferior de normalidad fueron restados de este valor límite. Dichas diferencias fueron agrupadas mediante una suma aritmética que permite cuantificar qué tan lejos se encuentran estas proporciones de la normalidad, de manera que entre mayor este valor, la dinámica se considera más aguda.

Así, la predicción de la evolución hacia un estado más agudo o crítico se determina por medio de los valores de las sumas de las restas del orden de miles, donde valores mayores se asocian a estados más agudos. A continuación se evalúan de la misma forma los valores de Centenas y Decenas, los cuales indican también progresiones a estados más agudos pero tienen un peso progresivamente menor que los valores de Miles.

Definiciones:

Espacio de fases: Espacio vectorial en el cual se representa la relación entre un punto dado de una variable temporal como la frecuencia cardíaca graficada en el eje x , y otro punto de la variable temporal graficada en el eje y constituyendo un atractor.

Par ordenado de variables: pareja de frecuencias cardíacas consecutivas que se ubica en el espacio de fases como (x, y) dentro de rangos establecidos en múltiplos de 5.

Probabilidad de los pares ordenados: fracción de números de pares ordenados que se encuentran dentro de un rango dado respecto al total de pares ordenados del trazado, donde x y y son múltiplos de 5.

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

Entropía de ocupación de un atractor: suma de los productos de las probabilidades de los pares (x, y) hallados en la ecuación anterior con sus logaritmos, siendo p es la probabilidad para un rango determinado en múltiplos de 5 (x, y) , k es la constante de Boltzmann y n corresponde al número total de frecuencias encontradas en el registro:

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

Proporción s/k del atractor: División de la ecuación 2 por la constante de Boltzmann (k):

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

Acto seguido, se organizan términos según el orden de unidades, decenas, centenas y miles, así:

$$U = \sum_b \sum_a P(a, b) \times \ln P(a, b)$$

En esta expresión (a, b) corresponde a los pares con frecuencia de aparición del orden de unidades en múltiplos de 5.

$$\text{Decenas (D): } D = \sum_d \sum_c P(c, d) \times \ln P(c, d)$$

$$\text{Centenas (C): } C = \sum_f \sum_e P(e, f) \times \ln P(e, f)$$

$$\text{Unidades de mil (M): } M = \sum_h \sum_g P(g, h) \times \ln P(g, h)$$

Replantando finalmente la ecuación 2 como:

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

Entropía proporcional: Proporción que se encuentra entre las partes y la totalidad de la ecuación 4:

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

Regiones del atractor: **Región 1:** incluye todos los rangos de frecuencia cardíaca comunes halladas en los Holter normales. **Región 2:** incluye todos los rangos hallados en los holter normales, a excepción de los de la región 1. **Región 3:** incluye los rangos de frecuencia cardíaca no ocupados por los prototipos normales.

Aspectos Éticos:

Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo, según la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud colombiana, dado que se realizan cálculos y simulaciones a partir de información de bases de datos previas del grupo Insight, sobre reportes de paraclínicos no invasivos anteriormente prescritos según protocolos médicos convencionales, protegiendo la información e integridad de los pacientes. También cumple con los principios éticos contemplados en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial.

Resultados

Se determinó que los valores de la entropía para los Holter normales variaron entre $6,51 \times 10^{-23}$ y $6,99 \times 10^{-23}$. De este modo se confirman los resultados de la metodología diagnóstica desarrollada originalmente, donde los valores de normalidad presentan valores iguales o mayores a $6,39 \times 10^{-23}$. Los valores para las simulaciones de enfermedad crónica oscilaron entre $5,49 \times 10^{-23}$ y $6,85 \times 10^{-23}$. El máximo valor de entropía para las simulaciones de los casos agudos fue de $5,056 \times 10^{-23}$, y el mínimo fue de $4,57 \times 10^{-23}$, lo que también confirma los

resultados anteriores, donde se evidencia que las dinámicas agudas tendrían un valor menor o igual a $5,07 \times 10^{-23}$ [14]. (Tabla 1).

Los valores de la relación S/k se encontraron entre -5,065 y -4,717 para los Holter normales, entre -4,965 y -3,979 para las simulaciones de estados crónicos y entre -3,664 y 3,309 para estados agudos. Estos valores también se encontraron dentro de los rangos establecidos en el trabajo establecido previamente por Rodríguez *et al* [14] (Tabla 1). El valor de las proporciones de la entropía se encontró entre 0 y 3,291 para los holter normales, entre 0 y 27,995 para enfermedad crónica y entre 0 y 1,682 para enfermedad aguda (Tabla 2).

Finalmente, las sumas de las restas de las proporciones que se encontraron fuera de los límites de la normalidad se encuentran en la Tabla 1. Para los estados normales, se presentaron valores entre 0 y 0 para unidades, entre 0,000 y 0,000 para las decenas, entre 0,000 y 0,000 para centenas, y 0,000 y 0,000 para los miles. Los estados crónicos dieron valores entre 0 y 0,004 para unidades, entre 0,000 y 0,060 para las decenas, entre 0,173 y 24,726 para centenas, y 0,000 y 0,649 para los miles. Finalmente, para los estados agudos, los intervalos de valores fueron [0;0,002] para unidades, entre [0,003;0,033] para las decenas, entre [0,279;2,772] para centenas, y [0,685;1,372] para los miles. Las simulaciones realizadas confirmaron los valores diagnósticos encontrados previamente, pues se evidenció que por lo menos dos de las proporciones evaluadas para los atractores anormales en cualquiera de las regiones no se encuentran contenidas dentro de los límites de normalidad.

Se pudo evidenciar aumentos progresivos en los valores de miles para todas las simulaciones observadas de la siguiente manera: Para la simulación 1 se observó una variación en los valores de miles pasando de 0,000 a 0,061 en estado crónico, hasta llegar a 0,649 en agudización, es decir, 10 veces el valor anterior para

Tabla 1. Entropías (S), relación S/k, y sumas de las restas de las proporciones de la entropía de los valores por fuera de los límites de normalidad, agrupadas por órdenes de magnitud de unidades (U), decenas (D) centenas (C) y miles (M) para cada una de las 4 simulaciones realizadas a partir de dinámicas normales reales (N), compuestas cada una por tres variaciones de enfermedad crónica (EC) y una de enfermedad aguda (EA). En todas las figuras y tablas introducir la fuente

	SIMULACIÓN 1					SIMULACIÓN 2					SIMULACIÓN 3					SIMULACIÓN 4				
	N	EC1	EC2	EC3	EA	N	EC1	EC2	EC3	EA	N	EC1	EC2	EC3	EA	N	EC1	EC2	EC3	EA
S/k	-4,717	-4,622	-4,445	-3,979	-3,369	-4,731	-4,767	-4,633	-4,491	-3,309	-5,065	-4,590	-4,965	-4,481	-3,664	-4,936	-4,600	-4,581	-4,726	-3,455
S	$6,51E-23$	$6,39E-23$	$6,13E-23$	$5,49E-23$	$4,65E-23$	$6,53E-23$	$6,58E-23$	$6,39E-23$	$6,20E-23$	$4,57E-23$	$6,99E-23$	$6,33E-23$	$6,85E-23$	$6,18E-23$	$5,06E-23$	$6,81E-23$	$6,35E-23$	$6,32E-23$	$6,52E-23$	$4,77E-23$
U:	0,000	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,002
D:	0,000	0,000	0,015	0,000	0,025	0,000	0,034	0,011	0,012	0,033	0,000	0,019	0,060	0,013	0,021	0,000	0,000	0,000	0,013	0,003
C:	0,000	15,866	1,511	0,173	0,337	0,000	5,137	1,757	1,806	2,772	0,000	8,320	12,889	1,510	1,606	0,000	19,902	24,726	1,995	0,953
M:	0,000	0,000	0,061	0,649	1,200	0,000	0,403	0,413	0,440	1,372	0,000	0,000	0,000	0,423	0,685	0,000	0,000	0,000	0,056	0,697

Tabla 2. Proporciones de la entropía en cada región para cada una de las 4 simulaciones realizadas a partir de dinámicas normales reales (N), compuestas cada una por tres variaciones de enfermedad crónica (EC) y una de enfermedad aguda (EA).

	SIMULACIÓN 1						SIMULACIÓN 2						SIMULACIÓN 3						SIMULACIÓN 4					
	N	EC1	EC2	EC3	EA		N	EC1	EC2	EC3	EA		N	EC1	EC2	EC3	EA		N	EC1	EC2	EC3	EA	
AREA 1	UT	0,000	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,002	0,000
	DT	0,039	0,063	0,057	0,059	0,016	0,086	0,050	0,030	0,027	0,006	0,083	0,033	0,033	0,036	0,026	0,018	0,036	0,081	0,061	0,055	0,026	0,036	0,036
	CT	0,483	0,414	0,415	0,310	0,145	0,484	0,294	0,377	0,372	0,068	0,551	0,533	0,397	0,397	0,392	0,325	0,451	0,549	0,414	0,451	0,458	0,308	0,308
	MT	0,458	0,400	0,436	0,577	0,839	0,313	0,480	0,556	0,564	0,912	0,170	0,341	0,382	0,572	0,650	0,650	0,379	0,175	0,408	0,379	0,479	0,642	0,642
	CM	1,053	1,036	0,951	0,537	0,173	1,548	0,612	0,678	0,659	0,075	3,240	1,564	1,040	0,685	0,500	0,500	0,957	3,142	1,015	1,191	0,957	0,480	0,480
	DC	0,081	0,152	0,137	0,190	0,108	0,178	0,170	0,080	0,072	0,089	0,150	0,061	0,092	0,067	0,054	0,054	0,123	0,148	0,148	0,123	0,056	0,118	0,118
AREA 2	UT	0,006	0,002	0,001	0,001	0,000	0,008	0,001	0,001	0,001	0,001	0,008	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,003	0,004	0,000	0,003	0,003
	DT	0,014	0,114	0,037	0,018	0,000	0,081	0,125	0,015	0,016	0,001	0,128	0,033	0,118	0,005	0,004	0,004	0,107	0,125	0,108	0,107	0,013	0,005	0,005
	CT	0,000	0,006	0,036	0,000	0,000	0,028	0,015	0,019	0,020	0,012	0,039	0,041	0,007	0,004	0,004	0,004	0,004	0,038	0,005	0,004	0,024	0,003	0,003
	MT	0,000	0,000	0,000	0,035	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
	CM				0,000																			
	DC		19,089	1,017			2,839	8,249	0,810	0,774	0,103	3,268	0,812	16,104	1,055	1,039	1,039	27,995	3,291	23,135	27,995	0,515	1,682	1,682
AREA 3	UT	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	DT	0,000	0,000	0,015	0,000	0,000	0,000	0,034	0,002	0,000	0,000	0,000	0,012	0,058	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001
	CT	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	MT	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	0,000	0,000	0,000
	CM																							
	DC												6,650											

cronicidad. Para la simulación 2 se observó una variación en los valores de mil pasando de 0,403 a 0,440 en estado crónico, hasta llegar a 1,372 en agudización. Las figuras 1 a 4 presentan atractores correspondientes a la simulación 2, evidenciando la progresiva disminución en la ocupación espacial de los atractores numéricos. Para la simulación 3 se observó una variación en los valores de miles pasando de 0,000 a 0,423 en estado crónico, hasta llegar a 0,685 en estado agudo. Para la simulación 4 se observó una variación en los valores de mil pasando de 0,000 a 0,056 en estado crónico, hasta llegar a 0,697 en enfermedad aguda (ver tabla 1).

Discusión

Este es el primer trabajo donde se hacen simulaciones de la evolución de dinámicas de sujetos normales a enfermedad cardíaca crónica y entre diferentes grados de enfermedad crónica hasta estados agudos, teniendo como base teórica una metodología diagnóstica basada en los sistemas dinámicos, la probabilidad y el cálculo de proporciones de la entropía de los atractores cardíacos. Las simulaciones logradas evidencian que las medidas físicas y matemáticas logradas por la metodología brindan un indicador objetivo, reproducible y cuantitativo de la evolución de la dinámica

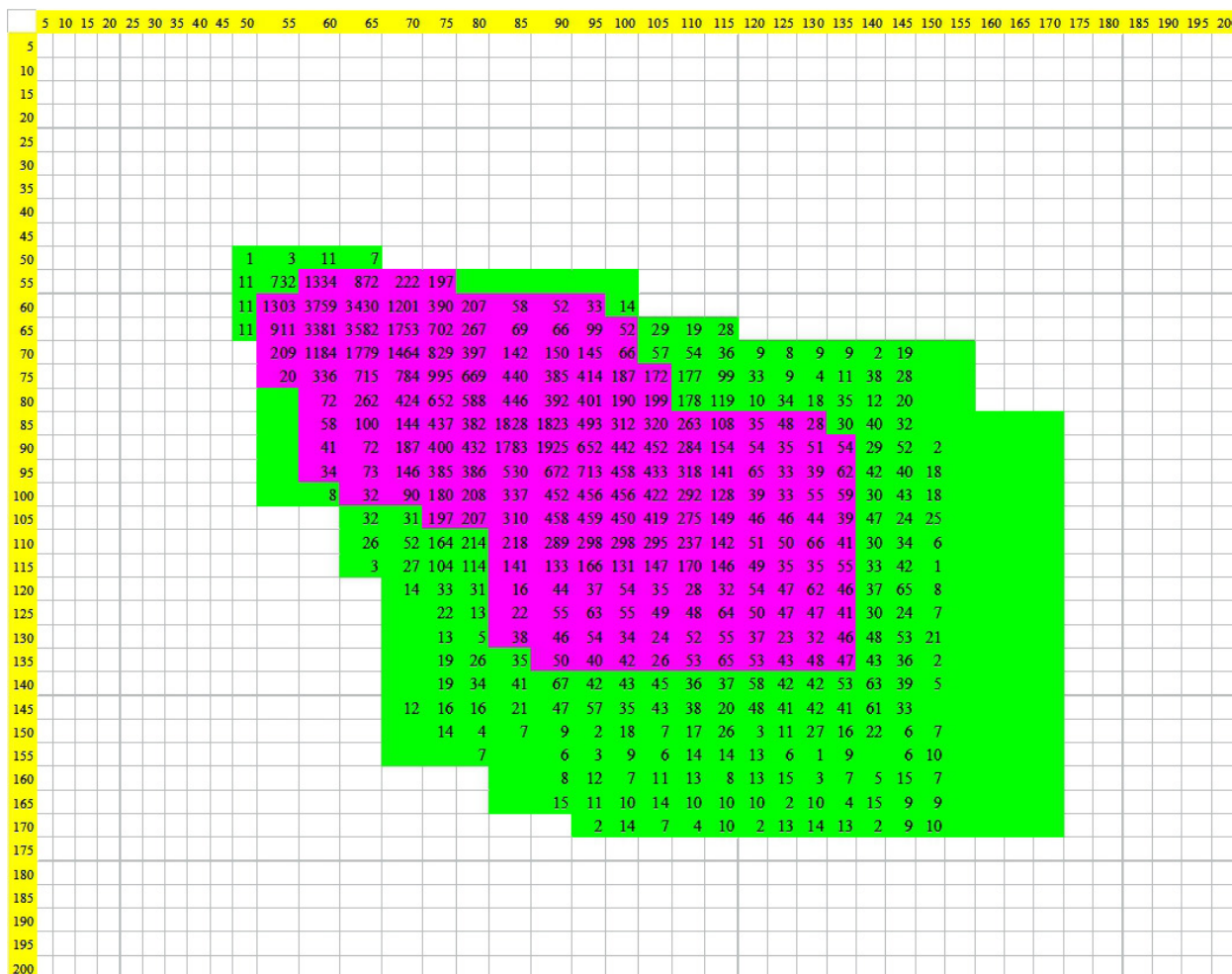
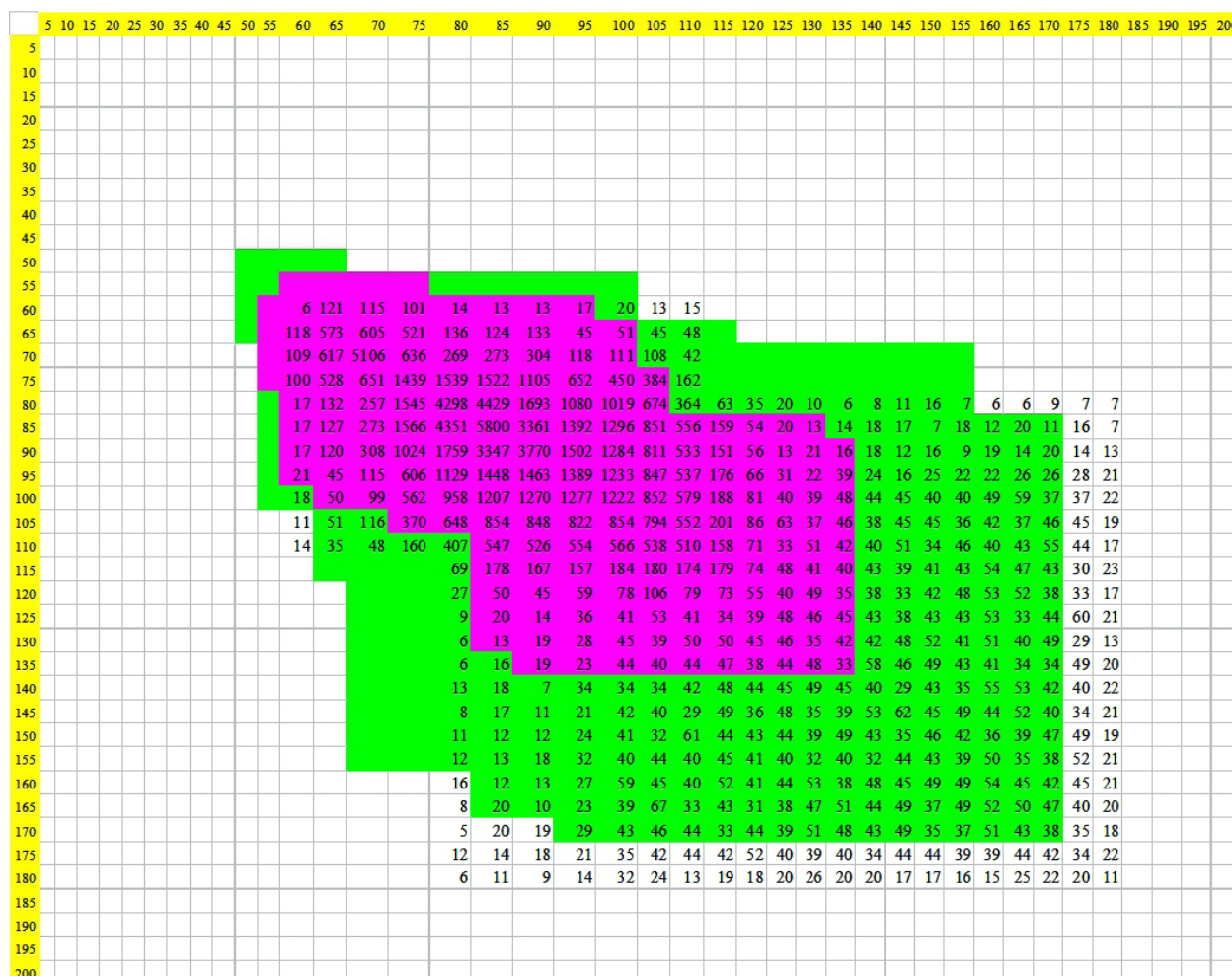


Figura 1. Normalidad en la simulación 2 tabla 1.



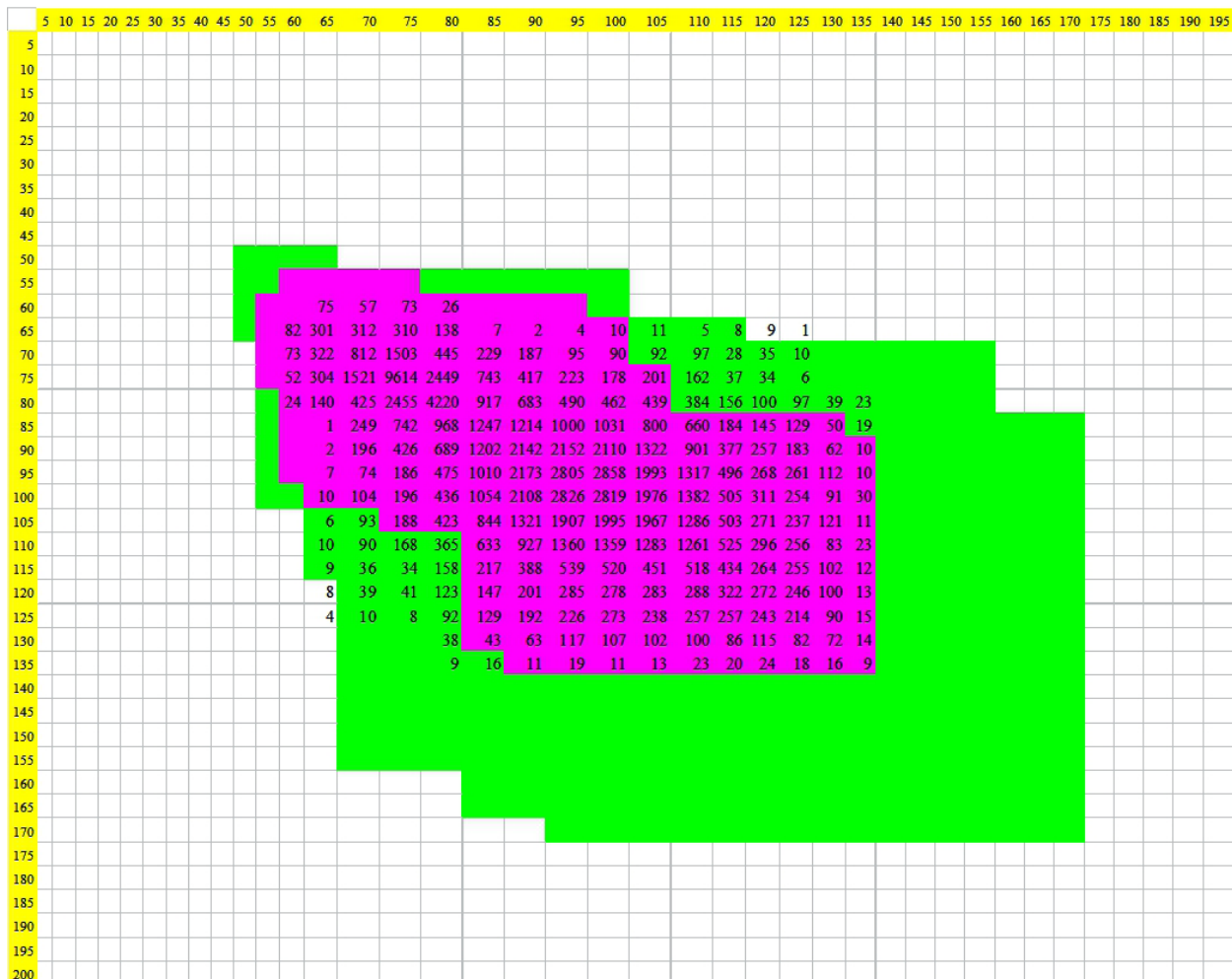


Figura 3. Tercera variación de Enfermedad crónica (EC3) de la simulación 2, tabla 1.

temáticas, una disminución de los valores de Miles, que indicaba una evolución satisfactoria de la intervención quirúrgica, mostrando que la intervención había sido exitosa, lo que se corroboró a nivel clínico [14]. Del mismo modo, en las simulaciones desarrolladas se observaron aumentos progresivos en los valores de miles, lo cual evidenció la correlación entre dicho incremento y la presencia de procesos patológicos de progresiva gravedad. Por ejemplo, en la simulación 1 inicialmente se observó un cambio leve evidenciado en las centenas sin ningún cambio asociado en los miles, sin embargo en las siguientes simulaciones se observó un aumento progresivo en los miles

pasando de 0,061 a 0,649 para enfermedad crónica, llegando a un incremento hasta 1.2 en miles. El aporte de este trabajo respecto a trabajos anteriores [14-18] radica en que al realizar simulaciones físico-matemáticas, se evidencia el carácter general del método, así como su capacidad de detectar alteraciones no evidentes a partir de la observación directa de los valores mínimos y máximos de la frecuencia cardiaca cada hora y del número de latidos, evidenciando que modificaciones leves en estos valores pueden implicar alteraciones de potencial gravedad a nivel clínico. Por esta razón las medidas logradas revelan el carácter preventivo de la metodología, al

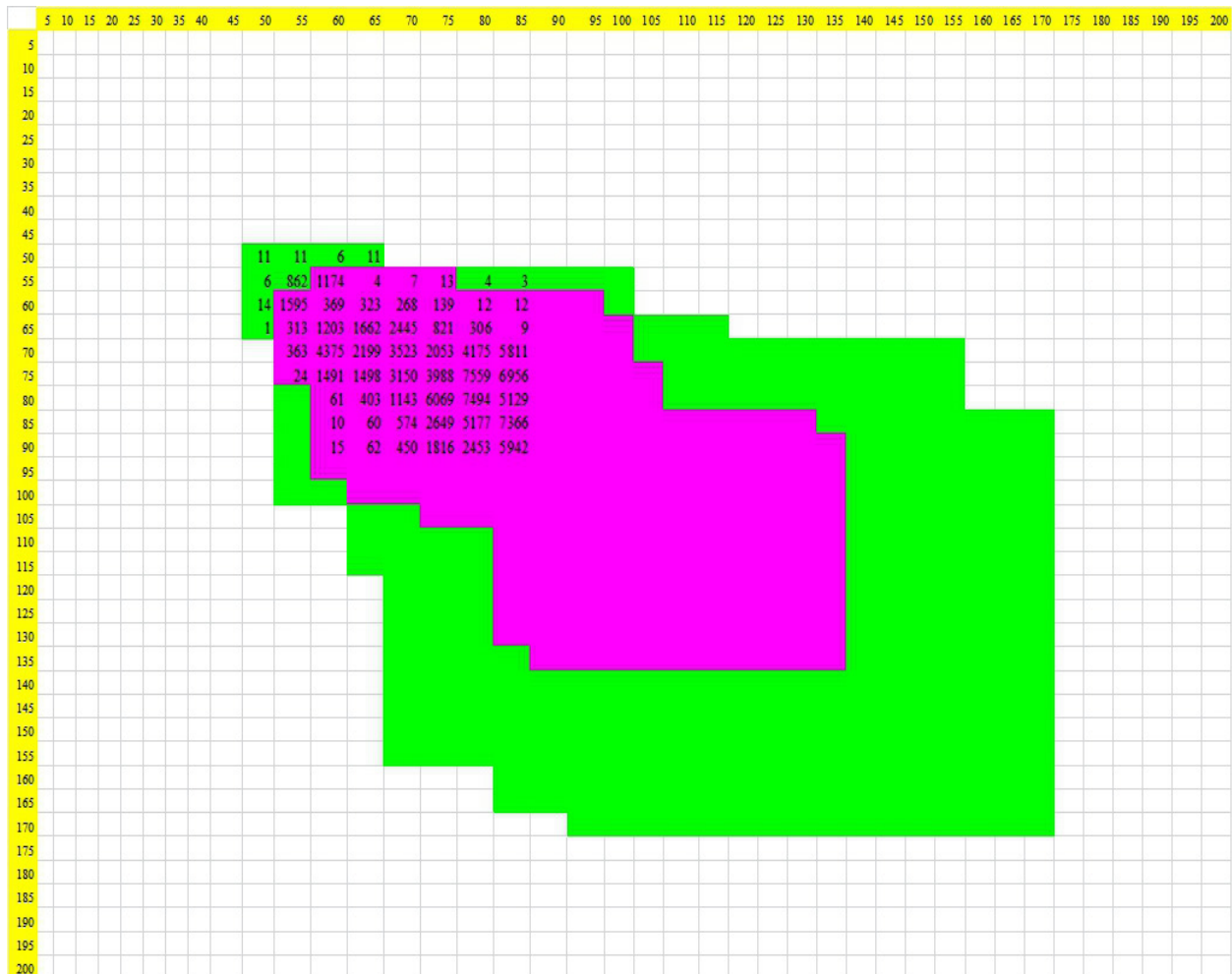


Figura 4. Simulación de enfermedad aguda (EA) de la simulación 2, tabla 1.

advertir al médico sobre alteraciones leves de potencial gravedad, que lleven a enfermedad crónica, así como a procesos de agudización. Los resultados del presente estudio permiten además evidenciar la imposibilidad de establecer una trayectoria única de evolución; por esta razón, las simulaciones constituyen un ejemplo de lo que Prigogine [19] ha denominado “ventanas temporales”, entendidos como fenómenos evaluados de forma discreta en el tiempo y en los que no es posible establecer la relación causa -consecuencia en el tiempo. Así, cada una de las simulaciones logradas constituiría una ventana temporal de cada dinámica.

Desde el contexto epidemiológico y estadístico se han hecho estudios con medias como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, para buscar indicios de cambios en la complejidad de la dinámica cardíaca del paciente, de carácter preventivo. A pesar de que se puede asociar dichas variaciones con alteraciones patológicas o intervenciones médicas, no ha sido posible implementar modelos para realizar predicciones de manera individual, así como tampoco para la temprana detección de alteraciones súbitas y/o agudas potencialmente mortales. Del mismo modo, se han desarrollado múltiples trabajos desde perspectivas no lineales con el fin de establecer medidas

diagnósticas y pronósticas útiles, desarrollando para ello diferentes tipos de índices [20]. Norris et al. [21] por ejemplo, aplicaron la llamada Entropía Multiescalar para caracterizar el ritmo cardíaco, con el fin de poder predecir muertes tres horas antes de ocurrir en pacientes con trauma. En el mismo contexto se han encontrado maneras más confiables de predecir muertes por mediante dimensiones fractales en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio (IAM), teniendo valores de fracción de eyección inferior al 35% (22,23); sin embargo, estas medidas aún no son totalmente aplicables a nivel clínico (3,13).

El fenómeno sujeto de estudio en el presente trabajo es abordado y comprendido desde una perspectiva acausal que ha sido apoyada en las líneas de pensamiento de la física moderna, incluyendo los sistemas dinámicos, la mecánica cuántica [24] y la mecánica estadística [25]. Esto pone de manifiesto que no hay necesidad de acudir a metodologías estadísticas o epidemiológicas que contemplan numerosos factores de riesgo y variables personales, como aspectos decisorios en el desarrollo de los distintos estados patológicos, desde las cuales no ha sido posible establecer predicciones satisfactorias. En contraposición, El fundamento físico y matemático que sustenta la metodología permite determinar la auto-organización matemática del atractor, mostrando el estado general del sistema dinámico cardíaco para cada caso particular sin requerir para su validación de metodologías estadísticas, lo que la hace aplicable en la clínica para cada caso particular, con capacidad diagnóstica y preventiva.

Esta perspectiva acausal ha sido el punto de partida para el desarrollo de nuevas metodologías tanto diagnósticas como predictivas en distintos ámbitos de la medicina. Esto es evidenciado en el desarrollo de una ley exponencial de la dinámica cardiovascular [26], así mismo con el establecimiento de diagnósticos en células del cérvix a través de geometrías

tanto euclidiana como fractal [27,28]. Ha sido posible realizar mediciones de la morfofisiología tanto arterial [29] como eritrocitaria [30]. También se han realizado predicciones en el área de la infectología [31], biología molecular e inmunología [32]. En el ámbito de la salud pública se realizó una predicción de brotes de malaria a nivel de 820 municipios colombianos, con 99,86% de efectividad en rangos de 3 semanas [33]. Así mismo se han realizado predicciones de mortalidad en UCI mediante las teorías de sistemas dinámicos y conjuntos [34], y predicciones de sepsis a partir del análisis de la dinámica cardiovascular neonatal [35]. También se realizó evaluación de la dinámica cardíaca en adultos a través de la ley de Zipf-Mandelbrot [36]. Estas metodologías caracterizan y predicen dinámicas cardíacas, proponiendo herramientas para un diagnóstico clínico más acertado y objetivo.

Agradecimientos

Se ofrecen agradecimientos a la Universidad Militar Nueva Granada, por su apoyo a nuestras investigaciones. Especialmente agradecemos al Fondo de Investigaciones de la Universidad, a Vicerrectoría de Investigaciones y la Facultad de Ingeniería. Un agradecimiento especial a la Dra. Rosa Yanneth Méndez, Vicerrectora Académica, y a las Ing. Marcela Iregui, Vicerrectora de Investigaciones, Elsa Adriana Cárdenas, directora del Centro De Investigaciones de la Facultad De Ingeniería, y Carol E. Arévalo Daza, decana de la Facultad De Ingeniería.

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

También queremos agradecer a la Fundación Clínica Abood Shaio, en especial al Dr. Fernán Mendoza, cardiólogo de la institución, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Dedicación

A nuestros hijos.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiación: Producto derivado del proyecto INV-ING 2096, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2016.

Literatura citada

1. World Health Organization. **Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control**. Geneva: WHO; 2014.
2. Pineda M, Matiz H, Rozo R. **Enfermedad coronaria**. Bogotá: Editorial Kimpres Ltda.; 2002.
3. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. **Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability**. *Phil Trans R Soc A* 2009; 367(1887):277-296.
4. Peitgen H, Jürgens H, Saupe D. **Strange attractors, the locus of chaos**. En: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. New York: Springer-Verlag; 1992. P. 655-768.
5. Devaney R. **A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments**. Massachusetts: Addison-Wesley; 1992.
6. Calabrese JL. **Ampliando las fronteras del reduccionismo. Deducción y sistemas no lineales**. *Psicoanálisis APdeBA* 1999; 21(3):431-453.
7. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. **Probabilidad**. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. Pp. 6-1, 6-16.
8. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. **Leyes de la termodinámica**. En: *Física*. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México. 1998; p. 44-1, 44-19.
9. Frodden E, Royo J. **Entropía e información, Seminario Final del curso de Termodinámica**. Santiago de Chile: Depto. de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile; 2004.
10. Wu GQ, Arzeno NM, Shen LL, Tang DK, Zheng DA, Zhao NQ, et al. **Chaotic Signatures of Heart Rate Variability and Its Power Spectrum in Health, Aging and Heart Failure**. *PLoS ONE* 2009; 4(2):e4323.
11. Braun C, Kowallik P, Freking A, Hader D, Kniffki K, Meesmann M. **Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons**. *Am J Physiol* 1998; 275:H1577-H1584.
12. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. **Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging**. *PNAS* 2002; 99:2466-2472.
13. Juha S, Perkiömä Ki, Timo H. MäKikallio, Huikuri H. **Fractal and complexity measures of heart rate variability**. *Clin Exp Hypertens* 2005; 2 y 3: 149-58.
14. Rodríguez J. **Entropía Proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica**. *Rev Colomb Cardiol* 2010; 17:115-129.
15. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Mora J, Bernal P, et al. **Predicciones de la entropía proporcional en la dinámica cardíaca**. *Rev Med* 2015; 23(2):60-70.
16. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. **Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems**. *J Med Med Sci* 2013; 4(8):370-381.
17. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Aguirre G, Méndez L. **Proportional entropy applied to the clinical diagnostic of cardiac dynamic: blind study with 600 holter**. En: *The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery*. Tel-Aviv, Israel. 2014.
18. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, et al. **Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca Predicciones de aplicación clínica. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina**. Tomo I. Buenos Aires: Comunidad del Pensamiento complejo. 2015; P. 247-264.
19. Fernández A. **Introducción**. En: *orden y Caos*. Barcelona: Scientific American. Prensa Científica S.A. 4-8. 1990.
20. Perkiömäki Js, MäKikallio Th, Huikuri Hv. **Fractal and complexity measures of heart rate variability**. *Clin Exp Hypertens* 2005; 2-3:149-158.

21. Norris PR, Anderson SM, Jenkins JM, Williams AE, Morris Jr JA. **Heart rate multiscale entropy at three hours predicts hospital mortality in 3,154 trauma patients.** *Shock* 2008; 30:17–22.
22. Huikuri HV, Mäkikallio T, Peng C, Goldberger A, 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. Mäkikallio Th, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng Ck, Goldberger Al, et al. **Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 1999; 83:836–839.
24. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. **Comportamiento cuántico.** Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1964.
25. Richard C. Tolman. **Principles of statistical mechanics.** New York: Dover Publications Inc; 1979, Pp. 134-136.
26. Rodríguez J. **Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application.** *J. Med Med Sci* 2011; 2(8):1050-1059.
27. 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.
28. 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.** *J Cancer Res Ther* 2015; 11(Issue 1):98-104.
29. 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 Med Phys* 2010; 10:1-6.
30. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. **Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte.** *J Med Med Sci* 2012; 3(11):715-720.
31. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. **Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count.** *BMC Medical Physics* 2013; 13:3.
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 AAEC* 2013; 44(1):7-14.
33. Rodríguez J. **Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia.** *Rev Panam. Salud Pública* 2010; 27(3):211-218.
34. 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):209-220.
35. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, Morales L, Lima L, Méndez L. **Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application.** *J Med Med Sc* 2014; 5(5):102-108.
36. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weiz G, Soracipa Y, et al. **Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf – Mandelbrot law.** *Journal of Modern Physics* 2015, 6:1881-1888.

