

EVALUACIÓN DE ARRITMIAS CON BASE EN EL MÉTODO DE AYUDA DIAGNÓSTICA DE LA DINÁMICA CARDIACA BASADO EN LA TEORÍA DE LA PROBABILIDAD

JAVIER RODRÍGUEZ VELÁSQUEZ, MD*¹, SIGNED PRIETO*², JAIRO BAUTISTA, FIS*³, CATALINA CORREA, PSIC*⁴, FREDY LÓPEZ GARCÍA, ING*⁵, LAURA VALERO*⁶, ALEJANDRO VELASCO*⁷, LAURA MÉNDEZ PINO*⁸, HEBERT BERNAL *⁹, NATALIA HOYOS*¹⁰.

Recibido para publicación: 24-10-2014 - Versión corregida: 29-03-2015 - Aprobado para publicación: 11-05-2015

Resumen

Objetivo: confirmar la capacidad diagnóstica de una metodología basada en la teoría de probabilidad en casos de arritmia. **Materiales y métodos:** se realiza un estudio ciego, en el que se analizaron 10 Holter normales y 90 con diferentes tipos de arritmia, de pacientes mayores de 21 años. Se enmascara el diagnóstico convencional y se calcula la probabilidad de rangos de frecuencias cardíacas máximas, mínimas e intermedias cada hora, y de número de latidos por hora, para determinar el diagnóstico matemático de acuerdo con los tres parámetros establecidos previamente. Finalmente, se desenmascara el diagnóstico convencional,

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 15 N° 1, Enero-Junio 2015, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Rodríguez Velásquez J.; Prieto S.; Bautista J.; Correa CL.ó; pez García F.; Valero L.; Verlasco A.; Méndez Pino L.; Bernal H.; Hoyos N

*1 Director del Grupo Insight y de la Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: grupoinsight2025@yahoo.es

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

*3 Físico Investigador Grupo Insight. Docente Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Militar Nueva Granada.

*4 Investigadora Grupo Insight. Profesora de la Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

*5 Ing. Investigador Grupo Insight. Universidad Militar Nueva Granada – Centro de Investigaciones Clínica del Country

*6 Estudiante Línea de Profundización en Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

*7 Estudiante Línea de Profundización en Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

*8 Estudiante Línea de Profundización en Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

*9 Estudiante Línea de Profundización en Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

*10 Estudiante Línea de Profundización en Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country.

que fue tomado como Estándar de Oro, y se realiza un análisis de la concordancia diagnóstica para diferenciar normalidad y arritmia aguda. **Resultados:** los Holter normales, presentan valores matemáticos característicos de normalidad o en evolución a enfermedad, mientras que todos los casos patológicos son diagnosticados por la metodología como en evolución a enfermedad o enfermos. Se obtiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 70%, un VPP de 93,33% y un VPN de 100%, y el coeficiente Kappa presenta un valor de 0,82. **Conclusiones:** la aplicación de la metodología en el estudio de alteraciones arrítmicas, evidencia un orden matemático mediante el cual se logra diferenciar normalidad de enfermedad y detectar estados de evolución a la enfermedad aun en estados clínicos con diagnóstico normal, de posible utilidad preventiva a nivel clínico.

Palabras clave: diagnóstico, arritmias cardíacas, electrocardiografía ambulatoria, teoría de la probabilidad.

Rodríguez-Velásquez J, Prieto S, Bautista J, Correa C, López-García F, Valero L, et al. Evaluación de arritmias con base en el método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardíaca basado en la teoría de la probabilidad. Arch Med (Manizales) 2015; 15(1):33-45.

Arrhythmias assessment based on a support diagnostic method of cardiac dynamics based on the theory of probability

Summary

Objective: to confirm the diagnostic capacity of a methodology based on the theory of probability in cases of arrhythmia. **Materials and methods:** a blind study was performed in which 10 normal Holter and 90 with different types of arrhythmias, from patients older than 21 years, were studied. Conventional diagnosis was masked and the probability ranges of maximum, minimum and intermediate heart rates, and the number of beats per hour were calculated to determine the mathematical diagnosis according to the three parameters previously stated. Finally, the conventional diagnosis, which was taken as a Gold Standard, was unmasked, and an analysis of diagnostic concordance was performed, differentiating normal and acute arrhythmia. **Results:** normal Holter, showed typical normal or evolving to disease mathematical values, while all the pathological cases were diagnosed by the methodology as evolving to disease or ill. A sensitivity of 100%, a specificity of 70%, a PPV of 93.33% and a NPV of 100% was obtained, and Kappa coefficient showed a value of 0.82. **Conclusions:** the application of the methodology in the study of arrhythmic alterations evidence a mathematical order in which it is possible to differentiate normal from disease and detect possible states of progression to disease even in clinical states with normal diagnostic, with possible clinically preventive usefulness.

Keywords: diagnosis, arrhythmias, cardiac, electrocardiography, ambulatory, probability theory.

Introducción

La probabilidad es una medida matemática adimensional que cuantifica la posible ocurrencia futura de un evento^{1,2}, mediante esta teoría se ha logrado cuantificar fenómenos como la dinámica cardíaca, caracterizando de manera objetiva y reproducible este fenómeno impredecible y complejo. De forma axiomática la probabilidad es definida como una función establecida sobre el conjunto de todos los posibles resultados de un experimento, llamado espacio muestral S , la cual cumple tres condiciones: la probabilidad de cualquier evento es positiva, la probabilidad del espacio muestral, $P(S)$, es igual a uno, y la probabilidad de la unión de eventos independientes entre sí, es la suma de sus probabilidades². En la presente investigación no se trabaja en el ámbito de la probabilidad en un contexto estadístico, sino en la probabilidad tal como se establece en la matemática y en la física.

Las estadísticas mundiales evidencian que las Enfermedades Cardio Vasculares (ECV) son la principal causa de muerte; se estimó que en 2001 hubo 16 millones de defunciones por ECV, en especial a causa de enfermedad coronaria (CHD), cardiomiopatía y Accidentes Vasculares Cerebrales (AVC), de las cuales 13 millones se dieron en países de bajos y medianos ingresos.³ Entre los métodos de exploración básica cardiovascular se encuentra el Holter, sistema ambulatorio de monitoreo de 24 horas, mediante el cual se pueden determinar alteraciones del ritmo cardíaco, siendo de gran utilidad para el seguimiento y control de la cardiopatía isquémica, el diagnóstico de arritmias o trastornos de conducción. También es útil para la documentación de la eficacia terapéutica de agentes anti-arrítmicos y anti-isquémicos⁴.

Las arritmias son definidas como alteraciones del ritmo cardíaco, cuya etiología y tipología varía, así como su respuesta a los fármacos⁵. La complejidad del fenómeno ha re-

querido para su diagnóstico el análisis de varios factores, tales como su historia y antecedentes, examen físico y estudio electrocardiográfico, mediante múltiples parámetros y factores asociados que dificultan un diagnóstico objetivo y unívoco⁶. En cardiología, actualmente muchas de las investigaciones se centran en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a partir de los cambios RR (intervalo entre picos R en el complejo QRS) en el tiempo⁷⁻⁹, dado que diversos estudios han encontrado que la variabilidad RR puede ser un predictor de muerte súbita arrítmica^{7,8}, eventos cardíacos no arrítmicos como infarto agudo de miocardio y muerte por falla cardíaca⁹, además de eventos arrítmicos no fatales después de un infarto agudo de miocardio¹⁰, así como en pacientes chagásticos crónicos¹¹. Sin embargo, el poder predictivo de estas variables no es ideal, en vista de que aunque hallar un valor normal hace poco probable la ocurrencia de un evento, un valor anormal no significa necesariamente que el paciente presentará una complicación cardiovascular. Hasta el momento tampoco se ha demostrado que exista una intervención terapéutica que mejore el pronóstico en los pacientes con disminución de la variabilidad RR^{9,10}.

En este contexto, Rodríguez¹² *et al* desarrollaron una nueva metodología, basada en las leyes de probabilidad que al ser aplicada a rangos de aparición de la frecuencia cardíaca y del número de latidos, puede ser empleada como herramienta de ayuda diagnóstica de aplicación clínica. Los resultados evidencian que con base en la teoría de la probabilidad es posible evaluar la auto-organización matemática del sistema dinámico cardíaco, logrando un diagnóstico objetivo y reproducible y específico para cualquier paciente mayor de 20 años, sin tener en cuenta consideraciones como edad, patologías o antecedentes de intervención quirúrgica o farmacológica¹². Su aplicabilidad clínica fue confirmada en un estudio de concordancia diagnóstica con 115 Holter normales y con diferentes patologías, reafirmando que mientras que las medidas de variabilidad no

permiten establecer diferencias para cada caso particular, esta diferenciación sí es posible con las medidas realizadas¹³.

El propósito de este trabajo es realizar un estudio para confirmar la aplicabilidad clínica de la metodología previamente desarrollada basada en la teoría de la probabilidad, para la detección de arritmias cardíacas, mediante un análisis de concordancia diagnóstica respecto al diagnóstico convencional del Holter, tomado como Estándar de Oro, confirmando así su capacidad diagnóstica para esta patología específica.

Materiales y métodos

Definiciones

Rango de frecuencia cardíaca: intervalo 5 latidos/minuto dentro del cual se incluye el valor de la frecuencia cardíaca estudiado.

Rango del número de latidos: intervalo de 250 latidos que incluye cada número total de latidos de cada hora evaluado en cada caso.

Probabilidad del rango: representa el cociente de la frecuencia de un rango medido (N_R) entre el total de repeticiones de los rangos medidos (N)¹²:

$$P(A) = \frac{\text{Repeticiones del rango } r}{\text{Total de repeticiones de los rangos medidos}} = \frac{N_R}{N}$$

Ecuación 1

Población

Para este estudio se toman 100 Holter de individuos mayores a 21 años, provenientes de una base de datos del grupo Insight; 10 de estos Holter corresponden a pacientes con estudios dentro de los límites normales, de los cuales 3 presentan antecedentes o sintomatologías previas de arritmia, mientras que los 7 restantes no presentan ninguna patología o sintomatología previa; y 90 presentan diferentes tipos de arritmia cardíaca. Los diagnósticos de

los casos evaluados fueron realizados por un cardiólogo especializado con base en los parámetros convencionales de evaluación clínica.

Procedimiento

Se desarrolla un estudio ciego, para lo cual inicialmente se enmascaran las conclusiones de los Holter evaluados. Con base en la información contenida en el Holter durante 21 horas, se evalúan los valores máximos, mínimos e intermedios de las frecuencias cardíacas cada hora, así como el número de latidos cada hora. Para ello las frecuencias cardíacas son agrupadas en rangos de 5 cinco latidos por minuto, y se calcula la probabilidad para cada rango respecto a la totalidad de frecuencias obtenidas en cada Holter. Adicionalmente se cuantifica el número de rangos en cada paciente, así como la diferencia entre los rangos de los dos valores que presentan las frecuencias con mayor probabilidad y la suma de las probabilidades de estos valores. Para evaluar la probabilidad del número total de latidos por hora se establecen rangos de 250 latidos, lo que permite determinar la máxima probabilidad encontrada en cada Holter, así como el mínimo y máximo número de latidos.

Con el fin de obtener el diagnóstico matemático de cada dinámica, estos valores son estudiados aplicando 3 parámetros diagnósticos previamente creados¹², que son descritos a continuación:

1. Un número de rangos de la frecuencia cardíaca superior a 17 es característica de normalidad; en contraposición, la enfermedad se caracteriza por valores inferiores a 14. En los casos que se encuentran en el rango intermedio es necesario aplicar el parámetro 2.
2. Está compuesto por dos subparámetros que deben aplicarse simultáneamente:
 - a) si los rangos de los dos valores de frecuencia que presentaron mayores valores de probabilidad presentan una diferencia mayor o igual a 15 se diagnostica enfermedad.

b) Del mismo modo si se presenta un valor igual o menor a 0,217 o mayor o igual a 0,304 en la máxima probabilidad del número de latidos se determina un estado de enfermedad.

Con base en estas observaciones se establece que hay enfermedad en los casos en los que se presenta el parámetro a, o bien los parámetros a y b, simultáneamente, mientras que si solamente se presenta el parámetro b, se diagnostica evolución a la enfermedad. Adicionalmente si se presenta el parámetro b junto con un número de latidos menor a 3000 o mayor a 6250, se establece un diagnóstico de enfermedad.

3. La presencia de un valor mayor a 0,319 en la suma de las dos probabilidades más frecuentes es característica de enfermedad, siempre y cuando se presente una de estas condiciones:

- los subparámetros a y b del parámetro 2 también presentaron valores asociados a enfermedad.
- el parámetro b es característico de enfermedad.
- se presenta un número mayor a 6250 latidos o menor a 3000 en una hora, junto con el parámetro b asociado a enfermedad¹².

Análisis estadístico

Se analizan los casos diagnosticados como normales y con arritmia aguda desde los parámetros convencionales, enmascarando su diagnóstico, que fue tomado como Estándar de Oro. Dicho diagnóstico se compara con el establecido con base en la metodología matemática, y se calcula la especificidad, la sensibilidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) con base en el número de verdaderos y falsos positivos, así como el número de verdaderos y falsos negativos. Los casos diagnosticados matemáticamente en evolución a la enfermedad fueron tomados como enfermos para efectos del análisis estadístico.

Adicionalmente se evalúa la concordancia entre el diagnóstico matemático y el diagnóstico clínico convencional mediante el coeficiente Kappa de acuerdo con la fórmula descrita a continuación:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca} \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

Co: número de concordancias observadas, ie., número de pacientes con el mismo diagnóstico de acuerdo con la metodología propuesta y con el Gold Standard.

To: totalidad de observaciones, es decir, todos los casos normales y con arritmias agudas.

Ca: Concordancias atribuibles al azar, calculadas de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Ca = [(f_1 C_1) / To] + [(f_2 C_2) / To]$$

Ecuación 3

Donde f_1 es el número de pacientes que presentan valores matemáticos que se encuentran dentro de los límites de normalidad, C_1 es el número de pacientes con un diagnóstico clínico dentro de la normalidad, f_2 es el número de pacientes que presentan valores matemáticos asociados a arritmias agudas, C_2 es el número de pacientes cuyo diagnóstico clínico corresponde a arritmias agudas y To es el número total de casos normales y con arritmias agudas.

Aspectos éticos

El presente estudio se declara como una investigación con riesgo mínimo, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, 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. Adicionalmente se ha protegido en todo momento el anonimato e integridad de los participantes y se cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Resultados

De los 90 Holter que se asocian a arritmia, se encuentran 42 Holter con arritmias agudas de acuerdo con los parámetros convencionales. La tabla 1 muestra los diagnósticos de 12 de los Holter evaluados, 6 normales, de los cuales 3 presentan antecedentes o sintomatologías previas asociadas a arritmia pero con diagnóstico de normalidad y 6 con Holter diagnosticados con arritmias.

Las distribuciones de probabilidad presentan rangos de las frecuencias cardiacas que varían entre 45 y 185 lat/min, para un total de 21 rangos. Las probabilidades de estos rangos se encuentran entre 0 y 0,518 (Ver tabla 2).

Se halla un mínimo de 7 rangos de frecuencias y un máximo de 21 por cada Holter. Los Holter normales presentan entre 14 y 21 rangos, mientras que los enfermos presentan entre 7 y 17 rangos, de los cuales aquellos que presentan arritmias agudas presentan entre 7 y 12 rangos (Ver tabla 2).

Las diferencias halladas entre los rangos de las frecuencias más probables se encuentran entre 5 y 30, de los cuales los Holter normales presentan valores entre 5 y 15 mientras que los enfermos presentan diferencias entre 5 y 30, y los que se diagnostican con enfermedad aguda se encuentran entre 5 y 20 (Ver tablas 2 y 4).

Tabla 1. Edad, indicaciones y diagnóstico convencional de 12 de los Holter evaluados, los Holter 1-3 presentan un diagnóstico clínico de normalidad, los Holter 4-6 tienen diagnóstico normal e indicaciones de sintomatologías o diagnóstico previo de arritmia y los Holter 7-12 fueron diagnosticados con diferentes tipos de arritmia.

No.	Edad	Indicaciones	Resultados
1	25	Estudio de control	Estudio dentro de los límites de normalidad
2	22	Estudio de control	Estudio dentro de los límites de normalidad
3	46	Estudio de control	Estudio dentro de los límites de normalidad
4	58	Estudio de Síncope, Palpitaciones	Estudio dentro de los límites de normalidad
5	64	Paciente con arritmia previa, estudio de control.	Estudio dentro de los límites de normalidad
6	32	Disnea, Cefalea, vértigo	Estudio dentro de los límites de normalidad
7	44	Fibrilación auricular	Extrasistolia ventricular y supraventricular monomórfica frecuente sin fenómenos repetitivos
8	70	Paciente con arritmia previa, estudio de control.	Flutter auricular típico con respuesta ventricular rápida y conducción fibrilatoria
9	79	Fibrilación auricular, flutter	Extrasístoles auriculares muy frecuentes; taquicardia auricular
10	67	Estudio de Síncope	Extrasistolia ventricular ocasional de al menos dos morfologías sin fenómenos repetitivos
11	52	Sospecha de disfunción nodal	Fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta. Trastorno de conducción intraventricular. Extrasistolia ventricular muy frecuente de al menos dos morfologías con bigeminismo, dupletas y un episodio de taquicardia ventricular no sostenida
12	82	Arritmia no especificada	Extrasistolia auricular conducida infrecuente. Extrasistolia ventricular monomórfica frecuente sin fenómenos repetitivos

Tabla 2. Distribución de probabilidades de frecuencia de los Holter descritos en la tabla 1. La fila máximo contiene los valores máximos en las distribuciones de probabilidad de frecuencias de cada Holter.

Frec./No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
45	0,046	0	0	0,188	0	0,102	0	0	0	0,188	0,030	0
50	0,092	0	0,015	0,125	0,015	0,051	0	0,015	0,015	0,125	0,106	0,061
55	0,154	0	0,076	0,063	0,167	0,136	0,167	0,121	0	0,063	0,152	0,091
60	0,031	0	0,045	0,083	0,167	0,136	0,227	0,182	0,106	0,083	0,091	0,121
65	0,092	0,045	0,076	0,063	0,167	0,034	0,197	0,212	0,182	0,063	0,076	0,061
70	0,077	0,061	0,106	0,021	0,121	0,034	0,106	0,091	0,258	0,021	0,136	0,091
75	0,092	0,121	0,061	0	0,045	0,102	0,076	0,030	0,167	0	0,045	0,121
80	0,031	0,045	0,076	0	0,045	0,085	0,106	0,015	0,076	0	0,015	0,091
85	0,046	0,106	0,045	0,042	0,030	0,068	0,015	0,061	0,015	0,042	0,045	0,030
90	0,015	0,030	0,045	0,063	0,030	0	0,076	0,121	0,061	0,063	0,106	0
95	0,092	0,061	0,061	0,042	0,045	0,017	0,015	0,076	0,030	0,042	0,091	0,045
100	0,031	0,045	0,030	0,083	0,015	0,068	0	0,015	0,030	0,083	0,061	0,061
105	0,062	0,030	0,045	0,042	0	0,102	0	0,030	0,015	0,042	0,015	0,091
110	0,031	0,030	0,030	0,063	0	0,051	0	0,015	0	0,063	0	0,045
115	0,015	0,030	0,076	0,083	0,015	0,017	0	0	0,015	0,083	0	0,030
120	0,015	0,061	0,045	0	0,076	0	0	0	0	0	0	0,030
125	0	0,030	0,061	0,042	0,030	0	0,015	0,015	0,015	0,042	0	0,015
130	0,015	0,015	0,045	0	0,015	0	0	0	0	0	0	0,015
135	0	0,061	0,030	0	0,015	0	0	0	0	0	0	0
140	0,015	0,030	0,030	0	0	0	0	0	0,015	0	0	0
145	0,015	0,045	0	0	0	0	0	0	0	0	0,030	0
150	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
155	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160	0,015	0,045	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
165	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
170	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
175	0	0,015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
185	0,015	0,015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
190	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	0,154	0,121	0,106	0,188	0,167	0,136	0,227	0,212	0,258	0,188	0,152	0,121

Los valores de latidos por hora presentan valores contenidos en 21 rangos, que varían entre 2250 y 7250 lat/hora, presentando una probabilidad entre 0 y 0,687. La probabilidad máxima de número de latidos para cada Holter se encuentra entre 0,134 y 0,687. (Ver tabla 3).

15 Holter presentan un número de latidos inferior a 3000 y mientras que 11 presentan un valor superior a 6250; 5 con número de latidos inferior a 3000 corresponden a Holter normales, mientras que los restantes se encuentran en el grupo de Holters enfermos. 2 Holter presentan

un número de latidos mayor a 6250, ambos patológicos con arritmia aguda.

La suma de las probabilidades de las dos frecuencias más probables presenta valores entre

0,181 y 0,534, donde la normalidad oscila entre 0,199 y 0,365 mientras que la enfermedad se encuentra entre 0,181 y 0,534.

Tabla 3. Distribución de probabilidades del número total de latidos por hora de los Holter descritos en la tabla 1. La fila máximo contiene los valores máximos en las distribuciones de probabilidad de número de latidos de cada Holter.

Lat/ No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2500	0	0,1	0	0,136	0	0	0	0	0	0	0	0,045
2750	0	0	0	0,273	0	0	0	0	0	0	0	0
3000	0,045	0	0	0,091	0	0	0	0	0	0	0	0
3250	0,136	0	0	0,091	0	0	0	0	0	0	0	0
3500	0	0,05	0	0,136	0,045	0,381	0,091	0	0	0	0,136	0
3750	0,045	0	0	0,136	0,273	0,143	0,455	0,227	0	0	0,182	0
4000	0,136	0	0	0,136	0,409	0	0,227	0,500	0,091	0,045	0,273	0
4250	0,227	0,05	0,143	0	0,182	0,095	0,182	0,136	0,636	0	0,182	0,318
4500	0,227	0,15	0,095	0	0,091	0,286	0	0,045	0,182	0	0,136	0,273
4750	0,045	0,1	0,143	0	0	0,095	0,045	0,091	0,091	0,091	0,045	0,136
5000	0,091	0,2	0,048	0	0	0	0	0	0	0,045	0	0,227
5250	0,045	0,1	0,143	0	0	0	0	0	0	0,045	0,045	0
5500	0	0,1	0,143	0	0	0	0	0	0	0,091	0	0
5750	0	0,1	0,095	0	0	0	0	0	0	0,273	0	0
6000	0	0,05	0,048	0	0	0	0	0	0	0,318	0	0
6250	0	0	0,143	0	0	0	0	0	0	0,045	0	0
6500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,045	0	0
6750	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7750	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8750	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	0,227	0,200	0,143	0,273	0,409	0,381	0,455	0,500	0,636	0,318	0,273	0,318

Tabla 4. Análisis de los parámetros matemáticos y determinación del diagnóstico de los Holter descritos en la tabla 1. Dx. Conv: diagnóstico de normalidad o enfermedad de acuerdo con los parámetros convencionales. Dx Mat: diagnóstico matemático. N: Normalidad. A+N: Normalidad con antecedentes o sintomatologías previas de arritmia. E: Enfermedad. e: evolución entre normalidad y enfermedad. No. rangos: número de rangos de frecuencias cardiacas medidas. Dif: diferencia entre los rangos de las frecuencias cardiacas que presentaron los dos máximos valores de probabilidad. Máx prob No. Lat: máximo valor encontrado en las probabilidades del número total de latidos por hora. No. de latidos: frecuencia en que se presenta el número de latidos especificado. Sum 2: Suma de los dos valores de probabilidad de frecuencias más altos.

No.	Edad	Dx Conv.	Dx Mat	No. Rangos	Dif	Máx prob No. Lat		No. de Latidos		Sum 2
						≤0,217	≥0,304	<3000	>6250	
1	25	N	N	21	5					0,246
2	22	N	N	21	10	X		X		0,227
3	46	N	N	19	1	X				0,182
4	58	A+N	N	14	5			X		0,313
5	64	A+N	E	16	5		X			0,288
6	32	A+N	E	14	5		X			0,271
7	44	A	E	10	5		X			0,424
8	70	A	E	14	5		X			0,394
9	79	A	E	14	5		X			0,439
10	67	A	E	14	5		X		X	0,313
11	52	A	E	14	15					0,288
12	82	A	E	16	15		X	X		0,242

Los resultados indican que los 7 Holter diagnosticados clínicamente como normales y sin antecedentes patológicos presentan un diagnóstico matemático de normalidad; uno de los Holter normales con antecedentes o sintomatologías previas de arritmia presenta un valor matemático normal, mientras que los otros dos presentan valores correspondientes a evolución a la enfermedad, evidenciando posibles alteraciones arrítmicas leves no observadas de acuerdo con los parámetros convencionales.

De los 90 Holter diagnosticados con arritmias desde los parámetros clínicos convencionales, se observa que 42 de ellos presentan arritmias agudas o inestables, los cuales fueron diagnosticados como enfermos en todos los casos desde la metodología matemática. 43 de los 48 Holter restantes presentan un diagnóstico matemático de enfermedad, mientras que los 5 restantes presentan un diagnóstico de evolución a la enfermedad, que señala

matemáticamente una alteración arrítmica de carácter leve.

Resultados estadísticos

Con base en los 10 Holter normales y los 42 diagnosticados con enfermedad aguda, se realizó el análisis de concordancia diagnóstica respecto al Estándar de Oro, encontrando una sensibilidad del 100%, una especificidad del 70%, un VPP de 93,33% y un VPN de 100%, mientras que la concordancia entre ambos diagnósticos, evaluada mediante el coeficiente Kappa presentó un valor de 0,82.

Al observar los casos que no resultaban coincidentes entre la metodología matemática y el Gold Standard, se observa que, como lo indican las medidas de sensibilidad, todos los casos patológicos resultan correctamente diagnosticados, así como 8 de los 10 Holter normales. Los dos Holter restantes presentan un diagnóstico matemático de evolución a la enfermedad, que para efectos del análisis

estadístico implican enfermedad, con lo cual el valor de especificidad y el VPP disminuyen, sin embargo, se observa que los dos casos presentan antecedentes o sintomatologías de arritmia, lo que puede indicar que la metodología permite detectar alteraciones leves no diagnosticadas como anormales desde los parámetros convencionales, pero que pueden ser indicadoras de tendencias a la anormalidad. Así, el Holter 5 corresponde a un paciente con diagnóstico previo de arritmia, mientras que el Holter 6 presenta indicaciones de disnea, cefalea y vértigo; ambos estudios son diagnosticados matemáticamente en evolución a enfermedad y son diagnosticados clínicamente como normales (Ver Holter 5 y 6 de las tablas 1, 2, 3 y 4).

Discusión

Este es el primer trabajo en el que con base en un estudio de concordancia diagnóstica se confirma la aplicabilidad a nivel clínico del método desarrollado a partir de la teoría de la probabilidad para evaluación matemática de Holter con arritmias, confirmando su utilidad como herramienta diagnóstica para esta patología. Los resultados evidencian que la metodología detecta objetivamente arritmias agudas independientemente de su etiología para cualquier caso particular con edad mayor a 20 años al margen de consideraciones tales como patologías previas e intervenciones médicas. Adicionalmente se evidencia que los parámetros matemáticos pueden ser indicadores tempranos de alteraciones leves que indican la evolución hacia estados patológicos, y que actualmente son subdiagnosticados, sirviendo como posible herramienta de ayuda diagnóstica de carácter preventivo para el seguimiento clínico de pacientes con sintomatologías sugestivas de arritmia, pero que aún no desarrollan un estado patológico.

Mediante el análisis estadístico realizado es posible determinar que la metodología permite detectar arritmias agudas con una sensibilidad

del 100%, y una especificidad del 70%, obteniendo un VPN de 100% y un VPP de 93,33%. Las discrepancias entre el Estándar Oro y el diagnóstico matemático en los valores de VPP y especificidad indican que la metodología es sensible a cambios leves de la dinámica cardiaca indicadores de evolución a enfermedad, no detectables mediante las metodologías convencionales. Recientemente un estudio en 16 pacientes con arritmia, 3 con indicaciones de sintomatologías previas pero diagnosticados dentro de normalidad, y uno normal, había encontrado que esta metodología es útil para detectar esta patología específica, y sugirió además una posible utilidad para la detección de alteraciones leves o en evolución a la enfermedad¹⁴. En este trabajo se confirman los resultados de dicha investigación en una población mayor.

Al tratarse de un método basado en parámetros matemáticos, proporciona una evaluación objetiva del estado cardiaco, más sencilla que los parámetros evaluados desde el método convencional, y por lo tanto más fácilmente aplicable a nivel clínico, en especial si se automatiza mediante un software para su aplicación clínica. También puede ser utilizado para desarrollar marcapasos cuyas programaciones mantengan un espectro de valores de frecuencia cardiaca y número de latidos acorde a los establecidos mediante la metodología matemática, así como para evaluar el nivel de eficacia de intervenciones de tipo farmacológico o quirúrgico¹²⁻¹⁴. De hecho, esta metodología ha sido aplicada para cuantificar dinámicas reguladas por marcapasos, evidenciando que estos dispositivos, al estar programados desde la concepción homeostática tradicional de la dinámica cardiaca, que asocia la normalidad a comportamientos regulares la dinámica cardiaca, hacen que estos pacientes presenten características matemáticas asociadas a enfermedad¹⁵.

Cuando se hace un diagnóstico de arritmia es importante identificar cuáles de ellas son

benignas y cuales pueden presentar riesgo de muerte súbita¹⁶, con el fin de facilitar la toma de decisiones terapéuticas preventivas tempranas, no sólo en pacientes con diagnóstico de arritmia, sino también en pacientes con alteraciones cardiacas arrítmicas aisladas asociadas a cambios específicos, tales como las arritmias intraoperatorias, las cuales constituyen una de las complicaciones más habituales en la práctica anestésica, presentando una incidencia aproximada del 70% en la cirugía no cardíaca^{17,18}. Aunque el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca ha demostrado su capacidad para detectar cambios ante alteraciones cardiacas específicas⁷⁻¹¹, sus resultados están basados en análisis de carácter estadístico, a partir de los cuales se evalúan porcentajes que dan cuenta del comportamiento global de una población, sin poder determinar de manera reproducible el comportamiento de cada caso particular; además las técnicas estadísticas, como la realización de promedios y otras, implican pérdida de información importante que puede ser significativa clínicamente.

En contraposición el presente estudio, que se realiza desde el ámbito de la matemática y la física teórica, permite hacer inferencias de carácter inductivo, independientemente de hechos causales. Los resultados de este trabajo evidencian que es posible desarrollar nuevas medidas que mejoren los parámetros actuales, con base en medidas cuantitativas que den cuenta de la autoorganización total del sistema, permitiendo el establecimiento de un diagnóstico de carácter individual, constituyéndose en una herramienta de ayuda diagnóstica de carácter objetivo y reproducible. El estudio estadístico realizado en el presente trabajo permite confirmar los hallazgos logrados con la perspectiva físico-matemática, desde la forma de razonamiento de la comunidad médica actual.

Se han desarrollado múltiples investigaciones desde diferentes ámbitos de la física y la matemática con el fin de establecer medidas

diagnósticas de la dinámica cardíaca. Entre ellas se cuentan trabajos desde los sistemas dinámicos, la geometría fractal, la probabilidad y la entropía. Por ejemplo, Goldberger¹⁹ *et al* desarrollaron una nueva concepción del significado de normalidad y enfermedad desde los sistemas dinámicos, demostrando que, contrariamente a lo establecido desde la concepción homeostática clásica, la regularidad de la dinámica cardíaca se asocia a enfermedad, del mismo modo que una alta irregularidad, mientras que la normalidad se encuentra en un estado intermedio entre ambos extremos. Desde esta perspectiva a partir de sistemas dinámicos y medidas fractales Huikuri²⁰ *et al* desarrollaron índices predictores de mortalidad en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio y Fracción de Eyección <35%, que superaron las medidas clínicas convencionales. También se han aplicado medidas como dimensiones Hausdorff²¹, exponentes de Lyapunov²¹ o dimensión de correlación D_2 ^{21,22}. A partir de la mecánica estadística se han desarrollado múltiples medidas de entropía de la dinámica cardíaca, tales como entropía multiescala²³, entropía aproximada²⁴, *compression entropy*²⁵ o *Sample entropy*²⁶, a partir de los que se han encontrado diferencias significativas entre diferentes eventos clínicos específicos. Sin embargo, todos los trabajos mencionados presentan diversas limitaciones que dificultan su aplicación en la práctica clínica.

En contraposición, se han desarrollado metodologías que buscan el establecimiento de la autoorganización físico-matemática de la dinámica cardíaca, de aplicación no sólo diagnóstica sino predictiva. Tal es el caso de una ley desarrollada para los sistemas dinámicos cardiacos, que permite diferenciar objetivamente normalidad, enfermedad aguda y la evolución entre ambos estados, así como determinar la totalidad de posibles dinámicas que pueden encontrarse en la práctica clínica, y cuya aplicabilidad clínica ha sido confirmada en estudios posteriores^{27,28}. También se desarrolló una metodología basada en sistemas

dinámicos, probabilidad y entropía, a partir de la cual es posible diferenciar normalidad, enfermedad crónica y enfermedad aguda, a partir de medidas cuantitativas que dan cuenta del nivel de gravedad de la dinámica. Aplicaciones clínicas de esta metodología han confirmado estadísticamente su capacidad diagnóstica²⁹, así como su utilidad para el seguimiento de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, al contar con cuantificaciones del estado cardiaco en el tiempo, que permiten predecir estados de agudización aún antes de que sean observables desde la evaluación clínica convencional. También fue posible establecer predicciones de sepsis neonatal o dinámicas similares a sepsis, de aplicabilidad clínica³⁰. El presente trabajo sigue esta línea de investigación, al buscar una autoorganización matemática subyacente a la dinámica cardiaca, en este caso a partir de medidas probabilistas.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente al Dr. Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones, a la Doctora Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, al Dr. Juan José Filgueira, Deca-

no de la Facultad de Ciencias Básicas, al Dr. Howard Junca, Director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Básicas, y al Ingeniero Mario Alejandro Castro, Jefe de la División de Investigación Científica, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Agradecemos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial al Dr. Alfonso Correa, director del Centro de Investigaciones, al Dr. Jorge Ospina, Director Médico de la Clínica del Country, al Dr. Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, a Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, Silvia Ortiz, enfermera Jefe y Sandra Rodríguez, enfermera del Centro de Investigaciones, por su apoyo al trabajo del Grupo Insight.

Dedicación

A nuestros hijos.

Conflictos de interés: Ninguno

Fuentes de financiación: Producto derivado del proyecto CIAS-1338 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014.

Literatura citada

1. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. **Física**. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1998.
2. Mood A, Graybill F, Boes D. **Introduction to the theory of statistics**. 3a Ed. Singapore: Mc. Graw-Hill.; 1974.
3. Celermajer DS1, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. **Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection**. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(14):1207-16.
4. Jiménez D, Guardarrama R, González R. **Diseño de un registrador para pruebas Holter**. *IFMBE Proceeding 2007*; 18:472-474.
5. Viera B, Falcón A, Navarro V, Valladares F, Penichet R, Castellón C. **Arritmias cardiacas**. *Medisur* 2006; 11(6):31-39.
6. Pineda M, Matiz H, Rozo R. **Enfermedad coronaria**. Bogotá: Editorial Kimpres Ltda.; 2002.
7. Barron H, Viskin S. **Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction**. *Lancet* 1998; 351:461-462.
8. Bayés A. **Muerte súbita**. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(11):1039-1052.
9. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. **Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK – heart)**. *Circulation* 1998; 98:1510–6.
10. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sluman J. **Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction**. *Med J Aus* 1978; 2:52-53.

11. Jugo D, Medina R, Rojas R, Schlegel T, Arenare B. **Aplicación de nuevos métodos de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes chagásticos crónicos.** *UCT* 2008; 12(48):129-136.
12. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. **Evaluación matemática de la dinámica cardiaca con la teoría de la probabilidad.** *Rev Mex Cardiol* 2009; 20(4):183-189.
13. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Bernal P, Forero G, Salazar G, et al. **Confirmación del método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardiaca de aplicación clínica desarrollado con base en la teoría de la probabilidad.** *Rev Fac Med* 2011; 19(2):167-177.
14. Rodríguez J, Álvarez L, Tapia D, López F, Cardona M, Mora J, et al. **Evaluación de la dinámica cardiaca de pacientes con arritmia con base en la teoría de la probabilidad.** *Medicina (Bogotá)* 2012; 34(1):7-16.
15. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Vitery S, Álvarez L, Aristizabal N, Reynolds J. **Diagnóstico cardiaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos.** *Acta Med Colomb* 2012; 37(4):183-191.
16. Nacur M, Brandao B. **Arritmias cardiacas y anestesia.** *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61(6):440-448.
17. Pantoja H, Fernández H, Guevara W. **Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los índices cardiacos de Goldman, Detsky y Lee.** *Rev Colomb Anesthesiol* 2014; 42(3):184-191.
18. Rivera J, Salazar J. **Arritmias intraoperatorias: nodo sinusal enfermo manifestado durante anestesia general.** *Rev Colomb Anesthesiol* 2011; 39: 259-265.
19. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. **Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(suppl1):2466-2472.
20. Huikuri HV, Makikallio T, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M. **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.
21. Eckmann JP, Ruelle D. **Ergodic theory of chaos and strange attractors.** *Rew Mod Physics* 1985; 7:617-656.
22. Grassberger P, Procaccia I. **Measuring the strangeness of strange attractors.** *Physica* 1983; 9D: 189-208.
23. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. **Multiscale entropy analysis of biological signals.** *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005; 71(2 Pt 1):021906.
24. Pincus, S. M. **Approximate entropy as a measure of system complexity.** *Pro Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2297-2301.
25. Baumert M, Baier V, Haeisen J, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, et al. **Forecasting of life threatening arrhythmias using the compression entropy of heart rate.** *Methods Inf Med* 2004; 43: 202-206.
26. Richman JS, Moorman JR. **Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H2039-H2049.
27. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez, D, Prieto S, Cardona DM, et al. **Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application.** *J Med Med Sci* 2013; 4(2):79-84.
28. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, et al. **The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias.** *J Med Med Sci* 2013; 4(7):291-300.
29. 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.
30. 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):102-108.

