

Aplicación del método de entropía proporcional para evaluar registros electrocardiográficos

Use of the Proportional Entropy Method to Assess Electrocardiographic Records

JAVIER RODRÍGUEZ¹, SIGNED PRIETO², LEONARDO RAMÍREZ³

RESUMEN

Introducción: Una nueva metodología diagnóstica desarrollada en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos ha permitido la evaluación de registros electrocardiográficos, logrando diagnósticos objetivos y reproducibles.

Objetivo: Confirmar la aplicabilidad clínica de la metodología fundamentada en la probabilidad y las proporciones de la entropía del atractor mediante un estudio ciego respecto del patrón oro.

Material y métodos: Se analizaron 650 registros electrocardiográficos, 150 normales y 500 con diferentes patologías, mediante un estudio ciego. Se generaron atractores numéricos a partir de los valores de la frecuencia cardíaca en 18 horas; luego se calcularon la probabilidad, la entropía y las proporciones de la entropía de cada atractor. Se estableció el diagnóstico físico-matemático y se evaluó la aplicabilidad y reproducibilidad clínica de la metodología matemática respecto del diagnóstico clínico convencional, calculando la sensibilidad, la especificidad y el coeficiente kappa.

Resultados: Se confirmó la aplicabilidad clínica del método propuesto al hallar valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente kappa de 1 respecto del diagnóstico clínico convencional.

Conclusión: La aplicación de la metodología permitió diferenciar cuantitativamente estados de normalidad y anormalidad de las dinámicas cardíacas, evidenciando una autoorganización del atractor dinámico geométrico, que constituye un método de ayuda diagnóstica aplicable a la clínica.

Palabras clave: Diagnóstico - Dinámicas no lineales - Entropía - Probabilidad

ABSTRACT

Background: A new diagnostic methodology developed in the context of dynamical system theory has enabled the assessment of electrocardiographic registries, achieving objective and reproducible diagnoses.

Objective: The purpose of this study was to confirm the clinical applicability of this methodology based on the entropy probability and proportions of the attractor, using a blinded study compared with the gold standard.

Methods: A total of 650 electrocardiographic registries were analyzed: 150 normal and 500 with different diseases. Numerical attractors were generated from 18-hour registries of heart rate values and the probability, entropy and entropy proportions of each attractor were calculated. The physical-mathematical diagnosis was established and the clinical applicability and reproducibility of the mathematical methodology was compared with the conventional clinical diagnosis, calculating sensitivity, specificity and kappa coefficient.

Results: One hundred percent sensitivity and specificity and a kappa coefficient of 1 with regard to the conventional clinical diagnosis confirmed the clinical applicability of the postulated method.

Conclusion: Use of this methodology allowed a quantitative differentiation between normal and abnormal cardiac dynamic states. This evidences self-organization of the geometric dynamic attractor, constituting a method of diagnostic aid applicable to clinical practice.

Key words: Diagnosis - Nonlinear Dynamics - Entropy - Probability

Abreviaturas

| | | | |
|----|---------------------|-----|--|
| FC | Frecuencia cardíaca | VFC | Variabilidad de la frecuencia cardíaca |
|----|---------------------|-----|--|

REV ARGENT CARDIOL 2017;85:103-110. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v85.i2.10220>

Recibido: 12/02/2017 - Aceptado: 26/04/2017

Dirección para separatas: Dr. Javier Rodríguez Velásquez - Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102 - Barrio Kennedy - Bogotá D.C., Colombia - Tel. 4527541 - e-mail: grupoinight2025@yahoo.es

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 Clínica del Country. Bogotá, Colombia

² Investigadora del Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia

³ Director del Grupo TIGUM. Profesor asociado de la Universidad Militar Nueva Granada. MSc y PhD en Ingeniería Biomédica. Director de la Oficina de Innovación y Desarrollo.

FUENTE DE FINANCIACIÓN: Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) busca establecer patrones que determinen las distintas enfermedades cardiovasculares a partir de las señales eléctricas del corazón. (1) El análisis espectral de la VFC proporciona características analíticas de su variación cíclica; sin embargo, no puede mostrar las propiedades dinámicas de las fluctuaciones. (2) En la actualidad, las investigaciones en el estudio de la VFC se enfocan en técnicas de dominio de tiempo (3, 4) y frecuencia estándar de la VFC. (1)

La teoría de los sistemas dinámicos estudia el estado del sistema y el comportamiento de este, analizando sus variables a medida que el sistema va evolucionando en el tiempo; tiene como sustrato planteamientos teóricos físico-matemáticos desde una perspectiva acausal. (5, 6) De manera gráfica en el espacio de fase, el comportamiento del sistema se analiza mediante sus variables dinámicas, generando los diferentes tipos de atractores. (7) Por otro lado, existen fenómenos físicos o matemáticos que presentan un número finito de eventos posibles; la ocurrencia de estos eventos se evalúa con la teoría de la probabilidad. (8) El concepto de entropía se fundamentó a partir de la teoría cinética de los gases y la mecánica estadística, estudiando sistemas fuera del equilibrio. (9-11) Los sistemas dinámicos, la probabilidad y la entropía son algunas de las teorías matemáticas aplicadas en la evaluación de la dinámica cardíaca. (1, 12)

En cardiología se han empleado diferentes tipos de entropía, los cuales se definen a partir del análisis de tres, cuatro y seis parámetros electrocardiográficos, variando en los casos de prueba. (1) Algunos trabajos han hallado que la longitud de datos afecta la sensibilidad de las entropías. (3, 13, 14) En efecto, los datos de la VFC se han probado con el aumento y el tamaño del conjunto de los datos. (1) Sin embargo, la elección de parámetros asociados con entropías que permitan establecer diferencias significativas entre ritmos cardíacos patológicos y normales todavía es tema de estudio.

También ha surgido otro tipo de análisis no lineal, como el análisis mediante gráficos de Poincaré, (15-19) un método geométrico capaz de evaluar la variabilidad del ritmo cardíaco a partir de una representación de una serie temporal en el plano cartesiano, en el cual los valores de cada par de elementos sucesivos permiten definir un punto en el gráfico. El denominado mapa de Poincaré, (15, 16) también llamado de Lorenz, permite hacer una reconstrucción de atractores de los sistemas con base en series experimentales de VFC, empleado para predecir enfermedad y disfunción cardíaca.

En los últimos años se han desarrollado nuevas metodologías con las cuales es posible hacer diagnósticos más precisos, mediante rangos matemáticos que diferencian entre normalidad y enfermedad. (20-23) Son metodologías que evalúan los valores de la frecuencia cardíaca (FC), independientemente de los parámetros clínicos establecidos para la VFC. Por ejemplo, se desa-

rolló una metodología fundamentada en la probabilidad y las proporciones de la entropía del atractor, (22) la cual permite evaluar los registros electrocardiográficos. En estudios posteriores, (21, 22) la reproducibilidad y aplicabilidad clínica de esta metodología se ha confirmado, hallándose valores de sensibilidad y especificidad del 100%, y un coeficiente kappa de 1, respecto del diagnóstico clínico convencional.

El presente trabajo tiene como propósito confirmar la aplicabilidad clínica de la metodología fundamentada en la entropía proporcional, mediante un estudio ciego de concordancia diagnóstica frente al patrón oro, a partir de registros electrocardiográficos normales y patológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 650 Holters, que fueron evaluados por un cardiólogo experto. Estos registros se dividieron en 150 normales y 500 con diferentes patologías. Los registros pertenecían a personas mayores de 21 años y formaban parte de la base de datos de investigaciones previas del Grupo Insight. Para aplicar el método de entropía proporcional se enmascararon las conclusiones clínicas de cada uno de los registros, tomando de ellos los valores de la FC mínimos y máximos, y el número total de latidos cada hora, durante como mínimo 18 horas continuas. Posteriormente, estos valores se llevaron a un mapa de retardo para generar un atractor numérico, en donde se graficó la frecuencia de pares ordenados de la FC en rangos de cinco latidos por minuto. A continuación se evaluaron las regiones mediante la probabilidad de ocupación respecto de la totalidad (véase Definiciones); la probabilidad calculada para cada uno de los rangos de a cinco latidos por minuto en el espacio de fases considera cada pareja de FC como un evento con la ecuación 1. Seguidamente se calculó la entropía de cada atractor con la ecuación 2.

Definiciones

Se definió mapa de retardo al espacio geométrico que genera un tipo de atractor que representa de manera gráfica el comportamiento de un sistema, mediante la ubicación de pares ordenados de valores de una variable dinámica consecutiva en el tiempo en un espacio de dos o más dimensiones. Por su parte, el par de FC (X, Y) representa cualquier combinación consecutiva de dos FC, las cuales se hallan en el mapa de retardo, ubicadas en rangos de a cinco latidos por minuto, de acuerdo con sus coordenadas. La probabilidad del par de FC consecutivas es la razón entre la cantidad de pares ordenados de FC que ocupen dicho rango y la suma total de pares ordenados de FC durante todo el trazado.

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

La entropía del atractor cardíaco se definió mediante la siguiente ecuación:

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

donde:

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

Las proporciones de la entropía del atractor cardíaco se obtuvieron a partir del despeje algebraico de la constante k para dejarla en términos de:

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

cuyas sumas corresponden a:

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

Al simplificarla, la ecuación 3(a) queda de la siguiente forma:

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

donde:

T es la totalidad en relación con proporciones entre las partes (U, D, C, M), así como sus partes en relación con otras partes de la totalidad.

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

Se establecieron tres regiones del atractor cardíaco; la primera de ellas contiene todos los rangos de la FC comunes, que fueron almacenadas en los equipos Holter diagnosticadas como normales. La segunda región corresponde a la totalidad de los rangos de la FC ocupados por los registros Holter normales, excluyendo los valores de la primera región. La tercera región es la región restante de la totalidad del mapa de retardo, es decir, los rangos de la FC que no fueron ocupados por los registros electrocardiográficos Holter normales. (20)

Después de calculada la entropía con la ecuación 2 se procedió a calcular las proporciones S/k de cada atractor numérico con la ecuación 3. Posteriormente se calcularon las proporciones entre las unidades respecto de la totalidad, decenas respecto de la totalidad, etc., para cada región determinada con la ecuación 4. Realizados todos estos pasos, se aplicaron los parámetros diagnósticos de la metodología desarrollada previamente, (20) evaluando si por lo menos dos de las proporciones en cualquiera de las tres regiones están fuera de los límites de normalidad, lo cual es el parámetro que diferencia anormalidad de normalidad.

Los trazados patológicos se cuantificaron tomando los valores extremos de la normalidad previamente definidos, (20) que establecen a los valores de las proporciones que se encuentran por encima de estos límites se les resta el límite superior de normalidad, mientras que los valores inferiores al valor mínimo de normalidad fueron restados de dicho valor límite. Una vez obtenido el valor de estas diferencias, se sumaron según los órdenes de magnitud de unidades, decenas, centenas y miles, con lo que finalmente se cuantificó qué tan lejos o cerca se encuentran de la normalidad. Así, valores más altos correspondieron a patologías más agudas y valores menores a patologías menos graves.

Análisis estadístico

El diagnóstico clínico convencional se tomó como patrón oro para efectos del análisis estadístico, que empleó una clasificación binaria, tomando para ello casos normales y patológicos, de acuerdo con el diagnóstico del cardiólogo, para su ulterior comparación con el diagnóstico matemático. Los verdaderos positivos correspondieron a los casos diagnosticados como patológicos por ambas metodologías, falsos positivos a los casos que fueron evaluados matemáticamente como enfermos y por parte del experto clínico como normales. Los falsos

negativos fueron los casos diagnosticados matemáticamente como normales y catalogados por los expertos como patológicos, y finalmente, los verdaderos negativos fueron los casos diagnosticados como dentro de límites normales por ambas metodologías. También se determinó el coeficiente kappa, que evalúa la concordancia entre el diagnóstico físico-matemático y el diagnóstico convencional.

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

donde:

Co es el número de concordancias observadas, que corresponden al número de pacientes con el mismo diagnóstico desde la metodología matemática y desde el patrón oro.

To representa la totalidad de casos.

Ca corresponde al número de concordancias atribuibles al azar, que se calculan a través de la siguiente ecuación:

$$Ca = [(f_1 \times C_1)/T_0] + [(f_2 \times C_2)/T_0]$$

donde:

f_1 es el número de casos con valores matemáticos de normalidad.

C_1 es el número de casos diagnosticados como normales por el experto clínico; f_2 representa el número de casos evaluados matemáticamente como enfermedad.

C_2 es el número de casos diagnosticados desde el ámbito clínico convencional con alguna patología.

To representa el número total de casos.

Consideraciones éticas

El estudio representa una investigación con riesgo mínimo, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, como resultado de cálculos físicos y matemáticos realizados sobre reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos que se han prescrito previamente según protocolos establecidos convencionalmente. También, el estudio cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Los cocientes S/k obtenidos se encontraron en un rango de -5,108 a -4,709 para los registros normales, mientras que variaron entre -5.069 y -3.295 para casos de enfermedad (Tabla 1). Por otro lado, las entropías dieron valores entre $6,50 \times 10^{-23}$ y $7,05 \times 10^{-23}$ en los casos normales y de $4,55 \times 10^{-23}$ a $7,00 \times 10^{-23}$ en las dinámicas que presentan enfermedad.

Las proporciones de la entropía para el grupo de pacientes con diagnóstico matemático de normalidad

Tabla 1. Tipos de arritmias analizadas y porcentajes (respecto de la totalidad de los registros evaluados) de las dinámicas analizadas clasificadas dentro de cada tipo de arritmia

| Tipo de arritmia | % |
|------------------------------------|-------|
| Taquiarritmia supraventricular | 29,69 |
| Bradiarritmia | 20,31 |
| Taquiarritmia ventricular | 14,92 |
| Otros (IAM, cardiopatía isquémica) | 12,00 |

IAM: Infarto agudo de miocardio.

variaron entre 0 y 3.488, y para el grupo de pacientes con diagnóstico matemático de enfermedad dichos valores ocuparon un intervalo desde 0 a 26.141. Se halló que al menos dos de las proporciones evaluadas para los atractores anormales, en cualquiera de las tres áreas, no están contenidas en los límites de normalidad, corroborando el parámetro diagnóstico previamente encontrado. Para las patologías se encontraron sumas de las restas de valores por fuera de los límites de normalidad dentro de un intervalo de 0,002 a 22.951. Con las proporciones de la entropía, es posible diferenciar normalidad de enfermedad y, asimismo, evolución hacia estados de mayor gravedad; lo anterior queda corroborado en la Figura 1, donde se observa que en el primer parámetro de evaluación, que son las sumas de las proporciones de miles fuera de los límites de normalidad, estas tienen valores superiores en las dinámicas agudas y van disminuyendo hasta volverse nulas para las dinámicas normales.

En las Figuras 2, 3 y 4 se pueden apreciar atractores de los registros electrocardiográficos de tres pacientes. Observando las Figuras 2 y 3 se pone en evidencia que el atractor numérico de la dinámica aguda (Figura 3) disminuye su ocupación espacial respecto de la dinámica normal (Figura 2); asimismo, se observa que para otras dinámicas patológicas (Figura 4) se presenta la ocupación espacial de la región 3, diferenciándolas también de la dinámica normal, ya que para estas dinámicas no se encuentran valores en esta región.

Para evaluar la concordancia diagnóstica entre ambas metodologías se desenmascararon los resultados de las conclusiones clínicas, hallando así que los valores de la especificidad y la sensibilidad de las dinámicas cardíacas fueron del 100% al comparar el diagnóstico matemático con el patrón oro. De igual modo, el valor correspondiente a la concordancia entre el diagnóstico físico-matemático y el diagnóstico convencional, determinado mediante el coeficiente kappa, fue igual

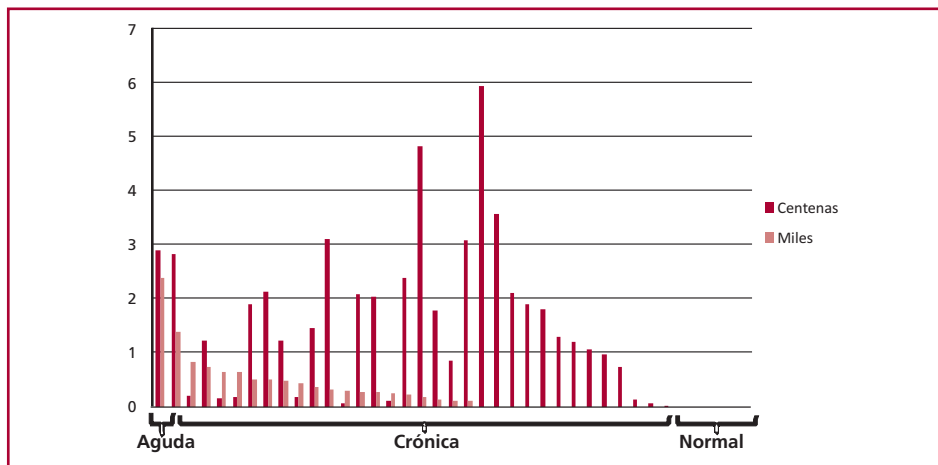


Fig. 1. Gráfica de la distribución de valores para miles y centenas de las sumas de las proporciones fuera de los límites de normalidad para algunos de los Holters estudiados. Nótese que los valores de miles para las dinámicas con patologías agudas son mucho mayores que para cualquier otra dinámica, mientras que para las dinámicas normales estos valores son nulos.

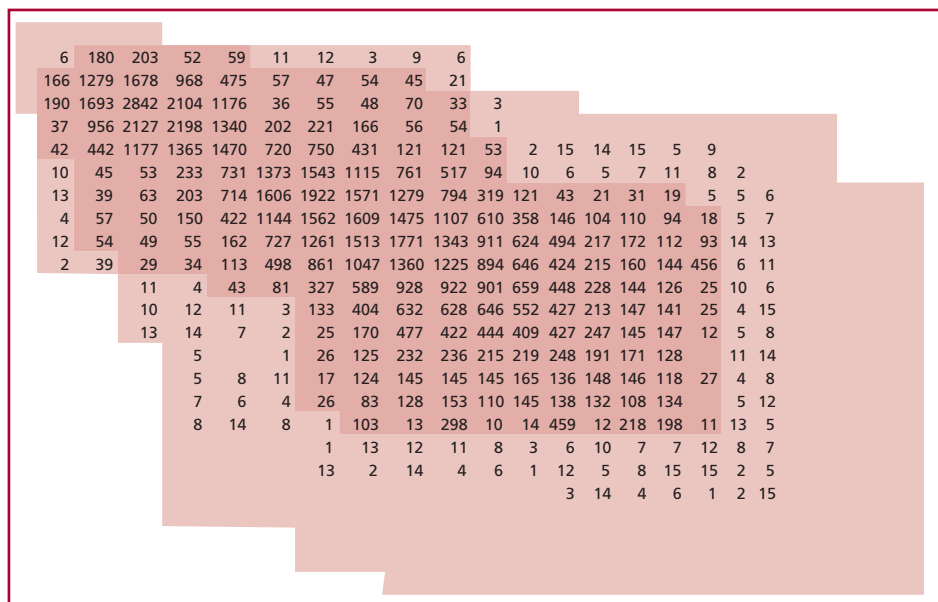


Fig. 2. Atractor numérico de un paciente con electrocardiograma normal.

Fig. 3. Atractor numérico de un paciente con infarto agudo de miocardio, ectopia ventricular frecuente con bigeminismo. Disminución grave de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Trastorno fijo de la repolarización.

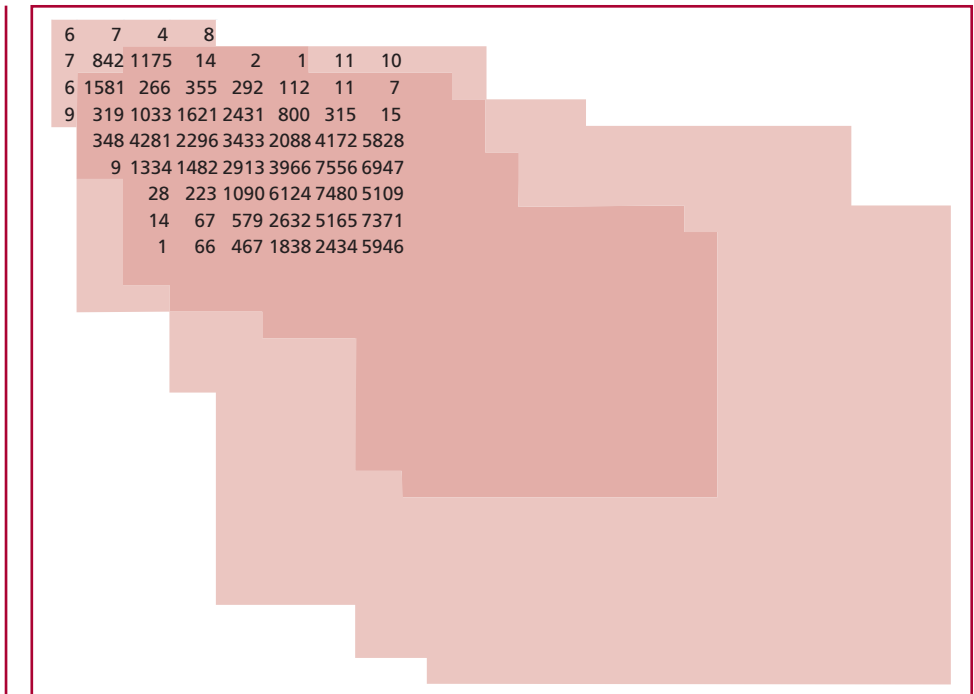
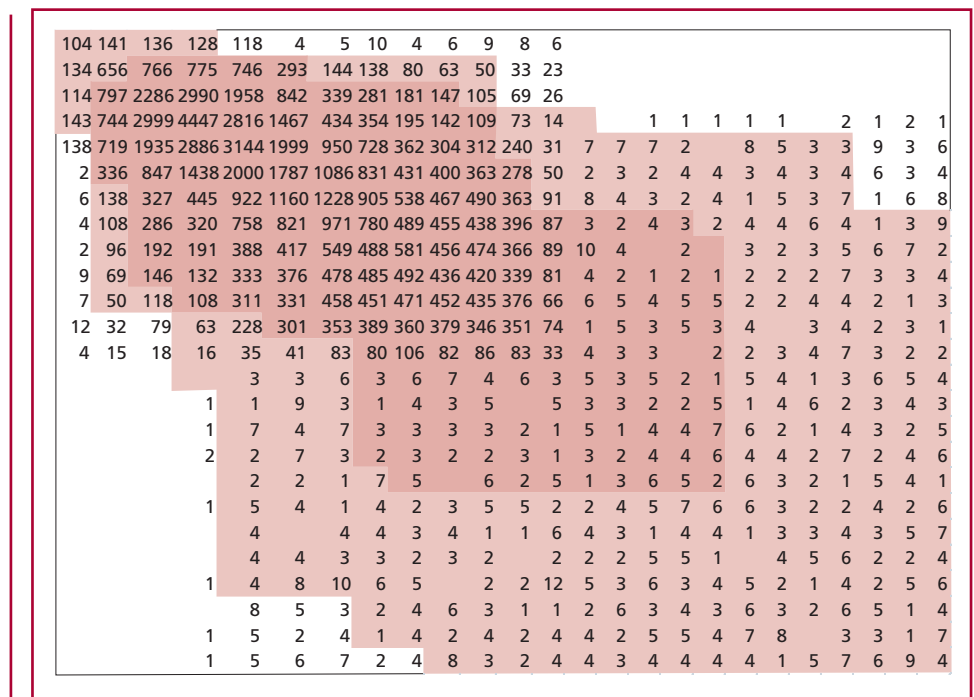


Fig. 4. Atractor numérico de un paciente con taquicardia sinusal y palpitaciones.



a 1. De esta manera, se confirman la aplicabilidad y la reproducibilidad clínica de la metodología.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se aplica a 650 registros el método de entropía proporcional para establecer diferenciaciones entre registros electrocardiográficos normales y patológicos. La metodología se puede aplicar a cualquier caso particular sin importar los factores

de riesgo, sexo o edad, siempre y cuando se trate de pacientes mayores de 21 años, pues el método es independiente de análisis causales, siguiendo la forma de razonamiento contemplada en el marco de física moderna. Adicionalmente, los resultados estadísticos corroboraron las predicciones matemáticas, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad del 100%, así como un coeficiente kappa de 1.

Es frecuente hallar en la literatura médica investigaciones que categorizan la influencia de factores

de riesgo tales como el sexo, la edad o la variación día-noche en los parámetros de la VFC no lineales, (24-30) observándose, por ejemplo, que el ciclo circadiano cambia durante las fases de transición después de levantarse e ir a dormir, aumentando durante la noche, y encontrándose, en cambio, que las fluctuaciones de la FC no lineales disminuyen con la edad. Otros estudios han analizado desde teorías matemáticas la VFC, con sistemas no lineales, desarrollando nuevas metodologías o índices de evaluación de la dinámica cardíaca. (24-31) Sin embargo, se trata de estudios que aún no evidencian su aplicabilidad clínica. (32, 33)

En contraposición, la presente metodología ha mostrado su capacidad diagnóstica y predictiva en estudios con diferentes poblaciones, logrando los mayores valores de sensibilidad y especificidad, (20-22) resultados que son corroborados en el presente estudio. Esto es posible gracias a la perspectiva acausal que fundamenta el método, y que permite hallar cuantificaciones del estado cardíaco independientemente de su etiología, lo cual facilita su seguimiento en el tiempo al contar con valores cuantitativos que dan cuenta de procesos de agudización.

Bajo el mismo razonamiento acausal se han desarrollado otros métodos; por ejemplo, se desarrolló una evaluación de la dinámica cardíaca a través de la cuantificación de los espacios ocupados por los atractores, los cuales son medidos mediante el método de *box-counting*, evaluando la dinámica cardíaca durante 16 horas en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos. También se ha logrado predecir en 15 horas casos de mortalidad, analizando también otras variables hemodinámicas de interés en la Unidad de Cuidados Intensivos. (34)

Es necesario resaltar que la interpretación correcta del comportamiento cardíaco debe fundamentarse en la evaluación de la dinámica desde su naturaleza irregular, que al ser analizada, por ejemplo, en el marco de la teoría de sistemas dinámicos, deja de lado las posturas que buscan la regularidad con base en la definición de homeostasis. Las primeras investigaciones hechas por Goldberger y colaboradores, (35) en el contexto de los sistemas dinámicos no lineales, revelan que la dinámica cardíaca se puede comprender a partir de tres comportamientos, los excesivamente aleatorios y aquellos que son regulares, ambos asociados con casos patológicos, y un tercer comportamiento intermedio entre estos dos extremos, que se asocia con salud. En ese mismo contexto se han encontrado predictores más confiables de muerte por medio de dimensiones fractales en pacientes con infarto agudo de miocardio, con fracción de eyección inferior al 35%. (36) No obstante, la aplicabilidad clínica de estas dos últimas investigaciones aún no alcanza niveles plenamente satisfactorios, por lo que requiere estudios adicionales para confirmar y en muchos casos ajustar dicha aplicabilidad.

En otros campos se han desarrollado nuevas metodologías, las cuales también están fundamentadas

en esta nueva perspectiva acausal. Se han hecho predicciones en mortalidad a nivel de Unidad de Cuidados Intensivos a través de los principios de sistemas dinámicos y teoría de conjuntos (35) y se ha logrado establecer diferencias matemáticas entre dinámicas cardíacas neonatales normales y anormales. (37) Por otro lado, se ha analizado la dinámica cardíaca neonatal en el contexto de predicciones en sepsis y se han aplicado leyes como la de Zipf-Mandelbrot para evaluar la dinámica cardíaca en adultos. Recientemente se desarrolló una ley matemática de los sistemas dinámicos cardíacos. Se ha logrado también hacer distinciones entre morfometrías normales y anormales para estructuras arteriales (38) y, asimismo, sobre células del cérvix desde la geometría. (39) Del mismo modo, se han logrado predicciones en infectología, específicamente en los linfocitos CD4 en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, (40) y en salud pública para la predicción de brotes de malaria.

Limitaciones

La imposibilidad de tener los datos de Holters realizados durante días consecutivos en la población estudiada dificulta una observación mucho mejor de la capacidad de la metodología para evaluar la evolución de la dinámica cardíaca.

Se requieren más estudios para lograr diferenciar todos los tipos de arritmias cardíacas a partir de la metodología utilizada en el presente estudio.

CONCLUSIÓN

La autoorganización del atractor dinámico geométrico que subyace a la metodología permitió diferenciar cuantitativamente estados de normalidad y anormalidad de las dinámicas cardíacas, por lo que constituye un método de ayuda diagnóstica aplicable a la clínica.

Agradecimientos

Producto derivado del proyecto INV-ING 2096, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2016. Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, especialmente al Fondo de Investigaciones de la Universidad, a la Vicerrectoría de Investigaciones, la Facultad de Ingeniería, 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 y a la Fundación Clínica Abood Shaio, en especial al Dr. Fernán Mendoza, cardiólogo de la institución, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayer CC, Bachler M, Hörtenhuber M, Stocker C, Holzinger A, Wassertheurer S. Selection of entropy-measure parameters for knowledge discovery in heart rate variability data. *BMC Bioinformatics* 2014;15:S2. <http://doi.org/b7sg>
2. Vandeput S, Verheyden B, Aubert AE, Van Huffel S. Numerical Noise Titration analysis of heart rate variability in a Healthy Population. Disponible en: <ftp://ftp.esat.kuleuven.be/pub/sista/svandepu/reports/SISTA-08-34.pdf>
3. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim C, Suri J. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006;44:1031-51. <http://doi.org/d3z2qx>
4. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81. <http://doi.org/b7sh>
5. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison-Wesley; 1992.
6. 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. <http://doi.org/b7sj>
7. Calabrese JL. Ampliando las fronteras del reduccionismo. Deducción y sistemas no lineales. *Psicoanálisis APdeBA* 1999; 21:431-53.
8. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. 1.ª ed. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. México; 1998. p. 6-1, 6-16.
9. Shore J. Relative Entropy, Probabilistic Inference and AI. 2013. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/1304.3423>
10. Landau LD, Lifshitz EM. Curso de Física Teórica. Vol. 5: Física Estadística. Reverté; 1969.
11. Matvéev A. Física molecular. Moscú: MIR, 1987. p. 174-233.
12. Ísler Y, Kuntalp M. Combining classical HRV indices with wavelet entropy measures improves to performance in diagnosing congestive heart failure. *Comput Biol Med* 2007;37:1502-10. <http://doi.org/dgtptd>
13. Hornero R, Aboy M, Abasolo D, McNames J, Goldstein B. Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:1671-80. <http://doi.org/bbwwbh>
14. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2297-301. <http://doi.org/cdtv26>
15. Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:72-80. <http://doi.org/bmfr7v>
16. Kamen PW, Tonkin AM. Application of the Poincaré plot to heart rate variability: a new measure of functional status in heart failure. *Aust NZ J Med* 1995;25:18-26. <http://doi.org/cp5qtt>
17. Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:201-8. <http://doi.org/b7sk>
18. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1873-86. <http://doi.org/b7sm>
19. Muralikrishnan K, Balasubramanian K, Ali SM, Rao BV. Poincaré plot of heart rate variability: an approach towards explaining the cardiovascular autonomic function in obesity. *Indian J Physiol Pharmacol* 2013;57:31-7.
20. 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.
21. 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;4:370-81. <http://doi.org/f2tdg6>
22. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C y cols. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca: Predicciones de aplicación clínica. En: *La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. Argentina: Comunidad del Pensamiento complejo*; 2015. Tomo I. p. 247-64.
23. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez, D, Prieto S, Cardona DM, et al. Chaotic cardiac law: developing predictions of clinical application. *J Med Sci* 2013;4:79-84.
24. Vandeput S, Verheyden B, Aubert AE, Van Huffel S. Nonlinear heart rate dynamics: Circadian profile and influence of age and gender. *Med Eng Phys* 2012;34:108-17. <http://doi.org/fox8rcj>
25. Coveney PV, Fowler PW. Modelling biological complexity: a physical scientist's perspective. *J R Soc Interface* 2005;2:267-80. <http://doi.org/dnn6x4>
26. Gomes ME, Souza AV, Guimaraes HN, Aguirre LA. Investigation of determinism in heart rate variability. *Chaos* 2000;10:398-410. <http://doi.org/d74mck>
27. Bravi A, Longtin A, Seely AJE. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *Biomed Eng Online* 2011;10:90. <http://doi.org/d3pfxv>
28. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, et al. 2005 Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 112:465-70. <http://doi.org/bht4fw>
29. Maestri R, Pinna GD, Accardo A, Allegrini P, Balocchi R, D'Addio G, et al. 2007 Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:425-33. <http://doi.org/c5w3nm>
30. Hu K, Scheer FA, Buijs RM, Shea SA. The endogenous circadian pacemaker imparts a scale-invariant pattern of heart rate fluctuations across time scales spanning minutes to 24 hours. *J Biol Rhythms* 2008;23:265-73. <http://doi.org/ckz85m>
31. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I, Javorkova J, Javorka K, Baumert M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1071-81. <http://doi.org/d6h4nx>
32. Perkiömäki J, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:149-58. <http://doi.org/bjdtttd>
33. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc* 2009;367:277-96. <http://doi.org/bqwcdB>
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;6:209-20.
35. 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. <http://doi.org/b227vx>
36. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng Ch, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function

after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47-53. <http://doi.org/zcx>

37. Rodríguez J, Prieto S, Florez 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;5:102-8.

38. 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. <http://doi.org/cxsjqr>

39. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization. *BMC Med Phys* 2014;14:1-9.

40. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, Soracipa Y, Álvarez L. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics* 2013;13:3. <http://doi.org/zc2>