

EVALUACIÓN FÍSICO-MATEMÁTICA DE ARRITMIAS CARDIACAS CON TRATAMIENTO TERAPÉUTICO DE METOPROLOL A PARTIR DE LAS PROPORCIONES DE LA ENTROPIA

PHYSICAL MATHEMATICAL EVALUATION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS WITH THERAPEUTIC TREATMENT OF METOPROLOL BASED ON ENTROPY PROPORTIONS

Javier Rodríguez¹, Signed Prieto², Fernán Mendoza³, Nelly Velásquez⁴

¹ Director del Grupo Insight, Centro de Investigaciones Clínica del Country. Cra 79B No. 51-16 sur Int 5, Apt 102, Bogotá, D.C. Colombia, e-mail: grupoinsight2025@yahoo.es; ² Investigadora Grupo Insight. Universidad Militar Nueva Granada, Centro de Investigaciones Clínica del Country, calle 45 Sur No 78i 25, Bogotá, D.C. Colombia, e-mail: grupoinsight2025@yahoo.es; ³ Cardiólogo, Profesor y Director del programa de Cardiología. Universidad El Bosque, Jefe del Departamento de Cardiología, Clínica Fundación Clínica Shaio, diagonal 115A No. 70C-75. Bogotá D.C., Colombia, e-mail: fernan.mendoza@shaio.org; ⁴ Estudiante de Posgrado, Cardiología adultos. Universidad del Bosque, diagonal 115A No. 70C-75. Bogotá D.C., Colombia, e-mail: carinni_2@hotmail.com

Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 18(2): 301-310, Julio-Diciembre, 2015

RESUMEN

Se desarrolló una metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica cardíaca evaluada en Holter, basada en la probabilidad y en las proporciones de la entropía Boltzmann Gibbs, cuya utilidad clínica se ha comprobado en la valoración de dinámicas normales, enfermas y en evolución. Dicha metodología fue aplicada en este trabajo, mediante un estudio ciego, en el cual, se enmascararon las conclusiones de 35 Holter, 7 normales y 28 con diagnóstico de arritmia tratada con y sin Metoprolol. Se construyeron atractores, a partir de los valores máximos y mínimos de frecuencias cardíacas y total de latidos/hora y se calcularon los valores de probabilidad, de entropía y las proporciones de la entropía de pares consecutivos de frecuencias cardíacas. Posteriormente, se determinó sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa, para evaluar la concordancia diagnóstica entre la metodología matemática y el diagnóstico clínico convencional. Se mostró que la metodología diferencia las dinámicas normales de las arrítmicas; los valores de sensibilidad y de especificidad fueron de 100% y el coeficiente Kappa de 1, evidenciando que es posible, además, establecer cuantitativamente el grado de agudización. El análisis de las proporciones de la entropía evidenció que el 77,77% de las dinámicas tratadas con Metoprolol tiene características matemáticas de enfermedad aguda, mostrando que la cuantificación de esos estados agudos muestra qué tan alejados se encuentran de la normalidad. Se confirmó la capacidad diagnóstica de la metodología, para diferenciar dinámicas normales y arrítmicas

cas tratadas con y sin Metoprolol, permitiendo cuantificar la evolución de cada dinámica, hacia enfermedad aguda.

Palabras clave: Diagnóstico, probabilidad, entropía, betabloqueadores, caos.

SUMMARY

A diagnostic aid methodology of cardiac dynamics evaluated in Holter based on probability and Boltzmann Gibbs entropy ratios was developed, whose clinical usefulness has been demonstrated in the evaluation of normal, diseased and evolving dynamics. This methodology was applied in this work using a blinded study in which the findings of 35 Holter, 7 normal and 28 with a diagnosis of arrhythmia treated with and without Metoprolol, were masked. Attractors were constructed from the maximum and minimum heart rates, and total beats/hour, and the probability, entropy and entropy ratios of consecutive pairs of heart rates values were calculated. Subsequently, sensitivity, specificity and Kappa coefficient were calculated to evaluate the diagnostic concordance between the mathematical methodology and conventional clinical diagnosis. It was shown that the methodology difference normal dynamics from the arrhythmic ones; the sensitivity and specificity values were 100% and the Kappa coefficient was 1, showing that it is also possible to establish quantitatively the degree of sharpening. Analysis of the entropy proportions showed that 77.77% of the dynamics treated with Metoprolol have mathematical characteristics of acute

illness, showing that the quantification of these acute states shows how far they are from normality. The diagnostic ability of the methodology was confirmed to differentiate normal and arrhythmic dynamics; these last one treated with or without Metoprolol, allowing to quantify the evolution of each dynamic towards acute illness.

Key words: Diagnosis, probability, entropy, beta blockers, chaos.

INTRODUCCIÓN

La teoría de los sistemas dinámicos permite evaluar el estado y la evolución de un sistema, mediante la evaluación de sus variables dinámicas en el espacio de fases. Las representaciones obtenidas en este espacio, se denominan atractores, los cuales, pueden ser predecibles o impredecibles. De ellos, se conocen tres tipos: el punto, el ciclo y el caótico (Peitgen, 1992). El estudio de la probabilidad de un evento permite establecer su posibilidad de ocurrencia dentro de un espacio muestral, que contiene todos los posibles eventos (Kolmogorov, 1956; Feynman *et al.* 1998). La entropía, inicialmente abordada desde la termodinámica, ha sido reinterpretada por científicos, como Carnot, en el estudio de los gases ideales; Boltzmann, en el contexto de la mecánica estadística o como Shannon, en el ámbito de la teoría de la información (Tolman, 1979; Machta, 1999; Bekenstein, 2003; Shannon, 1948).

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, un 30% de todas las muertes, a nivel mundial, son causadas por las muertes por Enfermedades Cardio Vasculares (ECV), constituyéndose como principal causa de muerte en el mundo; se estima, que en 2015 morirán cerca de 20 millones de personas, como consecuencia de patologías de este tipo (OMS, 2013). Las arritmias constituyen una patología de especial interés, debido a que pueden desembocar en desenlaces mortales, dependiendo de su nivel de gravedad, al asociarse a eventos, como accidentes cerebrovasculares o paro respiratorio (Carvajal, 2006). Dentro de los medicamentos utilizados para el tratamiento de las arritmias, se encuentra el Metoprolol, que ha demostrado utilidad clínica para el tratamiento de falla cardiaca, aumentando el tiempo de supervivencia; además, se ha hallado evidencia que controla la frecuencia ventricular y mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (IAE-CRES, 2011; Chatterjee *et al.* 2013); también, se han encontrado correlaciones con disminución de muerte súbita y de arritmias ventriculares en casos patológicos crónicos (Anh & Marine, 2004). Según investigaciones recientes, se ha estudiado el efecto del tratamiento con Metoprolol, como una terapia efectiva a largo plazo, en pacientes con IAM (Pizarro *et al.* 2014); asimismo, se ha evaluado la efectividad de este beta bloqueador, como protector de arritmias de sujetos normales, sometidos a la privación del sueño (Chen *et al.* 2013); sin embargo el uso del Meto-

prolol, junto con otros medicamentos, sólo sigue en estudio por sus posibles efectos secundarios (Skiba *et al.* 2013).

En general, el estudio de estos fenómenos, desde la perspectiva epidemiológica actual, no ha permitido desarrollar modelos que permitan establecer predicciones, a nivel individual, así como tampoco, para la detección temprana de alteraciones súbitas y agudas, que puedan ser potencialmente mortales. Con el fin de abordar este problema, se han desarrollado nuevas medidas, como el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco, en busca de índices, que permitan detectar cambios en la complejidad de sujetos con diagnóstico clínico normal y anormal, así como su evolución (Guillen *et al.* 2001); no obstante, aunque es posible establecer algunas relaciones entre variaciones de esta medida con alteraciones patológicas o intervenciones médicas específicas, su aplicabilidad clínica no ha sido claramente establecida.

En la actualidad, el estudio de la dinámica cardiaca ha usado metodologías físico-matemáticas, que han proporcionado soluciones de aplicación clínica y nuevas perspectivas, respecto a la forma de pensamiento médico tradicional. Es así, como dentro de la teoría de sistemas dinámicos se desarrolló una nueva concepción normalidad-enfermedad, donde la enfermedad es caracterizada por un comportamiento extremadamente aleatorio o muy regular y periódico y la normalidad por un comportamiento intermedio, entre estos dos estados (Goldberger *et al.* 2002), lo que contradice la posición tradicional, basada en la homeostasis (Guyton & Hall, 2011). Por otro lado, una metodología fundamentada en leyes probabilistas, logró evaluar la dinámica cardiaca en pacientes con diagnóstico de arritmia, encontrando que es posible detectar, de manera precoz, alteraciones leves o en evolución a la enfermedad (Rodríguez *et al.* 2012). Mediante una ley exponencial caótica, aplicada al estudio de diferentes tipos de arritmias, se evidenciaron diferencias cuantitativas entre dinámicas con parámetros de normalidad y aquellas que están evolucionando hacia la agudización (Rodríguez *et al.* 2013).

Recientemente, se desarrolló una metodología predictiva, fundamentada en las teorías de la probabilidad y la entropía, mediante la cual, se diferenció normalidad, enfermedad crónica y enfermedad aguda y evolución entre estos estados (Rodríguez, 2010). La capacidad diagnóstica de esta metodología ha sido confirmada en estudios de seguimiento de pacientes en UCI, donde las medidas de proporciones de la entropía lograron alertar estados de agudización de pacientes, aun antes de que se presentaran signos clínicos visibles, desde la forma de evaluación médica convencional, lo que fue corroborado, posteriormente, con los reportes clínicos (Rodríguez *et al.* 2011).

En este contexto, el propósito de esta investigación fue aplicar la metodología, previamente desarrollada, con base en la

probabilidad y en la entropía (Rodríguez, 2010), en pacientes con diferentes tipos de arritmia tratadas con y sin Metoprolol, para determinar la capacidad diagnóstica de la metodología y cuantificar matemáticamente su nivel de gravedad y comparando la evaluación matemática obtenida, respecto a parámetros clínicos convencionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio, se analizaron 35 estudios Holter (Tabla 1) de adultos mayores de 21 años, durante un periodo superior a 18 horas, de los cuales, 7 pertenecían a individuos normales y asintomáticos y 28 presentaban diagnóstico de arritmia, donde 18 son pacientes tratados con Metoprolol y 10 sin tratamiento, provenientes de la Fundación Clínica Abood Shaio.

Tabla 1. N1 hasta N3: representa Holter normal; M1 hasta M10: Holter con algún tipo de alteración en el ritmo cardiaco, tratadas con Metoprolol; A1 a A5: Holter con algún tipo de alteración en el ritmo cardiaco sin tratamiento con Metoprolol. Las indicaciones corresponden a la información que se consigna en el informe del Holter.

| Holter | Indicaciones |
|--------|---------------------------------------|
| N1 | Normal |
| N2 | Normal |
| N3 | Normal |
| M1 | Taquicardia en estudio |
| M2 | Control de Arritmia |
| M3 | Arritmia en estudio |
| M4 | Arritmia en estudio |
| M5 | Arritmia en estudio |
| M6 | Fibrilación auricular en estudio |
| M7 | Arritmia en estudio |
| M8 | Miocardiopatía en estudio |
| M9 | Palpitaciones en estudio |
| M10 | Control Medico |
| A1 | Palpitaciones, dolor torácico |
| A2 | Palpitaciones, fatiga, dolor torácico |
| A3 | Mareo, taquicardia sinusal |
| A4 | Síncope |
| A5 | Taquicardia |

Como procedimiento, se desarrolló un estudio ciego de concordancia diagnóstica, en el que se tomó la evaluación con-

vencional del Holter, como Patrón de Oro, tanto para normalidad como para enfermedad, para lo cual, se enmascararon estas conclusiones clínicas, así como las indicaciones para la realización del Holter. Esto significa, que de toda la información reportada en el Holter, solamente se tomó en cuenta –para el estudio ciego- el diagnóstico de normalidad o de enfermedad, con el fin de determinar si el método físico-matemático permite diferenciar estos dos estados.

Para cada Holter, se tomaron los valores de las frecuencias cardíacas, mínimas, máximas y total de latidos en cada hora y se generó una simulación de secuencia de frecuencias cardíacas, que se pueden dar dentro de los rangos establecidos, de acuerdo con dicha información; para ello, se hizo uso de un algoritmo equiprobable. A continuación, se construyó un atractor en un espacio de fases; para tal fin, tanto en el eje x como en el y , se graficaron las frecuencias cardíacas, agrupadas en rangos de a cinco, de tal manera que cada punto (x,y) , representa una frecuencia respecto a la siguiente en el tiempo, siguiendo la metodología desarrollada previamente (Rodríguez, 2010). Seguidamente, se calculó la probabilidad de ocupación de los pares ordenados (x,y) , considerados en el estudio, respecto a la totalidad, mediante la ecuación 1 (todas las ecuaciones se encuentran en la tabla 2). Posteriormente, se calculó la entropía de cada atractor (ecuación 2), para luego evaluar las proporciones S/k (Ecuación 3).

Se definieron tres regiones (Rodríguez, 2010) en el espacio de fases, mediante las cuales, se pueden establecer comparaciones entre atractores normales y anormales, siendo posible caracterizar su evolución. Las regiones a evaluar son: **Región uno:** contiene todas aquellas frecuencias cardíacas normales; **Región dos:** comprende en su totalidad los rangos ocupados por los registros Holter normales, excluyendo los de la región uno y **Región tres:** se distingue por presentar valores de la frecuencia cardíaca que no son ocupados por los Holter normales, es decir, representa la región restante del mapa de retardo.

Con base en la ecuación 3, aplicada para cada región determinada, los sumandos que corresponden a probabilidades de frecuencias de ocupación del orden de unidades (1-9) fueron agrupados y sumados (ecuación 4); se procedió, del mismo modo, con las decenas (10-99), las centenas (100-999) y los miles (1000 a 9999). Con estos valores, se calcularon las proporciones existentes de cada sumando, con respecto a la totalidad (relación S/k) y entre las partes (Centenas/Miles y Centenas/Decenas) (ecuación 5).

Con base en la metodología previamente desarrollada (Rodríguez, 2010), se evaluó si por lo menos dos de las proporciones –en cualquiera de las tres regiones- están fuera de los límites de normalidad, que es el parámetro diferenciador entre anormalidad y normalidad. Tomando como referencia

Tabla 2. Definiciones desde las que se fundamenta la metodología del presente trabajo

| Concepto | Definición |
|---|--|
| Probabilidad de pares ordenados consecutivos en rangos de cinco (latidos/minuto) | <p>El par ordenado de frecuencias cardiacas consecutivas en el tiempo, están representadas en un espacio abstracto, denominado espacio de fases. La probabilidad corresponde al cociente entre el número de pares ordenados (X,Y) y el número total de pares, ordenados de todo el registro (Rodríguez, 2010):</p> $P(X,Y) = \frac{\text{Número de pares ordenados en } X,Y}{\text{Total de pares ordenados en el trazado}} \text{ Ecuación 1}$ |
| Entropía del atractor (S) | <p>La entropía de la ocupación de un atractor, en un sistema no equiprobable, como los rangos de (X,Y) en el espacio de fases, está dada por la siguiente ecuación (Tolman, 1979):</p> $S = -k \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X,Y) \times \ln P(X,Y) \text{ Ecuación 2}$ <p>En donde: X, Y son múltiplos de 5, P(X,Y) corresponde a la probabilidad para el rango (X, Y), k corresponde a la constante de Boltzmann, 1.38×10^{-23} (Joules/kelvin) y S el valor de la entropía.</p> |
| Proporción S/k del atractor | <p>Corresponde al cociente entre el valor hallado en la Ecuación 2, sobre la constante de Boltzmann (k):</p> $\frac{S}{k} = \sum_{x=1}^n \sum_{y=1}^n P(X,Y) \times \ln P(X,Y) \text{ Ecuación 3}$ <p>Posteriormente, la ecuación 3 se reorganiza, de tal manera, que queden los conjuntos de rangos (X, Y), que se asocian a los valores de la frecuencia de aparición en:</p> $\frac{S}{k} = \sum \begin{cases} U(\text{Unidades}) = \sum_b \sum_a P(a, b) \times \ln P(a, b) [1 - 9] \\ D(\text{Decenas}) = \sum_d \sum_c P(c, d) \times \ln P(c, d) [10 - 99] \\ C(\text{Centenas}) = \sum_f \sum_e P(e, f) \times \ln P(e, f) [100 - 999] \\ M(\text{Miles}) = \sum_h \sum_g P(g, h) \times \ln P(g, h) [1000 - 9999] \end{cases} \text{ Ecuación 4}$ <p>Para finalmente replantear la ecuación 3, de la siguiente manera:</p> $\frac{S}{k} = U + D + C + M = T \text{ Ecuación 5}$ |
| Proporciones de la entropía | <p>Es la proporción que se encuentra entre las partes y la totalidad de la ecuación 5, así: U/T, D/T, C/T, M/T, C/M y D/C</p> |

los valores extremos de la normalidad, previamente definidos, a los valores de las proporciones que se encuentran por encima de estos límites, se les restó el límite superior de normalidad, mientras que los valores inferiores al valor mínimo de normalidad, serán restados de dicho valor límite. Una vez obtenido el valor de estas diferencias, se suman, según el orden de magnitud al que estén asociadas: de unidades, decenas, centenas y miles. Esta cuantificación constituye una

medida objetiva y reproducible, de lo alejado que se registra una dinámica cardiaca arrítmica de una dinámica normal, pues entre mayores sean estos valores, la dinámica se considera más aguda. Los valores del orden de miles son las que tienen mayor peso, para establecer el nivel de gravedad de la dinámica y, subsiguientemente, se evalúan los valores de centenas, decenas y unidades. Así, por ejemplo, el aumento de las sumas del orden de miles corresponde a una agudiza-

ción de la dinámica, que se puede manifestar clínicamente, como un IAM, por ejemplo.

Para el estudio estadístico, se desenmascararon los diagnósticos y las conclusiones clínicas y se tomó como Gold-Standard, para compararlo con la metodología matemática. Se calculó especificidad y sensibilidad, a través de una clasificación binaria, donde los verdaderos positivos (VP) corresponden al número de pacientes anormales, de acuerdo al Gold-Standard y que se encuentran dentro de los valores matemáticos correspondientes a anormalidad; falsos positivos (FP), aquellos que matemáticamente se comportan como estudios anormales y cuyo diagnóstico clínico es normal; falsos negativos (FN), los que han sido diagnosticados matemáticamente como normales, pero cuyos valores clínicos se corresponden con pacientes anormales y, finalmente verdaderos negativos (VN), definidos como el número de registros cardíacos diagnosticados clínicamente como normales y cuyos valores matemáticos también se corresponden con normalidad. La concordancia entre los valores físico-matemáticos y el diagnóstico clínico convencional, se calculó mediante el coeficiente Kappa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo de aplicación clínica diseñado para evaluar dinámicas cardíacas normales y con alteraciones en el ritmo cardíaco tratadas con Metoprolol, a partir de las proporciones de la entropía. La metodología logró detectar alteraciones en el ritmo cardíaco con y sin tratamiento terapéutico anti-arrítmico.

De los 35 atractores evaluados (Tabla 1), 7 Holter normales sin sintomatologías o patologías previas (Figura 1); la entropía, se evidenció entre $6,49E-23$ y $6,54E-23$, mientras que para los 28 Holter con alteración en el ritmo cardíaco, oscilaron entre $6,19E-23$ y $7,47E-23$. Entre $6,23E-23$ y $7,47E-23$, para los Holter con tratamiento de Metoprolol (Figura 2) y entre $6,19E-23$ y $7,24E-23$, para las dinámicas arrítmicas sin tratamiento, con este beta bloqueador.

Los Holter normales presentaron proporciones de la entropía para la región 1, entre 0 y 1,603; para la región 2, entre 0 y 3,097 y, para la región 3, presentaron valores de 0 en todos los casos (Tabla 3). Los Holter con algún tipo de alteración en el ritmo cardíaco tratada con Metoprolol presentaron proporciones de la entropía para la región 1, entre 0 y 5,639; para la región 2, entre 0 y 4,789 y, para la región 3, entre 0 y 5,409 (Tabla 4). Para las dinámicas arrítmicas sin tratamiento con Metoprolol (Tabla 4), estos valores estuvieron entre 0 y 2,607, para la región 1; entre 0 y 4,5568, para la región dos y, para la región tres, estuvieron entre 0 y 2,7767. Se encontró que todos los Holter normales sin sintomatologías o patologías previas presentaron proporciones de la entropía

dentro de los límites de normalidad, establecidos previamente (Rodríguez, 2010).

Tabla 3. Valores de entropía (S), proporción S/k (S/k); proporciones de las tres regiones evaluadas y las restas que corresponden a los 3 Holter con diagnóstico normal de la tabla 1.

| Holter | N1 | N2 | N3 |
|-----------------|----------|----------|----------|
| S/k | -4,701 | -4,723 | -4,737 |
| S | 6,49E-23 | 6,52E-23 | 6,54E-23 |
| Región 1 | | | |
| U/T: | 0 | 0 | 0 |
| D/T: | 0,039 | 0,089 | 0,090 |
| C/T: | 0,484 | 0,492 | 0,484 |
| M/T: | 0,457 | 0,307 | 0,309 |
| C/M: | 1,057 | 1,603 | 1,569 |
| D/C: | 0,081 | 0,181 | 0,187 |
| Región 2 | | | |
| U/T: | 0,007 | 0,008 | 0,008 |
| D/T: | 0,013 | 0,079 | 0,078 |
| C/T: | 0 | 0,025 | 0,030 |
| M/T: | 0 | 0 | 0 |
| C/M: | | | |
| D/C: | | 3,097 | 2,631 |
| Región 3 | | | |
| U/T: | 0 | 0 | 0 |
| D/T: | 0 | 0 | 0 |
| C/T: | 0 | 0 | 0 |
| M/T: | 0 | 0 | 0 |
| C/M: | 0 | 0 | 0 |
| D/C: | 0 | 0 | 0 |
| Restas | | | |
| U: | 0 | 0 | 0 |
| D: | 0 | 0 | 0 |
| C: | 0 | 0 | 0 |
| M: | 0 | 0 | 0 |

Al efectuar las restas de los valores de las proporciones que se hallaban por fuera de los límites de normalidad, respecto a dichos límites, agrupadas y sumadas de acuerdo al orden de magnitud de su frecuencia correspondiente, se evidenció que los Holter normales siempre presentan valores dentro de los límites de normalidad, por lo cual, estos valores son iguales a cero. En cambio, los Holter con diagnóstico de arritmia

Tabla 4. Valores de entropía (S), proporción S/k (S/k); proporciones de las tres regiones evaluadas y las restas de las proporciones de los Holter fuera de la normalidad. De M1 hasta M10: Holter con algún tipo de alteración en el ritmo cardiaco tratadas con Metoprolol; de A1 a A5: Holter con algún tipo de alteración en el ritmo cardiaco sin tratamiento con Metoprolol.

| Holter | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 | M8 | M9 | M10 | A1 | A2 | A3 | A4 | A5 |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| S/k | -4,523 | -4,59 | -5,413 | -5,182 | -4,513 | -4,65 | -5,417 | -4,544 | -4,62 | -4,973 | -4,696 | -4,645 | -4,902 | -4,491 | -5,249 |
| S | 6,24E-23 | 6,33E-23 | 7,47E-23 | 7,15E-23 | 6,23E-23 | 6,42E-23 | 7,47E-23 | 6,27E-23 | 6,38E-23 | 6,86E-23 | 6,48E-23 | 6,41E-23 | 6,76E-23 | 6,20E-23 | 7,24E-23 |
| Región 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| U/T: | 0 | 0 | 0 | 0,001 | 0,002 | 0 | 0 | 0,006 | 0 | 0 | 0,005 | 0,007 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| D/T: | 0,054 | 0,071 | 0,013 | 0,014 | 0,051 | 0,03 | 0,008 | 0,057 | 0,056 | 0,051 | 0,025 | 0,019 | 0,041 | 0,056 | 0,009 |
| C/T: | 0,262 | 0,415 | 0,39 | 0,628 | 0,443 | 0,358 | 0,668 | 0,361 | 0,368 | 0,531 | 0,529 | 0,461 | 0,303 | 0,395 | 0,623 |
| M/T: | 0,655 | 0,44 | 0,3 | 0,19 | 0,446 | 0,557 | 0,118 | 0,47 | 0,515 | 0,208 | 0,313 | 0,376 | 0,468 | 0,525 | 0,239 |
| C/M: | 0,4 | 0,942 | 1,3 | 3,301 | 0,993 | 0,642 | 5,639 | 0,768 | 0,715 | 2,553 | 1,689 | 1,227 | 0,649 | 0,752 | 2,608 |
| D/C: | 0,207 | 0,172 | 0,034 | 0,022 | 0,115 | 0,085 | 0,012 | 0,158 | 0,152 | 0,096 | 0,048 | 0,042 | 0,135 | 0,142 | 0,014 |
| Región 2 | | | | | | | | | | | | | | | |
| U/T: | 0,003 | 0,01 | 0,002 | 0,005 | 0,001 | 0,005 | 0,003 | 0,003 | 0,004 | 0,002 | 0,020 | 0,024 | 0,001 | 0,000 | 0,003 |
| D/T: | 0,025 | 0,037 | 0,121 | 0,044 | 0,02 | 0,032 | 0,094 | 0,031 | 0,035 | 0,024 | 0,026 | 0,020 | 0,119 | 0,014 | 0,062 |
| C/T: | 0 | 0,025 | 0,074 | 0,107 | 0,035 | 0,018 | 0,103 | 0,05 | 0,015 | 0,101 | 0,036 | 0,068 | 0,027 | 0,009 | 0,057 |
| M/T: | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,021 | 0,016 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| C/M: | | | | | | | | | | 4,789 | 2,192 | | | | |
| D/C: | | 1,461 | 1,628 | 0,406 | 0,562 | 1,801 | 0,914 | 0,628 | 2,308 | 0,237 | 0,717 | 0,293 | 4,416 | 1,517 | 1,097 |
| Región 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| U/T: | 0 | 0 | 0,003 | 0,003 | 0 | 0 | 0,001 | 0,002 | 0,002 | 0,005 | 0,005 | 0,003 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| D/T: | 0 | 0,001 | 0,097 | 0,007 | 0,001 | 0 | 0,006 | 0,008 | 0,004 | 0,027 | 0,018 | 0,015 | 0,041 | 0,001 | 0,007 |
| C/T: | 0 | 0 | 0 | 0,001 | 0 | 0 | 0 | 0,012 | 0 | 0,032 | 0,006 | 0,007 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| M/T: | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| C/M: | | | | | | | | | | | | | | | |
| D/C: | | | | 5,409 | | | | 0,616 | | 0,851 | 2,777 | 2,071 | | | |
| Restas | | | | | | | | | | | | | | | |
| U: | 0 | 0,002 | 0,003 | 0,003 | 0,002 | 0 | 0,001 | 0,008 | 0,002 | 0,005 | 0,022 | 0,026 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| D: | 0 | 0,001 | 0,123 | 0,032 | 0,001 | 0,009 | 0,036 | 0,008 | 0,004 | 0,027 | 0,031 | 0,034 | 0,041 | 0,001 | 0,037 |
| C: | 0,237 | 1,068 | 1,005 | 7,667 | 1,938 | 0,785 | 1,794 | 2,593 | 0,267 | 3,166 | 4,560 | 4,333 | 1,294 | 1,032 | 1,517 |
| M: | 0,79 | 0,069 | 0 | 0 | 0,018 | 0,451 | 2,066 | 0,244 | 0,335 | 2,732 | 0,133 | 0,000 | 0,363 | 0,308 | 0,000 |

tratada con Metoprolol mostraron valores de Miles, entre 0 y 2,732; de Centenas, entre 0,237 y 7,667; de Decenas, entre 0 y 0,123 y, de Unidades, entre 0 y 0,008. En cuanto a la predicción físico matemática de la metodología diseñada para este tipo de estudio, las dinámicas cardiacas que expongan valores más altos en las sumas de las restas de Miles, corresponden a los estados más agudos, de acuerdo

con las observaciones clínicas; en cambio, los valores menores corresponden a casos menos severos, de esta forma el 77,77% de los casos tratados con Metoprolol presentaron valores asociados a enfermedad aguda, mientras que para el grupo de dinámicas arrítmicas sin tratamiento con Metoprolol, el 30%, mostraron valores asociados a enfermedad aguda, evidenciando que se pueden encontrar dinámicas

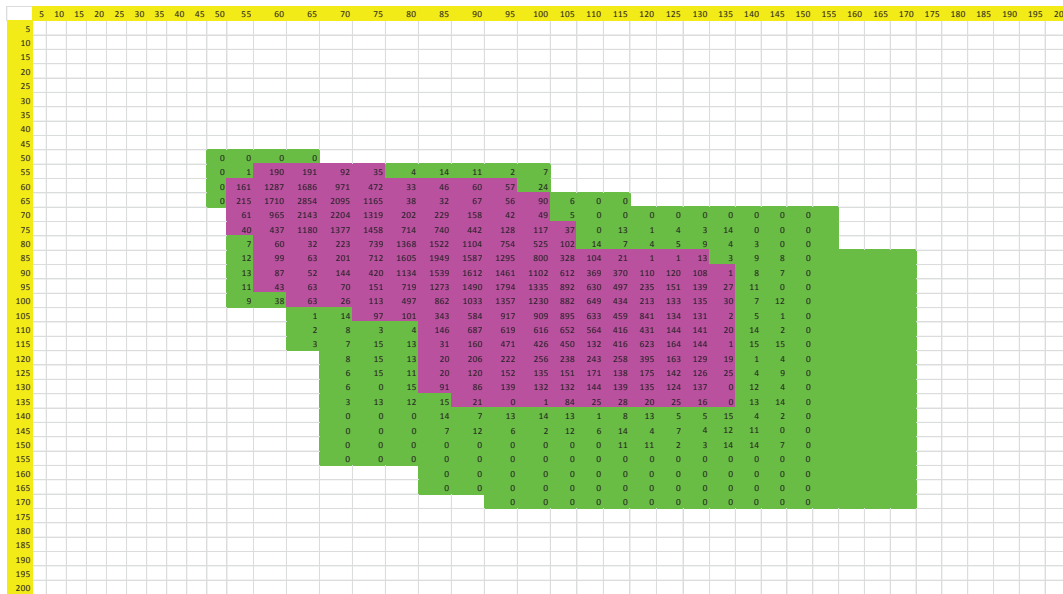


Figura 1. Atractor normal, que corresponde al Holter N1. Se pueden observar las tres regiones definidas en el espacio de fases: **Región 1:** Color fucsia; **Región 2:** Color verde; **Región 3:** Resto del espacio de fases, color blanco. En los ejes coordenados, se encuentran los valores de los rangos de frecuencias de 5 lat/min.

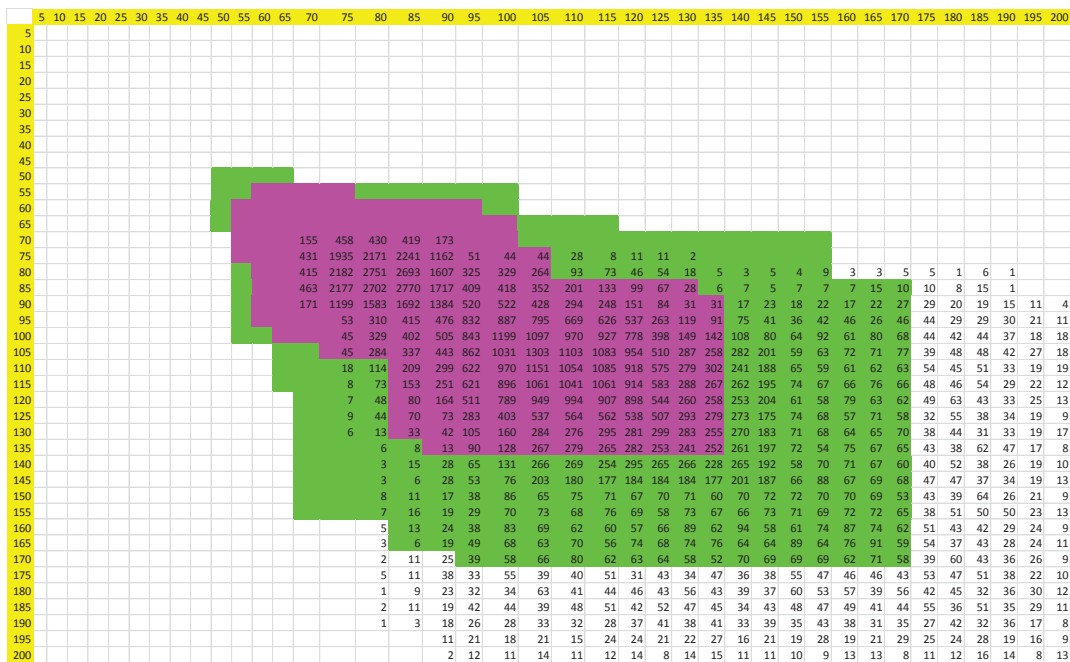


Figura 2. Atractor M3, que corresponde a paciente con una arritmia en control. Se pueden observar las tres regiones definidas en el espacio de fases: **Región 1:** Color fucsia; **Región 2:** Color verde; **Región 3:** Resto del espacio de fases, color blanco. En los ejes coordenados, se encuentran los valores de los rangos de frecuencias de 5 lat/min.

agudas, tanto en pacientes que hagan uso del medicamento como en pacientes que no, pero en el caso de los pacientes tratados con Metoprolol, la proporción de casos agudos es significativamente menor.

Por ejemplo, los pacientes M7, que representa un caso de arritmia en estudio y M10, un caso de control médico, presentaron valores en las restas de Miles, entre 2,066 y 2,732, respectivamente, valores que evidencian qué tan lejos se registran de la normalidad. En el caso del paciente M10, al cual se le hace la prueba por control médico, su dinámica cardíaca está alertando un estado de agudización.

Como resultado del análisis estadístico, se determinó que los valores para la especificidad y sensibilidad de los Holter evaluados fueron del 100%, al comparar el diagnóstico matemático con el Patrón de Oro; de la misma manera, el valor correspondiente a la concordancia entre el diagnóstico físico matemático y el diagnóstico clínico convencional, determinado mediante el coeficiente Kappa, fue igual a 1, lo que confirmaría la capacidad de la metodología para dar cuenta del estado patológico y el nivel de evolución hacia enfermedad aguda de dinámicas arrítmicas de pacientes con y sin tratamiento de Metoprolol, independientemente, de la etiología de la enfermedad, edad o factores de riesgo.

El cálculo de la entropía proporcional permite hallar el orden subyacente al atractor geométrico generado, representando la auto-organización de los valores de probabilidad de los pares de frecuencias cardíacas ordenadas, permitiendo un análisis matemático y físico de la dinámica cardíaca. Cada atractor geométrico es análogo a una ventana temporal, noción de Prigogine, quien afirma que sólo podemos tener ventanas temporales de cualquier fenómeno (Rañada, 1990). Así, los atractores son ventanas temporales en un espacio acotado y finito, que permite cuantificar los estados geométricos de las dinámicas, diferenciando normalidad, enfermedad y evolución, entre estos estados. En estudios posteriores, al evaluar diferentes momentos de la dinámica de un paciente, mediante los atractores, se podría observar la evolución de una dinámica arrítmica, bajo los efectos de tratamiento con Metoprolol u otros β -bloqueadores.

La acumulación de hechos experimentales, como base para la comprensión del funcionamiento de la naturaleza, camino abierto por Bacon (Yates, 1979), limita el conocimiento de la naturaleza a la capacidad que se tenga para hacer experimentos y, además, siempre se observan los fenómenos desde una mirada descriptiva, lo que genera clasificaciones de los hechos, pero no permite desarrollar teorías universales, que den cuenta de todos estos hechos particulares, teorías como la desarrollada por Sir Isaac Newton (Granés, 1988), la cual, a partir de inducciones físico-matemáticas, buscaba establecer relaciones matemáticas generales, que fun-

damentaran un orden usual del fenómeno sin necesidad de clasificaciones, sino que, a partir de la teoría, se predecían, de forma general, los fenómenos particulares, es decir, Bacon efectuaba experimentos para ver qué pasaba, mientras que Newton hacía experimentos para confirmar lo que ya sabe, desde la teoría. La metodología que se aplica en este trabajo, se basa en el método de la física teórica, en busca de generalizaciones físicas y matemáticas, que predigan todos los casos particulares; de esta forma, en este trabajo, se hicieron "experimentos", para confirmar lo que ya se sabía a la luz de la metodología matemática y es que por el orden establecido en el atractor geométrico lo que se esperaba es que las dinámicas arrítmicas ocuparan más espacio y su distribución de probabilidades de rangos de frecuencias cardíacas fuera muy diferente a una dinámica normal (Figura 1 y 2), como se pueden observar en las proporciones de la entropía.

Agradecimientos: Agradecemos a la Universidad del Bosque, especialmente, a la División de Investigaciones, por el apoyo brindado. Un agradecimiento especial a Catalina Correa y Yolanda Soracipa, investigadoras del Grupo Insight por el manejo del software y ayuda en los cálculos. De igual forma, agradecemos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, por el apoyo a nuestras investigaciones. **Financiación:** La presente investigación fue financiada por el Fondo de investigaciones de la Universidad del Bosque, a través del proyecto PIC-2013-369. **Conflicto de intereses:** El manuscrito fue preparado y revisado con la participación de todos los autores, quienes declaramos que no existe ningún conflicto de intereses, que ponga en riesgo la validez de los resultados presentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANH, D.; MARINE J. 2004. Beta Blockers as Anti-Arrhythmic Agents. *Heart Fail Rev.* 9:139-147.
2. BEKENSTEIN, J. 2003. La información en el Universo holográfico. *Investigación y ciencia.* p.36-43.
3. CARVAJAL, A.L. 2006. Indicaciones de monitoría electrocardiográfica ambulatoria de 24 horas (Holter) para la valoración de síntomas cardiovasculares. En: Cabrales, M.F.; Vanegas D.I. (Eds). *Manual de métodos diagnósticos en electrofisiología cardiovascular.* Soc. Col. Cardiología y Cirugía Cardiovascular (Bogotá). p.67-70.
4. CHATTERJEE, S.; BIONDI-ZOCCAI, G.; ABBATE, A.; D'ASCENZO, F.; CASTAGNO, D.; VAN TASSELL, B.; MUKHERJEE, D.; LICHESTEIN, Ch. 2013. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* (United Kingdom). 346:f55. doi: 10.1136/bmj.f55.

5. CHEN, W.; SHI, X.; YANG, T.; ZHAO, L.; GAO, L. 2013. Protective effect of metoprolol on arrhythmia and heart rate variability in healthy people with 24 hours of sleep deprivation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* (Netherlands). 36:267-272.
6. FEYNMAN, R.P.; LEIGHTON, R.B.; SANDS, M. 1998. Probabilidad. Física. Vol. 1. 1a. ed. Wilmington Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. (México). p.6-16.
7. GOLDBERGER, A.; AMARAL, L.; HAUSDORFF, J.M.; IVANOV, P.; PENG, C.H.; STANLEY, H.E. 2002. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (United States). 99:2466-2472.
8. GRANÉS, J. 1988. Newton y el empirismo. Una exploración de las relaciones entre sus concepciones del conocimiento del mundo natural. Universidad Nacional de Colombia (Bogotá). p.34-53.
9. GUILLEN, P.; VALLVERDÚ, M.; ROJAS, R.; JUGO, D.; CARRASCO, H.; CAMINAL, P. 2001. Dinámica no lineal para caracterizar la dinámica la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes chagásticos. Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomedica, Habana Cuba. Disponible desde internet en: http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/15820/1/dinamica_nolineal.pdf (con acceso 21/01/2014).
10. GUYTON, A.; HALL, J. 2011. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno». En: Guyton, A.; Hall, J. (eds). *Tratado de fisiología médica*. 12a. edición. Elsevier (Barcelona). p.3-10.
11. KOLMOGOROV, A.N. 1956. Foundations of the theory of probability. Chelsea (New York). p.2-6.
12. MACHTA, J. 1999. Entropy, information, and computation. *Am. J. Phys.* (United States). 67(12):1074-1077.
13. OMS. 2013. Centro de prensa. Enfermedades Cardiovasculares. Nota descriptiva. Marzo de 2013. Disponible desde Internet en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html> (con acceso 13/04/2013).
14. PEITGEN, H. 1992. Strange attractors, the locus of chaos. En: Peitgen, H.: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. Springer-Verlag (New York). p.655-768.
15. PIZARRO, P.; FERNÁNDEZ, L.; FÜESTER, V.; FERNÁNDEZ, R.; GARCÍA, J.; GARCÍA, A.; MATEOS, A.; BARREIRO, M.; ESCALERA, N.; RODRÍGUEZ, M.; MIGUEL, A.; GARCIA, I.; PARRA, J.; SÁNCHEZ, J.; PARDILLOS, L.; NIETO, B.; JIMÉNEZ, A.; ABEJÓN, R.; BASTANTE, T.; MARTÍNEZ DE VEGA, V.; CABRERA, J.; LÓPEZ, V.; GUZMÁN, G.; GARCÍA, J.; MIRELIS, J.; ZAMORANO, J.; ALBARRÁN, A.; GOICOLEA, J.; ESCANED, J.; POCOCK, S.; INÍGUEZ, A.; FERNÁNDEZ, A.; SÁNCHEZ, V.; MACAYA, C.; IBÁÑEZ, B. 2014. Long term benefit of early pre-perfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* (United States). 63(22):1-20.
16. RAÑADA A. 1990. Introducción. En: Rañada A. *Orden y Caos*. Scientific American. Prensa Científica S.A. (Barcelona). p.4-8.
17. RODRÍGUEZ, J. 2010. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Col Cardiol.* 17:115-129.
18. RODRÍGUEZ, J.; PRIETO, S.; BERNAL, P.; IZASA, D.; SALAZAR, G.; CORREA, C.; SORACIPA, Y. 2011. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca Predicciones de aplicación clínica. Comunidad del Pensamiento complejo. Argentina. En prensa.
19. RODRÍGUEZ, J.; ÁLVAREZ, L.; TAPIA, D.; LÓPEZ, F.; CARDONA, M.; MORA, J.; ACUÑA, C.; TORRES, V.; PINEDA, D.; ROJAS, N. 2012. Evaluación de la dinámica cardíaca de pacientes con arritmia con base en la Teoría de la Probabilidad. *Medicina (Colombia)*. 34(1):7-16.
20. RODRÍGUEZ, J.; NARVÁEZ, R.; PRIETO, S.; CORREA, C.; BERNAL, P.; AGUIRRE, G.; SORACIPA, Y.; MORA, J. 2013. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. *J. Med. Med. Sci (Nigeria)*. 4(7):291-300.
21. SHANNON, C.E. 1948. The mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J.* 27:379-423.
22. SKIBA, M.; PICK, A.; CHAUDHURI, K.; BAILEY, M.; KRUM, H.; KWA, L.; ROSENFELDT, F. 2013. Prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: beneficial effect of perioperative Metoprolol. *Heart, Lung Circulation (United States)*. 22:627-633.
23. TOLMAN, R. 1979. Principles of statistical mechanics. Dover Publications (New York). 704p.

24. UAE-CRES. 2011. Comisión de Regulación en Salud. Evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y análisis económico de Metoprolol succinato frente al Metoprolol tartrato en hipertensión arterial, arritmias cardíacas y angina de pecho, tratamiento del infarto agudo de miocardio y terapia pos-infarto y su posible inclusión al plan obligatorio de salud. Bogotá. Colombia.
25. YATES, F. 1979. The Occult Philosophy in the Elizabethan Age. Routledge & Kegan Paul (Londres). p.61-68.

Recibido: Agosto 25 de 2014

Aceptado: Septiembre 10 de 2015

Cómo citar:

Rodríguez, J.; Prieto, S.; Mendoza, F.; Velásquez, N. 2015. Evaluación físico matemática de arritmias cardíacas con tratamiento terapéutico de metoprolol a partir de las proporciones de la entropía. Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 18(2): 301-310.