

Nuevo diagnóstico de la dinámica cardíaca neonatal a partir de los sistemas dinámicos y la geometría fractal

New diagnosis of neonatal cardiac dynamics based on the dynamic systems and the fractal geometry

Javier Rodríguez,^{I,II} Signed Prieto,^I Catalina Correa,^I Milena Flórez,^{III} Ruth López,^{III} Claudia Alarcón,^{II,IV} Yolanda Soracipa,^I Jairo Jattin,^{II} Susana Silva,^{II} César Valdés^{II}

^IGrupo Insight. Centro de Investigaciones Clínicas del Country. Bogotá, Colombia.

^{II}Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

^{III}Hospital de Meissen II. Bogotá, Colombia.

^{IV}Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Antecedentes: la teoría de sistemas dinámicos y la geometría fractal han sido de utilidad para la evaluación de la dinámica cardíaca de adultos y neonatos.

Recientemente, desde esta perspectiva, se desarrolló un método diagnóstico de la dinámica caótica cardíaca neonatal.

Objetivo: confirmar la capacidad diagnóstica de esta metodología para diferenciar registros cardíacos neonatales normales y con enfermedades cardíacas, mediante un estudio ciego.

Métodos: se tomaron 59 registros cardíacos neonatales: 10 con diagnósticos normales y 49 con diferentes enfermedades cardíacas. Se enmascararon los diagnósticos convencionales y se tomaron las frecuencias cardíacas máximas y mínimas cada hora, y el número de latidos/hora durante 21 horas. Para cada dinámica se desarrollaron simulaciones de la totalidad de la secuencia de frecuencias cardíacas, y se generaron atractores; seguidamente, se calculó su dimensión fractal y se cuantificaron sus espacios de ocupación en el espacio fractal de Box Counting, determinando su diagnóstico físico-matemático.

Resultados: las dimensiones fractales no permiten diferenciar normalidad de enfermedad. En contraposición, mediante los espacios de ocupación de los atractores caóticos hallados, se logró diferenciar estados de normalidad de enfermedades agudas para lograr una sensibilidad y especificidad de 100 %, así como un coeficiente Kappa de 1.

Conclusiones: se comprueba la capacidad diagnóstica a nivel clínico de la metodología desarrollada, y se revela la existencia de una autoorganización acausal de la dinámica cardíaca neonatal, que permite establecer diferencias entre normalidad y enfermedad, con aplicabilidad clínica de carácter preventivo.

Palabras clave: recién nacido; frecuencia cardíaca; fractales; dinámicas no lineales.

ABSTRACT

Background: the theory of dynamic systems and fractal geometry has been useful to evaluate the cardiac dynamics in adults and neonates. From this perspective, there has been recently developed a new diagnostic method of the chaotic cardiac dynamics in neonates.

Objective: to confirm through a blind study the diagnostic capacity of this methodology to differentiate normal neonatal cardiac registrations from cardiac disease registrations.

Methods: fifty nine registrations were analyzed; 10 with normal diagnoses and 49 with different heart diseases. Conventional diagnoses were masked and the maximum and minimal heart rates were measured every hour as well as the number of beats per hour during 21 hours. For each dynamics, simulations of total heart rate sequences were developed and attractors were generated as well as their fractal dimension was estimated and their occupational spaces in the Box Counting's fractal space were quantified, thus determining the mathematical-physical diagnosis.

Results: the fractal dimensions did not allow differentiating normality from disease. In contrast, it was possible to differentiate, through the occupational spaces of the chaotic attractors found, the normal states from the acute diseases to reach 100 % sensitivity and specificity rates and a Kappa coefficient equal to 1.

Conclusions: the diagnostic capacity of the devised methodology was confirmed at the clinical setting in addition to existence of acausal self-organization of the neonatal cardiac dynamics that sets differences between normality and disease, with preventive clinical applicability.

Keywords: newborn; cardiac frequency; fractal; non-linear dynamics.

INTRODUCCIÓN

En el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos, el estado y la evolución de un sistema pueden evaluarse geoméricamente a partir de diferentes tipos de atractores, que permiten establecer el carácter predecible o impredecible del sistema y su evolución.¹ La trayectoria definida por la evolución de un sistema dinámico, se representa de manera geométrica en un mapa de retardo, que consiste en un espacio abstracto que permite definir el comportamiento del sistema en términos geométricos, con tres tipos de atractores. Dentro de estos, los atractores caóticos se caracterizan por su irregularidad, la cual puede evaluarse mediante la geometría fractal.^{1,2} El estudio de los sistemas dinámicos caóticos se divide en dos ramas de estudio; el caos determinista, que se caracteriza por la no linealidad de los sistemas evaluados, y es necesario de antemano el conocimiento del comportamiento y de las propiedades estadísticas de las trayectorias; y el caos estocástico, en el cual la probabilidad de aparición de un evento está sujeta a un proceso caótico, que deja

posibilidades muy limitadas para determinar si el fenómeno es probable o improbable.³

Se ha buscado desarrollar nuevos métodos diagnósticos que permitan anticiparse a eventos patológicos en la etapa neonatal, utilizando características de la frecuencia cardiaca (FC), que incluyen el análisis de su variabilidad y la presencia de desaceleraciones transitorias.⁴ Trabajos desarrollados a partir de la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en neonatos prematuros (de 29 a 35 semanas de gestación) respecto a neonatos a término, como los de *Longin* y otros, han encontrado que la maduración del sistema nervioso autónomo está acompañada por el aumento de VFC, con un pronunciado aumento de la actividad parasimpática.⁵ *Eiselt* y otros,⁶ compararon la VFC en neonatos prematuros respecto a neonatos nacidos a término, y encontraron que pueden establecerse diferencias con las medidas de intervalos en el ritmo sinusal (RR), y con las de VFC, con errores entre el 7 a 16 %. Sin embargo, la discriminación entre estados comportamentales, especialmente para sueño quieto, mostró resultados menos fiables en neonatos a término y en prematuros. El estudio de las características de la FC ha demostrado ser de utilidad para predecir algunos estados indeseados que implican riesgo de mortalidad para los neonatos, como la sepsis.^{4,7} Estos trabajos constituyen un gran avance en la comprensión de la dinámica cardiaca neonatal, pero aún no cuentan con la suficiente solidez para constituirse en métodos diagnósticos de aplicación clínica.

En contraposición, las metodologías diseñadas bajo el enfoque de teorías físicas y matemáticas aplicadas a la Medicina, han demostrado ser apropiadas como herramientas de ayuda diagnóstica y aplicables en la práctica clínica. Es el caso de las metodologías desarrolladas por *Rodriguez* y otros,^{8,9} en el área de la Cardiología, se ha logrado evaluar la dinámica cardiaca de manera objetiva y reproducible. Por ejemplo, se diseñó una nueva metodología para la evaluación clínica de la dinámica cardiaca del adulto, basada en una ley de carácter geométrico exponencial, mediante la cual es posible deducir todos los posibles atractores caóticos cardiacos discretos, y los valores matemáticos asociados a los estados de normalidad y enfermedad, y la evolución entre las dos, por medio de la evaluación de espacios de ocupación fractal.⁹

Esa ley exponencial ha sido aplicada para evaluar dinámicas cardiacas con diagnóstico de arritmia;¹⁰ así mismo, su aplicabilidad clínica fue confirmada en un estudio de 115 registros Holter, que halló valores de sensibilidad y especificidad del 100 % y un coeficiente Kappa de 1.¹¹ Recientemente, se aplicó esta metodología junto al diseño de un experimento mental, el cual consiste en imaginar la ubicación espacial de puntos correspondientes a un intervalo RR contra el siguiente en el mapa de retardo, a partir de los valores empíricos del trabajo desarrollado por *Griffin* y otros.¹² Estos resultados evidenciaron que los valores máximos y mínimos de estos intervalos varían de acuerdo con los diferentes momentos evaluados en el tiempo. Entonces, al imaginar cómo de manera progresiva los puntos van llenando el espacio dentro de los intervalos máximos y mínimos de cada momento, es posible visualizar atractores con espacios de ocupación diferente, que permiten su diferenciación matemática y geométrica, así como la evaluación cuantitativa de su evolución en el tiempo.¹³ Es así, que basado en la información empírica de un caso evaluado en un estado de normalidad y dos estados previos a la aparición de sepsis, se logró evaluar el comportamiento de las dinámicas cardiacas neonatales con sepsis y análogas a esta, antes de presentar manifestaciones clínicas entre 3 y 6 h de anterioridad.¹³

Actualmente, se ha desarrollado una metodología diagnóstica que posibilita la evaluación de la dinámica cardiaca neonatal por medio de espacios de ocupación de los atractores cardiacos en el espacio fractal generalizado de Box Counting. Esta metodología establece un valor numérico que determina cuantitativamente el grado de evolución hacia un estado patológico. En los casos diagnosticados

convencionalmente como normales, indica el nivel de gravedad de enfermedades como soplo cardiaco o arritmia, y el grado de severidad de los casos agudos, que evidencian que la normalidad está asociada a espacios de ocupación mayores que los estados agudos. De este modo, se mejora el diagnóstico y la toma de decisiones clínicas en casos de tratamiento ambulatorio, y puede evaluarse cuantitativamente el progreso del neonato en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) al margen del estudio de factores causales, ya que se cuenta con medidas matemáticas y geométricas de los atractores caóticos neonatales (en evaluación para publicación).

En este contexto, el propósito de este trabajo es aplicar la metodología anteriormente descrita, para confirmar su capacidad diagnóstica a nivel clínico, mediante un estudio ciego que incluya casos normales y con diferentes enfermedades cardiacas.

MÉTODOS

Definiciones

Mapa de retardo: tipo de atractor que muestra de manera gráfica la dinámica del sistema, que ubica pares ordenados consecutivos de una variable específica, en este caso, la FC como coordenadas (x,y), y uniendo consecutivamente los puntos obtenidos con una línea.

Dimensión fractal de Box Counting: se calcula con la fórmula siguiente (ecuación):

$$D = \frac{\text{Log}N_1(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N_2(2^{-k})}{\text{Log}(2^{k+1}) - \text{Log}(2^k)} = \text{Log}_2 \frac{N_1(2^{-(k+1)})}{N_2(2^{-k})}$$

Donde: N_1 corresponde al número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la cuadrícula de partición k ; N_2 corresponde al número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la cuadrícula de partición $(k+1)$; k corresponde al grado de partición de la cuadrícula 1; $-(k+1)$ corresponde al grado de partición de la cuadrícula 2; y D corresponde a la dimensión fractal.

Se analizó la dinámica cardiaca neonatal de 59 registros Holters (cuadro), 49 provenientes del servicio de Cardiología SIGADINI S.A.S., del Hospital Meissen II Nivel ESE, y 10 provenientes del Hospital Militar Central, evaluados cada uno por especialista experto, todos recién nacidos, entre 0 y 10 días de vida. Los registros patológicos y normales fueron estudiados por un especialista experto del servicio de Cardiología SIGADINI S.A.S, y un experto de la Unidad de Electrofisiología del Hospital Militar respectivamente. Las indicaciones y el diagnóstico convencional de cada Holter fueron enmascarados para la realización del estudio ciego.

Cuadro. Información clínica de 3 registros Holter normales (N) y 5 patológicos (P), presentados a modo de ejemplo de la totalidad de la muestra evaluada

N	Edad	Indicaciones	Informe médico
N.1	0 días	Normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ritmo sinusal con ondas PR máximo de 90 ms. QRS de 60 ms y QTc normales. 2. No se documentó bradicardia extrema diurna, pausa ni bloqueos AV. 3. Se documentaron 10 ectopias atriales o supraventriculares aisladas, sin réplicas o TSV. 4. No hubo registro de ectopias ventriculares, réplicas o taquicardias ventriculares. 5. No hubo isquemias silenciosas. Patrón circadiano con fluctuaciones aperiódicas. 6. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN 58 ms; la variabilidad del dominio de la FC mostró una relación LF/HF>1, en tomas de cada 5 min. 7. No descripción de síntomas.
N.2	7 días	Normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ritmo sinusal con ondas PR máximo de 70-100 ms. QRS de 60-70 ms (rango normal de 20-70 ms), y QTc 420 y 490 ms en varias medidas manuales y al azar. Arritmia sinusal durante todo el registro. 2. No se documentó bradicardia extrema diurna, pausa, ni bloqueos AV. La FC mínima fue de 17 lat/min a las 11:13, la máxima de 211 lat/min y el promedio de 130 lat/min. La FC normal para la edad del paciente es entre 90 y 166 lat/min. 3. No hubo ectopias atriales o supraventriculares, ni tampoco registro de ectopias o TSV. 4. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN de 101ms; la variabilidad del dominio de la FC mostró una relación LF/HF>1. 5. No hubo isquemias silenciosas. Patrón circadiano con variaciones irregulares. 6. No hubo informe de síntomas cardiovasculares.
N.3	0 días	Normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ritmo sinusal con ondas PR máximo de 100 ms; QRS de 70 ms y QTc normales. 2. No se documentó bradicardia extrema diurna, pausa, ni bloqueos AV. 3. No hubo ectopias o TSV. 4. No hubo isquemias silenciosas. 5. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN de 43 ms; en el dominio de la FC mostró una relación LF/HF>1, tomada cada 5 min, a intervalos de horarios, y mostró un índice superior a 1. 6. Patrón circadiano con fluctuaciones aperiódicas del neonato. 7. No hubo descripción de síntomas del paciente.

P.1	1 día	Soplo cardiaco	FC promedio de 123 lat/min. Ritmo cardiaco mínimo 61 lat/min a las 16:56. El ritmo cardiaco máximo fue de 183 a las 11:09. Ectopia ventricular 4546, con 325 <i>V-Runs</i> y 554 <i>V-Pairs</i> , eventos de bigeminismo ventricular 47 y eventos de trigeminismo ventricular 12. Ectopia supraventricular 234, con 14 <i>SV-Runs</i> y 17 <i>SV-Pairs</i> , y un evento de trigeminismo supraventricular. Se sumaron 46 min de episodio ST. Cambio máximo absoluto ST -2,2, y ocurrió a las 10:16. Ritmo sinusal con FC media de 123lat/min. Intervalos PR y QTc normales, con variabilidad disminuida de la FC.
P.2	1 día	Descartar arritmia	FC promedio 135 lat/min. Ritmo cardiaco mínimo 60 lat/min a las 22:46. Ritmo cardiaco máximo 198lat/min a las 09:47. Las pausas superiores a 2,5 s fueron 3. Ectopia ventricular 1412, con 110 <i>V-Runs</i> y 143 <i>V-Pairs</i> , 9 eventos de bigeminismo ventricular y 2 de trigeminismo ventricular. Ectopia supraventricular 19, con 1 <i>SV-Runs</i> y 0 <i>SV-Pairs</i> . Se sumaron 17 min de episodio ST. El cambio máximo absoluto ST -2,1, y ocurrió a las 14:45. Ritmo sinusal con FC media de 135 lat/min. Intervalos PR Y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardiaco ni en la condición AV. Arritmia sinusal. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la FC.
P.3	1 día	Arritmia	FC promedio 149 lat/min. Ritmo cardiaco mínimo 40 lat/min a las 12:29. Ritmo cardiaco máximo 248 lat/min a las 14:51. Las pausas superiores a 2,5 s fueron 5. La ectopia ventricular fue 7 762, con 510 <i>V-Runs</i> y 866 <i>V-Pairs</i> , 47 eventos de bigeminismo ventricular y 10 de trigeminismo ventricular. La ectopia supraventricular fue 1 395, con 100 <i>SV-Runs</i> y 110 <i>SV-Pairs</i> , y un evento de bigeminismo supraventricular. Total A-Fib (gripe) 498 min. El primer A-Fib 04:01:00 min. Se sumaron 46 min de episodio ST. El cambio máximo absoluto ST -1,3 y ocurrió a las 21:07. El ritmo sinusal con FC media fue de 149 lat/min. Intervalos PR y QTc fueron normales, sin alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardiaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la FC.
P.4	1 día	Arritmia	FC promedio 130lat/min. Ritmo cardíaco mínimo 60 lat/min a las 09:28; ritmo cardíaco máximo 182 lat/min a las 17:20. Las pausas superiores a 2,5 s fue de 1. Ectopia ventricular 2 564, con 195 <i>V-Runs</i> y 301 <i>V-Pairs</i> , 22 eventos de bigeminismo ventricular episodio ST y un evento de trigeminismo ventricular. Ectopia supraventricular 71, con 0 <i>SV-Runs</i> y 4 <i>SV-Pairs</i> . Se sumaron 51 min de episodio ST. El cambio máximo absoluto ST -2,2 y ocurrió a las 02:13. Ritmo sinusal con FC media de 130 lat/min. Los intervalos PR y QTc fueron normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de FC.

P.5	1 día	Arritmia cardíaca E/E	FC promedio 124 lat/min. Ritmo cardíaco mínimo 50 lat/min a las 10:14. Ritmo cardíaco máximo 192 lat/min a las 16:08. Las pausas superiores a 2,5 s fueron 3. Ectopia ventricular 4 584, con 280 V-Runs y 536 V-Pairs, 41 eventos de bigeminismo ventricular y 3 de trigeminismo ventricular. Ectopia supraventricular 5969, con 717 SV-Runs y 318 SV-Pairs, 21 eventos de bigeminismo supraventricular y uno de trigeminismo supraventricular. Total A-Fib 1 212 min. El primer A-Fib14:51:00 min. Ritmo sinusal con FC media de 124 lat/min. Los intervalos PR y QTc fueron normales. Variabilidad disminuida de la FC.
-----	-------	-----------------------	---

RR: medidas de intervalos en el ritmo sinusal; AV: auriculoventricular; TSV: taquicardia supraventricular; LF/HF>1: es la relación entre la baja frecuencia (*low frequency* LF) y la alta frecuencia (*high frequency* HF), y esta relación es mayor que 1; SDNN: índice global de la variabilidad del ritmo cardíaco, sus términos en inglés son *Heart rate variability* (HRV), mediante la desviación estándar de todos los intervalos RR normales (medidos entre latidos sinusales consecutivos); ms: milisegundo; complejo QRS: corresponde a la corriente eléctrica que causa la contracción de los ventrículos derecho e izquierdo (despolarización ventricular), la cual es mucho más potente que la de las aurículas y compete a más masa muscular, y produce de este modo una mayor deflexión en el electrocardiograma; onda Q: primera onda del complejo y tiene valores negativos (desciende en la gráfica del ECG); onda R: le sigue a la onda Q, es positiva y en la imagen clásica del ECG, es la de mayor tamaño; onda S: cualquier onda negativa que le sigue a la onda R; onda P: primera onda del ciclo cardíaco, representa la despolarización de las aurículas, y está compuesta por la superposición de la actividad eléctrica de ambas aurículas; ritmo sinusal con PR: ritmo sinusal, describe el ritmo normal del corazón con las ondas PR; QTc: medida del intervalo QT ajustado a la frecuencia cardíaca; ST: segmento de onda ST, indica la cantidad de tiempo desde el final de una contracción de los ventrículos hasta el comienzo del período de reposo.

Sobre la base de la metodología desarrollada previamente, se tomaron los valores máximos y mínimos de la FC de los registros Holter de neonatos, reportados cada hora durante 21 h, así como el número total de latidos cada hora. Estos valores fueron agrupados para ser analizarlos mediante un programa que genera la secuencia de FC por medio de un algoritmo equiprobable, tomando como límites los valores establecidos en el Holter. Seguidamente se construyó el atractor de cada dinámica en un mapa de retardo (ver definiciones). Posteriormente se superpusieron dos rejillas de 5 y 10 lat/min respectivamente, y se contabilizaron los cuadros ocupados por el atractor en cada una de ellas. Sobre la base de estos valores se calculó su dimensión fractal con el método simplificado de Box Counting ([ecuación](#)).

Se evaluó la concordancia diagnóstica entre el método matemático y el diagnóstico convencional mediante un estudio ciego. Para ello se desenmascararon los diagnósticos convencionales y se seleccionaron aquellos con normalidad y enfermedad aguda. A continuación se calculó sensibilidad y especificidad del diagnóstico matemático, previamente establecido, respecto al diagnóstico convencional, mediante una clasificación binaria, donde:

- Verdadero positivo (VP): corresponde a los registros Holter y/o electrocardiográficos continuos diagnosticados con enfermedad aguda, que se encuentran dentro de los valores matemáticos correspondientes al mismo diagnóstico.
- Falsos positivo (FP): corresponde a los registros Holter y/o electrocardiográficos continuos, que se comportan matemáticamente como estudios de enfermedad aguda, y cuyo diagnóstico clínico se encuentra dentro de límites normales.

- Falso negativo (FN): corresponde a los registros Holter y/o electrocardiográficos continuos, cuyos valores matemáticos corresponden a normalidad, pero su diagnóstico clínico corresponde a pacientes con enfermedad aguda.
- Verdadero negativo (VN): corresponde a los registros Holter y/o electrocardiográficos continuos diagnosticados convencionalmente como normales, y cuyos valores matemáticos también corresponden a normalidad.

La evaluación de la concordancia diagnóstica entre los diagnósticos físico-matemáticos y el diagnóstico clínico convencional, se estableció mediante el coeficiente Kappa a través de la fórmula siguiente:

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

Donde,

Co: corresponde al número de concordancias observadas, es decir, número de pacientes con el mismo diagnóstico de acuerdo con la nueva metodología propuesta y el *Gold Standard*.

To: totalidad de casos evaluados, incluyendo normales y con enfermedad aguda.

Ca: concordancias atribuibles al azar, los cuales se calculan siguiendo la fórmula siguiente:

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

Donde,

f₁: corresponde al número de casos que presentan valores matemáticos dentro de los límites de normalidad.

C₁: pacientes diagnosticados clínicamente dentro de la normalidad.

f₂: número de casos que presentan valores matemáticos asociados a enfermedad aguda.

C₂: pacientes diagnosticados clínicamente con enfermedad aguda.

To: total de pacientes normales y con enfermedad aguda.

Este trabajo no perjudicó la calidad y el seguimiento de los neonatos, ya que no implicó ensayos terapéuticos ni retrasos en los tratamientos o cualquier otro tipo de intervenciones requeridas para los pacientes; además, la información recolectada para fines del estudio fue manejada de manera estrictamente confidencial. La realización del presente estudio se llevó a cabo con la autorización de las instituciones donde se realizó, así como con el consentimiento informado por la madre y/o padre de los participantes, y la aprobación del proyecto por parte del comité de ética institucional. De este modo, el trabajo cumple con las normas éticas, científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, basada en la resolución No. 008430 de 1993, específicamente con el título 11, referente a la investigación en seres humanos, al estar incluido en la categoría de investigación sin riesgo, pues se hacen cálculos físicos sobre resultados de exámenes no invasivos de la práctica clínica, protegiendo la integridad y anonimato de las participantes. Además, este trabajo se fundamenta en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el Código de Nuremberg y el Reporte de Belmont.

RESULTADOS

Las dimensiones fractales de los registros normales presentaron valores entre 1,831 y 1,940, ocupando entre 98 y 353 cuadros con la rejilla Kg (10 lat/min), y entre 376 y 1 319 en la rejilla kp (5 lat/min) (tabla). Los registros patológicos presentaron una dimensión fractal que varió entre 1,585 y 1,964, ocupando entre 18 y 406 cuadros con la rejilla kg, y 54 y 1 540 cuadros con la rejilla kp.

Tabla. Resultados matemáticos de los Holter normales y patológicos del cuadro

Holter	1	2	3	4	5	6	7	8
Kg	179	293	292	50	78	225	68	74
Kp	665	1 062	1 106	155	281	840	234	263
Df	1,89	1,86	1,92	1,63	1,849	1,9	1,783	1,829

Kp: espacios ocupados en la rejilla de 5 lat/min,
Kg: espacios ocupados en la rejilla de 10 lat/min, Df: dimensión fractal.

Después de desenmascarar los diagnósticos convencionales, se seleccionaron los casos que presentaron enfermedad aguda, y se compararon con los casos normales mediante la tabla de clasificación binaria, logrando una sensibilidad y una especificidad del 100 %, así como un coeficiente Kappa de 1.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el cual se aplicó una metodología físico-matemática objetiva y reproducible, que permite diferenciar clínicamente la dinámica cardiaca neonatal con diagnóstico normal y con enfermedades cardiacas agudas, a partir de la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, lo cual confirma su capacidad diagnóstica. Al comparar los atractores normales, respecto a los patológicos, fue corroborado que la normalidad se caracteriza por espacios de ocupación mayor respecto a los estados patológicos; esta ocupación geométrica es la que permite observar y cuantificar la evolución del sistema, y constituye un método preventivo y clínicamente aplicable. El estudio ciego que se aplicó para confirmar la metodología alcanzó valores de sensibilidad y especificidad de 100 % y un coeficiente Kappa de 1.

Los resultados evidenciaron que el límite de normalidad establecido, que corresponde a un número de espacios de ocupación superior a 98 en la rejilla Kg, permite establecer diferencias entre ambos estados. Del mismo modo que en el trabajo anterior, los casos clínicamente normales se encuentran siempre dentro del límite de normalidad, mientras que los patológicos presentaron valores matemáticos, tanto de normalidad como de anormalidad. Estos resultados sugieren que el diagnóstico clínico podría ser mejorado mediante el uso del diagnóstico matemático desarrollado, en la medida que se podría contar con una cuantificación precisa de los cambios de la totalidad de la dinámica, desde normalidad hasta estados agudos.

Al contar con un valor cuantitativo, la metodología podría señalar el nivel de gravedad de enfermedades que pueden haberse clasificado con un mismo nivel de severidad desde los parámetros convencionales, lo que lo que haría pensar al clínico que se trata de casos semejantes, cuando en realidad las cuantificaciones matemáticas señalan que presentan diferencias en sus niveles de gravedad. Así por ejemplo, las dinámicas no. 2 y 3 ([figuras 1 y 2](#)) presentan una indicación de arritmia cardíaca. Sin embargo, la ocupación espacial de la dinámica de no. 2 en la rejilla Kg es de 78, mientras que la de la no. 3 es de 225, señalando un nivel de gravedad mucho mayor en el primer caso. Al cuantificar el grado de severidad de los casos patológicos, se facilitaría el diagnóstico y la toma de decisiones clínicas, no solo con los neonatos que se encuentran a nivel ambulatorio, sino también con aquellos que se encuentran en la UCI neonatal, y facilitar el control de la evolución de la enfermedad allí. Se debe tener en cuenta que, como se trata de una medida matemática, esta proporciona una medida objetiva y reproducible de la vigilancia neonatal, independiente de factores causales, ya que se cuenta con medidas matemáticas y geométricas de los atractores caóticos neonatales.

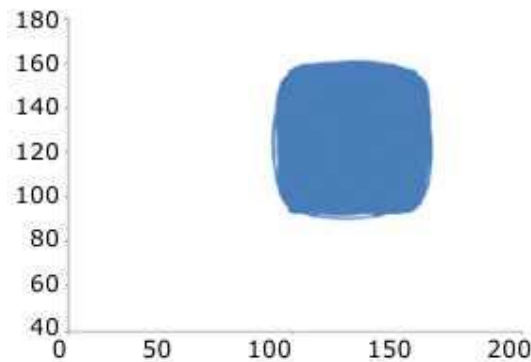


Fig. 1. Atractor caótico diagnosticado convencionalmente con arritmia, correspondiente a la dinámica cardíaca no. 2.

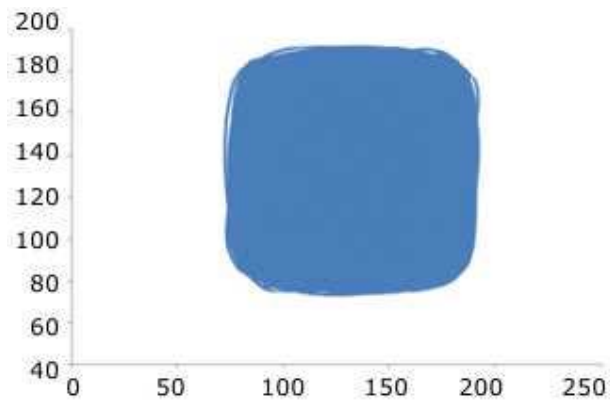


Fig. 2. Atractor caótico diagnosticado convencionalmente con arritmia, correspondiente a la dinámica cardíaca no. 3.

Los resultados obtenidos señalan un comportamiento similar entre la dinámica cardíaca de adulto y neonatal, al ser evaluadas mediante la ocupación espacial de atractores en el espacio generalizado de Box Counting, pues en ambos casos la dinámica cardíaca normal presenta los mayores valores de espacios ocupados; en cambio, la enfermedad presenta los menores espacios de ocupación, y la evolución se

encuentra entre estos estados.^{9-11,13} Del mismo modo se confirma que en adultos y en neonatos es innecesario tener toda la secuencia de FC para obtener un diagnóstico efectivo. Más aún, esta nueva metodología para evaluar la dinámica cardiaca neonatal, contribuye como herramienta de ayuda diagnóstica a mejorar la atención del recién nacido, así como prever condiciones adversas no perceptibles desde parámetros clínicos convencionales.

La FVC ha sido ampliamente estudiada en Cardiología para la evaluación de los picos RR en la grabación electrocardiográfica,¹⁴ y la disminución de esta ha sido asociada a procesos patológicos.^{14,15} Algunos de los estudios clínicos que se han realizado a partir de VFC incluyen la detección de infarto agudo de miocardio (IAM),^{15,16} la falla cardiaca,¹⁷ el trasplante cardiaco, la disfunción miocárdica,¹⁴ la insuficiencia cardiaca crónica,¹⁸ las infecciones,^{19,20} y en general, características de la variabilidad cardiaca, tanto en adultos, como en la etapa fetal²¹ y neonatal.^{5,6} Es así, como algunos de estos estudios en neonatos han detectado asociaciones entre cambios de la VFC y algunos estados indeseados, como la sepsis,^{4,7} que implican riesgo de mortalidad; sin embargo, esas medidas requieren estudios adicionales para su aplicación en la práctica clínica. A diferencia de los trabajos mencionados, en la presente investigación fue posible establecer un método desde la teoría de los sistemas dinámicos, que es cuantitativo, aplicable a la clínica, y con implicaciones para la evaluación del estado y evolución del sistema dinámico cardiaco neonatal.

En contraposición, el resultado de este trabajo coincide con otros previos, en los que se evidencia que diferentes fenómenos en Cardiología se han visto enriquecidos por el uso de evaluaciones físico-matemáticas de la ocupación espacial de atractores cardiacos. Tal es el caso de un trabajo en el que se ha documentado que los estados comportamentales del neonato, pueden ser determinados con base en los patrones de frecuencia cardiaca.²² Se diseñó una metodología mediante la cual se estudió la relación entre estados comportamentales establecidos, sobre la base del criterio estándar, donde S1 corresponde a dormido quieto, S2 a dormido activo, S3 a despierto quieto y S4 despierto activo, y se encontró que las medidas de la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN, por sus siglas en inglés) tienden a aumentar desde S1 a S4, mientras que la desviación media cuadrática de sucesivas diferencias (RMSSD, por sus siglas en inglés) tiende a disminuir. Esas medidas logran 67 % de efectividad para evaluar los episodios en el estado correcto, con lo cual concluyen que las medidas de VFC pueden ayudar a identificar todos los estados comportamentales con excepción del S4.²² Estas medidas fueron mejoradas en un trabajo desarrollado recientemente, que estableció diferencias objetivas cuantitativas y reproducibles para diferentes estados comportamentales, a partir de las diferencias en los espacios de ocupación del atractor caótico evaluadas en el espacio fractal de Box Counting.²³

Del mismo modo, para caracterizar las dinámicas cardiacas neonatales, tanto normales como las asociadas a sepsis, se han hecho medidas de la VFC.^{7,12} Se ha demostrado que los cambios anormales en la FC pueden ser un indicador temprano de sospecha de sepsis, aun en etapas subclínicas.^{4,7,12} Griffin y otros encontraron que los neonatos con sepsis y enfermedad análoga a sepsis presentaron un incremento anormal de la FC observable hasta 24 h antes del deterioro clínico.¹² Medidas matemáticas de la ocupación espacial de los atractores 6 y 3 h antes del desenlace de sepsis,¹³ permitieron establecer predicciones a partir de los cambios en la ocupación espacial de los atractores, y determinaron la totalidad de posibles dinámicas cardiacas neonatales normales y con sepsis, o comportamientos análogos a esta, con mejoría cuantitativa de las medidas realizadas por Griffin y otros.¹² Del mismo modo, en el presente trabajo es posible establecer medidas predictivas de la evolución a estados patológicos a partir de variaciones en la ocupación espacial de los atractores cardiacos. Así, en este trabajo, se establece un diagnóstico del estado cardiaco neonatal, aplicable a cualquier enfermedad cardiaca a nivel clínico, que permite

advertir tempranamente la evolución del sistema cardíaco a estados agudos, a partir de la disminución de la ocupación espacial de los atractores.

Las metodologías diseñadas por *Rodríguez* y otros se encuentran basadas en razonamientos acausales, fundamentadas en el pensamiento científico riguroso de la Física y la Matemática, que es el método lógico inductivo que se caracteriza, porque a partir de pocos casos, cuidadosamente seleccionados, en el contexto de un experimento diseñado, se puede llegar a establecer generalizaciones o universalizaciones, a partir de las cuales se deducen consecuencias necesarias que, operativamente, funcionan como predicciones de la naturaleza.²⁴ Del mismo modo, la perspectiva fisico-matemática del diagnóstico aplicado en este trabajo permite establecer una medida específica, objetiva y reproducible del estado del neonato, independientemente de consideraciones causales o de análisis de tipo estadístico.

Bajo esta perspectiva se han diseñado nuevas metodologías diagnósticas y predictivas para evaluar la morfofisiología histológica y celular,²⁵⁻²⁷ fenómenos de la Inmunología,²⁸ epidemias como el dengue y la malaria,²⁹ o fenómenos en Infectología.³⁰

Se concluye que los resultados expuestos demuestran que este tipo de investigación puede proporcionar soluciones en todos los campos de la Medicina, llevando esta disciplina a nivel predictivo de la Física.

Agradecimientos

Producto derivado del proyecto MED-1344, financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada-Vigencia 2014, y de la Línea de Profundización, Internado Especial y Semillero "Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas a la Medicina".

Este trabajo también hace parte de los productos alcanzados en el protocolo 2013-115 aprobado en el Hospital Militar Central y el Hospital Meissen. Agradecemos al Comité de Ética y de Investigaciones del Hospital Militar Central, por el apoyo brindado a nuestras investigaciones, y al doctor *Diego Venegas*, cardiólogo y electro fisiólogo. Del mismo modo, agradecemos al personal médico y administrativo del Hospital Meissen, en especial a los doctores *Leonardo Morales*, Gerente del Hospital, *Luis Lima*, Asesor de Gerencia del Hospital, y a *Omar Rovira*, Coordinador de Docencia e Investigación, por el apoyo a nuestras investigaciones. Así mismo, para *Ana Cano*, enfermera, por su apoyo en la recolección de los registros Holter de neonatos.

Agradecemos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a las doctoras del Centro de Investigaciones *Adriana Lizbeth Ortiz* (epidemióloga) y *Silvia Ortiz* (enfermera jefe); a la enfermera *Sandra Rodríguez* y a los doctores *Tito Tulio Roa*, Director de Educación Médica; a *Jorge Alberto Ospina*, Director Médico; a *Alfonso Correa*, Director del Centro de Investigaciones; y a *Juan Camilo Benítez*, por el apoyo constante a nuestro grupo de investigación.

Dedicatoria

A nuestros hijos y al *RebeNajmán de Breslev*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. New York: Addison Wesley; 1992. p. 24-45.
2. Peitgen H. Strange attractors, the locus of chaos. In: Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 655-768.
3. Girón FJ. Determinismo, caos, azar e incertidumbre [homepage en Internet]; 2008 [citado 19 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00327.pdf>
4. Fairchild KD, O'Shea TM. Heart Rate Characteristics: Physiometers for Detection of Late-Onset Neonatal Sepsis. Clin Perinatol. 2010;37(3):581-98.
5. Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, König S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. J Perinat Med. 2006;34(4):303-8.
6. Eiselt M, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Médigue C, Peirano P. Heart-rate variability in low-risk prematurely born infants reaching normal term: a comparison with full-term newborns. Early Hum Dev. 1993;32(2-3):183-95.
7. Griffin MP, Lake DE, Moorman JR. Heart Rate Characteristics and Laboratory Tests in Neonatal Sepsis. Pediatrics. 2005;115:937-41.
8. Rodríguez J. Entropía Proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. Rev Colomb Cardiol. 2010;17:115-29.
9. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. J Med Med Sci. 2011;2(8):1050-9.
10. 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.
11. 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.
12. Griffin MP, Moorman JR. Toward the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis and Sepsis-Like Illnes using Novel Heart Rate Analisis. Pediatrics. 2001;107:97-104.
13. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. J Med Med Sci. 2014;5(5):102-8.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996;93(5):1043-65.

15. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006; 367(9523): 1674-81.
16. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999; 353(9162): 1390-6.
17. Voss A, Schroeder R, Vallverdu M, Cygankiewicz I, Vazquez R, Bayes A, et al. Linear and nonlinear heart rate variability risk stratification in heart failure patients. *Comput Cardiol*. 2008; 35: 557-60.
18. Maestri R, Pinna GD, Accardo A, Allegrini P, Balocchi R, D'Addio G, et al. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18(4): 425-33.
19. Ahmad S, Tejuja A, Newman K, Zarychanski R, Seely A. Clinical review: a review and analysis of heart rate variability and the diagnosis and prognosis of infection. *Crit Care*. 2009; 13(232): 1-7.
20. Buchan C, Bravi A, Seely A. Variability Analysis and the Diagnosis, Management, and Treatment of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14: 512-21.
21. Gonçalves H, Pinto P, Silva M, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Toward the improvement in fetal monitoring during labor with the inclusion of maternal heart rate analysis (abstract). *MedBiolEngComput* [serie en Internet]. 2016 [citado 3 de septiembre de 2015]; 54(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Toward+the+improvement+in+fetal+monitoring+during+labor+with+the+inclusion+of+maternal+heart+rate+analysis+during+labor+with+the+inclusion+of+maternal+heart+rate+analysis>
22. Leeuwen PV, Geue D, Lange S, Klein A, Franzen AM, Heller K, et al. Relation between neonatal behavioral states and heart rate variability. *Biomed Tech*. 2012; 57(supl 1): 615-8.
23. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. Sistemas dinámicos cardiacos en neonatos normales: ley caótica cardiaca neonatal. *Salud Uninorte*. 2014; 30(3): 359-68.
24. Einstein A. Principios de Física Teórica. En: Einstein A. Sobre la teoría de la relatividad y otras aportaciones científicas. Madrid: Sarpe; 1983. p. 29-32.
25. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics*. 2010; 10: 1-6.
26. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocytemorphophysiology. *J Med Med Sci*. 2012; 3(11): 715-20.
27. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer. *J Can Res Ther*. 2015; 11(1): 98-104.

28. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, et al. Predicción de unión de péptidos de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II. Probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica. 2013; 44(1): 7-14.
29. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2010; 27(3): 211-8.
30. 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.

Recibido: 4 de septiembre de 2015.

Aprobado: 20 de octubre de 2015.

Javier Rodríguez. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínicas del Country. Calle 83 No. 16A-43. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: grupoinight2025@yahoo.es