

## Artículo Original de Investigación

**Estratificación de la dinámica cardíaca en pacientes con diabetes mellitus mediante una ley potencial****Cardiac dynamics stratification in patients with diabetes mellitus by a law of potentials**

Javier O Rodríguez Velásquez<sup>1</sup>, Guillermo O Trout Guardiola<sup>2</sup>, Jairo J Jattin Balcázar<sup>3</sup>, Yesica T Beltrán Gómez<sup>4</sup>, Ribká Soracipa Muñoz<sup>5</sup>.

1 Insight Research Group SAS. 2 Centro de Investigaciones Clínicas del Magdalena. Universidad del Magdalena. 3 Insight Research Group SAS. 4 GIDEAM. Universidad del Magdalena. 5 Insight Research Group SAS. Universidad del Magdalena. Colombia.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 14 de Marzo de 2023

Aceptado después de revisión  
el 5 de Julio de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses.

**Palabras clave:**

Diabetes,  
variabilidad de la frecuencia cardíaca,  
sistemas no lineales.

**Keywords:**

Diabetes,  
heart rate variability,  
non-linear systems.

## RESUMEN

**Introducción:** el estudio de los sistemas no lineales, la geometría fractal y una ley matemática potencial han permitido establecer un método diagnóstico de la dinámica cardíaca que diferencia entre normalidad, enfermedad crónica y aguda al igual que la evolución entre estados.

**Objetivo:** aplicar una metodología basada en una ley matemática potencial para evaluar el nivel de riesgo de la dinámica cardíaca de personas con diabetes mellitus tipo 2 a partir de registros Holter de 18 horas.

**Metodología:** de 50 registros Holter, 5 normales y 45 de sujetos con diabetes mellitus, se tomaron los valores de frecuencia cardíaca mínima y máxima al igual que la cantidad de latidos por hora durante 18 horas. Posteriormente, se generaron atractores caóticos en mapas de retardo de los cuales se cuantificó la ocupación espacial y la dimensión fractal.

**Resultados:** los valores matemáticos de los registros Holter de sujetos diabéticos oscilaron entre los rangos de enfermedad aguda a crónica, según el método matemático, mientras que los registros Holter normales tuvieron valores superiores a 200 Kp. Los valores de especificidad y sensibilidad fueron del 100 %.

**Conclusión:** la metodología matemática diagnóstica permite estratificar el nivel de riesgo de la dinámica cardíaca entre personas diabéticas, lo cual sugiere su implementación en las unidades de electro-diagnóstico cardíaco para detectar anomalías cardíacas entre esta población.

**Cardiac dynamics stratification in patients with diabetes mellitus by a law of potentials**

## ABSTRACT

**Introduction:** the study of non-linear systems, fractal geometry and a potential mathematical law have made it possible to establish a diagnostic method of cardiac dynamics that differentiates between normality, chronic and acute disease, as well as the evolution between states.

**Objective:** to apply a methodology based on a potential mathematical law to assess the level of risk of cardiac dynamics in people with type 2 diabetes mellitus from 18-hour Holter recordings.

**Methodology:** from 50 Holter recordings, 5 normal and 45 from subjects with diabetes mellitus, the minimum and maximum heart rate values were taken as well as the number of heartbeats per hour for 18 hours. Subsequently, chaotic attractors were generated in delay maps, of which the space occupation and the fractal dimension were quantified.

**Results:** the mathematical values of the Holter records of diabetic subjects varied between the ranges of acute to chronic disease, according to the mathematical method; while the normal Holter records had values greater than 200 Kp. The specificity and sensitivity values were 100%.

**Conclusion:** the mathematical diagnostic methodology allows stratifying the risk level of cardiac dynamics among diabetic people, which suggests its implementation in cardiac electrodiagnostic units to detect cardiac abnormalities among this population.

## INTRODUCCIÓN

La teoría de los sistemas dinámicos se encarga de delinear la evolución de los sistemas a lo largo del tiempo en un espacio geométrico denominado espacio de fases<sup>1</sup>. De este espacio, se obtienen figuras denominadas atractores, las cuales representan gráficamente los cambios temporales de las variables del sistema analizado, que a su vez pueden ser predecibles o impredecibles acorde a sus características geométricas. Por ejemplo, las trayectorias que tienden a un punto o un ciclo se consideran predecibles, mientras que aquellas que visualmente son irregulares, son impredecibles. Sin embargo, el advenimiento de la geometría fractal, que se encarga de estudiar las figuras irregulares de la naturaleza, ha permitido evaluar esta última clase de trayectorias<sup>2</sup>.

A partir de esta teoría y en las investigaciones realizadas en décadas pasadas por Golberger et al en cardiología, se demostró que tanto los comportamientos cardíacos excesivamente periódicos como los aleatorios realmente se asocian a la anormalidad cardíaca, y que la normalidad corresponde a un punto intermedio entre estos dos extremos<sup>3,4</sup>. Desde esta perspectiva, las metodologías de diagnóstico, estratificación y predicción de la dinámica cardíaca, que consideran el análisis clásico homeostático de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), en el cual los comportamientos de las variables fisiológicas se asocian a una periodicidad dinámica puntual, podrían no estar respondiendo adecuadamente al estudio de la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo, como la diabetes mellitus tipo 2<sup>5,6</sup>.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) ha sido ampliamente estudiada como parte de los sistemas complejos deterministas no lineales, que obedecen a la teoría del caos, dada su naturaleza fluctuante<sup>7</sup>. Desde este enfoque existen diversos métodos de análisis de la VFC que se pueden clasificar en algoritmos lineales o métodos tradicionales y en algoritmos no lineales o métodos nuevos<sup>8,9</sup>. Los primeros se basan en el dominio del tiempo, el cual mide la variación de intervalos entre ciclos cardíacos consecutivos normales; y el dominio de la frecuencia, el cual describe las oscilaciones periódicas en diferentes frecuencias cardíacas y cuantifica la cantidad de bandas de frecuencia cardíaca diferentes, los modelos más comunes usados en este método son la transformada rápida de Fourier (FFT), y autorregresiva (AR)<sup>8,9</sup>. Los algoritmos no lineales, por su parte no se concentran en análisis de estructuras preespecificadas, sino en el estudio temporal de similitudes entre las señales, entre estos métodos se encuentra la entropía aproximada, el método de Lomb, el análisis de variaciones de tendencias (DFA, por sus siglas en inglés Detrended Fluctuation Analysis), y el análisis fractal<sup>8,9</sup>. Estos métodos se ven ejemplificados en estudios como el de Tarvainen et al, donde se lleva a cabo una estimación del espectro paramétrico variable en el tiempo para analizar la dinámica de la variabilidad de la frecuencia cardíaca usando el algoritmo de Kalman, para lo cual inicialmente la VFC se modela con un modelo autorregresivo variable en el tiempo, y los parámetros del

modelo son resueltos con el algoritmo suavizador de Kalman<sup>10</sup>. Por su parte Rogerio y colaboradores, evaluaron el comportamiento de la VFC en el periodo preoperatorio de la cirugía de revascularización del miocardio, mediante el método de DFA, la entropía aproximada, el exponente de Lyapunov y el exponente de Hurst, en 69 pacientes, con el objetivo de determinar si esta variable estaba relacionada con la ocurrencia de infecciones pulmonares en el período post-operatorio intrahospitalario<sup>7</sup>. En este estudio se encontró que estas metodologías permiten hacer una evaluación de la dinámica de la VFC, permitiendo diferenciar los casos que evolucionaran a infección pulmonar o no<sup>7</sup>. Otras investigaciones como la de Li et al., utiliza la transformada de Hilbert-Huang con el objetivo de mejorar las estimaciones del espectro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y prueban la utilidad de modelos matemáticos como las transformadas para el análisis de la VFC<sup>11</sup>.

Por otro lado, en la actualidad la diabetes mellitus tipo 2, enmarcada dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, se le considera una de las enfermedades con mayor prevalencia en el mundo, estimándose cerca de 500 millones de personas con la enfermedad en el 2014<sup>12,13</sup>. Esta cifra es particularmente alarmante en los países de ingresos bajos a moderados, ya que a nivel mundial, cerca del 80% de las personas que viven con la enfermedad residen en estos países, y casi la mitad son diagnosticadas ya con complicaciones clínicas y repercusiones cardiovasculares severas, por lo cual es importante establecer medidas de estratificación y predicción de desenlaces cardiovasculares.

Por ejemplo, desde la perspectiva del análisis de la VFC entre personas diabéticas, se ha evaluado si su disminución puede ser asociada como predictor de mortalidad en la población diabética y no diabética. En una investigación se ha encontrado que, durante la respiración espontánea, una baja VFC es propensa a asociarse con mortalidad elevada en la población diabética<sup>14</sup>. Este hallazgo, de que se presente sostenidamente una VFC baja asociada a la diabetes mellitus tipo 2 ha sido evidenciado en otras investigaciones<sup>15</sup>. Sin embargo, el alcance predictivo de los métodos basados en el análisis de la VFC aún es difícil de establecer por su falta de parametrización, por lo cual deben considerarse otras aproximaciones que respondan a las necesidades diagnósticas y predictivas desde las nuevas interpretaciones de normalidad y anormalidad cardiovascular, basados en las teorías físicas y matemáticas<sup>16,17,18</sup>.

Desde esta perspectiva teórica, mediante el análisis de la teoría de los sistemas dinámicos, la geometría fractal y la ecuación del método de Box Counting, se determinaron algunas relaciones matemáticas entre los espacios de ocupación de las partes y la totalidad de los atractores cardíacos, para establecer una ley matemática caótica con la cual se han deducido todos los atractores cardíacos, y con la que se ha establecido un método diagnóstico que fija parámetros diagnósticos numéricos cuantificables que indican si una dinámica cardíaca es normal o anormal y su gravedad. La precisión de este método diferenciando los estadios clínicos

previamente mencionados mediante el análisis de registros Holter, que ha alcanzado valores de sensibilidad y especificidad del 100% con coeficientes kappa de 1, se ha verificado en distintos estudios, por lo cual su aplicación podría extenderse al análisis de personas con diabetes mellitus con fines de estratificación del riesgo cardiovascular<sup>19</sup>.

Con base a lo anterior, el propósito de esta investigación consiste en aplicar una ley matemática caótica potencial cardíaca al diagnóstico de la dinámica cardíaca entre personas que viven con diabetes mellitus tipo 2, con el propósito de estratificar el riesgo cardiovascular entre esta población a partir de registros Holter con una duración de 18 horas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Definiciones

Mapa de retardo: espacio geométrico en el cual se generan atractores cardíacos a partir de los valores de la frecuencia cardíaca.

Método de Box Counting: mediante el cual se cuantifica el grado de irregularidad del objeto, o su dimensión fractal, calculada con la ecuación 1.

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(K+1)}) - \text{Log}N(2^{-K})}{\text{Log}2^{K+1} - \text{Log}2^K} \text{ Ecuación 1}$$

Ya que la dimensión fractal se calcula acorde al método de Box-Counting simplificado, se usaron dos rejillas que tienen una relación de 1/2 entre la primera y la segunda. En este sentido, se simplifica la ecuación 1 en términos de Kp (rejilla pequeña) y Kg (rejilla grande), para obtener la ecuación 2:

$$D = \text{Log}_2 \left[ \frac{K_p}{K_g} \right] \text{ Ecuación 2}$$

Donde D corresponde a la dimensión fractal; N a la cantidad de cuadros ocupados por el atractor y k la partición de la rejilla.

Ley potencial caótica: al expresar la ecuación 2 en términos Kp, se obtiene la ecuación 3, con la cual se diagnostican los atractores cardíacos.

$$K_p = 2^D K_g \text{ Ecuación 3}$$

### Población

Se tomaron 50 registros Holter ambulatorios de sujetos mayores a 21 años sin distinción de sexo, de los cuales 5 se encontraron dentro de los límites de normalidad y 45 con antecedente de diabetes mellitus. Estos registros provienen de investigaciones previas del grupo Insight y de la consulta particular de uno de los investigadores, y fueron recolectados en 2020. A estos registros, se aplicó los siguientes criterios de inclusión:

- Registros Holter con una duración de al menos 18 horas de grabación.
- Registros Holter que contengan las frecuencias cardíacas mínimas y máximas al igual que cantidad de latidos por hora durante al menos 18 horas consecutivas.
- Registros Holter provenientes de sujetos sanos.
- Registros Holter provenientes de sujetos con antecedente de diabetes mellitus.

### Procedimiento

Inicialmente, se ocultaron los diagnósticos y las conclusiones diagnósticas de los registros Holter que cumplieren con los criterios de inclusión, con el propósito de desarrollar un estudio ciego. Posteriormente, de esto se extrajeron los valores de frecuencia cardíaca mínimos y máximos, al igual que el número de latidos reportados por hora en cada registro Holter durante 18 horas. Luego, estos valores fueron organizados en una tabla de datos que fue ingresada en un software que aplica un algoritmo pseudoequiprobable, con el cual se generó una secuencia simulada de valores de frecuencia cardíaca de cada registro Holter cuyos límites inferior y superior son los valores de frecuencia cardíaca mínima y máxima.

Después, las secuencias simuladas fueron graficadas en un mapa de retardo para generar atractores cardíacos, que a su vez fueron medidos al superponer dos rejillas, una denominada Kp de 5 latidos/minuto y una denominada Kg de 10 latidos/minuto, en términos de los cuadros que ocupa el atractor, lo cual permitió para calcular la dimensión fractal de los atractores (ecuación 1 y 2).

### Estratificación y diagnóstico de la dinámica cardíaca

A partir del recuento de cuadros ocupados, se estableció el diagnóstico matemático de cada registro Holter con la ecuación 3 y así, se estratificó la dinámica cardíaca en normal, con enfermedad aguda, con enfermedad crónica y en evolución hacia la enfermedad acorde a si los valores de la rejilla Kp corresponden a 200, a menores de 73 y entre 74 a 199, respectivamente.

### Análisis estadístico

Posterior a la aplicación de la metodología y la obtención de los diagnósticos matemáticos, se desenmascararon los diagnósticos clínicos y se compararon, con el propósito de calcular la sensibilidad y especificidad de la metodología matemática al cuantificar los verdaderos positivos y negativos al igual que los falsos positivos y negativos en el contexto de un estudio ciego. Finalmente, se estableció la concordancia diagnóstica entre el método clínico convencional tradicional y el diagnóstico matemático mediante el cálculo del coeficiente Kappa con la ecuación 4.

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca} \text{ Ecuación 4}$$

### Consideraciones éticas

Acorde a la resolución 8430 de 1993 emitida por el Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación se considera de bajo riesgo debido a que se realizan cálculos matemáticos a partir de los resultados de pruebas diagnósticas previamente recolectadas, cuya prescripción se indicó médicamente según protocolos de estudio diagnóstico<sup>20</sup>. En este sentido, no se requiere la aplicación del consentimiento informado debido a que estos datos ya se encuentran recopilados en bases de datos, sin embargo, se anexa un consentimiento informado para ser aplicado en la práctica clínica. Además, se protegió la integridad y anonimato de los participantes, cumpliendo igualmente con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

### RESULTADOS

La información clínica de los 14 registros Holter con mayor representación de la población analizada fue detallada en la *tabla 1*. Por su parte, los valores de ocupación espacial para las rejillas Kp y Kg fueron discriminados en la *tabla 2*.

Al evaluar los espacios de ocupación de los atractores cardíacos generados de sujetos sin antecedentes médicos patológicos y con registros Holter diagnosticados como normales, se encontró que estos oscilaron entre 230 a 386 en la rejilla Kp y entre 64 a 111 en la rejilla Kg. Acorde a la metodología matemática, los valores superiores a 200 en la rejilla Kp son diagnósticos de normalidad, lo cual confirma que el método matemático puede diagnosticar la normalidad con alta precisión<sup>19</sup>. Por su parte, los valores de dimensión fractal se encontraron entre 1.745 a 1.962.

Al analizar los registros Holter de sujetos con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, se encontró que 10 de ellos fueron diagnosticados como normales, mientras que los 30 restantes relacionaban alguna anormalidad cardíaca. Para estos registros, los valores de ocupación oscilaron entre 33 a 164 en la rejilla Kp, lo que comprende el espectro de la enfermedad aguda y crónica según el método diagnóstico, mientras que la ocupación espacial en la rejilla Kg osciló entre 9 a 50<sup>19</sup>. Es importante detallar que se observó que los registros compatibles con la enfermedad crónica diagnosticada matemáticamente tuvieron valores de ocupación entre 83 a 164 en la rejilla Kp, mientras que aquellos compatibles con enfermedad aguda tuvieron valores entre 33 a 54. Los valores de dimensión fractal variaron entre 1.402 a 1.874.

Las cuantificaciones obtenidas, muestran que los valores de dimensión fractal no permiten establecer diagnósticos de normalidad ni de enfermedad, debido a que se encuentran superpuestos en ambos escenarios. Por su parte, los valores de ocupación espacial observados para los sujetos diabéticos indican que esta población puede comprender la enfermedad cardíaca crónica y aguda desde las cuantificaciones matemáticas establecidas. Por ejemplo, obsérvense los registros 5, 6 y 8, los cuales son de sujetos diabéticos que clínicamente fueron interpretados como normales, pero las evaluaciones matemáticas sugieren que estos son compa-

**TABLA 1.**

Características clínicas de los sujetos analizados y las conclusiones diagnósticas de los Holter analizados principales.

Número	Edad	Antecedentes médicos	Reporte Holter
1	70	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial cardiopatía isquémica, usuario de cardiodesfibrilador implantable	Ritmo de cardiodesfibrilador con respuesta ventricular media de 70 latidos por minuto
2	65	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, usuario de marcapasos	Extrasistolias supraventriculares frecuentes. Ausencia de taquicardia supraventricular
3	80	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, usuario de marcapasos y antecedente de cateterismo cardíaco	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
4	72	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y fibrilación auricular	Fibrilación auricular con respuesta ventricular adecuada
5	55	Diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
6	59	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y EPOC	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
7	78	Diabetes mellitus tipo 2 y arritmia cardíaca no especificada	Extrasístoles ventriculares de grado moderado
8	60	Diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
9	63	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y usuario de marcapasos	Extrasistolia auricular aislada, marcapaso normofuncionante
10	30	Ninguno	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
11	45	Ninguno	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
12	70	Ninguno	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
13	72	Ninguno	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales
14	52	Ninguno	Holter cardíaco de 24 horas dentro de límites normales

tibles con enfermedad crónica. Complementariamente, los registros Holter como el 1 y el 2, cuya interpretación clínica fue anormal, fue detectada matemáticamente en el rango de enfermedad aguda.

De esta manera, se confirma de este método que puede detectar enfermedad entre interpretaciones de registros Holter anormales, y además, se sugiere que éste puede detectar enfermedad subdiagnosticada por la evaluación clínica, por lo cual esta metodología podría ser útil para estratificar la enfermedad cardíaca entre sujetos diabéticos. Los

**TABLA 2.**

Valores de ocupación espacial y dimensión fractal de los registros Holter analizados.

Número	Ocupación espacial		Diagnóstico	Dimensión fractal
	Kp	Kg		
1	54	16	Agudo	1,754
2	37	14	Agudo	1,402
3	33	9	Agudo	1,874
4	93	30	Crónico	1,769
5	83	24	Crónico	1,683
6	164	50	Crónico	1,754
7	87	24	Crónico	1,703
8	84	24	Crónico	1,872
9	120	38	Crónico	1,833
10	230	64	Normal	1,851
11	280	74	Normal	1,901
12	386	111	Normal	1,962
13	386	111	Normal	1,812
14	351	104	Normal	1,745

valores de sensibilidad y especificidad fueron del 100% con un coeficiente kappa de 1.

## DISCUSIÓN

Esta es la primera investigación en la cual se estratifica y diagnóstica la dinámica cardíaca de personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 a través de una metodología basada en una ley matemática potencial cardíaca, fundamentada en los sistemas dinámicos y la geometría fractal aplicada a 50 registros Holter durante 18 horas de evaluación continua. Los resultados de esta investigación sugieren que existen órdenes matemáticos entre las distintas dinámicas cardíacas de las personas con diabetes mellitus tipo 2, lo cual indica que, a pesar de que se engloben en un mismo diagnóstico, no todas son afectadas de distinta manera.

Se ha encontrado que la variabilidad del ritmo cardíaco no tiene una estructura aleatoria, y aunque la metodología aplicada en el presente trabajo podría respetar parcialmente la estructura frecuencial de la serie original, no se evalúa que tanto podría afectar esto a la medición final, pues para este trabajo no se contó con la serie original de frecuencias cardíacas sino una simulación, por las limitaciones tenidas en la consecución de los datos; sin embargo existen equipos que si permiten obtener esta grabación, con lo cual sería importante realizar una comparación entre la metodología aquí aplicada y la que se podría obtener al utilizar los datos de la serie original<sup>21</sup>.

Normalmente los registros Holter deben procesarse para que el número de defectos en el trazado del Holter no altere la medida, la aparición de estos artefactos puede alterar los valores tomados aquí: frecuencia mínima y máxima y el número total de latidos cada hora, aunque su influencia puede no ser tan decisiva.

Se ha determinado que la cantidad de dimensiones del espacio de fases puede hacer cambiar la dimensión fractal, y que el diagrama bidimensional podría dejar elementos que no se tienen en cuenta en el análisis de la dinámica cardíaca, en este trabajo se aplicó una simplificación de este tipo de medidas, que ha mostrado efectividad en anteriores trabajos, sin embargo se requieren más trabajos para una correcta validación del método<sup>22,23,24</sup>. También teniendo en cuenta la población estudiada, se requeriría un mejor detalle de las historias clínicas en los registros de los pacientes con diabetes.

En el 2015 se calculó que el costo global de la diabetes mellitus fue de \$1.31 trillones de dólares<sup>25</sup>. Por su parte, la Asociación Americana de Diabetes reportó que el costo anual en los Estados Unidos relacionados con la diabetes alcanzó los 237 billones de dólares, mientras que en Colombia, considerando que hay cerca de 1.1 millones de personas con diabetes mellitus, las cuales generan un costo promedio de \$4.800.000 al sistema de salud, se estima un costo anual hasta de \$5.277.460.800.000 COP a nivel nacional<sup>13,26</sup>. Estos datos indican la necesidad de prevenir y atender oportunamente la diabetes mellitus con el fin de no sólo reducir la morbimortalidad de la población, sino también el impacto económico y social que genera la enfermedad.

La diabetes mellitus implica un espectro de enfermedad que no sólo se restringe al tipo 2 y cuya progresión varía acorde al escenario clínico; sin embargo, se han descrito factores ambientales y genéticos en común que resultan en la pérdida progresiva de la masa o de la función celular  $\beta$  pancreática, manifestándose con hiperglicemia. Una vez que la hiperglicemia se ha establecido, todas las personas eventualmente desarrollan las mismas complicaciones crónicas, como son la enfermedad renal crónica, la retinopatía diabética, neuropatía y las complicaciones cardiovasculares<sup>27,28,29</sup>.

Las complicaciones cardiovasculares en la diabetes mellitus, particularmente con la tipo 2, se relacionan con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica avanzada que se manifiesta como enfermedad coronaria y arterial periférica, ataque cerebrovascular isquémico y falla cardíaca. Si bien existen distintos mecanismos celulares y moleculares, se documentan algunos factores en común que participan activamente en el desarrollo de la enfermedad vascular, aunque no es totalmente clara la relación entre estos elementos, como la hiperglicemia, el aumento de la resistencia a la insulina, liberación de especies reactivas de oxígeno, dislipidemia, inflamación, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y calcificación vascular<sup>30</sup>.

Este contexto de alteraciones moleculares tan diverso pero con una repercusión tan notable a nivel cardiovascular, ha generado la búsqueda de métodos de estratificación cardíaca entre las personas con diabetes mellitus para evaluar la evolución de la enfermedad, particularmente mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante registros de electrocardiografía continua como el Holter<sup>31</sup>.

Esta es una prueba no invasiva, en la cual se evalúan las señales electrocardiográficas de 2 o más canales en períodos tan variables como 24 horas hasta dos semanas o más, y que

permite detectar cambios eléctricos cardíacos con utilidad para analizar los cambios isquémicos y la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>32,33</sup>.

Algunos estudios han sugerido que los análisis basados en la VFC tienen un potencial rol predictivo y de estratificación de la dinámica cardíaca en sepsis, muerte cardíaca súbita, eventos arrítmicos posterior a un infarto agudo de miocardio y en diabetes mellitus, donde se ha evidenciado que la disminución sostenida de la VFC se asocia a con mortalidad la población diabética pero no en la no diabética<sup>14,17,34,35</sup>. La observación de que la diabetes mellitus tipo 2 ha sido asociada con una disminución general de la VFC ha sido sostenida en otros estudios, en los cuales la alteración del metabolismo de la glucosa ha sustentado los efectos deletéreos que llevan a neuropatía autonómica cardíaca<sup>15</sup>. Similarmente, en una investigación se analizaron electrocardiogramas para determinar alteraciones de la frecuencia cardíaca y de la VFC a través de los diagramas de Poincaré para cuantificar la disminución de la VFC, encontrando que la proporción SD1/SD2 y las arritmias ventriculares tuvieron un incremento. Por lo anterior, se ha llegado a sugerir el rol de la medición de la VFC como un biomarcador temprano, que contribuya a evaluar las complicaciones de la diabetes mellitus desde el momento del diagnóstico<sup>36</sup>.

Sin embargo, la validez diagnóstica y predictiva de la VFC se ha cuestionado, dado que no se han establecido con seguridad valores de normalidad y anormalidad de sus distintos parámetros entre las distintas poblaciones, lo cual limita también su extensión e interpretación entre las aplicaciones que se han realizado con personas diabéticas<sup>16</sup>. En cambio, la metodología implementada en esta investigación se basa en teorías físicas y matemáticas cuya aplicación es independiente a consideraciones poblacionales, de la cual se han fijado valores diagnósticos, y que la perspectiva acausal de su diseño evita recurrir a explicaciones de causa efecto, que complejizan el análisis de los fenómenos<sup>19</sup>.

Siguiendo esta línea de investigación teórica, se han desarrollado otras investigaciones que no sólo han permitido evaluar y predecir las dinámicas cardíacas, sino que también han logrado predecir características de las epidemias, predecir recuentos de linfocitos CD4+ en personas que viven con infección por VIH y la unión peptídica al HLA clase II<sup>37,38,39</sup>. Estos ejemplos demuestran la aplicabilidad de los fundamentos teóricos físicos que cimentan la investigación en biomedicina.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad del Magdalena y a Insight Research Group SAS por su apoyo a nuestras investigaciones.

#### Financiación

Producto derivado del proyecto "Validación de un prototipo de electrocardiografía Holter y un software diagnóstico basado en la teoría de la probabilidad" financiado por la Universidad del Magdalena.

#### BIBLIOGRAFIA

- Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison- Wesley 1992. Disponible en [https://www.perlego.com/book/1518611/a-first-course-in-chaotic-dynamical-systems-theory-and-experiment-pdf?utm\\_source=google&utm\\_medium=cpc&campaignid=15913701111&adgroupid=131883394309&gclid=CjwKCAiAsIGrBhAAEiwAEzMIC35iVwRy3hDaBqCj6QpwbkIAVqE8wnC5ij7LwbZFblAK9fTuIV79NRoCh6sQAvD\\_BwE](https://www.perlego.com/book/1518611/a-first-course-in-chaotic-dynamical-systems-theory-and-experiment-pdf?utm_source=google&utm_medium=cpc&campaignid=15913701111&adgroupid=131883394309&gclid=CjwKCAiAsIGrBhAAEiwAEzMIC35iVwRy3hDaBqCj6QpwbkIAVqE8wnC5ij7LwbZFblAK9fTuIV79NRoCh6sQAvD_BwE) Acceso 24 de Noviembre de 2.023.
- Peitgen, H. Strange attractors, the locus of chaos. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. Springer-Verlag. N.Y. 1992. pp. 655-768. Disponible en <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4757-4740-9> Acceso 24 de Noviembre de 2.023.
- Goldberger AL. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? News Physiol Sci 1991; 87 - 91. Doi: 10.1152/physiologyonline.1991.6.2.87.
- Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. Sci Am 1990; 262: 42 - 49.
- Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? Front. Public Health 2017; 5: 240.
- Fossion R, Rivera AL, Estañol B. A physicist's view of homeostasis: how time series of continuous monitoring reflect the function of physiological variables in regulatory mechanisms. Physiol. Meas 2018; 39: 084007.
- Corrêa PR, Catai AM, Takakura II, et al. [Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization]. Arq Bras Cardiol 2010; 95: 448 - 456.
- Ernst G. Hidden signals—the history and methods of heart rate variability. Frontiers in Public Health 2017. Disponible en <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00265> Acceso 24 de Noviembre de 2023
- Jugo D, Medina R, Rojas R, et al. Nuevos métodos de análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. In: Müller-Karger, C., Wong, S. La Cruz, A. (eds) IV Latin American Congress on Biomedical Engineering 2007, Bioengineering Solutions for Latin America Health. IFMBE Proceedings, vol 18. Springer, Berlin, Heidelberg. Disponible en [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74471-9\\_274](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74471-9_274) Acceso 24 de Noviembre de 2023.
- Tarvainen MP, Georgiadis S, Lippinen, JA, et al. Time-varying spectrum estimation of heart rate variability signals with Kalman smoother algorithm. 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Doi:10.1109/iembs.2009.5332678
- Li H, Kwong S, Yang L, et al. Hilbert-Huang transform for analysis of heart rate variability in cardiac health. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 2011; 8: 1557 - 1567.
- World Health Organization. Global report on diabetes. París. 2016. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=E84F492AE4A49BA0EB2F7F71D6F7FF41?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=E84F492AE4A49BA0EB2F7F71D6F7FF41?sequence=1) Acceso 24 de Noviembre de 2.023.
- Cuenta de Alto Costo. Boletín de información técnica especializada. Bogotá. Volumen 4, número 17. 2018. Disponible en: <https://cuentadealto-costo.org/general/dia-mundial-de-la-diabetes-2023/> Acceso 24 de Noviembre de 2.023.
- Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetes Care 2008; 31: 556 - 561.
- Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2018; 13: e0195166
- Wu L, Jiang Z, Li C, et al. Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: A systematic review. Int J Cardiol 2015; 174: 857 - 860.
- Huikuri HV, Stein PK. Clinical Application of Heart Rate Variability after Acute Myocardial Infarction. Front Physiol 2012; 3: 41.
- Rodríguez J, Prieto S, Ramírez LJ. A novel heart rate attractor for the prediction of cardiovascular disease. Informatics in Medicine Unlocked 2019; 15: 100174.
- Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. J Med Med Sci 2011; 2: 1050 - 1059.

20. Ministerio de Salud. Resolución número 8430 de 1993. Bogotá, 1993. Consultado 02/01/2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF> Acceso 24 de Noviembre de 2.023.
21. Irurzun IM, Bergero P, Cordero MC, et al. Non-linear properties of R-R distributions as a measure of heart rate variability. *Chaos, Solitons & Fractals* **2003**; 16: 699 - 708.
22. Andrés DS, Irurzun IM, Mitelman J, et al. Increase in the embedding dimension in the heart rate variability associated with left ventricular abnormalities. *Appl Phys Lett* **2006**; 89: 144111.
23. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, et al. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. *J Med Med Sci* **2013**; 4: 291 - 300.
24. Rodríguez J, Laguado E, Correa C, et al. Exponential mathematical law applied to cardiac dynamics for 18 hours. In: *Journal of Physics: Conference Series*. Vol 1160. IOP Publishing; **2019**: 12022. Disponible en <https://repository.ucc.edu.co/items/b8c7fd4c-b1de-4d69-b7e9-016370556793> Acceso 24 de Noviembre de 2.023.
25. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet* **2017**; 5: 423 – 430.
26. Riddle MC, Herman WH. The Cost of Diabetes Care-An Elephant in the Room. *Diabetes Care* **2018**; 41: 929 – 932.
27. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes **2020**. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1): S14 – S31.
28. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes **2020**. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1): S135 –S151.
29. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes **2020**. *Diabetes Care* **2020**; 43(Suppl.1): S111 –S134.
30. Low CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation* **2016**; 133: 2459 – 2502
31. Silva J, Marina P, Lopes I, et al. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. *Einstein (Sao Paulo)* **2017**; 15: 141 - 147.
32. Barret PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter Monitoring with 14-day Novel Adhesive Patch Electrocardiographic Monitoring. *Am J Med* **2014**; 127: 95.e11-7.
33. Adebayo RA, Ikwu AN, Balogun MO, et al. Heart rate variability and arrhythmic patterns of 24-hour Holter electrocardiography among Nigerians with cardiovascular diseases. *Vasc Health Risk Manag* **2015**; 11: 353 - 359.
34. de Castilho FM, Ribeiro ALP, da Silva JL, et al. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A prospective cohort study. *PLoS One* **2017**; 12: e0180060
35. Sessa F, Anna V, Messina G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging* **2018**; 10: 166 – 177.
36. Arroyo RE, López AL, Albarado A, et al. Heart Rate Variability as Early Biomarker for the Evaluation of Diabetes Mellitus Progress. *Journal of Diabetes Research*. **2016**; 8483537.
37. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública* **2010**; 27: 211 – 218.
38. Rodríguez J, Prieto S, Pérez C, et al. Predicción temporal de CD4+ en 80 pacientes con manejo antirretroviral a partir de valores de leucocitos. *Infectio* **2020**; 24: 103 – 107.
39. Rodríguez J. Binding to Class II HLA Theory: Probability, Combinatory and Entropy Applied to Peptide Sequences. *Inmunologia* **2008**; 27: 151 - 166.