



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

ENTROPÍA APROXIMADA Y MUESTRAL DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN ELECTROCARDIOGRAMAS CORTOS Y LARGOS DE HOMBRES JÓVENES

Rubén Darío Cárdenas Granados

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas
Bogotá, Colombia
2016

ENTROPÍA APROXIMADA Y MUESTRAL DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN ELECTROCARDIOGRAMAS CORTOS Y LARGOS DE HOMBRES JÓVENES

Rubén Darío Cárdenas Granados

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Fisiología

Director:

Doctor Juan José Diaztagle Fernández

Línea de Investigación:

Fisiología aplicada al cuidado crítico

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, Colombia

2016

A mis padres quienes con su apoyo constante y ejemplo me han impulsado a seguir creciendo en mi vida personal y profesional, a mi hermana que ha sido fiel acompañante de este proceso y siempre me ha brindado palabras de aliento; a mis profesores de maestría quienes han dejado huella en mi por sus enseñanzas y consejos de vida. A todo aquel que en su momento me brindara su ayuda sincera y desinteresada muchas gracias.

Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar las diferencias de la entropía aproximada (ApEn) y la entropía muestral (SampEn) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) entre registros electrocardiográficos (ECG) de distinta duración. Para esto, se compararon las medidas de la ApEn y la SampEn obtenidas a partir de electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos de duración de hombres jóvenes, entre los 18 y los 25 años, residentes en la ciudad de Cúcuta. Los ECG se tomaron con el sistema de adquisición de datos Powerlab 26T/LabChart Pro de ADInstruments™, el cual se programó para medir los intervalos RR. Posteriormente, estos valores se introdujeron a Kubios, un software de análisis de la HRV, que calculó la ApEn y la SampEn de cada registro. La prueba de hipótesis no paramétrica de Friedman reportó, con un nivel de confianza del 95%, que la ApEn presenta diferencias significativas entre los ECG comparados (*valor p* = 0,00), mientras que la SampEn no presenta diferencias entre estos grupos (*valor p* = 0,311). Asimismo, comparaciones dos a dos entre cada par de ECG, mediante la prueba de Wilcoxon de dos muestras relacionadas, permitieron concluir, con un nivel de confianza mayor al 98% por el ajuste de Bonferroni, que la ApEn presenta diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los ECG. De este modo, se puede afirmar que la ApEn de la HRV es muy sensible a la duración del ECG, presentado diferencias significativas entre registros cortos y largos, mientras que la SampEn muestra mayor consistencia.

Palabras clave: (Entropía Aproximada, Entropía muestral, Variabilidad de la frecuencia cardíaca, Intervalo RR, Electrocardiograma).

Abstract

The objective of the study was to assess the differences in approximate entropy (ApEn) and sample entropy (SampEn) of heart rate variability (HRV) between electrocardiograms (ECG) of different duration. For this, the measures of ApEn and SampEn obtained from ECGs of 3, 5 and 15 minutes of young men between the ages of 18 and 25 residing in the city of Cúcuta were compared. ECGs were recorded with the data acquisition system Powerlab 26T/LabChart Pro, which was programmed to measure RR intervals. Subsequently, these values were introduced to Kubios, HRV analysis software, which calculated the ApEn and SampEn of each ECG. Nonparametric Friedman's test stated at the 95% confidence level reported that ApEn presented significant differences between ECGs compared (p value = 0.00), whereas the SampEn showed no difference between these groups ($P = 0.311$). Likewise, comparisons between each pair of electrocardiograms, using wilcoxon test for two related samples, reported that ApEn presented statistically significant differences between each one of ECGs, confidence level higher than 98% by the Bonferroni adjustment. Thus, it can be affirmed that ApEn of the HRV is very sensitive to the duration of the ECG and present significant differences between short and long electrocardiograms, whereas the SampEn shows greater consistency.

Keywords: approximate entropy, sample entropy, heart rate variability, RR interval, electrocardiogram

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XIII
Introducción	1
1. Planteamiento del problema y justificación	5
2. Marco teórico	9
2.1 Variabilidad de la frecuencia cardíaca	9
2.1.1 Correlato fisiológico de la HRV.....	10
2.2 Análisis y cuantificación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	12
2.2.1 Análisis descriptivo de la serie temporal de intervalos RR.....	13
2.2.2 Análisis cuantitativo de la serie temporal de intervalos RR.....	14
2.3 Ciencias de la complejidad	15
2.4 Ciencia del caos	16
2.4.1 Sistemas dinámicos	17
2.4.2 Caos determinista	18
2.4.3 Diagnóstico del caos	20
2.5 Análisis de la complejidad no lineal de series de tiempo fisiológicas.....	24
2.5.1 Entropía Aproximada.....	26
2.5.2 Entropía muestral.....	27
2.5.3 Desempeño comparativo de ApEn y SampEn.....	29
3. Objetivos	33
3.1 Objetivo general.....	33
3.2 Objetivos específicos	33
4. Metodología	35
4.1 Tipo de estudio	35
4.2 Hipótesis.....	35
4.2.1 Hipótesis nulas.....	35
4.2.2 Hipótesis alternativas	36
4.3 Tamaño de la muestra	36
4.4 Población.....	37
4.4.1 Criterios de inclusión	38
4.4.2 Criterios de exclusión	38
4.5 Definición operacional de las variables del estudio	38

4.6	Procedimientos para la recolección de información, instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos	40
4.6.1	Protocolo del registro electrocardiográfico	41
4.6.2	Configuración del LabChart y el módulo <i>ECG Analysis</i>	46
4.6.3	Calculo de los índices de la HRV	49
5.	Resultados	53
5.1	Protocolo general de análisis estadístico.....	53
5.2	Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk	54
5.3	Pruebas no paramétricas para varias muestras relacionadas.....	55
5.3.1	Prueba de Friedman	55
5.3.2	Coeficiente de concordancia W de Kendall.....	56
5.4	Resultados del análisis estadístico de la Entropía Aproximada	57
5.4.1	Resultados del análisis descriptivo y de normalidad de la ApEn de la HRV	57
5.4.2	Resultados del análisis no paramétrico de la ApEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos.....	63
5.5	Resultados del análisis estadístico de la Entropía Muestral	68
5.5.1	Resultados del análisis descriptivo y de normalidad de la SampEn de la HRV	68
5.5.2	Resultados del análisis no paramétrico de la SampEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos	74
6.	Consideraciones éticas	77
7.	Discusión.....	79
8.	Conclusiones	83
9.	Impacto y productos esperados	85
A.	Anexo: Consentimiento informado por escrito	87
B.	Anexo: Formato de recolección de datos	89
	Referencias citadas	91

Lista de figuras

	Pág.
Ilustración 2-1: Variación del intervalo RR y de la frecuencia cardíaca instantánea entre latidos cardíacos consecutivos.	9
Ilustración 2-2: Mecanismos interneuronales e intracelulares del control neural de la función cardíaca.	12
Ilustración 2-3: Representación gráfica de la serie temporal $\{y_n\}$	13
Ilustración 2-4: Serie de intervalos RR sucesivos $dIT(k)$	13
Ilustración 2-5: Tacograma de los intervalos RR en función del número de intervalos (A) y del tiempo (B).	14
Ilustración 2-6: Explicación gráfica del exponente de Lyapunov.	21
Ilustración 2-7: Explicación gráfica del método propuesto por Farmer para el cálculo de la entropía de Kolmogorov.	23
Ilustración 2-8: SampEn y ApEn de números aleatorios con distribución de probabilidad conocida.	29
Ilustración 2-9: Efecto de la longitud del registro sobre la SampEn y ApEn en función de r , con $m = 2$, para números aleatorios.	30
Ilustración 2-10: Consistencia de la ApEn y SampEn para dos procesos estocásticos distintos MIX(0.1) y MIX(0.9).	31
Ilustración 4-1: Panel frontal del sistema PowerLab 26T.	41
Ilustración 4-2: Conversión analógica digital.	43
Ilustración 4-3: Adquisición de datos Con el sistema PowerLab/Labchart.	43
Ilustración 4-4: Fijación de los electrodos a la piel y conexión al cable Bio Amp.	45
Ilustración 4-5: Conexión del cable Bio Amp a la entrada de bioamplificación del panel frontal del PowerLab 26T.	45
Ilustración 4-6: Opción de configuración en la interfaz del LabChart.	46
Ilustración 4-7: Diálogo de configuración del módulo <i>ECG Analysis</i>	47
Ilustración 4-8: Opciones de diálogo de la tabla ECG.	47
Ilustración 4-9: Registro electrocardiográfico de un voluntario digitalizado en el software LabChart.	48
Ilustración 4-10: Tipos de formato de los valores del intervalo RR en los archivos de entrada ASCII compatibles con Kubios HRV versión 2.2.	49
Ilustración 4-11: Datos de los intervalos RR (ms) en formato de una columna con extensión txt para el ECG de 3 minutos de un voluntario.	50
Ilustración 4-12: Formato reporte de datos del programa Kubios HRV versión 2.2.	51

Ilustración 5-1: Histograma de frecuencias reportado por SPSS para la ApEn de electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos.....	60
Ilustración 5-2: Gráfica Q-Q normal de la ApEn para ECG de 3 minutos generada por SPSS.	62
Ilustración 5-3: Gráfica Q-Q normal sin tendencia de la ApEn para ECG de 3 minutos generada por SPSS.	62
Ilustración 5-4: Reporte del rango medio de la ApEn para cada uno de los k tratamientos generado por SPSS en el contraste de Friedman.	64
Ilustración 5-5: Histograma de frecuencias reportado por SPSS para la SampEn de ECG de 3, 5 y 15 minutos.....	71
Ilustración 5-6: Gráfica Q-Q normal de la SampEn para ECG de 15 minutos generada por SPSS.	73
Ilustración 5-7: Gráfica Q-Q normal sin tendencia de la SampEn para ECG de 15 minutos generada por SPSS.	73
Ilustración 5-8: Reporte de los rangos de la SampEn para cada uno de los k tratamientos generado por SPSS en el contraste de Friedman.	75

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Variables definidas en el estudio.....	39
Tabla 4-2: Tabla ECG de los intervalos RR de un voluntario exportada en formato xlsx.	48
Tabla 5-1: Respuestas de cada uno de los elementos de una muestra de tamaño n a k tratamientos	55
Tabla 5-2: Datos de la ApEn reportados por Kubios HRV 2.2. Para 24 sujetos.....	58
Tabla 5-3: Estadísticos descriptivos reportados por SPSS para la ApEn de los electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos.	59
Tabla 5-4: Reporte de la prueba de Shapiro-wilk para contrastar normalidad de la ApEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos.....	61
Tabla 5-5: Reporte de los estadísticos de la prueba de Friedman para contrastar diferencias de la ApEn.....	63
Tabla 5-6: Reporte de los estadísticos de la prueba W de Kendall para contrastar diferencias de la ApEn.....	65
Tabla 5-7: Rangos con signo reportados para las comparaciones dos a dos de la ApEn de la HRV entre ECG de 3, 5 y 15 minutos.	67
Tabla 5-8: Reporte de los estadísticos de prueba del test de Wilcoxon para contrastar diferencias de la ApEn entre cada par de ECG.	68
Tabla 5-9: Datos de la SampEn reportados por Kubios HRV 2.2. Para 24 sujetos.....	69
Tabla 5-10: Estadísticos descriptivos reportados por SPSS para la SampEn de los ECG de 3, 5 y 15 minutos.	70
Tabla 5-11: Reporte de la prueba de Shapiro-wilk para contrastar normalidad de la SampEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos.	72
Tabla 5-12: Reporte de los estadísticos de la prueba de Friedman para contrastar diferencias de la SampEn.....	74
Tabla 5-13: Reporte de los estadísticos de la prueba W de Kendall para contrastar diferencias de la SampEn.....	75

Introducción

La HRV es un indicador fisiológico del buen estado de salud, su medición y análisis permite evaluar severidad de la enfermedad y predecir mortalidad(1). Tradicionalmente se han empleado modelos matemáticos en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia para caracterizar y analizar la HRV, los cuales proporcionan información en términos de media y desviación estándar(2). No obstante, los sistemas biológicos son altamente complejos y exhiben diversidad de estructuras y dinámicas que escapan al marco de análisis de dichos modelos(3). Por esto, se han venido implementando estrategias complementarias que buscan un acercamiento a la naturaleza compleja de las fluctuaciones cardíacas(4,5).

En las últimas décadas, el avance del movimiento encabezado por las llamadas ciencias de la complejidad, autoproclamado como una de las grandes revoluciones intelectuales del siglo XX, ha configurado, sustentado en un discurso anti reduccionista que exhibe la pretensión de buscar la totalidad, un modelo explicativo transdisciplinar que da cuenta de aquellos sistemas, fenómenos y comportamientos que exhiben ciertas características como caos, fluctuaciones, adaptabilidad, no-linealidad y fractalidad(6). Aunque el desarrollo organizativo e institucional de las ciencias de la complejidad se consolida a finales de la década de 1970, sus principios teóricos se remontan al avance, así como a las limitaciones, de la estructura lógico – matemática que sustenta el raciocinio científico. Ante las limitaciones de la ciencia clásica, la complejidad es el resultado del esfuerzo intelectual, desarrollado en diversos campos de la actividad humana, para abordar ciertos interrogantes asociados a la naturaleza entreverada de algunos fenómenos(6).

A partir del paradigma de la complejidad se han desarrollado herramientas para abordar los sistemas biológicos. De este modo, ha sido posible modelar sistemas fisiológicos complejos, como dinámicas neuroendocrinas e inmunes; asimismo, se han aplicado modelos matemáticos de análisis no lineal, como los algoritmos de entropía relacionados con la teoría del caos determinista, para evaluar la regularidad de las señales

fisiológicas(3). Sin embargo, estos algoritmos son muy sensibles a la longitud de la serie de datos, por lo que el tiempo de registro de la señal condiciona el resultado.

Considerando la importancia de la HRV y la relevancia de las ciencias de la complejidad en el entendimiento de los sistemas biológicos, el objetivo del estudio fue determinar si dos de los algoritmos de entropía utilizados para medir la regularidad de la HRV, la entropía aproximada y la entropía muestral, presentan diferencias entre registros electrocardiográficos de distinta duración. Para cumplir este objetivo, se planteó un estudio observacional analítico para comparar, por medio de pruebas de hipótesis para evaluar diferencias de una variable entre varios grupos, los valores de la ApEn y de la SampE de la HRV obtenidos a partir de electrocardiogramas de distinta duración.

La duración de los ECG para evaluar los algoritmos de entropía se definió a partir de los criterios empleados en la literatura para medir la HRV, propuestos por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología(1). Además, la muestra se seleccionó a partir de una población homogénea, según los criterios de inclusión y exclusión, para disminuir el efecto de los factores confusores, ya que hay diferencias en la HRV asociadas al estado de salud, a la edad y al género. De este modo, el presente estudio explora los valores de la ApEn y la SampEn solamente entre electrocardiogramas de hombres jóvenes, por lo que las generalizaciones que permite el análisis estadístico sólo se aplican a esta población y no a otros grupos de edad, mujeres e individuos con ciertas condiciones patológicas.

Es importante señalar que el estudio de la complejidad de las variables fisiológicas tiene un potencial clínico enorme, ya que la enfermedad se asocia con pérdida de la complejidad(5,7–10). En cambio, el caos se asocia con salud, ya que la no linealidad de los mecanismos de control fisiológico ofrece robustez y flexibilidad a los sistemas, permitiéndoles adaptarse al cambio.

El paradigma de la complejidad ha propiciado nuevas interpretaciones de los problemas de estudio de la medicina y de las ciencias básicas, complementarias al pensamiento especializado(11). Por ejemplo, la ciencia del caos se ocupa de la porción irregular de la naturaleza, desde un enfoque global de sistemas, que le permite salvar las fronteras disciplinares y abordar diversos fenómenos como las oscilaciones del corazón y del

cerebro, el entretrejo de los vasos sanguíneos, los desordenes atmosféricos, las fluctuaciones de poblaciones silvestres, la acumulación galáctica de estrellas, etc. En este sentido, Gleick(12) menciona que:

“En la década de 1980, el caos procreó una fisiología nueva fundada en la idea de que los instrumentos matemáticos contribuirían a que los científicos entendieran los sistemas globales complejos con independencia de los detalles locales. Los investigadores (...) dieron con ritmos que no se apreciaban en las preparaciones microscópicas o en las muestras de sangre (...). Pero hubo un órgano en que hallazgos sorprendentes dominaron el auge de la nueva fisiología. Fue el corazón, cuyos ritmos, estables o inestables, normales o patológicos, pautan con tanta precisión la diferencia entre la vida y la muerte”.

Por lo anterior, se espera que este estudio aporte al cuerpo teórico de la fisiología, en particular a la comprensión de la HRV como manifestación de la complejidad biológica y al ejercicio de estandarización de la técnica de medición de la HRV, indispensable en los procesos de comparación y análisis de resultados. Asimismo, se espera promover procesos de diálogo, que faciliten a la fisiología, partiendo de una postura disciplinar, asumir un rol en la dinámica actual de la ciencia de punta.

1. Planteamiento del problema y justificación

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (*Heart Rate Variability*, HRV) es el fenómeno fisiológico de variación del intervalo de tiempo entre latidos cardiacos consecutivos o intervalo RR del registro electrocardiográfico de superficie (ECG)(1). Aunque los primeros estudios datan de 1920, el número de publicaciones científicas sobre HRV ha crecido exponencialmente a partir de los trabajos de Hon y Lee en la década de 1960, en los que se sugiere por primera vez su relevancia clínica como indicador del buen estado de salud(13). De este modo, se ha documentado asociación entre la reducción de la variabilidad del intervalo RR con la severidad de la enfermedad y el riesgo de muerte súbita en diversas condiciones patológicas como diabetes, estrés, sepsis e infarto agudo de miocardio (2,14–18).

El interés clínico por la HRV ha estado acompañado por la preocupación de entender su correlato fisiológico, ya que el desarrollo de intervenciones terapéuticas seguras requiere de un mecanismo fisiológico consistente; además, la variabilidad es un aspecto fundamental en la adaptabilidad de los sistemas biológicos(19–22). Así, a partir de aproximaciones lineales que muestran patrones de oscilación del intervalo RR en relación a estímulos simpáticos y parasimpáticos, se ha argumentado que la HRV es una expresión del control autónomo del ritmo cardíaco(23–25). No obstante, estudios de microneurografía y liberación de norepinefrina han develado inconsistencias en la correlación de dichos patrones(26–28); lo que sugiere una estructura de variabilidad que no es posible evaluar a través de modelos lineales, que aportan información en términos de media y desviación estándar, pero no del patrón o regularidad de los cambios.

En este escenario, la dinámica no lineal se presenta como una valiosa aproximación al entendimiento de la HRV(11,29–32). Sin embargo, el trabajo con sistemas no lineales es difícil, las herramientas de análisis se limitan a unas pocas categorías y los cálculos

requieren, por lo general, cantidades muy grandes de datos que son difíciles de obtener(3,33,34). Considerando estas dificultades, se han desarrollado métricas relacionadas que pueden ser aplicadas fácilmente a series cortas de datos biológicos y clínicos, como los algoritmos de entropía basados en la teoría del caos determinista(35). El caos es una dinámica compleja que se puede presentar en cualquier sistema de naturaleza no lineal y es considerado un modelo explicativo de la complejidad biológica(4,11,36).

Los algoritmos de entropía más empleados en estudios clínicos han sido la entropía aproximada (*Approximate Entropy*, ApEn) y la entropía muestral (*Sample Entropy*, SampEn)(37,38). La ApEn es una familia de parámetros $ApEn(m, r)$ y estadísticos $ApEn(m, r, N)$, desarrollada por Pincus y relacionada con la entropía de Kolmogorov, que ofrece una medida de la irregularidad de una serie de datos(39). Los parámetros m y r permiten distinguir sistemas determinísticos periódicos y caóticos, así como estocásticos y mixtos(34). Además, para valores pequeños de m , como $m = 2$, $ApEn(m, r, N)$ es un estimador de $ApEn(m, r)$ con relativamente pocos datos; es decir, la ApEn puede ser computada sobre series cortas de datos, caóticas o no, en situaciones donde es difícil obtener muestras de tamaño grande(34). Dadas estas características, ha sido ampliamente utilizada en estudios de variabilidad de parámetros cardiovasculares, neurológicos, respiratorios, metabólicos y endocrinos, constituyendo uno de los patrones más habituales para caracterizar la complejidad e irregularidad de las señales biomédicas(40–46).

Sin embargo, el cálculo de la ApEn presenta un sesgo inherente, ya que el algoritmo cuenta secuencias similares a una secuencia dada, incluyendo en el conteo la secuencia misma para evitar el $\ln 0$ en sus cálculos(3,35). Esto conlleva una alta dependencia de $ApEn(m, r, N)$ a la longitud de la serie de datos N , con valores menores a los esperados en registros cortos(35). Para reducir este sesgo, Richman y Moorman desarrollaron y caracterizaron la SampEn, una familia de estadísticos relacionada con la ApEn, que no compara secuencias consigo mismas. Estudios comparativos que evalúan el desempeño de estos algoritmos muestran que la SampEn es más cercana a la teoría para datos cortos. Por lo tanto, la SampEn proporciona una evaluación más robusta de la regularidad, aunque se desvía de las predicciones en series muy cortas de datos.

Aunque ambos algoritmos son extremadamente sensibles a sus parámetros de entrada, no hay consenso en su escogencia, especialmente para datos biológicos(47). Por ejemplo, Yentes et al. recomiendan emplear $N > 200$, $m = 2$ y evaluar r ; mientras que Pincus y Goldberger proponen un mínimo de $N = 50$ y un r de 0,1 a 0,25 la desviación típica de los N valores(3,34,47). En los estudios de HRV, si bien la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología definieron unos estándares de medida, en los que sugieren registros electrocardiográficos cortos, ≤ 5 minutos, y largos, > 5 minutos, como las opciones más apropiadas para estimar las medidas lineales en el dominio de la frecuencia y el tiempo, no hay consenso acerca de la duración del registro electrocardiográfico para computar los algoritmos de entropía; por lo que los distintos estudios seleccionan el ECG a conveniencia, basándose en las recomendaciones expuestas y el criterio de registros cortos y largos(1,48,49). Como la duración del ECG condiciona la longitud de la serie de datos N , estas discrepancias metodológicas conllevan heterogeneidad en los valores de ApEn y SampEn de la HRV. Por lo tanto, en la práctica es inapropiado comparar las medidas obtenidas a partir de registros de diferente duración.

Debido a lo anterior, y a la escasas de referencias sobre el grado de homogeneidad de las medidas más comunes de la HRV(50,51), se plantea realizar un estudio observacional de tipo analítico para evaluar las diferencias de la ApEn y SampEn de la HRV en registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta, y responder al siguiente interrogante: ¿De que manera influye la duración del registro electrocardiográfico sobre la ApEn y SampEn de la HRV, en hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta?

2. Marco teórico

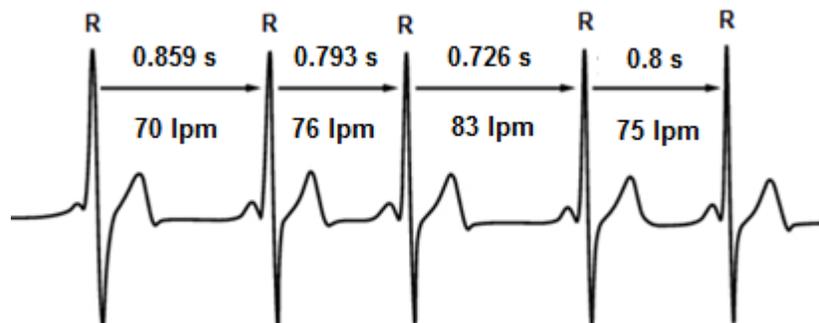
2.1 Variabilidad de la frecuencia cardíaca

El período cardíaco o intervalo RR varía entre latidos cardíacos consecutivos. Dicho intervalo se mide entre los picos R-R del registro electrocardiográfico, como muestra la Ilustración 2-1, y su valor permite calcular la frecuencia cardíaca instantánea (f_{ci}) (ver Ecuación (2.1)).

$$f_{ci} = \frac{1}{\text{intervalo RR}} \times 60 \quad (2.1)$$

Esta variación corresponde a la HRV(1), cuya locución hace referencia a las variaciones de la f_{ci} , ver Ilustración 2-1. Otras expresiones relacionadas y empleadas en la literatura son variabilidad de la duración del ciclo cardíaco, variabilidad del período cardíaco, variabilidad del RR y tacograma del intervalo RR.

Ilustración 2-1: Variación del intervalo RR y de la frecuencia cardíaca instantánea entre latidos cardíacos consecutivos.



Fuente: Tomado y modificado de Rodas *et al*(52).

2.1.1 Correlato fisiológico de la HRV

Hon y Lee encontraron que antes de las manifestaciones clínicas tradicionales de sufrimiento fetal, como alteraciones de la frecuencia cardíaca, se precedían cambios en el intervalo temporal entre latidos(53); en esa misma línea, Ewing y Wolf mostraron asociación entre disminución de la variabilidad del intervalo RR con neuropatía diabética y mortalidad post infarto agudo de miocardio (IAM), respectivamente(54,55). Sin embargo, la consolidación clínica de la HRV, como indicador fisiológico del buen estado de salud, ocurre al confirmarse como un importante predictor de mortalidad post IAM(56–58).

En este escenario, se ha propuesto que la HRV es una manifestación de la regulación autonómica de la función cardiovascular, concretamente de la fina sincronización de los mecanismos de control del latido cardíaco(1). El sistema nervioso autónomo (SNA) es la porción del sistema nervioso que controla la mayoría de las funciones viscerales del organismo(59). Esta conformado por vías aferentes, centros de integración en el neuroeje y vías eferentes simpáticas y parasimpáticas. Proporciona inervación al músculo liso, músculo cardíaco, glándulas y vísceras; constituyendo una interfase entre el medio interno y externo que coordina las funciones corporales para preservar la homeostasis(60).

La modulación autonómica de la función cardiovascular comprende modificaciones en la frecuencia y la fuerza de las contracciones cardíacas, redistribución del flujo sanguíneo y cambios rápidos de la presión arterial. Estas acciones implican complejos reflejos, en los que la información aferente se integra en diversos niveles del neuroeje y la respuesta motora es mediada por vías eferentes viscerales simpáticas y parasimpáticas(61). Gran parte del control autonómico de la función cardiovascular se realiza a través de una red neuronal ubicada en el tallo cerebral, denominada centro vasomotor. En esta área se integra información sensitiva visceral proveniente de barorreceptores y quimiorreceptores de cavidades cardíacas y grandes vasos sanguíneos, asimismo, información proveniente del centro respiratorio bulbar, de zonas de la corteza cerebral, los complejos amigdalinos, el hipotálamo y la sustancia reticular del diencefalo, mesencéfalo y protuberancia, en diversos estados emocionales y conductuales(62).

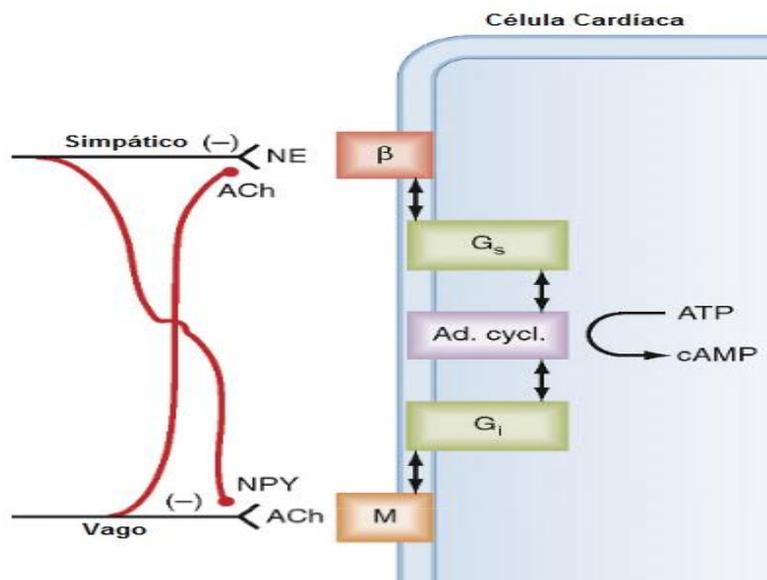
Esta integración determina un flujo de salida del centro vasomotor hacia el sistema cardiovascular, estableciendo un control tónico y oscilante, sincronizado con el ritmo respiratorio y los latidos cardíacos. Adicionalmente, vías directas que no hacen relevo en el centro vasomotor, desde el hipotálamo hacia neuronas preganglionares simpáticas, contribuyen al flujo de salida, acrecentando la complejidad de la regulación autonómica cardiovascular(62). De este modo, la actividad eferente simpática y vagal dirigida al corazón se caracteriza por descargas tónicas, en su mayoría sincrónicas, moduladas por osciladores centrales, como el centro vasomotor y respiratorio, y por osciladores periféricos, como cambios de la presión arterial y movimientos respiratorios(1).

Las fibras cardíacas parasimpáticas se originan en el bulbo raquídeo, y se dirigen hacia las células vagales posganglionares, localizadas en la superficie epicárdica o dentro de las paredes del corazón, cercanas a los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV)(61). El nervio vago libera acetilcolina (ACh) que activa receptores muscarínicos cardíacos, aumentando la conductancia de potasio, a través de canales específicos K_{ACh} , e inhibiendo las corrientes de marcapasos I_f (funny current) e I_{Ca} (63). Estas son corrientes de entrada que contribuyen a la despolarización diastólica lenta, que se produce en las células con automatismo, hasta el umbral de activación de los canales de calcio tipo L(64). La corriente I_f se activa cuando el potencial de membrana (V_m) se hiperpolariza por encima de -50mV y se caracteriza por una cinética lenta, mediada por canales f de naturaleza iónica mixta para sodio (Na^+) y potasio (K^+), modulados por adenosín monofosfato cíclico (AMP_c). La estimulación muscarínica inhibe la adenilatociclasa y disminuye la producción de AMP_c , ver Ilustración 2-2, por lo que desvía la curva de activación de los canales f hacia valores más negativos, aumentando el período cardíaco y lentificando la frecuencia cardíaca(65).

En cambio, el estímulo simpático de los receptores beta adrenérgicos cardíacos aumenta la producción AMP_c intracelular, que media procesos de fosforilación de proteínas de membrana, incrementando la corriente de calcio I_{Ca} y desplazando la curva de probabilidad de apertura de los canales f hacia valores positivos. El resultado final es la aceleración de la pendiente de despolarización, disminuyendo el período cardíaco y aumentando la frecuencia cardíaca(65). En condiciones de reposo, las influencias parasimpáticas suele dominar sobre las simpáticas a nivel del nodo SA. Así, el complejo

control tónico y sinérgico del ritmo cardíaco por el SNA, que acelera y desacelera los latidos cardíacos, explica las variaciones del intervalo RR y de la fci(66,67).

Ilustración 2-2: Mecanismos interneuronales e intracelulares del control neural de la función cardíaca¹.



Fuente: Tomado y modificado de Levy MN en Kulbertus y Franck(68).

2.2 Análisis y cuantificación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

El conjunto secuencial de intervalos RR constituye una serie temporal. Los modelos matemáticos y estadísticos que permiten analizar cualitativa y cuantitativamente la HRV, se definen sobre dicha serie.

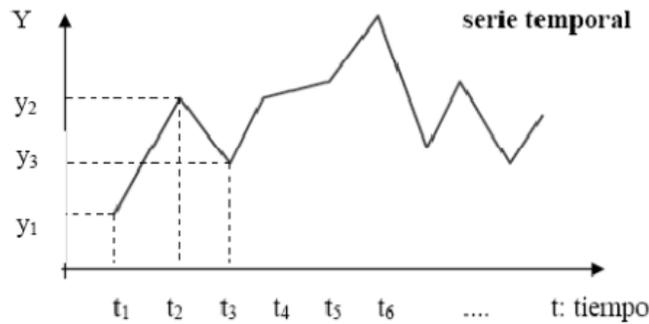
Una serie temporal es la sucesión de valores que adopta una variable, $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$, en distintos instantes de tiempo, $t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$ (69). Matemáticamente, se puede enunciar como:

$$\{y(n)\}_{n \geq 1} = y_1, y_2, \dots, y_n \quad (2.2)$$

¹ ACh: acetilcolina; Ad cycl: adenilato ciclasa; β: receptor β-adrenérgico; G_s y G_i: proteínas G estimuladoras e inhibidoras; M: receptor muscarínico; NE: noradrenalina; NPY: neuropéptido Y.

Asimismo, se puede representar gráficamente, como se muestra en la Ilustración 2-3:

Ilustración 2-3: Representación gráfica de la serie temporal² $\{y_{(n)}\}$.

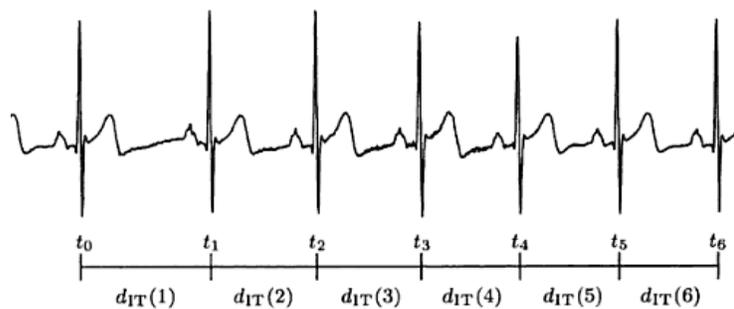


Fuente: Tomado de www.ugr.es/~fabad/desestacionalizacion.pdf(69).

2.2.1 Análisis descriptivo de la serie temporal de intervalos RR

El análisis descriptivo de la HRV se basa en la representación gráfica de la serie de intervalos RR; esta se denomina tacograma y permite observar el comportamiento general de los datos(70). En el tacograma, los intervalos RR sucesivos, $d_{IT}(K)$, que ocurren en t_0, \dots, t_M , se representan en función del tiempo o del número de intervalos, ver Ilustraciones 2-4 y 2-5 respectivamente.

Ilustración 2-4: Serie de intervalos RR sucesivos $d_{IT}(k)$ ³.



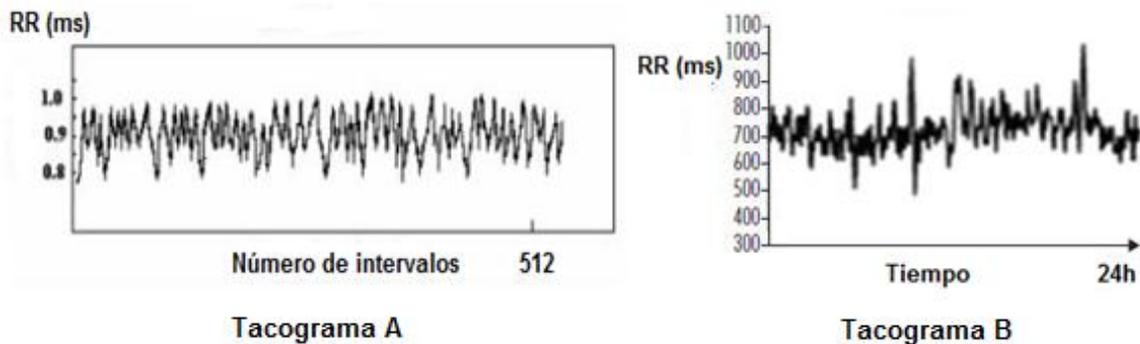
Fuente: Tomado y adaptado de Carrión *et al*(71).

² Los datos pueden estar espaciados a intervalos iguales o desiguales.

³ $d_{IT}(K) = t_K - t_{K-1}$, $K = 1, \dots, M$.

En el tacograma se observa una forma de onda irregular, que evidencia oscilaciones erráticas, sin una pauta clara, de los intervalos RR. Este comportamiento condiciona la serie a una distribución de probabilidad, limitando la predicción exacta de los valores futuros.

Ilustración 2-5: Tacograma de los intervalos RR en función del número de intervalos (A) y del tiempo (B).



Fuente: Tomado y adaptado de Lopez *et al*(72).

2.2.2 Análisis cuantitativo de la serie temporal de intervalos RR

La HRV se expresa cuantitativamente a partir de modelos matemáticos definidos sobre la serie de intervalos RR(73). Tradicionalmente se han empleado modelos en el dominio del tiempo y de la frecuencia, y variables no lineales(74). Cada uno de estos, según su naturaleza y propiedades, requiere una cantidad determinada de datos para su computo; por lo que, se han propuesto distintas opciones de duración del registro electrocardiográfico, en un esfuerzo por estandarizar la técnica de medición y generalizar resultados(75).

Los índices en el dominio del tiempo son medidas estadísticas y geométricas de dispersión, que describen globalmente la serie de intervalos RR. Las opciones más apropiadas para calcular estos parámetros son registros cortos de 5 minutos y largos de 24 horas(76). Los métodos geométricos requieren registros de al menos 20 minutos, pero preferiblemente de 24 horas(1). Asimismo, los índices en el dominio de la frecuencia corresponden a bandas de frecuencia identificadas en el análisis de Fourier del tacograma. En estos, se recomienda una duración del registro de al menos 10 veces la

longitud de onda de la frecuencia más baja, por lo que son preferibles registros cortos de 2 a 5 minutos(77).

Las técnicas no lineales permiten evaluar la dinámica de las variaciones del período cardíaco. En las últimas décadas, la consolidación de las ciencias de la complejidad ha permitido el desarrollo de estrategias de análisis no lineal basadas en la teoría del caos determinista, como la entropía aproximada y la entropía muestral. Aunque se han estudiado y caracterizado sus propiedades, no hay uniformidad en la duración del ECG para calcular estos modelos.

Las ciencias de la complejidad son ciencias de punta, por lo que una de sus dificultades radica en el lenguaje(6). De este modo, antes de abordar la conceptualización de estas técnicas no lineales, se considera pertinente explicitar algunas consideraciones generales.

2.3 Ciencias de la complejidad

Las ciencias de la complejidad son un grupo de ciencias formales que abordan, a partir de una diversidad de teorías, modelos explicativos, métodos y lógicas, el problema de la complejidad desde las transiciones (dinámicas) orden/desorden; es decir, ¿cómo surge el desorden a partir del orden y viceversa?(78). El desarrollo organizativo e institucional de las ciencias de la complejidad se consolida a finales de la década de 1970(12). Según Maldonado y Gómez(79), atendiendo a su desarrollo histórico, las ciencias de la complejidad son:

1. **Termodinámica del no-equilibrio.** Desarrollada por Ilya Prigogine, aborda el equilibrio dinámico a escala microscópica y macroscópica.
2. **Ciencia del Caos.** Da cuenta, desde un abordaje matemático, del comportamiento caótico en sistemas deterministas y no-deterministas o cuánticos.
3. **Teoría de los fractales.** Conjunto de herramientas matemáticas, estadísticas y computacionales, que permiten describir estructuras y dinámicas libres de escala.
4. **Teoría de las catástrofes.** Teoría matemática que aborda los cambios súbitos en sistemas dinámicos. El término **catástrofe** denota el lugar donde una función cambia bruscamente de forma.

5. **Ciencia de Redes.** Basada en la topología y en la teoría de grafos aborda el problema de las conexiones. Define la complejidad desde la interconexión y la interdependencia
6. **Lógicas no-clásicas.** Postuladas por Maldonado y Gómez como la sexta de las ciencias de la complejidad. Buscan extender, o remplazar del todo, la lógica clásica. Se caracterizan por un pluralismo epistemológico, metodológico, de lenguajes y racionalidad.

Las fronteras de estas ciencias no son inflexibles, por ejemplo, la teoría de las catástrofes se ha incorporado a la ciencia del caos, y esta, a su vez, junto a la teoría de fractales se ha integrado a la termodinámica del no-equilibrio y a la ciencia de redes. Aunque no hay consenso en su medida, con unas sesenta unidades en disputa(33), la complejidad denota diversidad, variabilidad, posibilidades y es factible enmarcar en su campo específico aquellos sistemas, fenómenos y comportamientos, que a modo de pluralidades irreducibles, exhiben ciertas características como auto organización, caos, fluctuaciones, emergencias, adaptabilidad, no-linealidad y fractalidad, entre otras(80).

2.4 Ciencia del caos

La ciencia del caos se ocupa de la porción irregular de la naturaleza, desde un enfoque global de sistemas, que le permite salvar las fronteras disciplinares y, a modo de propuesta transdisciplinar, abordar diversos fenómenos como por ejemplo las oscilaciones del corazón y del cerebro, el entretejido de los vasos sanguíneos, los desordenes atmosféricos, las fluctuaciones de poblaciones silvestres, la acumulación galáctica de estrellas, etc.(12). Así, el caos constituye un movimiento, con técnicas y un discurso propio, que enuncia, a modo de generalizaciones o leyes, las relaciones entre los diferentes tipos de comportamientos irregularidades(12).

El término caos se asocia comúnmente a desorden. En la mitología griega designa al abismo desordenado y primitivo que existía antes de la creación del cosmos u orden, pero en la teoría de los sistemas dinámicos describe un comportamiento determinista aperiódico muy sensible a las condiciones iniciales, que se puede presentar en cualquier sistema de naturaleza no lineal(81).

2.4.1 Sistemas dinámicos

Los sistemas dinámicos son sistemas que varían su estado en el tiempo. Se representan por ecuaciones y su análisis se relaciona a la solución, espacio de estados, de dichas ecuaciones(82). Si la relación matemática que los describe asigna a cada estado X_i un estado futuro posible X_{i+1} , se dice que son sistemas deterministas. Por el contrario son aleatorios o estocásticos si existen varios estados futuros posibles(83). Según como definen el tiempo, se clasifican en(84):

- **Sistemas dinámicos continuos.** Consideran el tiempo t como una variable continua, que puede tomar cualquier valor real ($t \in \mathbb{R}$). Así, las variables son descritas por funciones que van de los reales a los reales ($f: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$), es decir, el estado del sistema se describe como un punto que fluye continuamente en un espacio de fases.
- **Sistemas dinámicos discretos.** Consideran el tiempo k como una variable discreta, que sólo toma valores en ciertos puntos de la recta real, usualmente de forma regular en un intervalo. Así, las variables son descritas por funciones que van de los enteros a los reales ($f: \mathbb{Z} \rightarrow \mathbb{R}$), es decir son sucesiones.

Asimismo, según la ecuación que los describe, es posible clasificarlos en lineales y no lineales. La linealidad es una relación cuantitativa entre valores de parámetros y valores de variables, o entre la suma de las conductas de los componentes y el comportamiento de la totalidad, como se expresa a continuación(85):

Definición 2.1. Una función $y = f(x)$ denota linealidad, si y sólo si:

1. $f(\alpha x) = \alpha f(x)$, para todo número real α . (Propiedad homogénea)
2. si existen $f(x)$ y $f(y)$, entonces: $f(x + y) = f(x) + f(y)$. (propiedad aditiva)

Donde x, y pueden ser un escalar, un vector, una función, etc.

Estas dos propiedades, conocidas como **principio de superposición**, permiten descomponer las ecuaciones lineales en partes, resolver cada una y juntar las soluciones. De este modo, un sistema lineal, gobernado por funciones que presentan

linealidad, puede ser descrito globalmente como la suma del comportamiento individual de cada una de sus partes. Por lo tanto:

- Si y_1 es la salida de un sistema lineal cuando la entrada es x_1 y y_2 es la salida correspondiente a la entrada x_2 entonces la salida correspondiente a la combinación lineal $x_1 + x_2$ será $y_1 + y_2$. Es decir, el sistema opera de forma independiente las entradas y estas no interactúan en el sistema.
- Si una entrada y produce una salida y_s , entonces una entrada k veces y producirá una salida k veces y_s . Es decir, la magnitud de la salida es proporcional a la magnitud de la entrada.

La linealidad implica que existen entidades físicas y matemáticas que se pueden expresar como una combinación de elementos que coexisten conservando su individualidad. Los sistemas lineales son sencillos de analizar y es frecuente encontrar soluciones analíticas exactas. Mientras que, los sistemas no lineales no cumplen el principio de superposición, su análisis es mucho más difícil y en la mayoría de ocasiones no se podrán encontrar soluciones analíticas exactas. Asimismo, su comportamiento no es expresable como la suma del comportamiento de sus partes.

2.4.2 Caos determinista

El caos determinista es un fenómeno matemático en el cual un proceso determinista produce una salida aperiódica impredecible. Robert Devaney(86) presenta una definición formal:

Sea $X = (X, d)$ un espacio métrico y sea $f: X \rightarrow X$ una función continua. Se definen las iteradas de f , $f^0 =$ función identidad, $f^1 = f$, $f^2 = f \circ f$, $f^3 = f \circ f \circ f$, $f^n = f \circ f \circ \dots \circ f$.

Dado un punto $x \in X$, la órbita de x bajo f corresponde a la sucesión:

$$\{x, f(x), f^2(x), f^3(x), \dots, f^n(x)\} = o(x, f).$$

La dinámica de f se define al considerar cada órbita $o(x, f)$ como los distintos estados que se van recorriendo al paso del tiempo. En $t = 0$ estaba en x , en $t = 1$ en $f(x)$, en

$t = 2$ en $f^2(x)$; y así sucesivamente. De este modo, cada x en X establece una secuencia de movimientos u órbita y f genera un sistema dinámico discreto. Además, se dice que f es determinista porque los valores futuros del sistema son determinados a partir de los estados previos.

Definición 2.2 Sea $f: X \rightarrow X$. Decimos que x es un punto periódico de f , o tiene una órbita periódica bajo f , si existe $n \in \mathbb{N}$ tal que $f^n(x) = x$. Al menor de estos números le llamamos el periodo de x . Si $f(x) = x$, decimos que x es un punto fijo (además de un punto periódico de período 1).

Definición 2.3 Sean J y K dos conjuntos tales que $J \subset K$. Decimos que J es **denso** en K si para todo punto $x \in K$ y para toda $\varepsilon > 0$, existe $y \in J$ tal que la distancia de x a y es menor que ε , $d(x, y) < \varepsilon$.

Definición 2.4 Sea $f: X \rightarrow X$. Decimos que f es **topológicamente transitiva** en X si para cualquier pareja de subconjuntos abiertos de X , A y B , distintos del vacío, existen $a \in A$ y $n \geq 1$ tales que $f^n(a) \in B$.

Definición 2.5 Sean $f: X \rightarrow X$ y $t \in X$. Decimos que la $o(t, f)$ es estable si para toda $\varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que para todo punto $y \in (t - \delta, t + \delta) \cap X$ se tiene que $|f^n(y) - f^n(t)| < \varepsilon$ para toda $n \in \mathbb{N}$.

Un punto x en X tendría una órbita inestable si existe $\varepsilon_0 > 0$ tal que para todo $\delta > 0$ existen $y \in (x - \delta, x + \delta) \cap X$ y $n > 0$ tales que $|f^n(y) - f^n(x)| \geq \varepsilon_0$. Así, tendríamos un valor positivo fijo tal que en toda vecindad de x habría al menos un punto cuya órbita, en alguna iteración, se separaría de la órbita de x (en la misma iteración) una distancia mayor o igual a ese valor positivo fijo.

Definición 2.6 Sea $f: X \rightarrow X$. Decimos que f es **sensible a las condiciones iniciales** en X si existe $\varepsilon > 0$ tal que para toda $x \in X$ y para toda $\delta > 0$, existen $y \in (x - \delta, x + \delta) \cap X$ y $n > 0$ tales que $|f^n(y) - f^n(x)| \geq \varepsilon$.

Si f es sensible, entonces todas sus órbitas son inestables.

Definición 2.7 Sea $f: X \rightarrow X$. Decimos que f es **caótica** en X si se cumplen las siguientes tres condiciones:

- I. El conjunto de puntos periódicos de f forma un conjunto denso en X
- II. f es transitiva en X
- III. f es sensible a las condiciones iniciales en X

Estas propiedades garantizan que en los sistemas caóticos dos puntos de partida muy próximos presenten comportamientos radicalmente distintos. Así, las órbitas evolucionan casi paralelas al principio, pero luego se separan debido a que las pequeñas variaciones se amplifican exponencialmente. En la práctica, la impredecibilidad asociada al caos determinista es una consecuencia lógica de la imposibilidad de obtener un conjunto perfecto de medidas del estado inicial de un sistema.

2.4.3 Diagnóstico del caos

No todas las dinámicas irregulares son caóticas, como los fenómenos estocásticos o aleatorios producidos por el azar y el ruido. La identificación del caos se hace a partir de sus propiedades representativas. Por ejemplo, las dinámicas caóticas presentan divergencia exponencial y aparecen confinadas a una región del espacio de fases, mientras que los procesos estocásticos evolucionan aleatoriamente y asumen cualquier número de valores(87).

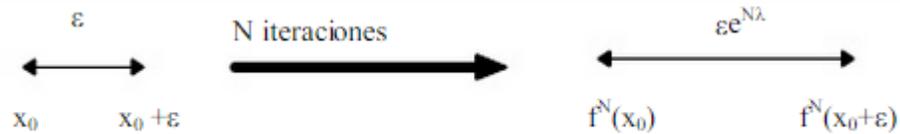
Los indicadores objetivos del caos se pueden clasificar en dos grandes grupos: los que miden como se pierde la información a lo largo de la evolución temporal, como el exponente de Lyapunov y la entropía de Kolmogorov, y los que miden fractalidad(87,88).

- **Exponente de Lyapunov**

El exponente de Lyapunov $\lambda(x_0)$ proporciona una medida cuantitativa de la sensibilidad a las condiciones iniciales y es uno de los métodos más seguros para determinar la presencia de caos(87,89). Representa la separación exponencial entre dos órbitas que

parten de dos puntos suficientemente próximos, al cabo de N iteraciones(88), ver Ilustración 2-6.

Ilustración 2-6: Explicación gráfica del exponente de Lyapunov.



Fuente: Tomado y adaptado de Martínez y Vinagre(88).

De la Ilustración 2-6 se deduce que:

$$\varepsilon e^{\lambda(x_0)} = |f^N(x_0 + \varepsilon) - f^N(x_0)| \quad (2.3)$$

Cuando $N \rightarrow \infty$ y $\varepsilon \rightarrow 0$ se obtiene una definición formal del exponente de Lyapunov:

$$\lambda(x_0) = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{N} \log \left| \frac{f^N(x_0 + \varepsilon) - f^N(x_0)}{\varepsilon} \right| = \lim_{N \rightarrow \infty} \left| \frac{df^N(x_0)}{dx_0} \right| \quad (2.4)$$

- **Entropía de Kolmogorov**

Otro parámetro utilizado para diferenciar el caos es la entropía de Kolmogorov(87). Se fundamenta en la teoría de la información de Shannon y se define como la ganancia de información de un sistema determinado o la suma de los exponentes de Lyapunov(88).

Claude E. Shannon definió la cantidad de información de un mensaje emitido por una fuente determinada a partir de la incertidumbre del observador con respecto al número de mensajes que podrían haberse emitido(90). Esta cantidad corresponde al número de dígitos binarios, bits, necesarios para codificar ese mensaje en una secuencia de “1”s y “0”s. Un bit representa uno de dos estados posibles, es decir, corresponde a una decisión binaria. De lo anterior se deduce que con 2 bits se codifica un mensaje particular entre 4 posibles, con 3 bits uno entre ocho y con n bits un mensaje entre 2^n mensajes. Luego, es

posible estimar la cantidad de información (I) a partir del número de mensajes posibles, como sigue(90):

$$I = \log_2 2^n = \log_2 M = n \quad (2.5)$$

El planteamiento de Shannon implica formular la ecuación en términos de probabilidad. Así, si la probabilidad de cada mensaje es $p = \frac{1}{M}$, entonces:

$$I = \log_2 \frac{1}{1/M} = \log_2 \frac{1}{p} = \log_2 1 - \log_2 p = -\log_2 p \quad (2.6)$$

Lo anterior se puede generalizar, si las posibilidades de los mensajes no son iguales, así:

$$I = -\sum_{i=1}^M p_i \log_2 p_i \quad (2.7)$$

En donde p_i es la probabilidad de ocurrencia del evento “ i ” entre M posibles. Si todos los p_i son iguales, entonces $I = \log_2 M$. Por tanto, la información que un mensaje aporta a un observador externo es una función de la distribución de probabilidad de los diversos estados del mensaje, y corresponde a la suma ponderada de la cantidad de información de dichos estados(90).

La ecuación de Shannon tiene la misma forma que la ecuación de Boltzmann de entropía, por lo que corresponde a una extensión de la entropía termodinámica a la teoría de la información, que permite entender la entropía como información y viceversa(90). Boltzmann, a través de la mecánica estadística, definió la entropía de un sistema cerrado en función del número de microestados posibles para un macroestado determinado. De este modo, la cantidad de información I de un experimento con r posibles resultados, cuyas probabilidades son p_1, p_2, \dots, p_r , corresponde a la entropía de Shannon H_s (90). Si una de las $p_i = 1$ y el resto 0, el resultado de $H_s = 0$, es decir, no hay incertidumbre en el resultado del experimento ya que p_i ocurrirá. La incertidumbre es máxima cuando todos los eventos son igualmente probables $p_1 = p_2 = \dots = p_r = 1/r$ (90).

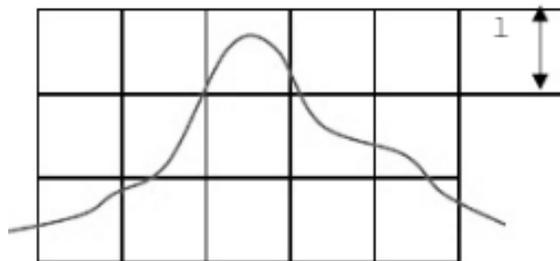
La entropía de Kolmogorov es una aplicación de la propuesta de Shannon, se define como la cantidad de información que un sistema dinámico genera a lo largo del tiempo. Según Farmer, como cita Martínez(88), la entropía de Kolmogorov se calcula así:

Dada una trayectoria $x(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_d(t)]$ de un sistema dinámico en un espacio de fases de dimensión d dividido en cajas de tamaño l , ver Ilustración 2-7, y suponiendo una medida del estado del sistema a intervalos de tiempo τ uniformemente separados, sea $P_{0\dots n}$ la probabilidad conjunta de que el sistema se encuentre en el instante $t = 0$ en la caja i_0 , en $t = \tau$ en $i_1\dots$ y en $n\tau$ en i_n . Según lo anterior, la magnitud K_n :

$$K_n = - \sum_{0\dots n} P_{0\dots n} \log P_{0\dots n} \tag{2.8}$$

Es proporcional a la información necesaria para localizar el sistema en una trayectoria que recorra las cajas $i_0 \dots i_n$. La expresión $K_{n+1} - K_n$ es la información adicional para identificar en que caja i_{n+1} se encontrará el sistema que estaba previamente en $i_0 \dots i_n$. Por lo tanto, $K_{n+1} - K_n$ es una medida de la ganancia de información del sistema cuando se pasa de $n\tau$ a $(n + 1)\tau$.

Ilustración 2-7: Explicación gráfica del método propuesto por Farmer para el cálculo de la entropía de Kolmogorov⁴.



Fuente: Tomado y adaptado de Martínez y Vinagre(88).

⁴ La línea que la atraviesa la cuadrícula representa una trayectoria en el espacio de fases.

La entropía de Kolmogorov es el promedio de ganancia de información cuando i y τ tienden a 0:

$$K = \lim_{\tau \rightarrow 0} \lim_{i \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\tau} \sum_{0 \dots n} p_{0 \dots n} \log p_{0 \dots n} \quad (2.9)$$

De este modo, para un sistema dinámico que puede ocupar n estados con probabilidad p_i , la teoría de Shannon proporciona un valor de la cantidad de información que se necesita para localizar el sistema en un determinado estado y k es la medida de la velocidad promedio a la cual se pierde predictibilidad en el sistema(88,90). Además, si se incrementa la regularidad del sistema, por aumento en la probabilidad de uno de los estados, disminuye la entropía y el sistema pierde información. De igual forma, si aumenta la irregularidad del sistema aumenta su entropía. Por lo tanto, un sistema puramente aleatorio tendrá un valor de $K = \infty$, mientras que un sistema periódico de $k = 0$. Los sistemas caóticos, a medida que las orbitas se alejan exponencialmente, generan nueva información y pierden predictibilidad, por lo que presentan un valor de K acotado mayor de 1(88).

La entropía de Kolmogorov requiere un número grande ($n \rightarrow \infty$) y preciso de observaciones(88), lo que dificulta su estimación en datos ruidosos y en situaciones donde es difícil obtener muestras de tamaño grande, como en los estudios clínicos y fisiológicos.

2.5 Análisis de la complejidad no lineal de series de tiempo fisiológicas

Los sistemas biológicos se fundamentan en una red interconectada e interdependiente, por lo que exhiben diversidad de dinámicas no lineales(3). En este espectro de comportamiento se encuentran procesos complejos de naturaleza aperiódica, discontinua y ramificada, que evidencian fractalidad y caos(91,92). Por esto, se han empleado índices derivados de la teoría del caos como estrategia de análisis de la complejidad no lineal de los sistemas fisiológicos representados por series de tiempo(93).

Inicialmente se asumió que las fluctuaciones caóticas eran producidas por sistemas patológicos, como la actividad eléctrica cardíaca durante la fibrilación, sin embargo, la

evidencia empírica no soportó dicha hipótesis(94). Por el contrario, la aplicación de estas dinámicas al monitoreo fisiológico sugiere que la sutil, pero compleja, variación del período cardíaco en individuos sanos, aún en reposo, es atribuible en parte al caos determinista(94), y que algunas enfermedades pueden afectar este tipo de variabilidad no lineal(95–97). Cuando un sistema fisiológico se hace menos complejo, pierde información, exhibe dinámicas altamente periódicas y disminuye su adaptabilidad a los constantes cambios ambientales(98–100).

Desde la dinámica no lineal se han modelado sistemas fisiológicos complejos, como dinámicas neuroendocrinas e inmunes, y se han encontrado propiedades estadísticas de variabilidad fractal en las fluctuaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, respiración, presión arterial sistémica, conteo de células blancas y en la cinética de algunos canales iónicos(94). Estos hallazgos han replanteado el concepto clásico de homeostasia como un estado estable, en la medida que los sistemas no lineales con características fractales y presencia de caos determinista se comportan como si se alejaran del equilibrio(101). Asimismo, han promovido una fisiología de los sistemas globales complejos, basada en instrumentos matemáticos, que prescinde de los detalles locales(94).

Los índices del caos son herramientas matemáticas que cuantifican, vía estimación de parámetros, propiedades invariantes del caos a partir de series de datos(34). Los parámetros asociados al caos son las medidas de dimensión, la tasa de generación de información o entropía, y el espectro de Lyapunov(34). En la práctica, sin embargo, no es sencillo demostrar la presencia de caos en datos reales obtenidos a partir de la experimentación. En primer lugar, los algoritmos de dimensión y entropía requieren una cantidad muy grande de datos, que puede ser muy difícil o imposible de obtener, para alcanzar convergencia. En segundo lugar, ya que no todos los procesos irregulares, no lineales y fractales son caóticos y puesto que las medidas invariantes se pueden presentar en datos estocásticos y determinísticos, la convergencia de dichos algoritmos no certifica la presencia de caos(34,94).

Por lo anterior, se han desarrollado algoritmos fácilmente aplicables a datos biológicos, como la ApEn y SampEn, que pueden ser computados con relativamente pocos datos, a partir de series temporales caóticas o no(35). Si bien estos algoritmos no certifican la

presencia de caos determinista, permiten evaluar la dinámica de las variaciones de los sistemas fisiológicos(47).

2.5.1 Entropía Aproximada

La entropía aproximada (ApEn) es una familia de medidas estadísticas, estrechamente relacionada con la entropía de Kolmogorov, que permite medir la regularidad de series pequeñas de datos ruidosos(34). Fue desarrollada por Pincus y ha sido ampliamente utilizada en estudios clínicos cardiovasculares(35).

La ApEn refleja la probabilidad de que un patrón similar de observaciones pueda no ser seguido de observaciones similares. Una secuencia de datos que contenga una gran cantidad de patrones repetitivos tendrá una ApEn más pequeña que una secuencia más irregular. Así, la ApEn cuantifica la impredecibilidad de las fluctuaciones en una serie de datos generada a través del tiempo(3).

Para calcular la ApEn de una serie temporal de longitud N es necesario fijar dos parámetros: una longitud m y una ventana de tolerancia r . La ApEn mide la similitud logarítmica de que patrones próximos o repetitivos, separados menos que r , para m observaciones contiguas, permanezcan una distancia menor que r en las siguientes comparaciones aumentando m . Es decir, mide la diferencia entre la frecuencia logarítmica de patrones repetitivos de longitud m con la de patrones repetitivos de longitud $m + 1$ (3,41).

Es necesario considerar la $ApEn(m, r, N)$ como una familia de medidas, por lo que las comparaciones se deben realizar con m , r y N fijos(34). Para una serie $\{x_{(n)}\}$ de longitud N , es posible calcular la $ApEn(m, r, N)$ así(3,35,41):

1. Se crean los vectores $X(1) \dots X(N - m + 1)$, con: $X_i = [x_i, x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)]$, $1 \leq i \leq N - m + 1$ Estos vectores representan m valores consecutivos de x
2. Se define la distancia entre $X(i)$ y $X(j)$ como:

$$d[X(i), X(j)] = \max_{k=1, \dots, m} (|x(i + k) - x(j + k)|) \quad (2.10)$$

3. Para un $X(i)$ dado, sea $N^m(i)$ el número de $j(1 \leq j \leq N - m + 1, j \neq i)$ tales que $d[X(i), X(j)] \leq r$ Entonces, para $1 \leq i \leq N - m + 1$,

$$C_r^m(i) = \frac{N^m(i)}{(N-m+1)} \quad (2.11)$$

$C_r^m(i)$ Mide la frecuencia de patrones similares de longitud m para una tolerancia r

4. Se calcula el logaritmo natural de cada $C_r^m(i)$ y se promedia:

$$\emptyset^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i) \quad (2.12)$$

5. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se obtiene $C_r^{m+1}(i)$ y $\emptyset^{m+1}(r)$

6. Teóricamente la ApEn se define como:

$$ApEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\emptyset^m(r) - \emptyset^{m+1}(r)] \quad (2.13)$$

Como N es finito, la ApEn se estima como:

$$ApEn(m, r, N) = \emptyset^m(r) - \emptyset^{m+1}(r) \quad (2.14)$$

La precisión de la estimación de la ApEn aumenta con el número de coincidencias existentes entre patrones de longitud m y $m + 1$, lo que se consigue con un m pequeño y un r elevado. Sin embargo, valores pequeños de r estiman de manera adecuada la probabilidad condicional y en valores elevados se pierde detalle de la señal. Por otra parte, para disminuir la influencia del ruido de la señal, r debe ser mayor que este(71).

Un sesgo inherente al cálculo de la ApEn es que el algoritmo empleado compara cada vector consigo mismo al contar el número de vectores separados una distancia menor que r , ver ecuación (2.11), para evitar el logaritmo de 0 dentro de los cálculos de la ecuación (2.12). Como consecuencia, es sensible al tamaño de la serie temporal, mostrando mayor similitud en una serie temporal corta de la que existe realmente(35).

2.5.2 Entropía muestral

La entropía muestral (SampEn) es un algoritmo que busca superar el sesgo de la ApEn. Cuantifica la regularidad de una serie temporal a partir de los parámetros m , r , y N .

Donde la longitud m determina el tamaño de los vectores comparados, N es la longitud de la serie y r es la ventana de tolerancia normalizada con la desviación típica(27).

La $SampEn(m, r, N)$ es el negativo del logaritmo neperiano de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares, con distancia menor que r , para m puntos sigan siéndolo al incrementar el número de puntos a $m + 1$. La $SampEn(m, r, N)$ de una serie $\{x_{(n)}\}$ con N muestras se estima de la siguiente manera(35,71):

1. Se construyen vectores $X_m(1) \dots X_m(N - m + 1)$ y se define la distancia entre ellos $d[X_m(i), X_m(j)]$ a partir de la ecuación (2.10)
2. Para un $X_m(i)$ dado, se cuenta el número de $j(1 \leq j \leq N - m, j \neq i)$, denotado B_i , tal que $d[X_m(i), X_m(j)] \leq r$. Entonces para $1 \leq i \leq N - m$

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N-m-1} B_i \quad (2.15)$$

3. Se define $B^m(r)$ como

$$B^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r) \quad (2.16)$$

4. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se repiten los pasos 1 a 4 para determinar:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N-m-1} A_i \quad (2.17)$$

A_i Es el número de $X_{m+1}(i)$ a una distancia menor que r de $X_{m+1}(i)$, con $1 \leq j \leq N - m, j \neq i$

$$A^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r) \quad (2.18)$$

$B^m(r)$ Es la probabilidad de que dos secuencias coincidan para m puntos, mientras que $A^m(r)$ es la probabilidad de que coincidan para $m + 1$ puntos.

5. $SampEn$ se define como

$$SampEn(m, r) = \lim_{n \rightarrow \infty} \left\{ - \ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \right\} \quad (2.19)$$

Como N es finito, $SampEn$ se define como:

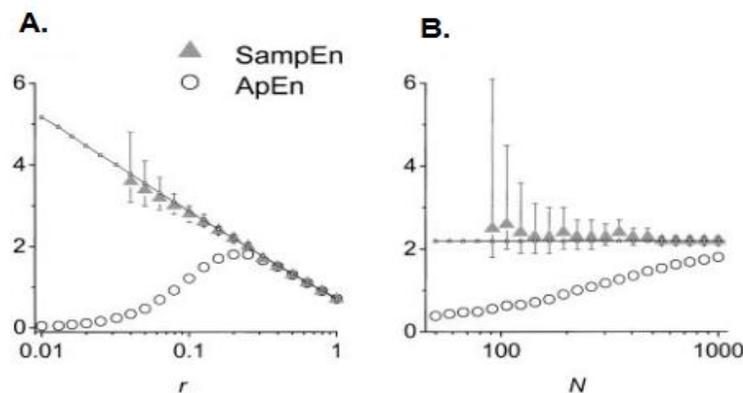
$$SampEn(m, r) = -\ln \left[\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (2.20)$$

2.5.3 Desempeño comparativo de ApEn y SampEn

La ApEn y SampEn han sido ampliamente utilizadas para evaluar las dinámicas fisiológicas, en estudios clínicos y teóricos. Sin embargo, se han observado resultados inconsistentes en sus estadísticos, debido a que son muy sensibles a los valores de sus parámetros de entrada(47). Para analizar este aspecto, Richman y Moorman(35) evaluaron el desempeño de la ApEn y SampEn de grupos de números aleatorios con distribución de probabilidad conocida.

Estos estudios comparativos muestran que la $SampEn(2, r, N)$ de números aleatorios con distribución de probabilidad conocida es muy cercana a los valores teóricos esperados para $r \geq 0,03$ y $N \geq 100$, mientras que la $ApEn(2, r, N)$ difiere de las expectativas para $r < 2$ y $N < 1000$, como se muestra en la Ilustración 2-8.

Ilustración 2-8: SampEn y ApEn de números aleatorios con distribución de probabilidad conocida⁵.

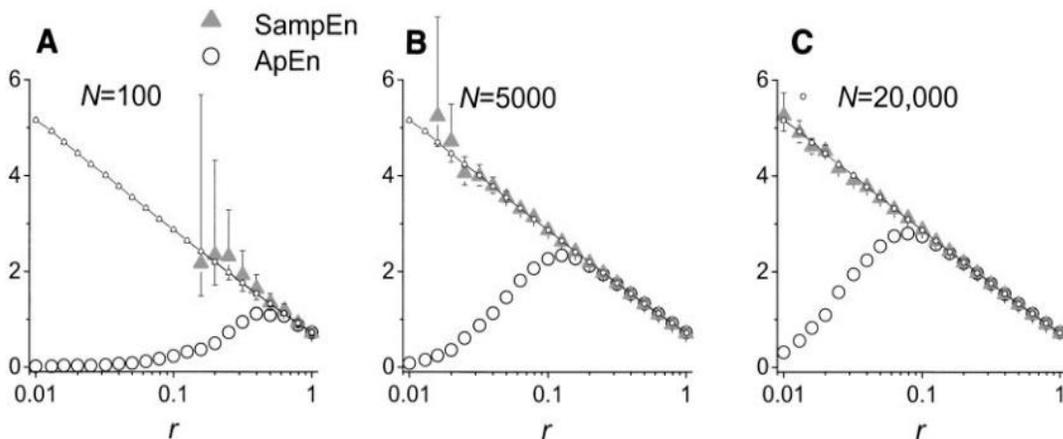


Fuente: Tomado y adaptado de Richman y Moorman(35).

⁵ A: SampEn y ApEn como función de r , con $m = 2$. B: SampEn y ApEn como función de N , con $m = 2$ y $r = 0,2$. En A y B la línea recta corresponde a los valores teóricos calculados para los parámetros ApEn y SampEn. Estos valores coinciden para este caso particular de números aleatorios uniformemente distribuidos. Asimismo, los valores teóricos de r y N son representados en escala logarítmica.

Asimismo, la SampEn es más cercana a la teoría para datos cortos con $r = 0,2$, como se muestra a continuación en la Ilustración 2-9(35).

Ilustración 2-9: Efecto de la longitud del registro sobre la SampEn y ApEn en función de r , con $m = 2$, para números aleatorios⁶.



Fuente: Tomado y adaptado de Richman y Moorman(35).

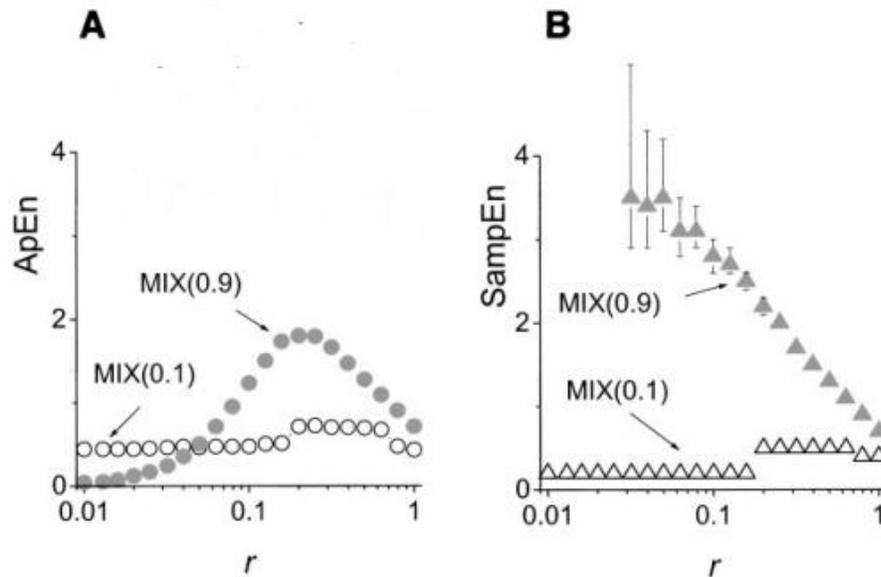
Además, a diferencia de la ApEn, la SampEn exhibe relativa consistencia; esto es, si $SampEn(m_1 r_1)(S) \leq SampEn(m_1 r_1)(T)$, entonces $SampEn(m_2 r_2)(S) \leq SampEn(m_2 r_2)(T)$, ver Ilustración 2-10 (35). Por lo tanto, la SampEn proporciona una evaluación más robusta de la regularidad, aunque se desvía de las predicciones en series muy cortas de datos; por ejemplo, con $m = 2$ y $r = 0,2$, presenta una desviación $< 3\%$ para $N > 100$, alcanzando valores $> 30\%$ para $N = 15$ (35)

Aunque no existe un criterio estándar para escoger los valores de m , r y N , teniendo presente las propiedades matemáticas y el desempeño de los algoritmos, distintos autores han propuesto algunas recomendaciones(47). Por ejemplo, Pincus y Goldberg plantean un mínimo de $N = 50$ con $m = 2$ y un r fijo entre 0,1 y 0,25 veces la desviación típica de la serie de datos original(3). Otros autores, como Yentes et al(47), teniendo presente la extrema sensibilidad a N para series cortas, recomiendan $N > 200$. En los

⁶ Las gráficas son SampEn y ApEn como función de r para grupos de 100 (A), 5000 (B) y 20000 (c) datos. La línea recta son los valores teóricos predichos de los estadísticos ApEn y SampEn

estudios de HRV reportados en la literatura se observa uniformidad en los valores de $m = 2$ y r entre 0,1 y 0,25SD de la serie de datos(41,42). No obstante, hay diferencias en el valor de N , en función de la duración del registro electrocardiográfico(50,51).

Ilustración 2-10: Consistencia de la ApEn y SampEn para dos procesos estocásticos distintos MIX(0.1) y MIX(0.9)⁷.



Fuente: Tomado y adaptado de Richman y Moorman(35).

⁷ A: ApEn como función de r , con $m = 2$ y $N = 1000$, para MIX(0.1) y MIX(0.9). B: SampEn de los procesos MIX(0.1) y MIX(0.9). Informalmente, la serie de tiempo MIX(P) de N puntos, con P entre 0 y 1, es una onda sinusoidal donde los $N \times P$ puntos aleatoriamente escogidos han sido remplazados con ruido blanco.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Evaluar las diferencias de la ApEn y de la SampEn de la HRV entre registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta.

3.2 Objetivos específicos

- Medir la ApEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 3 minutos de duración, en el grupo de estudio.
- Medir la ApEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 5 minutos de duración, en el grupo de estudio.
- Medir la ApEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 15 minutos de duración, en el grupo de estudio.
- Comparar las medidas de ApEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 3 minutos de duración con registros electrocardiográficos de 5 minutos y 15 minutos de duración, en el grupo de estudio.
- Medir la SampEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 3 minutos de duración, en el grupo de estudio.
- Medir la SampEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 5 minutos de duración, en el grupo de estudio.

- Medir la SampEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 15 minutos de duración, en el grupo de estudio.
- Comparar las medidas de SampEn de la HRV en registros electrocardiográficos de 3 minutos de duración con registros electrocardiográficos de 5 minutos y 15 minutos de duración, en el grupo de estudio.

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

Estudio observacional de tipo analítico, en el que se compararon las medidas de la $ApEn$ y de la $SampEn$ de la HRV obtenidas de registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes residentes en la ciudad de Cúcuta. Se seleccionaron de forma aleatoria sujetos entre los 18 y 25 años de edad, según los criterios de inclusión y exclusión que se definen a continuación, y se tomaron tres registros electrocardiográficos de 3, 5 y 15 minutos de duración. A continuación, se determinaron los valores de la $ApEn$ y la $SampEn$ de cada uno de estos registros y se realizaron contrastes de hipótesis para evaluar si las diferencias numéricas observadas al comparar dichos valores son suficientemente grandes como para que su única causa sea atribuible al azar.

4.2 Hipótesis

En el presente estudio se definieron las siguientes hipótesis para contrastar diferencias entre muestras pareadas:

4.2.1 Hipótesis nulas

- No hay diferencia en la $ApEn(m, r, N)$ de la HRV entre registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta.
- No hay diferencia en la $SampEn(m, r, N)$ de la HRV entre registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta.

4.2.2 Hipótesis alternativas

- Si hay diferencia en la $ApEn(m, r, N)$ de la HRV entre registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta.
- Si hay diferencia en la $SampEn(m, r, N)$ de la HRV entre registros electrocardiográficos cortos y largos de hombres jóvenes en la ciudad de Cúcuta.

4.3 Tamaño de la muestra

Según el teorema del límite central, bajo ciertas condiciones, la media muestral tiene una distribución normal centrada en la media poblacional. Por lo tanto, para el cálculo del tamaño de la muestra es necesario conocer la varianza del parámetro a estudiar y definir un valor Z, que corresponde al área de la curva normal para un porcentaje o nivel de confianza deseado. Un nivel de confianza del 95%, con relación a la media muestral, indica que se tiene una probabilidad del 95% de que el valor verdadero de la población se encuentre en la muestra(102).

Además, en estudios para contrastar hipótesis y evaluar diferencias entre grupos se deben tener presente otros aspectos como el riesgo que el investigador acepta de cometer error tipo I y II, la diferencia mínima que se considera importante y si la hipótesis es unilateral o bilateral(102).

Así, la fórmula para calcular el tamaño de la muestra para evaluar diferencia de medias es(103):

$$n_c = n_e = \frac{2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times S^2}{D^2} \quad (4.1)$$

Donde n_c es el tamaño de muestra para el grupo de referencia y n_e lo es para el grupo con la intervención, $D = M_c - M_e$, M_c es la media del primer grupo y M_e es la media del segundo, S^2 es la varianza de ambas distribuciones que se suponen iguales, $Z_{\alpha/2}$ es el valor del eje de las abscisas de la función normal estándar en donde se acumula la probabilidad de $1 - \alpha$ para un contraste de hipótesis bilateral y Z_{β} es el valor del eje de

las abscisas de la función normal estándar en donde se acumula la probabilidad de $1 - \beta$.

Teniendo presente que la SampEn es una medida más robusta que la ApEn, por lo que requiere muestras de mayor tamaño para identificar diferencias, los valores de d y S^2 fueron obtenidos a partir de un estudio que mide la SampEn en ECG cortos y largos(104).

Por lo tanto, para un nivel de seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%(105), los valores para este estudio son:

- $d = 0,13$
- $S = 0,16$
- $Z_{\alpha/2} = 1,96$
- $Z_{\beta} = 0,84$

Y la n máxima calculada es:

$$n = \frac{2 \times (1,96 + 0,84)^2 \times 0,16^2}{0,13^2} = 24$$

4.4 Población

Estudios reportados en la literatura muestran diferencias de la HRV entre los grupos de 25 a 34, 35 a 44 y 45 a 54 años Asimismo, se han documentado diferencias asociadas al género, especialmente hasta la quinta década de la vida, posiblemente en relación a factores hormonales(106). Por lo tanto, para homogenizar el grupo de estudio y disminuir los factores confusores, se definió la población como hombres entre 18 y 25 años de edad, residentes en la ciudad de Cúcuta, que cumplen con los criterios de inclusión que se describen a continuación.

4.4.1 Criterios de inclusión

- ECG normal, con ritmo sinusal. Este ritmo se caracteriza en el electrocardiograma por una frecuencia de 60 a 100 lpm, ondas P de morfología normal antes de cada complejo QRS y cada onda P se encuentra seguida de un complejo QRS(107).
- Firma del consentimiento informado.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Presencia de artefactos, como marcapasos permanentes.
- Enfermedad documentada: Hipertensión, enfermedad tiroidea, valvulopatías, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, asma, EPOC. Índice masa corporal mayor a 25.
- Consumo de alcohol, sustancias psicoactivas y medicamentos simpático miméticos, parasimpático miméticos y anti colinérgicos, 24 horas antes del registro.

4.5 Definición operacional de las variables del estudio

En la tabla 4-1 se resumen y describen las variables a analizar en este estudio.

Tabla 4-1: Variables definidas en el estudio

Nombre	Sigla	Tipo	Unidad	Registro
Edad		Cuantitativa continua	Años	Entrevista registro escrito
Peso		Cuantitativa continua	Kg	Toma con báscula
Altura		Cuantitativa continua	cm	Toma con metro
Índice de masa corporal	IMC	Cuantitativa continua	$\frac{Kg}{m^2}$	Cálculo a partir de peso y altura
Frecuencia cardíaca	FC	Cuantitativa discreta	lpm	Palpación de pulso radial
Presión sistólica	PAS	Cuantitativa continua	mm de Hg	Método no invasivo con esfigmomanómetro aneroide
Presión diastólica	PAD	Cuantitativa continua	mm de Hg	Método no invasivo con esfigmomanómetro aneroide
Consumo de cigarrillo		Cuantitativa continua	Unidades diarias	Entrevista registro escrito
Entropía aproximada de la HRV	ApEn de la HRV	Cuantitativa continua		Método no invasivo ECG de 3, 5 y 15 minutos de duración
Entropía muestras de la HRV	SampEn de la HRV	Cuantitativa continua		Método no invasivo ECG de 3, 5 y 15 minutos de duración

4.6 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos y métodos para el control de calidad de los datos

A continuación se enuncian las actividades generales que se desarrollaron en el proceso de recolección y análisis de los datos:

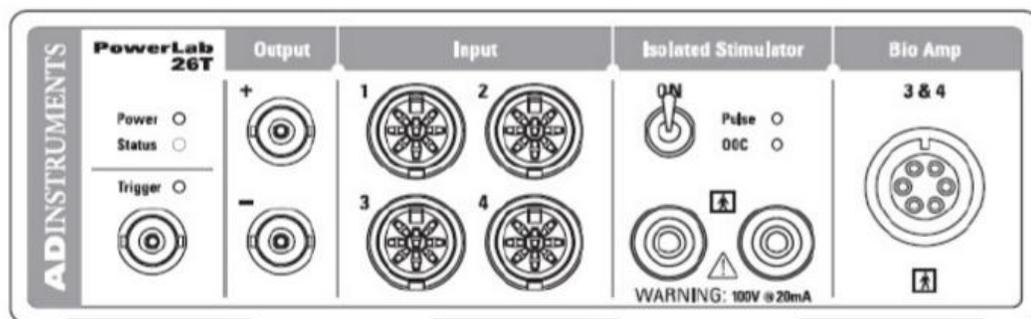
- Se realizó una convocatoria pública para participar en el estudio por medio de carteles, correos electrónicos y charlas, en las instalaciones de la Facultad de Salud, sede Cúcuta, de la Universidad de Pamplona. Los individuos que mostraron interés en participar fueron citados al Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Simulación Avanzada de la Universidad de Pamplona (CIDTSA), localizado en dicha sede, entre las 7 y 11 am.
- Se socializó información general del estudio y se entregó el consentimiento informado, ver anexo A, a los individuos que se presentaron a la convocatoria.
- Previa firma del consentimiento informado, se realizó una valoración inicial de los voluntarios. Esta actividad consistió en una entrevista para indagar sobre la edad y antecedentes médicos de Hipertensión, enfermedad tiroidea, valvulopatías, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, falla cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, asma, EPOC, consumo de cigarrillo, alcohol, sustancias psicoactivas y medicamentos. Asimismo, un examen físico donde se evaluó peso, altura, presión arterial, palpación de pulsos centrales y periféricos y auscultación cardíaca. La información obtenida se registro en un formato de recolección de datos, ver anexo B.
- A partir de la información registrada, se seleccionó la muestra según los criterios de inclusión y exclusión.
- Los participantes seleccionados fueron citados para realizar los registros electrocardiográficos al día siguiente en el CIDTSA, entre las 7 y las 11a.m. En este punto se sugirió a los voluntarios no consumir alcohol ni sustancias psicoactivas 24 horas antes del registro.

Estas actividades, así como el protocolo del registro electrocardiográfico, estuvieron a cargo del estudiante de maestría responsable del proyecto, quien posee título de médico. Asimismo, el costo de los exámenes fue asumido en su totalidad por dicho estudiante.

4.6.1 Protocolo del registro electrocardiográfico

Los registros electrocardiográficos se tomaron en el CIDTSA, en 4 estaciones equipadas cada una con una camilla, un ordenador y el sistema de adquisición de datos Powerlab 26T/LabChart Pro de ADInstruments™. El PowerLab es un dispositivo DAQ USB desarrollado por la empresa ADInstruments, un Hardware de adquisición, análisis y almacenamiento de datos basado en el principio de poligrafía. Ha sido empleado en la investigación y enseñanza de la fisiología humana y animal, la farmacología, la neurofisiología, la biología, la zoología, la bioquímica y la ingeniería biomédica. Permite el muestreo de cualquier señal analógica entre 2mV y 10V, a una frecuencia máxima de 200KHz, y discriminar diferencias tan pequeñas como 61nV, con una resolución de 16 bits. El modelo 26T posee en el panel frontal una entrada de bioamplificación para señales biológicas eléctricas, una salida de estimulación aislada y canales de entradas y salidas analógicas para señales biológicas(108), ver Ilustración 4-1.

Ilustración 4-1: Panel frontal del sistema PowerLab 26T⁸.



Fuente: Tomado y adaptado de [https://es.scribd.com/doc/73584352/Adquisicion-de-senales-con-PowerLab\(109\)](https://es.scribd.com/doc/73584352/Adquisicion-de-senales-con-PowerLab(109)).

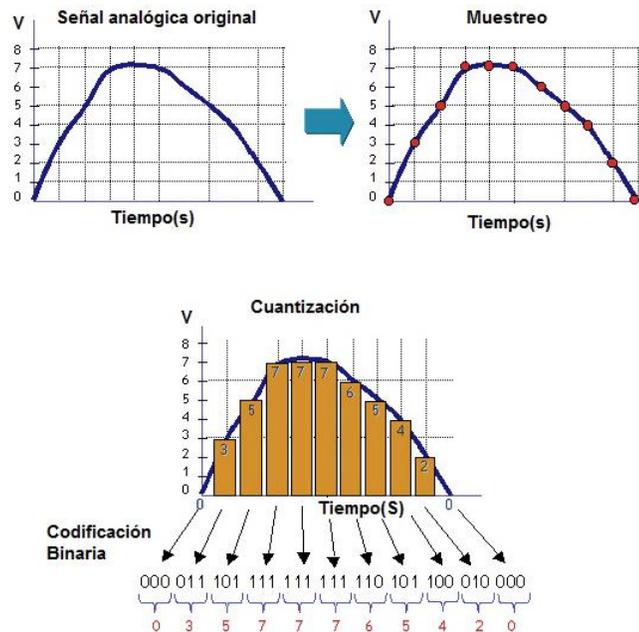
⁸ El equipo posee 5 canales de entrada y 2 de salida, dentro de estos se encuentra la entrada de bioamplificación y una salida de estimulación aislada, los demás canales son entradas y salidas analógicas para señales biológicas. Asimismo, presenta un mecanismo de protección eléctrica o disparador trigger, que se activa aislando el sistema cuando la salida de estimulación aislada sobrepasa un nivel de +12v.

LabChart es un software de análisis de datos que permite visualizar simultáneamente múltiples señales biológicas a través de una plataforma que integra los distintos dispositivos de grabación conectados al PowerLab. Además, este software ofrece la posibilidad de configurar los parámetros de registro, como rangos y filtros, y aplicar cálculos avanzados que se guardan fácilmente en una hoja de cálculo interna y pueden ser exportados para su posterior análisis(110). La versión Pro es compatible con programas complementarios, o módulos, que proporcionan un conjunto de funciones de análisis para registros específicos, como ECG, presión arterial, gasto cardíaco, etc. El módulo *ECG Analysis* mide la amplitud de las ondas y los intervalos del registro electrocardiográfico, guarda esta información en una hoja de cálculo y permite exportarla en formato .xls para análisis posteriores(111).

El proceso de registro de señales biológicas a través del sistema de adquisición de datos PowerLab/LabChart se resume a continuación:

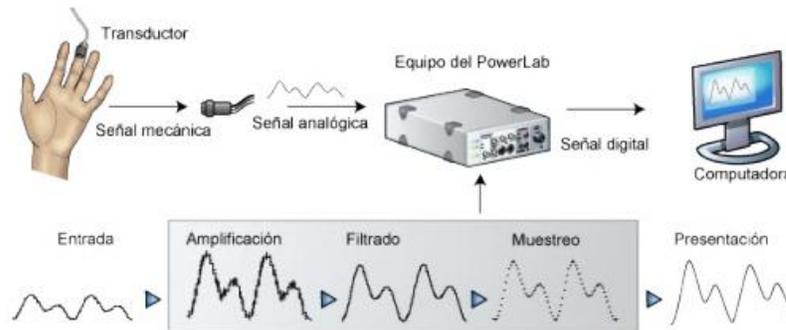
1. Las señales biológicas externas detectadas son convertidas en una señal eléctrica analógica.
2. La señal analógica es amplificada y filtrada para eliminar las frecuencias no deseadas y el ruido.
3. La señal amplificada y filtrada es codificada en una secuencia binaria por medio de un conversor Analógico Digital, ver Ilustración 4-2.
4. La señal digitalizada se transmite al computador mediante conexión USB.
5. El software recibe, analiza y muestra los datos en la pantalla del ordenador en tiempo real, ver Ilustración 4-3.

Ilustración 4-2: Conversión analógica digital⁹.



Fuente: Tomado y adaptado de <http://www.eveliux.com/mx/Conversion-Analogico-Digital-ADC.html>(112)

Ilustración 4-3: Adquisición de datos Con el sistema PowerLab/Labchart.



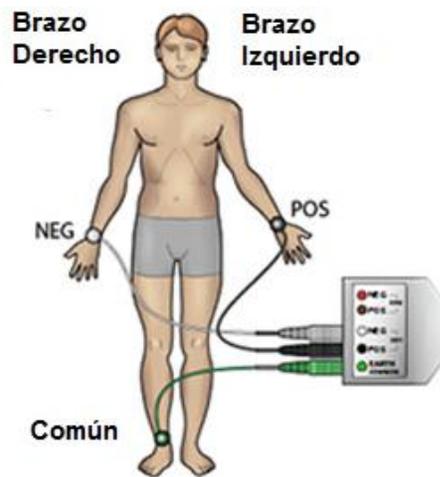
Fuente: Tomado de [http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/1023/Guias_de_laboratorio/GU IA_Introduccion_-_Introduccion.pdf](http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/1023/Guias_de_laboratorio/GU_IA_Introduccion_-_Introduccion.pdf)(113)

⁹ La conversión consta de varios procesos: 1. La señal continua de voltaje es muestreada a una frecuencia determinada; 2. La amplitud de la señal es cuantizada a un número finito de niveles y 3. Codificación binaria de la cuantización. El muestreo y la cuantización digital de una señal analógica implica una discretización en el dominio temporal y en la amplitud.

Los pasos para obtener el registro ECG se describen a continuación:

- Antes del registro, nuevamente se interrogó sobre el consumo de alcohol, sustancias psicoactivas y medicamentos en las últimas 24 horas. Posteriormente, el voluntario se retiró reloj, pulseras, adornos de las muñecas, apagó el celular y se ubicó en la camilla en posición supina.
- Previa limpieza con algodón y alcohol, se fijaron los electrodos de superficie en el brazo derecho, en la pierna izquierda y en la pierna derecha. Cada uno de estos electrodos se conectó a través de cables; negativo para el brazo derecho, positivo para la pierna izquierda y común para la pierna derecha; a los terminales del cable Bio Amp, según el código de color como se muestra en la Ilustración 4-4. Luego se conectó el cable Bio Amp a la entrada de bioamplificación (Bio Amp 3&4) del panel frontal del dispositivo DAQ USB PowerLab 26t, tal como se muestra en la Ilustración 4-5. Esta configuración de registro se denomina derivación DII.
- Antes de proceder se verificó que los electrodos estuvieran debidamente conectados al voluntario y al cable del Bio Amp, asimismo, que el PowerLab se encontrara conectado y encendido y se configuraron los parámetros de registro del LabChart y el módulo *ECG Analysis*.
- Se tomó un registro electrocardiográfico continuo de 25 minutos, Este se dividió en 4 intervalos de 2, 3, 5 y 15 minutos. El primer intervalo de 2 minutos corresponde al tiempo de habituación a la prueba.
- El registro se tomó durante las horas de la mañana para evitar sesgos por variaciones asociadas al ritmo circadiano(114,115). Lo anterior, sin poner en riesgo la integridad física de los pacientes.

Ilustración 4-4: Fijación de los electrodos a la piel y conexión al cable Bio Amp¹⁰.



Fuente: Tomado y adaptado de [https://www.adinstruments.com/products/labtutor\(116\)](https://www.adinstruments.com/products/labtutor(116))

Ilustración 4-5: Conexión del cable Bio Amp a la entrada de bioamplificación del panel frontal del PowerLab 26T.



Fuente: Tomado y adaptado de [https://www.adinstruments.com/products/labtutor\(116\)](https://www.adinstruments.com/products/labtutor(116))

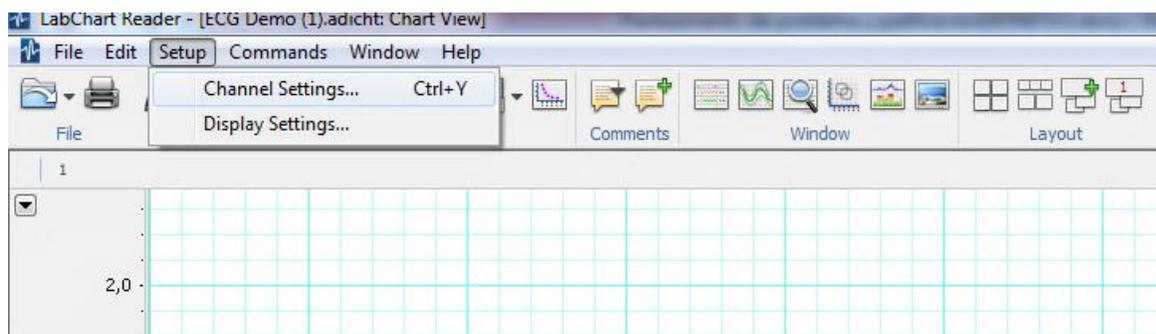
¹⁰ La imagen muestra la configuración de registro DI. Para registrar un ECG en DII el electrodo positivo se ubica en la pierna izquierda.

4.6.2 Configuración del LabChart y el módulo *ECG Analysis*

Para el registro electrocardiográfico, en la opción configuración de canal de la interfaz del LabChart Pro, ver Ilustración 4-6, se realizaron los siguientes ajustes:

- Rango de la señal 5mV
- Filtro pasa alto del Bio Amp 0,5Hz
- Filtro pasa bajo del Bio Amp 200Hz
- Velocidad de muestreo 100/s
- Se activó el filtro Nocth

Ilustración 4-6: Opción de configuración en la interfaz del LabChart.



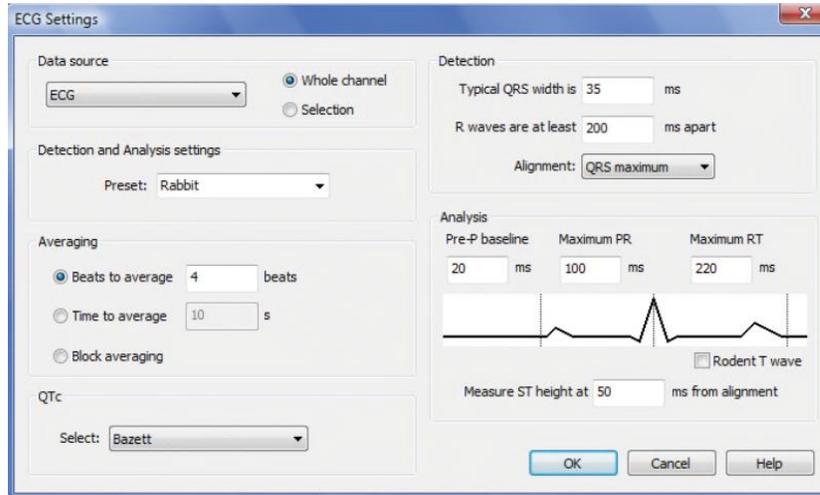
El módulo *ECG Analysis* detecta automáticamente los latidos de acuerdo a una configuración determinada, ver Ilustración 4-7. Así, teniendo presente los parámetros de normalidad(117) y los criterios de inclusión, se emplearon los siguientes valores de detección y análisis en el diálogo de configuración del ECG:

- Fuente de datos: ECG de todo el canal de registro
- Programar: Humano
- Latidos a promediar: 1 latido
- Amplitud del QRS: 60ms
- Ondas R separadas al menos: 400ms

A partir de cada promedio de latidos seleccionados, el módulo calcula diversos parámetros y los registra en un formato de tabla que se puede guardar en la hoja de cálculo interna o exportar para análisis más extensos. Dichos parámetros son

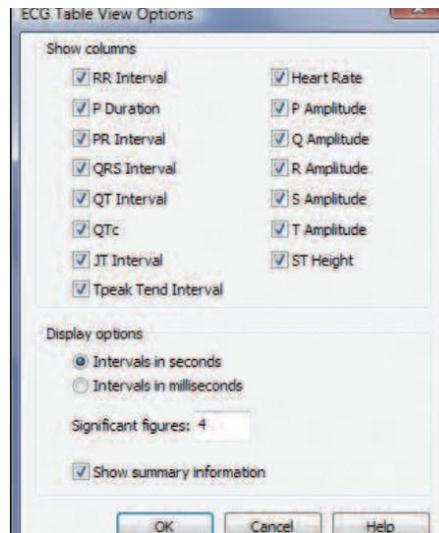
seleccionados en las opciones de diálogo de la tabla ECG, como se muestra en la Ilustración 4-8. En el presente estudio se seleccionó, para visualizar en la tabla ECG, el intervalo RR.

Ilustración 4-7: Diálogo de configuración del módulo *ECG Analysis*.



Fuente: Tomado de http://cdn.adinstruments.com/adi-web/brochures/ECG_Analysis_11B.pdf(118)

Ilustración 4-8: Opciones de diálogo de la tabla ECG.



Fuente: Tomado de http://www.harvardapparatus.co.uk/hapdfs/HAUK_DOCCAT_3/PY2_I_109.pdf(119)

En la Ilustración 4-9 y en la Tabla 4-2 se muestra respectivamente el registro electrocardiográfico digitalizado en el software LabChart y la tabla ECG de los intervalos RR exportada en formato xlsx para uno de los participantes del estudio.

Ilustración 4-9: Registro electrocardiográfico de un voluntario digitalizado en el software LabChart

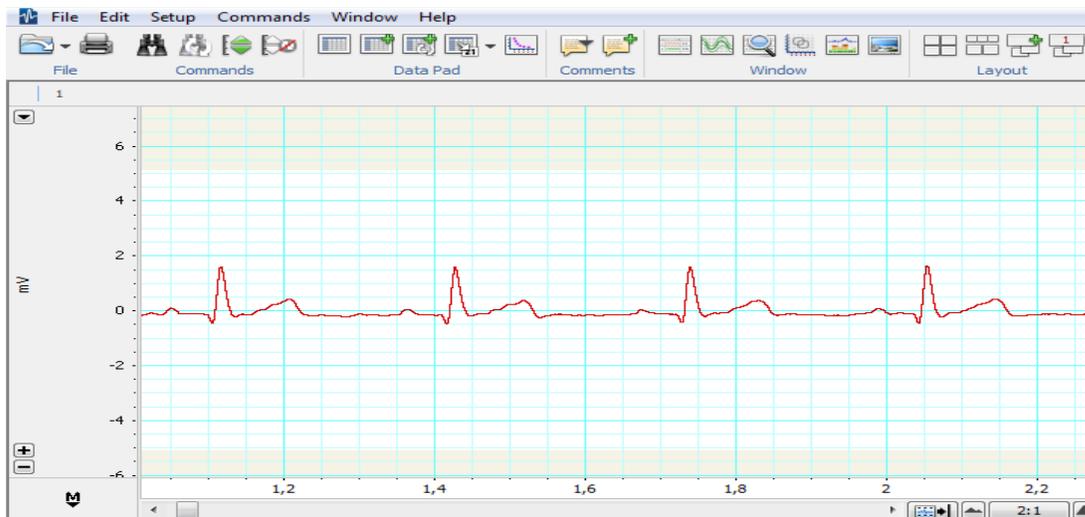


Tabla 4-2: Tabla ECG de los intervalos RR de un voluntario exportada en formato xlsx.

	A	B	C
1		TimeDate	RR Interval (s)
2	1	17/10/2016	0,684
3	2	17/10/2016	0,767
4	3	17/10/2016	0,717
5	4	17/10/2016	0,85
6	5	17/10/2016	0,748
7	6	17/10/2016	0,652
8	7	17/10/2016	0,556
9	8	17/10/2016	0,318
10	9	17/10/2016	0,764
11	10	17/10/2016	0,862
12	11	17/10/2016	0,678
13	12	17/10/2016	0,84
14	13	17/10/2016	0,532
15	14	17/10/2016	0,736

4.6.3 Cálculo de los índices de la HRV

En esta investigación el cálculo de los algoritmos de entropía se realizó por medio del programa Kubios HRV, un software de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, desarrollado en el año 2002 por el grupo de análisis de bioseñales e imágenes médicas (BSAMIG) del departamento de física aplicada de la Universidad de Finlandia Oriental, en Kuopio, Finlandia(120,121). Se utilizó la versión 2.2, publicada en el año 2014, que se puede descargar de forma gratuita en <http://kubios.uef.fi/>.

Kubios HRV soporta distintos formatos de datos de entrada, como archivos ASCII de extensión .txt y .dat de intervalos RR. Estos archivos de entrada ASCII pueden incluir valores de intervalos RR en formato de una o dos columnas como muestra la Ilustración 4-10:

Ilustración 4-10: Tipos de formato de los valores del intervalo RR en los archivos de entrada ASCII compatibles con Kubios HRV versión 2.2¹¹.

Tipo 1	Tipo 2	
0.759	0.759	0.759
0.690	1.449	0.690
0.702	2.151	0.702
0.712	2.863	0.712
0.773	3.636	0.773
⋮	⋮	⋮

Fuente: Tomado y adaptado de Tarvainen(121).

Teniendo presente lo anterior, para medir la ApEn y la SampEn en los grupos de tratamiento propuestos se exportó al ordenador, en formato xlsx, la tabla ECG de los intervalos RR de cada uno de los registros de 3, 5 y 15 minutos de los distintos voluntarios, obtenida por medio del módulo *ECG Analysis*. Luego, los datos de los intervalos RR de cada tabla se organizaron en formato de una columna y se guardaron

¹¹ En el primer tipo de entrada los datos de la columna son valores del intervalo RR. En el segundo tipo la primera columna incluye el valor de tiempo de detección de la onda R y la segunda columna los valores del intervalo RR.

con extensión txt, como se muestra en la Ilustración 4-11. Finalmente, estos documentos se introdujeron a Kubios HRV y se obtuvo el reporte del tacograma, la ApEn y la sampEn de cada uno de ellos (120,121), ver Ilustración 4-12. Para estos cálculos el programa empleó los parámetros de entrada $m = 2$ y $r = 0,2SD$ de la serie de datos.

Ilustración 4-11: Datos de los intervalos RR (ms) en formato de una columna con extensión txt para el ECG de 3 minutos de un voluntario.

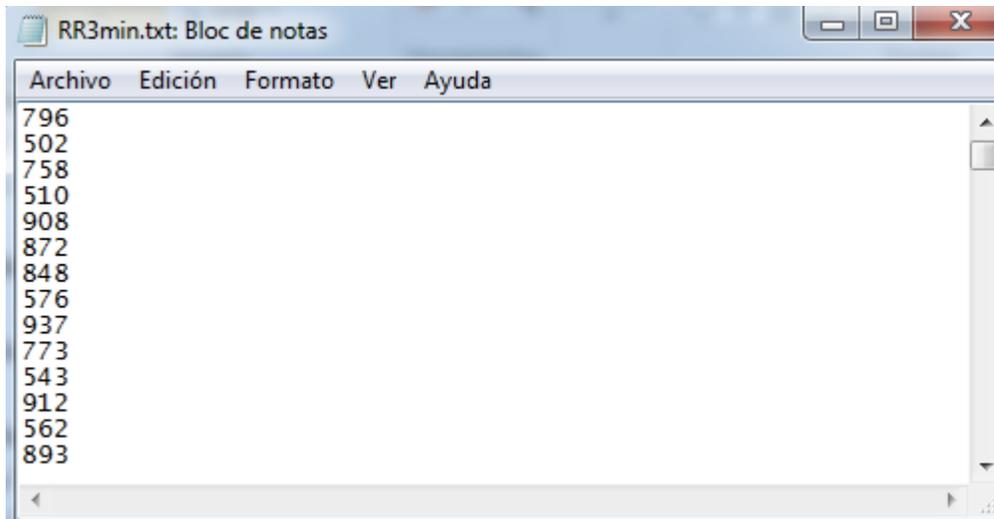
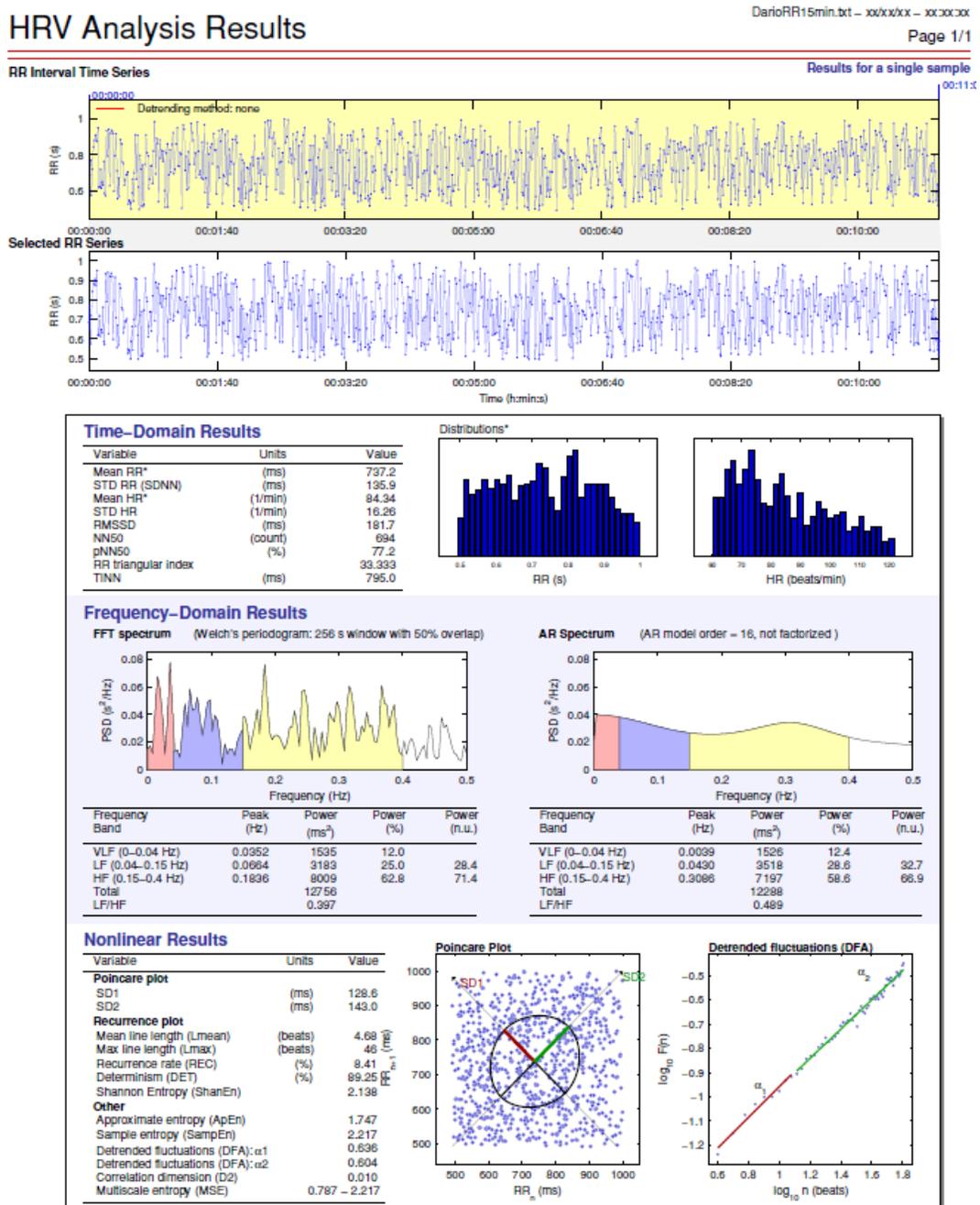


Ilustración 4-12: Formato reporte de datos del programa Kubios HRV versión 2.2¹².



¹² Además del tacograma y resultados no lineales, como la ApEn y la SampEn, incluye índices en el dominio del tiempo y de la frecuencia.

5.Resultados

5.1 Protocolo general de análisis estadístico

En primer lugar se procedió a evaluar si los datos de la ApEn y la SampEn se ajustan a una distribución normal en el grupo de estudio. Para esto, considerando el tamaño de la muestra, $n < 50$, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, la cual reportó que la distribución de los datos no era normal, este resultado se corroboró a través de métodos gráficos que evalúan normalidad. Por lo tanto, se emplearon pruebas no paramétricas para evaluar diferencias de la ApEn y la SampEn de la HRV entre ECG de 3, 5 y 15 minutos de duración de un mismo grupo de voluntarios. Teniendo presente el número de muestras o grupos a comparar y que las observaciones de estos son pareadas, se emplearon dos pruebas equivalentes; la prueba de Friedman, análoga no paramétrica del ANOVA de un factor con medidas repetidas, y el coeficiente de concordancia W de Kendall. Estas pruebas se desarrollaron con el programa SPSS Statistics 22, que calculó el estadístico de prueba y el valor p asociado en cada una de las muestras. Se definió un nivel de significación (α) de 0,05 y la regla de decisión fue(122):

Si valor $p \leq \alpha$, se rechaza la hipótesis nula

Se dice que unas muestras son pareadas cuando para cada observación en una de ellas tenemos una observación asociada en las otras. Por ejemplo, el estudio de un caso con su control o cuando se comparan distintas medidas para los mismo individuos. Los diseños de estudios con muestras pareadas ayudan a reducir el sesgo por variables de confusión, que pueden influir en la respuesta(123).

Las pruebas paramétricas son un conjunto de modelos estadísticos que permiten contrastar hipótesis referidas a algún parámetro poblacional. Para su aplicación requieren datos con una escala de medida de intervalo o razón y, además, exigen el cumplimiento

de algunos supuestos sobre las poblaciones de las que se extraen los datos, como normalidad y homogeneidad de varianzas. Aunque estas pruebas son muy usadas, su utilidad se ve reducida porque son muy exigentes con sus requisitos. Por el contrario, el análisis no paramétrico se fundamenta en el uso de pruebas que contrastan hipótesis no referidas a parámetros. A diferencia de las paramétricas, estas pruebas no necesitan establecer supuestos poblacionales y no son exigentes con la escala de medida de los datos, ya que los analizan desde sus propiedades nominales u ordinales. Las pruebas no paramétricas se clasifican de acuerdo al número de muestras que permiten analizar y al tipo de aleatorización de las observaciones, es decir, si los datos son pareados o no(123).

5.2 Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk

La prueba de Shapiro-Wilk es uno de los test más potentes para contrastar normalidad cuando la muestra es menor a 50(124). Para efectuar este test, se calcula la media y la varianza de la muestra y se ordenan las observaciones de menor a mayor. A continuación se calculan las diferencias entre el primero y el último, el segundo y el penúltimo, el tercero y el antepenúltimo, etc. y se corrigen con unos coeficientes tabulados por Shapiro y Wilk(124). El estadístico de prueba es:

$$W = D^2 / nS^2 \quad (5.1)$$

Donde:

- D es la suma de las diferencias corregidas
- S^2 es la varianza de la muestra

Se rechazará la hipótesis nula de normalidad si el estadístico W es menor que el valor crítico proporcionado por la tabla elaborada por los autores para el tamaño de la muestra y el nivel de significación dado del estudio.

5.3 Pruebas no paramétricas para varias muestras relacionadas

5.3.1 Prueba de Friedman

En estudios donde a cada uno de los elementos de una muestra de tamaño n se le aplican k tratamientos, es decir se toman k medidas de una muestra, esta prueba permite contrastar la hipótesis nula que las respuestas asociadas a cada uno de los tratamientos tienen la misma distribución de probabilidad o distribuciones con la misma mediana, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos la distribución de una de las respuestas difiere de las demás(125).

En esta prueba las respuestas deben ser variables continuas y estar medidas por lo menos en una escala ordinal. Los datos se organizan en una tabla donde las filas corresponden a las k respuestas de cada uno de los elementos, como se muestra en la Tabla 5-1.

Tabla 5-1: Respuestas de cada uno de los elementos de una muestra de tamaño n a k tratamientos(125)

Grupo\ Tratamiento	1	2	...	j	...	k
1	X_{11}	X_{12}	...	X_{1j}	...	X_{1k}
...
i	X_{i1}	X_{i2}	...	X_{ij}	...	X_{ik}
...
n	X_{n1}	X_{n2}	...	X_{nj}	...	X_{nk}

Luego, se le asignan rangos de menor a mayor de 1 hasta k a las observaciones de cada fila y se define el valor R_j , correspondiente a la suma de los rangos de la columna j -ésima. Si la hipótesis nula es cierta, la distribución de los rangos en cada fila se debe al azar, y cada R_j es aproximadamente igual a $n(k + 1)/2$.(125) La prueba evalúa si los valores R_j observados difieren de los esperados bajo la hipótesis nula.

El estadístico de prueba es:

$$F = \frac{12}{nk(k+1)} \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3n(k+1) \quad (5.2)$$

Si la hipótesis nula es cierta, F se aproxima a chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad. La ventaja de esta prueba frente al ANOVA es que no exige supuestos tan exigentes, como normalidad y homogeneidad de varianzas, y permite trabajar con datos ordinales.

5.3.2 Coeficiente de concordancia W de Kendall

Esta prueba sirve para estudiar la relación o concordancia entre más de dos conjuntos o rangos J (123). Cuando una muestra de tamaño n es clasificada según J características, o cuando J jueces evalúan una muestra n según una característica, se obtiene un conjunto de J rangos, en el que R_{ij} se define como el rango correspondiente al objeto i en la característica j , o como el rango asignado al objeto i por el juez j . R_i Corresponde a la suma de rangos del objeto i .

Se da concordancia perfecta entre J conjunto de rangos cuando los n elementos son clasificados de la misma forma en las J características, o cuando todos los jueces clasifican a los n sujetos del mismo modo, esto es, todos coinciden en asignar el rango 1 a uno de los sujetos, el rango 2 a otro, ..., y el rango n a otro de los sujetos. Por el contrario, no existe concordancia cuando los n sujetos son valorados de diferente forma por los J jueces o clasificados de forma distinta en las J características. Cuando no hay concordancia a cada uno de los sujetos le corresponden rangos de 1 a n y cada R_i será igual a(123):

$$R_i = \frac{J(n+1)}{2} \quad (5.3)$$

Teniendo presente lo anterior, se deduce que cuando la concordancia es perfecta la variabilidad entre los R_i es máxima y cuando es nula la variabilidad es mínima. Así, se define el estadístico:

$$S = \sum_{i=1}^n \left(R_i - \frac{J(n+1)}{2} \right)^2 \quad (5.4)$$

Este representa la variabilidad entre cada R_i y el total si la concordancia fuera nula. Por lo tanto, S tendrá un valor de cero cuando no haya concordancia y su valor será máximo cuando la concordancia sea perfecta. Si se divide S entre su valor máximo posible se obtiene el coeficiente de concordancia W de Kendall(123):

$$W = \frac{12 \sum_i R_i^2}{J^2 n(n^2-1)} - \frac{3(n+1)}{n-1} \quad (5.5)$$

Cuando la concordancia entre J rangos es máxima, $W = 1$; por el contrario, cuando la concordancia es nula, $W = 0$. Para realizar inferencia sobre la concordancia entre J rangos, el coeficiente de concordancia W de Kendall se puede transformar en el estadístico F de Friedman. Así, La hipótesis nula de que los tratamientos son iguales es equivalente a la de ausencia de concordancia.

5.4 Resultados del análisis estadístico de la Entropía Aproximada

5.4.1 Resultados del análisis descriptivo y de normalidad de la ApEn de la HRV

Los estadísticos descriptivos y los resultados para evaluar si los datos de la ApEn siguen una distribución normal en la población a la que pertenecen las muestras o grupos a comparar, se muestran a continuación:

Tabla 5-2: Datos de la ApEn reportados por Kubios HRV 2.2. Para 24 sujetos

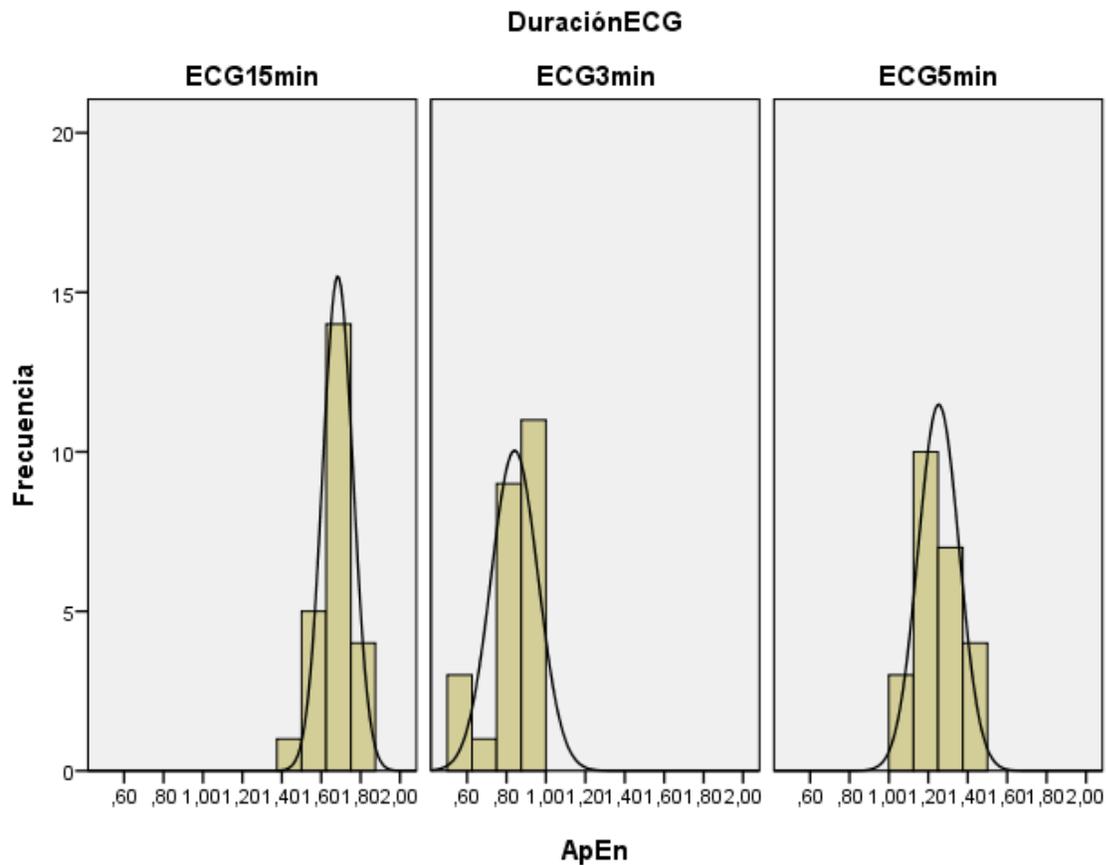
Sujetos	ApEnECG3 min	ApEnECG5 min	ApEnECG1 5min
1	,99	1,22	1,62
2	,91	1,30	1,66
3	,78	1,28	1,62
4	,76	1,10	1,74
5	,90	1,22	1,50
6	,87	1,36	1,68
7	,87	1,16	1,61
8	,85	1,27	1,60
9	,91	1,30	1,74
10	,90	1,42	1,81
11	,95	1,42	1,78
12	,89	1,41	1,73
13	,86	1,18	1,75
14	,92	1,14	1,68
15	,88	1,12	1,70
16	,99	1,33	1,80
17	,85	1,20	1,61
18	,98	1,45	1,80
19	,58	1,21	1,63
20	,69	1,20	1,64
21	,60	1,12	1,65
22	,61	1,16	1,65
23	,76	1,28	1,71
24	,87	1,24	1,71

Tabla 5-3: Estadísticos descriptivos reportados por SPSS para la ApEn de los electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos.

Descriptivos							
	DuraciónECG		Estadístico	Error estándar			
ApEn	ECG15min	Media	1,6840	,01576			
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	1,6514 1,7166			
		Mediana	1,6805				
		Desviación estándar	,07721				
		Mínimo	1,50				
		Máximo	1,81				
		Rango intercuartil	,12				
		Asimetría	-,212	,472			
		Curtosis	-,066	,918			
		ECG3min	ECG3min	Media	,8410	,02432	
				95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	,7906 ,8913	
				Mediana	,8715		
				Desviación estándar	,11916		
				Mínimo	,58		
Máximo	,99						
Rango intercuartil	,15						
Asimetría	-,995			,472			
Curtosis	,189			,918			
ECG5min	ECG5min			Media	1,2524	,02127	
				95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	1,2084 1,2964	
				Mediana	1,2265		
				Desviación estándar	,10420		
				Mínimo	1,10		
		Máximo	1,45				
		Rango intercuartil	,16				
		Asimetría	,422	,472			
		Curtosis	-,818	,918			

La distribución normal es simétrica, con un valor cero de asimetría. Como regla aproximada, un valor de asimetría mayor que el doble de su error estándar indica una desviación en la simetría de la distribución de los datos(126). Se puede observar que la ApEn de la HRV presenta una simetría negativa, mayor que el doble de su error estándar, en el ECG de 3 minutos del grupo de estudio. Esto indica una desviación hacia la izquierda de los datos y sugiere, aunque no confirma, que no siguen una distribución normal. Lo anterior se evidencia en los histogramas de la ApEn para cada uno de los grupos de estudio, ver Ilustración 5-1.

Ilustración 5-1: Histograma de frecuencias reportado por SPSS para la ApEn de electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos¹³.



¹³ La superficie de cada barra es proporcional a la frecuencia de los valores representados. Se superpone la curva normal para observar el ajuste de los datos a la distribución normal.

A continuación, en la Tabla 5-4, se muestra el reporte de la prueba de Shapiro-Wilk generado por SPSS, para contrastar normalidad de la ApEn de la HRV en las poblaciones ECG de 3, 5 y 15 minutos:

Tabla 5-4: Reporte de la prueba de Shapiro-wilk para contrastar normalidad de la ApEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos¹⁴.

DuraciónECG		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
ApEn	ECG15min	,087	24	,200 [*]	,966	24	,579
	ECG3min	,242	24	,001	,882	24	,009
	ECG5min	,133	24	,200 [*]	,947	24	,237

Dado que $valor\ p \leq 0,05$ para el ECG de 3 minutos, se rechaza la hipótesis nula de normalidad y se concluye que la ApEn de la HRV no tiene una distribución normal en la población original de este grupo. En las demás muestras, ECG de 5 y 15 minutos se observa un $valor\ p > 0,05$, por lo que no se rechaza la hipótesis de normalidad para las poblaciones originales correspondientes. Se procede a corroborar esta significancia estadística con dos métodos gráficos que permiten evaluar normalidad, el gráfico Q-Q Normal y el gráfico Q-Q Normal sin tendencia, ver Ilustración 5-2 y 5-3 respectivamente.

Si la distribución es normal, en la gráfica Q-Q normal los datos se ubican sobre la línea recta, o lo más cercano posible, y en la gráfica Q-Q normal sin tendencia se distribuyen simétricamente respecto a la línea recta. Como se puede observar en la Ilustración 5-2 y 5-3, estas condiciones no se cumplen, lo que corrobora gráficamente el resultado del test de Shapiro-Wilk. Por lo tanto, no se pueden asumir los supuestos de normalidad de todas las poblaciones originales de los grupos y se procede a analizar los datos con estadística no paramétrica.

¹⁴ Estadístico: Valor del estadístico W ; gl: grados de libertad; Sig: valor p asociado al estadístico W

Ilustración 5-2: Gráfica Q-Q normal de la ApEn para ECG de 3 minutos generada por SPSS¹⁵.

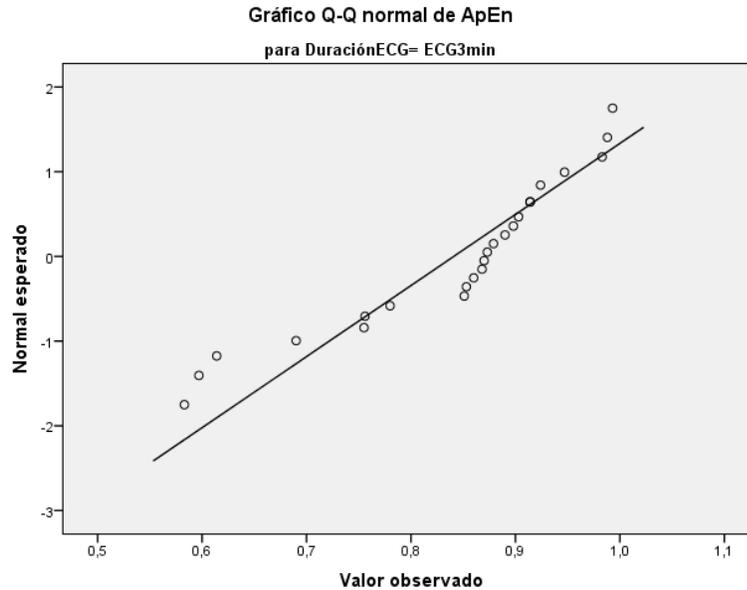
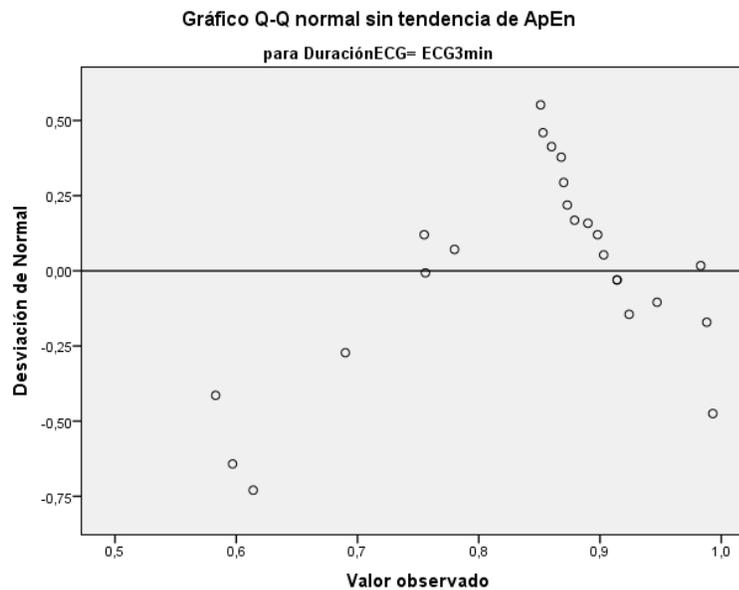


Ilustración 5-3: Gráfica Q-Q normal sin tendencia de la ApEn para ECG de 3 minutos generada por SPSS¹⁶.



¹⁵ La línea recta representa la distribución normal y los puntos la distribución de los datos de la muestra.

¹⁶ Muestra la distribución de los datos muestrales por arriba y por debajo de la media representada por la línea recta

5.4.2 Resultados del análisis no paramétrico de la ApEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos

En el presente estudio se tomaron registros electrocardiográficos de 3, 5 y 15 minutos a cada uno de los integrantes de un grupo de 24 sujetos, y se midió la ApEn de la HRV de cada registro. Por lo tanto, se aplicaron 3 tratamientos, o se tomaron 3 medidas, a cada uno de los integrantes de la muestra. A continuación se muestra el reporte de la prueba de Friedman generado por SPSS, para evaluar si hay diferencia significativa en la ApEn de la HRV entre registros electrocardiográficos de 3, 5 y 15 minutos de duración, ver Tabla 5-5. Las hipótesis asociadas al contraste de Friedman son:

- Hipótesis nula(H_0): La ApEn de la HRV tiene la misma distribución de probabilidad o distribuciones con la misma mediana en los ECG de 3, 5 y 15 minutos.
- Hipótesis alternativa(H_a): La ApEn de la HRV no tiene la misma distribución de probabilidad o distribuciones con la misma mediana en los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

Tabla 5-5: Reporte de los estadísticos de la prueba de Friedman para contrastar diferencias de la ApEn¹⁷.

Estadísticos de prueba^a

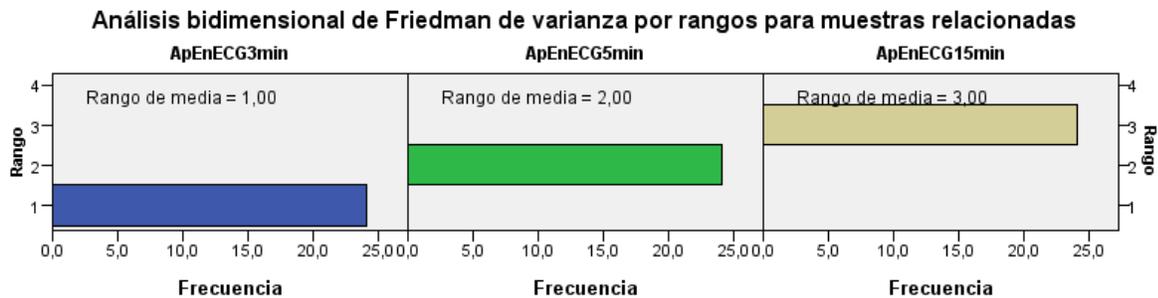
N	24
Chi-cuadrado	48,000
gl	2
Sig. asintótica	,000

a. Prueba de Friedman

¹⁷ N: tamaño de la muestra; Chi cuadrado: valor del estadístico F de Friedman con distribución Chi cuadrado; gl: grados de libertad (k-1); Sig asintótica: valor p asociado al estadístico de prueba para un contraste bilateral.

Se puede observar que el $valor\ p \leq 0,05$, por lo que se rechaza la hipótesis nula de igualdad en las distribuciones de la ApEn de los ECG de 3, 5 y 15 minutos, y se puede concluir que la ApEn de la HRV presenta diferencias significativas entre los ECG de 3, 5 y 15 minutos. En la Ilustración 5-4 se puede observar que el rango medio de la ApEn de la HRV es mayor en el ECG de 15 minutos, intermedio en el de 5 minutos y menor en el de 3 minutos, lo que sugiere que la ApEn se incrementa cuanto aumenta la duración del registro electrocardiográfico.

Ilustración 5-4: Reporte del rango medio de la ApEn para cada uno de los k tratamientos generado por SPSS en el contraste de Friedman.



A continuación, para corroborar la diferencia estadísticamente significativa de la ApEn de la HRV en los ECG de 3, 5 y 15 minutos reportada en el test de Friedman, se empleó el coeficiente de concordancia W de Kendall. El coeficiente W contrasta la hipótesis de concordancia nula entre los J rangos comparados. Aunque esta hipótesis es diferente de la que contrasta el test de Friedman de igualdad en la distribución de las respuestas a k tratamientos, son consideradas equivalentes y el coeficiente de concordancia W de Kendall se puede transformar en el estadístico chi cuadrado de Friedman. A continuación, en la Tabla 5-6, se muestra el reporte de la prueba W de Kendall generado por SPSS para los datos del estudio.

Tabla 5-6: Reporte de los estadísticos de la prueba W de Kendall para contrastar diferencias de la ApEn¹⁸.

Prueba W de Kendall

Estadísticos de prueba

N	24
W de Kendall ^a	1,000
Chi-cuadrado	48,000
gl	2
Sig. asintótica	,000

a. Coeficiente de concordancia de Kendall

Se observa un coeficiente $W = 1$ que indica concordancia perfecta y un *valor* $p \leq 0,05$, por lo que se rechaza la hipótesis de concordancia nula entre los J rangos comparados y se concluye que las sumas de los rangos de cada sujeto no son independientes entre si. Esto es equivalente a rechazar la hipótesis nula del test de Friedman y concluir que hay diferencia significativa en la ApEn de la HRV de los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

- **Resultados de la comparación múltiple de la ApEn de la HRV entre ECG de 3, 5 y 15 minutos**

La prueba de Friedman y W de Kendall solamente permiten comparar la hipótesis general que no hay diferencia en la variable respuesta entre K tratamientos o muestras relacionadas. Sin embargo, si se rechaza la hipótesis nula estas pruebas no permite saber en donde se encuentra la diferencia, por ejemplo, si la respuesta es diferente en todas las muestras o si sólo una difiere de las demás. Para saber en que par de ECG o tratamientos difiere la ApEn de la HRV, se utilizó la prueba de Wilcoxon de dos muestras relacionadas para hacer tres comparaciones dos a dos: ECG de 3 minutos vs ECG 5

¹⁸ N: tamaño de la muestra; W de Kendall: coeficiente de Kendall; Chi cuadrado: Equivalencia del coeficiente de concordancia W con el estadístico de Friedman de distribución Chi cuadrado; gl: grados de libertad ($k - 1$); Sig asintótica: valor p asociado al estadístico equivalente para un contraste bilateral.

minutos, ECG de 3 minutos vs ECG de 15 minutos y ECG de 5 minutos vs ECG de 15 minutos. Estos contrastes se realizaron con el ajuste de Bonferroni para controlar la probabilidad de cometer error tipo I. A continuación se presenta una breve descripción de los fundamentos de la prueba de Wilcoxon y del ajuste de Bonferroni.

El test de Wilcoxon es una prueba no paramétrica, análoga de la prueba t paramétrica para muestras relacionadas, que permite contrastar la hipótesis de igualdad entre dos medianas poblacionales. Se basa en la definición y estudio de rangos (R_i), positivos y negativos, desde 1 hasta n, correspondientes a las diferencias entre cada par de medidas relacionadas x_i y y_i de la muestra n. Si $x_i > y_i$, entonces el rango es positivo; si $x_i < y_i$, entonces será negativo. Si las dos medidas provienen de poblaciones con la misma mediana, es decir si la hipótesis nula es cierta, la proporción de rangos positivos y negativos será aproximadamente igual. El estadístico S de la prueba evalúa esta proporción(123).

El ajuste de Bonferroni es una técnica de corrección del nivel de significación en función del número de pruebas estadísticas realizadas simultáneamente. Así, el nivel de significación para cada una de las pruebas se calcula dividiendo el error tipo I entre el número de pruebas a realizar(123). Con los tres tratamientos propuestos en este estudio, ECG de 3 minutos, ECG de 5 minutos y ECG de 15 minutos, fueron necesarias 3 comparaciones dos a dos. Por lo tanto, para cada una de las comparaciones con la prueba de Wilcoxon de dos muestras relacionadas se definió un nivel de significación de $0,05/3 = 0,016$.

Los resultados de las comparaciones dos a dos de la ApEn de la HRV entre ECG de 3, 5 y 15 minutos reportados por SPSS se muestran a continuación, ver Tablas 5-7 y 5-8:

Tabla 5-7: Rangos con signo reportados para las comparaciones dos a dos de la ApEn de la HRV entre ECG de 3, 5 y 15 minutos¹⁹.

Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo

		Rangos		
		N	Rango promedio	Suma de rangos
ApEnECG5min - ApEnECG3min	Rangos negativos	0 ^a	,00	,00
	Rangos positivos	24 ^b	12,50	300,00
	Empates	0 ^c		
	Total	24		
ApEnECG15min - ApEnECG3min	Rangos negativos	0 ^d	,00	,00
	Rangos positivos	24 ^e	12,50	300,00
	Empates	0 ^f		
	Total	24		
ApEnECG15min - ApEnECG5min	Rangos negativos	0 ^g	,00	,00
	Rangos positivos	24 ^h	12,50	300,00
	Empates	0 ⁱ		
	Total	24		

- a. ApEnECG5min < ApEnECG3min
- b. ApEnECG5min > ApEnECG3min
- c. ApEnECG5min = ApEnECG3min
- d. ApEnECG15min < ApEnECG3min
- e. ApEnECG15min > ApEnECG3min
- f. ApEnECG15min = ApEnECG3min
- g. ApEnECG15min < ApEnECG5min
- h. ApEnECG15min > ApEnECG5min
- i. ApEnECG15min = ApEnECG5min

En la Tabla 5-7 se puede observar que el total de rangos de cada una de las comparaciones dos a dos fueron positivos, lo que demuestra que para cada sujeto de la muestra n la magnitud de la ApEn de la HRV fue *ECG 3minutos < ECG 5minutos < ECG15minutos*. Esto se corresponde con lo mostrado en la Ilustración 5-4, e igualmente sugiere que la magnitud de la ApEn se incrementa cuanto aumenta la duración del registro electrocardiográfico.

¹⁹ N: total de rangos con signo para cada una de las comparaciones.

Tabla 5-8: Reporte de los estadísticos de prueba del test de Wilcoxon para contrastar diferencias de la ApEn entre cada par de ECG²⁰.

Estadísticos de prueba^a

	ApEnECG5mi n - ApEnECG3mi n	ApEnECG15 min - ApEnECG3mi n	ApEnECG15 min - ApEnECG5mi n
Z	-4,286 ^b	-4,286 ^b	-4,286 ^b
Sig. asintótica (bilateral)	,000	,000	,000

a. Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo

b. Se basa en rangos negativos.

La Tabla 5-8 muestra los estadísticos de prueba del test de Wilcoxon para cada una de las comparaciones dos a dos de la ApEn de la HRV entre ECG de 3, 5 y 15 minutos. Se observa que el $valor\ p \leq 0,016$ en cada uno de los contrastes, por lo que se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medianas en cada una de las comparaciones, y se concluye que la ApEn de la HRV presenta diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

5.5 Resultados del análisis estadístico de la Entropía Muestral

5.5.1 Resultados del análisis descriptivo y de normalidad de la SampEn de la HRV

A continuación se presentan los estadísticos descriptivos y los resultados de las pruebas para evaluar si la SampEn sigue una distribución normal en la población a la que pertenecen las muestras:

²⁰ Z: Tipificación del estadístico S basada en los rangos negativos; Sig. Asintótica bilateral: Valor p asociado al estadístico tipificado para un contraste bilateral.

Tabla 5-9: Datos de la SampEn reportados por Kubios HRV 2.2. Para 24 sujetos.

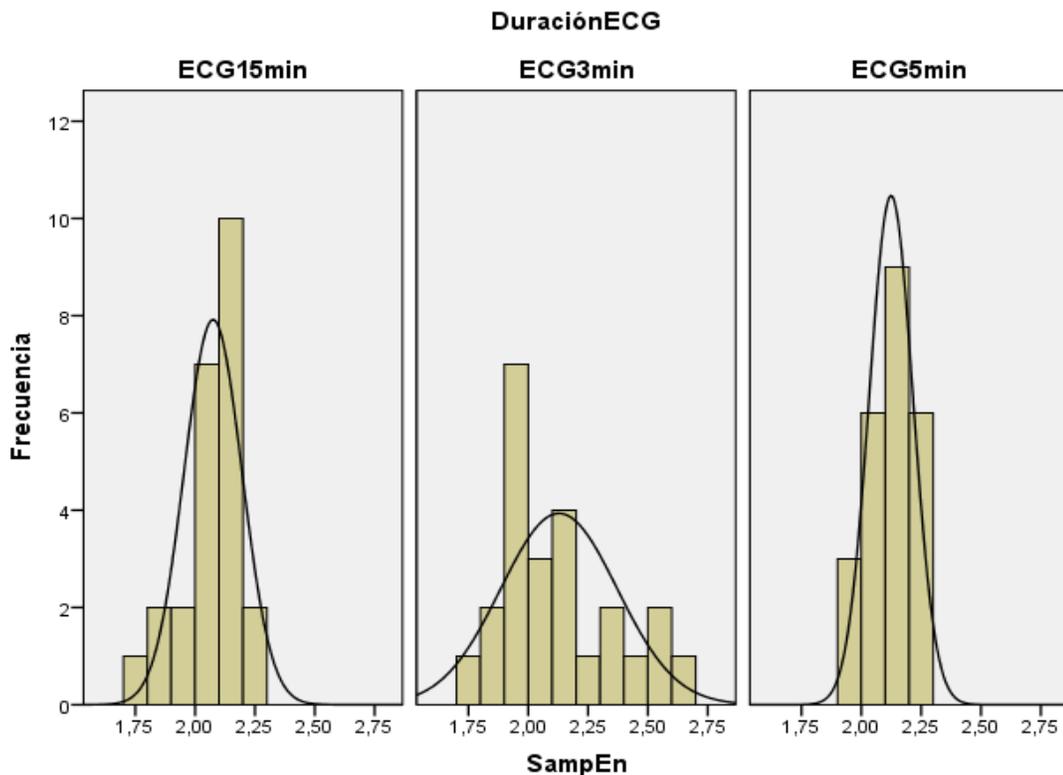
Sujetos	SampEnEC G3min	SampEnEC G5min	SampEnEC G15min
1	2,07	2,27	2,04
2	2,53	2,02	2,07
3	2,08	2,18	1,99
4	1,87	2,10	2,17
5	2,49	1,97	1,71
6	2,18	2,13	2,05
7	1,92	2,29	2,13
8	2,10	1,99	1,89
9	2,05	2,10	2,07
10	1,97	2,18	2,15
11	1,79	2,02	1,88
12	1,99	2,02	1,98
13	2,16	2,20	2,22
14	1,95	1,99	2,09
15	2,64	2,07	2,14
16	2,40	2,22	2,16
17	2,20	2,16	2,00
18	1,99	2,20	2,23
19	1,80	2,06	2,11
20	1,94	2,14	2,11
21	2,53	2,22	2,12
22	2,18	2,19	2,09
23	1,94	2,16	2,18
24	2,34	2,11	2,20

Tabla 5-10: Estadísticos descriptivos reportados por SPSS para la SampEn de los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

Descriptivos					
	DuraciónECG		Estadístico	Error estándar	
SampEn	ECG15min	Media	2,0747	,02468	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,0236	
			Límite superior	2,1257	
		Mediana	2,1025		
		Desviación estándar	,12089		
		Mínimo	1,71		
		Máximo	2,23		
		Rango intercuartil	,15		
		Asimetría	-1,356	,472	
		Curtosis	2,236	,918	
	ECG3min	Media	2,1283	,04967	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,0255	
			Límite superior	2,2310	
		Mediana	2,0735		
Desviación estándar		,24333			
Mínimo		1,79			
Máximo		2,64			
Rango intercuartil		,36			
Asimetría		,683	,472		
Curtosis		-,493	,918		
ECG5min	Media	2,1241	,01867		
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	2,0855		
		Límite superior	2,1627		
	Mediana	2,1335			
	Desviación estándar	,09144			
	Mínimo	1,97			
	Máximo	2,29			
	Rango intercuartil	,17			
	Asimetría	-,124	,472		
	Curtosis	-,992	,918		

Se puede observar que la SampEn de la HRV presenta una simetría negativa, mayor que el doble de su error estándar, en el ECG de 15 minutos del grupo de estudio. Esto indica una desviación hacia la izquierda de los datos y sugiere, aunque no confirma, que no siguen una distribución normal. Asimismo, se observa un estadístico de curtosis negativo mayor que el error estándar en el ECG de 5 minutos, lo que sugiere que la distribución de la SampEn en este grupo presenta colas más cortas. Lo anterior se corrobora en los histogramas de la SampEn para cada uno de los grupos de estudio, ver Ilustración 5-5.

Ilustración 5-5: Histograma de frecuencias reportado por SPSS para la SampEn de ECG de 3, 5 y 15 minutos²¹.



²¹ La superficie de cada barra es proporcional a la frecuencia de los valores representados. Se superpone la curva normal para observar el ajuste de los datos a la distribución normal.

A continuación se muestra el reporte de la prueba de Shapiro-Wilk generado por SPSS, para contrastar normalidad de la SampEn de la HRV en las poblaciones ECG de 3, 5 y 15 minutos, ver Tabla 5-11:

Tabla 5-11: Reporte de la prueba de Shapiro-wilk para contrastar normalidad de la SampEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos²².

		Pruebas de normalidad			Shapiro-Wilk		
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Estadístico	gl	Sig.
DuraciónECG		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
SampEn	ECG15min	,145	24	,200*	,899	24	,021
	ECG3min	,132	24	,200*	,928	24	,090
	ECG5min	,116	24	,200*	,960	24	,445

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Se observa que el $valor\ p \leq 0,05$ para el ECG de 15 minutos, por lo que se rechaza la hipótesis nula de normalidad y se concluye que la SampEn de la HRV no tiene una distribución normal en la población original de este grupo. En las demás muestras ECG de 3 y 5 minutos se observa un $valor\ p > 0,05$, por lo que no se rechaza la hipótesis de normalidad para las poblaciones originales correspondientes. Se procede a corroborar esta diferencia significativa con los gráficos Q-Q Normal y Q-Q Normal sin tendencia, ver Ilustraciones 5-6 y 5-7 respectivamente.

En la Ilustración 5-6 se observa que los datos de la SampEn de la HRV en el ECG de 15 minutos no se ubican sobre la línea recta, o lo más cercano posible a ella. Además, en la gráfica Q-Q normal sin tendencia se observa que estos datos no se distribuyen simétricamente respecto a la línea recta. Esto corrobora gráficamente el resultado del test de Shapiro-Wilk. Por lo tanto, no se pueden asumir los supuestos de normalidad de todas las poblaciones originales de los grupos y se procede a analizar los datos con estadística no paramétrica.

²² Estadístico: Valor del estadístico W ; gl: grados de libertad; Sig: valor p asociado al estadístico W

Ilustración 5-6: Gráfica Q-Q normal de la SampEn para ECG de 15 minutos generada por SPSS²³.

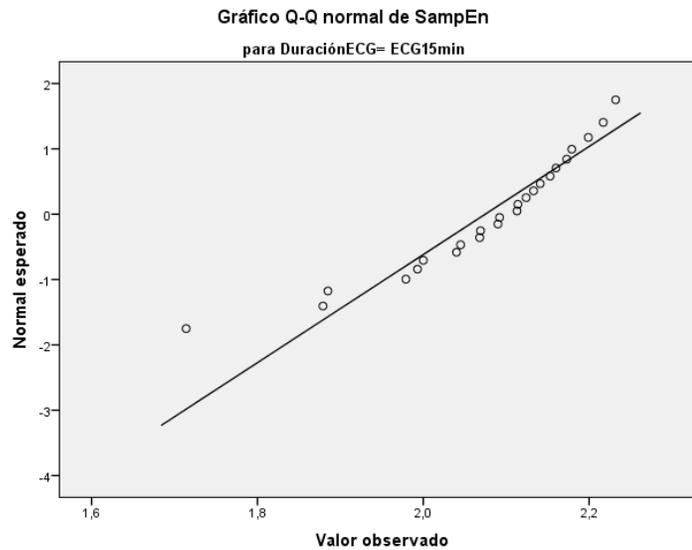
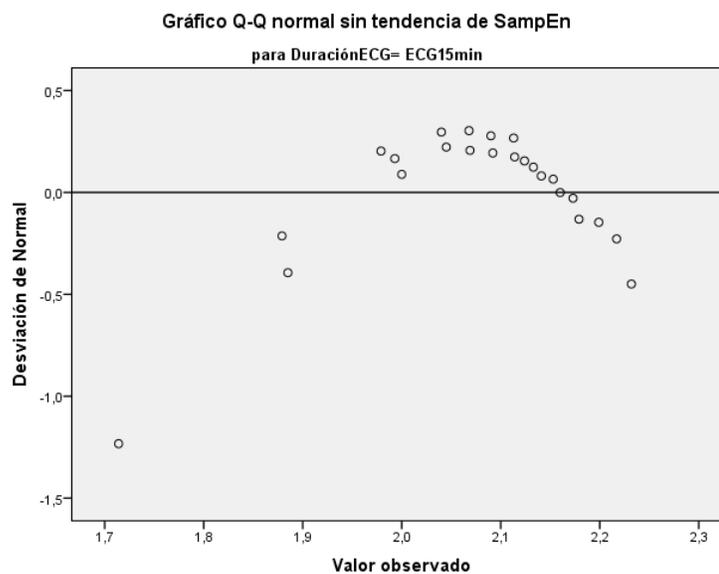


Ilustración 5-7: Gráfica Q-Q normal sin tendencia de la SampEn para ECG de 15 minutos generada por SPSS²⁴.



²³ La línea recta representa la distribución normal y los puntos la distribución de los datos de la muestra.

²⁴ Muestra la distribución de los datos muestrales por arriba y por debajo de la media representada por la línea recta.

5.5.2 Resultados del análisis no paramétrico de la SampEn de la HRV en ECG de 3, 5 y 15 minutos

En este estudio se tomaron 3 medidas a cada uno de los integrantes de la muestra, ya que se registraron electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos a cada uno de los integrantes de la muestra, y se midió la SampEn de la HRV de cada registro. En la Tabla 5-12 se muestra el reporte de la prueba de Friedman generado por SPSS, para evaluar si hay diferencia significativa en la SampEn de la HRV entre los registros electrocardiográficos de 3, 5 y 15 minutos de duración. Las hipótesis asociadas a este contraste son:

- Hipótesis nula(H_0): La SampEn de la HRV tiene la misma distribución de probabilidad o distribuciones con la misma mediana en los ECG de 3, 5 y 15 minutos.
- Hipótesis alternativa(H_a): La SampEn de la HRV no tiene la misma distribución de probabilidad o distribuciones con la misma mediana en los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

Tabla 5-12: Reporte de los estadísticos de la prueba de Friedman para contrastar diferencias de la SampEn²⁵.

Estadísticos de prueba^a

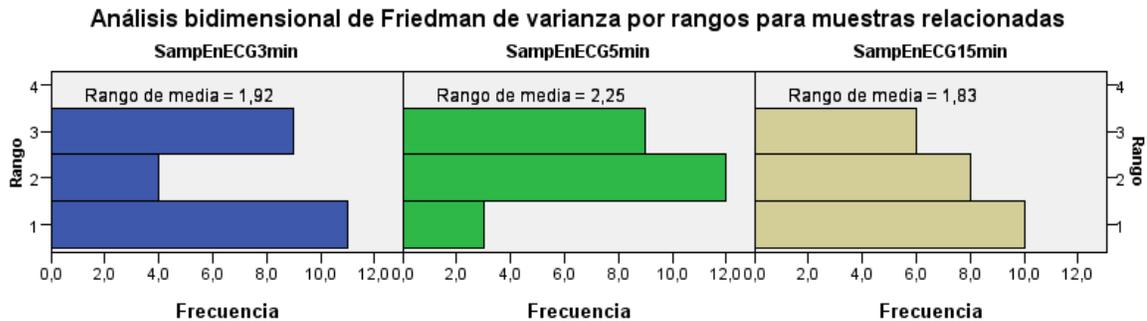
N	24
Chi-cuadrado	2,333
gl	2
Sig. asintótica	,311

a. Prueba de Friedman

²⁵ N: tamaño de la muestra; Chi cuadrado: valor del estadístico F de Friedman con distribución Chi cuadrado; gl: grados de libertad (k-1); Sig asintótica: valor p asociado al estadístico de prueba para un contraste bilateral

Se puede observar que $valor\ p > 0,05$, por lo que no se rechaza la hipótesis nula de igualdad en las distribuciones de la SampEn de los ECG de 3, 5 y 15 minutos, y se puede concluir que la SampEn de la HRV no presenta diferencias significativas entre los ECG de 3, 5 y 15 minutos. En la Ilustración 5-8 se muestran los rangos de la SampEn de la HRV para cada categoría o ECG de 3, 5 y 15 minutos.

Ilustración 5-8: Reporte de los rangos de la SampEn para cada uno de los k tratamientos generado por SPSS en el contraste de Friedman.



Para corroborar los resultados reportados en el test de Friedman, se empleó el coeficiente de concordancia W de Kendall, para contrastar la hipótesis de concordancia nula entre los J rangos comparados. A continuación, en la Tabla 5-13, se muestra el reporte de la prueba W de Kendall generado por SPSS para los datos de la SampEn.

Tabla 5-13: Reporte de los estadísticos de la prueba W de Kendall para contrastar diferencias de la SampEn.

N	24
W de Kendall ^a	,049
Chi-cuadrado	2,333
gl	2
Sig. asintótica	,311

a. Coeficiente de concordancia de Kendall

Se observa un coeficiente $W < 1$ que indica ausencia de concordancia perfecta y un *valor p* $> 0,05$, por lo que no se rechaza la hipótesis de concordancia nula entre los J rangos comparados y se concluye que las sumas de los rangos de cada sujeto son independientes entre si. Esto es equivalente a no rechazar la hipótesis nula del test de Friedman y concluir que no hay diferencia significativa en la SampEn de la HRV de los ECG de 3, 5 y 15 minutos

Teniendo presente que en las pruebas de Friedman y de Kendall, no se rechazó la hipótesis nula de ninguna diferencia, no se realizaron comparaciones múltiples, dos a dos, entre los valores de la SampEn de la HRV de los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

6. Consideraciones éticas

Esta investigación se desarrolló teniendo en cuenta los principios de la declaración de Helsinki y la normatividad Colombiana para investigación en seres humanos, en los que prevalece el respeto a la dignidad de cada individuo y la protección de sus derechos y su bienestar(127–129). Es un estudio de tipo observacional analítico, que no implicó ninguna intervención terapéutica y se desarrolló a partir de datos obtenidos de procedimientos diagnósticos comunes como entrevista, examen físico, medidas no invasivas de la presión arterial, el peso y la talla, y registros electrocardiográficos de superficie. Por lo tanto, según la resolución No 008430 de 1993 del ministerio de salud, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en la República de Colombia, el tipo de riesgo de la investigación, o probabilidad de sufrir algún daño como consecuencia de participar en la misma, se clasificó como riesgo mínimo(129).

Para garantizar el bienestar de los participantes, la entrevista, el examen físico y el ECG estuvieron a cargo de un médico y se realizaron en el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Simulación avanzada (CIDTSA), localizado en las instalaciones de la Facultad de Salud de la Universidad de Pamplona, sede Cúcuta, que cuenta con los recursos adecuados. Durante la recolección de los datos y la toma de los ECG no se presentó ningún evento adverso, ni se causó ningún daño en la integridad física de los voluntarios.

De acuerdo a los principios básicos de respeto, autonomía y autodeterminación enunciados en la declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos(127), cada paciente autorizó su participación en el estudio por medio de la firma del consentimiento informado (ver anexo A), previa información sobre los procedimientos, riesgos y beneficios. Asimismo, al momento de firmar el consentimiento informado los

voluntarios debían contar con las capacidades de entendimiento y razonamiento para hacerlo(129).

En el consentimiento informado se incluyó de manera explícita y clara la siguiente información, que fue explicada a cada participante(129):

- Objetivos y justificación de la investigación
- Procedimientos, riesgos y beneficios del estudio
- Garantía de obtener respuesta a cualquier pregunta
- Libertad de poder retirar el consentimiento y dejar de participar en el estudio en cualquier momento

Para proteger la identidad de los voluntarios y garantizar la privacidad, los datos recolectados se manejaron con confidencialidad y fueron utilizados solamente para redactar esta tesis de grado. Además, posiblemente serán utilizados para publicaciones posteriores.

7. Discusión

Esta investigación tuvo como propósito explorar diferencias en los valores de la ApEn y de la SampEn de la HRV entre electrocardiogramas cortos y largos. Esta clasificación de los ECG fue propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología en función de la duración del registro, cortos ≤ 5 minutos y largos > 5 minutos, para estandarizar la medida de los índices de la HRV, según las propiedades matemáticas de estos(1). Así, para los índices en el dominio del tiempo se requieren registros largos, idealmente de 24 horas, mientras que para el dominio de la frecuencia registros cortos. Algunos índices en el dominio de la frecuencia, como *High Frequency* (HF) y *Low Frequency* (LF), pueden ser calculados a partir de registros de uno y dos minutos de duración respectivamente; sin embargo, otros como *Very Low Frequency* (VLF), son dudosos en registros menores a 5 minutos. Por lo tanto, en los estudios clínicos y fisiológicos de la HRV se deben incluir estos dos tipos de registro, siempre que sea posible(1).

En la práctica, cada estudio define la duración del ECG a conveniencia, basándose en los criterios mencionados anteriormente y en la naturaleza de cada investigación(48,49). De este modo, en la literatura se observa diversidad en la duración del registro electrocardiográfico para medir la HRV. Se encuentran registros cortos de 2 a 5 minutos y registros largos desde 10 minutos hasta 24 horas(50,51). Los trabajos que incluyen la ApEn y la SampEn también se enmarcan en estas características(43–46). Estos algoritmos de entropía cuantifican la regularidad de una serie temporal de datos y son muy empleados en estudios clínicos cardiovasculares ya que pueden ser computados con relativamente pocos datos. Pincus y Goldberg proponen un mínimo de 50 datos(3), mientras que otros investigadores como Yentes et al recomiendan más de 200(47).

Un estudio comparativo del desempeño de la ApEn y la SampEn desarrollado por Richman y Moorman(35) a partir de números aleatorios con distribución de probabilidad conocida, mostró que la SampEn es más cercana a los valores teóricos que la ApEn para series cortas. Así, para series de 100 o más datos la SampEn es muy cercana a los valores esperados, mientras que la ApEn difiere en series menores a 1000 datos. No obstante, la SampEn se aleja de las predicciones en series muy cortas, alcanzando una desviación mayor al 30% en series de 15 datos.

Por lo anterior, y considerando una frecuencia cardíaca normal entre 60 y 100 lpm, se esperaría encontrar consistencia en la SampEn de la HRV a partir de ECG de 2 minutos, es decir, no presentaría diferencias significativas entre registros electrocardiográficos cortos, de 2 a 5 minutos, y registros largos, mayores a 5 minutos, de un mismo individuo. Por otro lado, la ApEn si presentaría diferencias y serían necesarios registros mayores a 16 minutos para encontrar consistencia.

Los resultados de este estudio muestran que la duración del registro electrocardiográfico influye sobre los valores de la entropía aproximada de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en hombres jóvenes de la ciudad de Cúcuta. El contraste de hipótesis para evaluar diferencias de muestras pareadas indica que la ApEn de la HRV presenta diferencias significativas entre cada uno de los ECG de 3, 5 y 15 minutos, ver Tablas 5-5 y 5-8. Además, como se observa en la Ilustración 5-4 y en la Tabla 5-7, las diferencias entre los valores de cada registro sugieren que la ApEn presenta valores menores a los esperados en registros cortos. En cambio, en la Tabla 5-12 se muestra que la SampEn de la HRV no presenta diferencias significativas entre los ECG de 3, 5 y 15 minutos.

Estos resultados concuerdan con las consideraciones que se derivan del trabajo reportado por Richman y Moorman; ya que para los ECG de 3, 5 y 15 minutos, considerando el límite inferior de la frecuencia cardíaca normal, se corresponden series de tiempo de intervalos RR de aproximadamente 180, 300 y 900 datos, respectivamente. Estos valores se encuentran por encima del valor mínimo propuesto para la SampEn de 100 datos y por debajo del valor propuesto para la ApEn, de mínimo 1000 datos.

El proceso de medición puede alterar por si mismo la variabilidad, por lo que la estandarización de la técnica de medición es indispensable en los procesos de análisis y

comparación(3). Así, los resultados de este estudio muestran que para estimar la ApEn de la HRV se requieren electrocardiogramas largos, de más de 15 minutos de duración. Sin embargo, como se presentaron diferencias entre cada uno de los ECG comparados, es necesario realizar estudios que incluyan registros de más de 15 minutos para definir una duración mínima. Asimismo, para medir la SampEn de la HRV, se sugieren registros electrocardiográficos con un duración ≥ 3 minutos.

Para disminuir el efecto de los factores de confusión al momento de comparar los grupos, la población de estudio se centró en hombre jóvenes entre los 18 y 25 años, sin determinados antecedentes, residentes en la ciudad de Cúcuta. Por lo que la generalización que permiten los modelos estadísticos se limita a este grupo. De este modo, considerando la relevancia clínica de la HRV y las ventajas de la SampEn y la ApEn, que permiten evaluar la regularidad de señales fisiológicas con relativamente pocos datos, se sugieren estudios similares que incluyan otros grupos de edad, así como mujeres y pacientes en un contexto clínico. Asimismo, se propone incluir otros factores que influyen en la HRV, como los niveles de estrés, horas de sueño, nivel de actividad física, hábitos alimenticios o lugar de residencia, que no fueron valorados en este estudio.

8. Conclusiones

- La ApEn de la HRV presenta diferencias estadísticamente significativas entre electrocardiogramas cortos de 3 y 5 minutos de duración.
- La ApEn de la HRV presenta diferencias estadísticamente significativas entre electrocardiogramas cortos de 3 minutos y electrocardiogramas largos de 15 minutos de duración.
- La ApEn de la HRV presenta diferencias estadísticamente significativas entre electrocardiogramas cortos de 5 minutos y electrocardiogramas largos de 15 minutos de duración.
- La magnitud de la ApEn de la HRV se incrementa cuanto aumenta la duración del registro electrocardiográfico.
- La SampEn de la HRV no presenta diferencias estadísticamente significativas entre electrocardiogramas de 3, 5 y 15 minutos de duración.

9. Impacto y productos esperados

Con el presente trabajo de investigación se busca generar un conocimiento científico que aporte al cuerpo teórico de la fisiología. De este modo, se espera contribuir a la comprensión del significado fisiológico de la HRV y al ejercicio de estandarización de su técnica de medida, indispensable en los procesos de comparación y análisis de resultados. Teniendo presente el potencial clínico de la HRV y de la complejidad biológica, como herramientas útiles para evaluar el estado de salud de los pacientes, se espera que el conocimiento generado pueda beneficiar a la población colombiana en general que accede a los servicios de salud. Además, se espera contribuir a la consolidación de la línea de investigación en variabilidad de la frecuencia cardíaca, perteneciente al departamento de Ciencias Fisiológicas de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

En este trabajo esperan los siguientes productos:

- Publicación de un artículo en una revista indexada.
- Promover procesos de diálogo, que faciliten a la fisiología, partiendo de una postura disciplinar, asumir un rol en la dinámica actual de la ciencia de punta.
- Incentivar la realización de estudios posteriores en los que se abarquen distintas variables que no fueron consideradas en este trabajo y que son relevantes en el estudio de la HRV.

A. Anexo: Consentimiento informado por escrito

Sede Bogotá D.C
Departamento de Ciencias Fisiológicas
Maestría en Fisiología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN FISIOLOGÍA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: Diferencias de la Entropía Aproximada y Muestral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca entre electrocardiogramas de hombres jóvenes

Investigador principal: Rubén Darío Cárdenas Granados (Candidato MSc Fisiología)

Lugar del estudio: Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Simulación Avanzada de la Universidad de Pamplona (CIDTSA), Facultad de Salud, sede Cúcuta.

Nombre del participante: -----

Documento de Identificación: -----

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación en fisiología. Para poder decidir si participa o no, debe conocer y comprender la siguiente información. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO DEL ESTUDIO. La variabilidad de la frecuencia cardíaca hace referencia a las pequeñas variaciones, en tiempo, entre los latidos del corazón. La medición de estas variaciones es muy importante, ya que aporta información sobre el estado de salud de las personas. Por lo tanto, en el presente estudio se busca comparar dos medidas de dichas variaciones, la entropía aproximada y la entropía muestral, obtenidas a partir de un registro electrocardiográfico en reposo.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO. En el estudio van a participar voluntarios entre los 18 y 25 años de edad. En el estudio no pueden participar personas que presenten diabetes mellitus, sobrepeso (índice de masa corporal mayor a 25), enfermedad pulmonar, cáncer, insuficiencia renal, hipertensión arterial, antecedentes de enfermedades cardíacas,

neurológicas y psiquiátricas. Asimismo, no pueden participar personas que hayan consumido alcohol o sustancias psicoactivas durante las 24 horas previas al registro

BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se asocia al funcionamiento del sistema nervioso autónomo y al estado de salud, por tanto, aunque este estudio no trae un beneficio directo sobre los participantes, el entendimiento de esta variable, puede aportar a futuro información profesionales de la salud que les permita evaluar el estado de salud de los pacientes.

RIESGOS DE SU PARTICIPACIÓN. En este estudio se realizará un examen físico y un electrocardiograma de 25 minutos de duración, estas pruebas son consideradas de riesgo mínimo y no implica ninguna intervención terapéutica, tampoco causa ningún daño en la integridad física.

PARTICIPACIÓN Y CONFIDENCIALIDAD. La participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento. Se protegerá en todo momento la identidad de los voluntarios y la información se manejará con la más estricta garantía de confidencialidad. Los datos serán utilizados para redactar una Tesis de Grado y posiblemente para publicaciones posteriores, a estos datos tendrán acceso exclusivo los investigadores del estudio. Los exámenes planteados en el presente estudio son completamente gratuitos para los participantes, su costo será asumido por el investigador.

Si considera que no hay dudas, ni preguntas acerca de su participación puede firmar la autorización.

YO (Nombre y apellidos)

He comprendido la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido información suficiente sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que los exámenes del estudio son gratuitos

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. cuando quiera.
2. sin tener que dar explicaciones.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Fecha _____

B. Anexo: Formato de recolección de datos

Nombre y Apellidos	
Fecha de nacimiento y Edad	
Documento de identificación	
Residencia	
Teléfono	
Fuma	Sí_____ No_____ Cigarrillos al día:_____
Consumo de alcohol	Sí_____ No_____
Consumo de sustancias psicoactivas	Sí_____ No_____
Antecedentes farmacológicos	
Antecedentes médicos	Arritmias: Sí_____ No_____ Diabetes: Sí_____ No_____ Infarto de miocardio: Sí_____ No_____ Enfermedad vascular periférica: Sí_ No__ Asma: Sí_ No_____ EPOC: Sí_____ No_____ Enfermedad tiroidea: Sí_____ No_____ Valvulopatías: Sí_____ No_____ Angina de pecho: Sí_____ No_____
Otros antecedentes médicos	
Frecuencia cardiaca (Latidos/minuto)	
Presión arterial sistólica (mm de Hg)	
Presión arterial diastólica (mm de Hg)	
Peso (Kg)	
Altura (cm)	
ApEn de la HRV ECG de 3 minutos	
ApEn de la HRV ECG de 5 minutos	
ApEn de la HRV ECG de 15 minutos	
SampEn de la HRV ECG de 3 minutos	
SampEn de la HRV ECG de 5 minutos	
SampEn de la HRV ECG de 15 minutos	

Referencias citadas

1. 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. *Eur Heart J*. 1996;17:354-81.
2. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-Heart axis - Review Article. *J Med Life*. 2015;8(3):266-71.
3. Cuestas E. Análisis de la variabilidad de los sistemas complejos utilizando entropía aproximada. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas*. 2010;67(2):77-80.
4. Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*. 90;262(2):42-9.
5. Goldberger A, West B. Fractals in physiology and medicine. *Yale J Biol Med*. 1987;60(5):421-35.
6. Maldonado C. Significado e impacto social de las ciencias de la complejidad. Bogotá: Ediciones desde abajo; 2013.
7. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;954:245-67.
8. Mackey M, Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*. 1977;197(4300):287-9.
9. Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A, Milicic D, Jembrek-Gostovic M. The «Chaos Theory» and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short-time series in patients with coronary heart disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007;12(2):130-6.
10. Beckers F, Verheyden B, Ramaekers D, Swynghedauw B, Aubert A. Effects of autonomic blockade on non-linear cardiovascular variability indices in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(5-6):431-9.
11. Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*. 1996;347:1312-4.
12. Gleick J. *Caos La creación de una ciencia*. Barcelona: Crítica; 2012.

13. Tan CO. Heart rate variability: are there complex patterns? *Front Physiol.* 2013;4(165):1-3. doi:10.3389/fphys.2013.00165.
14. Sullivan BA, Fairchild KD. Predictive monitoring for sepsis and necrotizing enterocolitis to prevent shock. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):255-61.
15. Saito I, Hitsumoto S, Maruyama K, Nishida W, Eguchi E, Kato T, et al. Heart Rate Variability, Insulin Resistance, and Insulin Sensitivity in Japanese Adults: The Toon Health Study. *J Epidemiol.* 2015;25(9):583-91.
16. Matei D, Constantinescu V, Corciova C, Ignat B, Matei R, Popescu CD. Autonomic impairment in patients with migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3922-7.
17. Jans Ø, Brinthe L, Kehlet H, Mehlsen J. Decreased heart rate variability responses during early postoperative mobilization – an observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15(120).
18. Bohanon FJ, Mrazek AA, Shabana MT, Mims S, Radhakrishnan GL, Kramer CG, et al. Heart rate variability analysis is more sensitive at identifying neonatal sepsis than conventional vital signs. *Am J Surg.* 2015;210(4):661-7.
19. Bonnemeier H, Wiegand U, Brandes A, Kluge N, Katus H, Richardt G, et al. Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: Differing Effects of Aging and Gender on Heart Rate Variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(8):791-9.
20. Coumel P, Maison-Blanche P, Catuli D. Heart rate and heart rate variability in normal young adults. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(11):899-911.
21. Li N, Cruz J, Chien CS, Sojoudi S, Recht B, Stone D, et al. Robust efficiency and actuator saturation explain healthy heart rate control and variability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(33):E3476-85.
22. Zimmermann-Viehoff F, Thayer J, Bergt J, Weber CS, Erdur L, Richter S, et al. Heart Rate Variability during Inpatient Psychosomatic Treatment - A Naturalistic Observational Study. *Z Psychosom Med Psychother.* 2016;62(1):20-31.
23. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol.* 1975;39(5):801-5.
24. Fouad FM, Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S, Alicandri C. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol.* 1984;246(6 Pt 2):H838-42.
25. Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, et al. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation.* 1998;98(14):1394-9.

26. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95(6):1441-8.
27. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, McPherson GA, Jennings GL, Esler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*. 1994;90(1):234-40.
28. Picard G, Tan CO, Zafonte R, Taylor JA. Incongruous changes in heart period and heart rate variability with vagotonic atropine: implications for rehabilitation medicine. *PM R*. 2009;1(9):820-6.
29. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003;36:95-9.
30. Young H, Benton D. We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Sci Rep*. 2015;13(5):16619.
31. Mäkikallio TH, Tapanainen JM, Tulppo MP, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(3):250-5.
32. Comité Editorial Revista Andaluza de Medicina del Deporte. Dinámicas no lineales en fisiología humana. *Rev Andal Med Deporte*. 2008;1(3):128.
33. Reynoso C. *MODELOS O METÁFORAS Crítica del paradigma de la complejidad de Edgar Morin*. Buenos Aires: Editorial SB; 2009.
34. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:2297-201.
35. Richman J, Moorman J. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(6):H2039-49.
36. Gleick J. Ritmos internos. En: *Caos La creación de una ciencia*. Barcelona: Crítica; 2012. p. 291-318.
37. Perkiömäki J, Mäkikallio T, Huikuri H. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(2-3):149-58.
38. Udhayakumar RK, Karmakar C, Peng Li, Palaniswami M. Effect of data length and bin numbers on distribution entropy (DistEn) measurement in analyzing healthy aging. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:7877-80.
39. Pincus SM. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos*. 1995;5:110-7.

40. Abásolo D, Hornero R, Espino P. Approximate entropy of EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Intelligent automation & Soft Computing*. 2009;15(4):591-603.
41. Abásolo D, Hornero R, Espino P, Poza J, Sánchez C, De la Rosa R. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:1826-34.
42. Abásolo D, Escudero J, Hornero R, Gómez C, Espino P. Approximate entropy and auto mutual information analysis of the electroencephalogram in Alzheimer's disease patients. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(10):1019-28.
43. Veldman RG, Frolich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Patients with Cushing's disease secrete adrenocorticotropin and cortisol jointly more asynchronous than healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:688-92.
44. Engoren M. Approximate entropy of respiratory rate and tidal volume during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1998;26:1817-23.
45. Burns J, Quigg M, Zanelli S, Goodkin HP. Clinical Severity, Rather Than Body Temperature, During the Rewarming Phase of Therapeutic Hypothermia Affect Quantitative EEG in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(1):10-4.
46. Varela M, Jimenez L, Farina R. Complexity analysis of the temperatura curve: new information from body temperatura. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:230-7.
47. Yentes J, Hunt N, Schmid K, Kaipust J, Stergiou N. The Appropriate Use of Approximate Entropy and Sample Entropy with Short Data Sets. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(2):349-365.
48. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol*. 2005;103(3):238-47.
49. Quintana DS, Alvares GA, Heathers JA. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e803. doi: 10.1038/tp.2016.73.
50. Nunan D, Sandercock GR, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1407-17.
51. Dantas EM, Andreão RV, da Silva VJ, Ribeiro AL, Kemp AH, Brunoni AR, et al. Comparison between symbolic and spectral analyses of short-term heart rate variability in a subsample of the ELSA-Brasil study. *Physiol Meas*. 2015;36(10):2119-34.
52. Rodas G, Pedret C, Ramos J, Capdevila LL. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca: Concepto, Medidas y Relación con Aspectos Clínicos (PARTE I). *Archivos de Medicina del Deporte*. 2008;XXV(123):41-7.

53. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:814-26.
54. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5):491-8.
55. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;2(2):52-3.
56. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
57. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J.* 1989;10(12):1060-74.
58. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85(1):164-71.
59. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78.
60. Zheng H, Patel KP. Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow. *Auton Neurosci.* 2016;pii: S1566-0702(16)30131-X. doi: 10.1016/j.autneu.2016.08.008.
61. Machhada A, Ang R, Ackland GL, Ninkina N, Buchman VL, Lythgoe MF, et al. Control of ventricular excitability by neurons of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Heart Rhythm.* 2015;12(11):2285-93. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.005.
62. Machhada A, Marina N, Korsak A, Stuckey DJ, Lythgoe MF, Gourine AV. Origins of the vagal drive controlling left ventricular contractility. *J Physiol.* 2016;594(14):4017-30. doi: 10.1113/JP270984.
63. Gourine AV, Machhada A, Trapp S, Spyer KM. Cardiac vagal preganglionic neurones: An update. *Auton Neurosci.* 2016;pii: S1566-0702(16)30070-4. doi: 10.1016/j.autneu.2016.06.003. [Epub ahead of print].
64. Baruscotti M, Barbuti A, Bucchi A. The cardiac pacemaker current. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(1):55-64.
65. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res.* 2010;106(3):434-46.

66. Papaioannou VE, Verkerk AO, Amin AS, de Bakker JM. Intracardiac Origin of Heart Rate Variability, Pacemaker Funny Current and their Possible Association with Critical Illness. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(1):82-96.
67. Ben-Ari M, Schick R, Barad L, Novak A, Ben-Ari E, Lorber A, et al. From beat rate variability in induced pluripotent stem cell-derived pacemaker cells to heart rate variability in human subjects. *Heart Rhythm.* 2014;11(10):1808-18. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.05.037.
68. Levy MN. En: Kulbertus, H. E, Franck, G, editores. *Neurocardiology.* Mount Kisco, N.Y: Futura Pub. Co; 1988.
69. Departamento de Estadística e investigación Operativa. Universidad de Granada. Desestacionalización [Internet]. [citado 20 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.ugr.es/~fabad/desestacionalizacion.pdf>
70. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;(84):482-92.
71. Carrión PP, Ródenas JG, Rieta IJ. Procesado de señales biomédicas [Internet]. Cuenca: ediciones de la universidad de castilla-la mancha; 2007 [citado 15 de julio de 2016]. Disponible en: https://books.google.com.co/books?id=zywY6Oy_mccC&pg=PA41&lpg=PA41&dq=tacograma++HRV&source=bl&ots=EZXwmoEA7M&sig=IXXUkBd1VtvxrEpnZBbUbIdeaXo&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj2ovjw0dbOAhXBKiYKHZ2pDaUQ6AEIXjAN#v=onepage&q=tacograma%20%20HRV&f=false
72. Lopes FL, Pereira FM, Reboredo MM, Castro TM, Vianna JM, Novo Jr JM, et al. Reduction of heart rate variability in middle-aged individuals and the effect of strength training. *Rev bras fisioter.* 2007;11(2):101-6.
73. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.
74. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
75. Sammito S, Böckelmann I. [Analysis of heart rate variability. Mathematical description and practical application]. *Herz.* 2015;40(1):76-84. doi: 10.1007/s00059-014-4145-7. Epub 2014 Oct 10. Review. German.
76. Smith AL, Owen H, Reynolds KJ. Heart rate variability indices for very short-term (30 beat) analysis. Part 1: survey and toolbox. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(5):569-76. doi: 10.1007/s10877-013-9471-4. Epub 2013 May 15. Review.
77. Heathers JA. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front Physiol.* 2014;5:177. doi: 10.3389/fphys.2014.00177.

78. Maldonado C, Gómez CN. El Mundo de las Ciencias de la Complejidad. Una investigación sobre qué son, su desarrollo y sus posibilidades [Internet]. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2011 [citado 10 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.carlosmaldonado.org/articulos/2011%20-%20EL%20MUNDO%20DE%20LAS%20CIENCIAS%20DE%20LA%20COMPLEJIDAD.pdf>
79. Maldonado C, Gómez CN. El mundo de las ciencias de la complejidad. Un estado del arte. Documento de investigación No. 76 [Internet]. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2010 [citado 8 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.urosario.edu.co/Administracion/ur/Investigacion/Centro-de-Estudios-Empresariales-para-la-Perdurabi/LMyS/Documentos/El-Mundo-de-las-Ciencias-de-la-Complejidad.pdf>
80. Maldonado C. El problema de una teoría general de la complejidad. En: Maldonado C, editor. Complejidad: ciencia, pensamiento y aplicaciones. Bogotá: Universidad Externado de Colombia; 2007. p. 101-32.
81. Smith P. Explaining Chaos [Internet]. 3.^a ed. Cambridge: akal; 2007 [citado 14 de junio de 2016]. Disponible en: https://books.google.com.co/books?id=hmhXJO40Am0C&pg=PA165&lpg=PA165&dq=caos+robert+devaney&source=bl&ots=0QUVLg5dq_&sig=RZ2eZ58qkRPESejzXm4sRRIQhVw&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjt4qnu_-nOAhUBTSYKHfyTDcsQ6AEITzAG#v=onepage&q=caos%20robert%20devaney&f=false
82. Duarte OV. Análisis de sistemas dinámicos lineales [Internet]. [citado 15 de abril de 2016]. Disponible en: <ftp://ftp.unicauca.edu.co/Facultades/FIET/DEIC/Materias/Sistemas%20Dinamicos/An%20E1lisis%20de%20sistemas%20din%20E1micos.pdf>
83. [citado 10 de marzo de 2016]. Disponible en: http://catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lem/loaiza_r_m/capitulo3.pdf
84. López MR. Sistemas Dinámicos Discretos y Continuos [Internet]. San Luis Potosí; 2009 [citado 8 de mayo de 2016]. Disponible en: http://galia.fc.uaslp.mx/escuelaverano/material/sistdin/sistdin_mex09_expo_article.pdf
85. Chaparro G. No Linealidad, Complejidad y Sistemas Sociales. *antropol.sociol.* 2008;10:197-219.
86. Devaney R. L. An Introduction to chaotic dynamical systems [Internet]. 2.^a ed. Boston: Westview Press; 2003 [citado 14 de mayo de 2016]. Disponible en: https://books.google.com.co/books?id=CjAnY99LwTgC&pg=PR3&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false
87. Borjón NJ. Caos, Orden y Desorden en el sistema monetario y financiero internacional [Internet]. 1.^a ed. México, D. F.: Plaza y Valdes Editores; 2002 [citado

- 23 de marzo de 2016]. Disponible en:
https://books.google.com.co/books?id=cLu2D4GEvdIC&pg=PA91&lpg=PA91&dq=diagnosis+caos&source=bl&ots=3vmQZJwaG0&sig=gtenBwjJC_2ZyEnrWSbrR4OxuWw&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjcztfqgerOAhVI5SYKHRKzDMoQ6AEIJAB#v=onepage&q=diagnosis%20caos&f=false
88. Martínez PJ, Vinagre BF. La entropía de kolmogorov; su sentido físico y su aplicación al estudio de lechos fluidizados 2d [Internet]. [citado 3 de mayo de 2016]. Disponible en:
http://www.academia.edu/2479372/LA_ENTROP%C3%8DA_DE_KOLMOGOROV_SU_SENTIDO_F%C3%8DSICO_Y_SU_APLICACI%C3%93N_AL_ESTUDIO_DE_LECHOS_FLUIDIZADOS_2D
 89. Balacco H, Maradona G. Señal de Caos en Series de tiempo financieras. El spectrum de Lyapunov en el análisis de «sensibilidad a condiciones iniciales» [Internet]. [citado 14 de julio de 2016]. Disponible en:
http://www.aaep.org.ar/anales/works/works2000/balacco_maradona.pdf
 90. Andrade PE. Los demonios de Darwin Semiótica y Termodinámica de la Evolución Biológica. 2.^a ed. Bogotá D.C.: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2003.
 91. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(7):1700-7.
 92. Buchman TG. Nonlinear dynamics, complex systems, and the pathobiology of critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(5):378-82.
 93. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol.* 1994;266(4 Pt 2):H1643-56.
 94. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996;347(9011):1312-4.
 95. Fasmer OB, Mjeldheim K, Førland W, Hansen AL, Syrstad VE, Oedegaard KJ, et al. Linear and non-linear analyses of Conner's Continuous Performance Test-II discriminate adult patients with attention deficit hyperactivity disorder from patients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):284. doi: 10.1186/s12888-016-0993-4.
 96. Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology.* 1993;78(4):683-92.
 97. Vaillancourt DE, Newell KM. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging.* 2002;23(1):1-11.
 98. Varela M, Ruiz-Esteban R, Mestre de Juan MJ. Chaos, fractals, and our concept of disease. *Perspect Biol Med.* 2010;53(4):584-95. doi: 10.1353/pbm.2010.0003.

99. Rey-Robert B, Temprado JJ, Berton E. Aging and changes in complexity in the neurobehavioral system. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(1):1-10.
100. Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J*. 1991;59(4):945-9.
101. Pincus SM, Keefe DL. Quantification of hormone pulsatility via an approximate entropy algorithm. *Am J Physiol*. 1992;262(5 Pt 1):E741-54.
102. Aguilar BS. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco*. 2005;11(1-2):333-8.
103. López J, Reding A. Cálculo del tamaño de la muestra: enfoque práctico de sus elementos necesarios. En: García J, Jiménez F, Arnaud M, Ramírez Y, Lino L, editores. *Introducción a la metodología de la investigación en ciencias de la salud*. México, D. F.: McGraw - Hill; 2011. p. 67-75.
104. Butta S, Manjit S, Vijay K. Sample Entropy based HRV: Effect of ECG Sampling Frequency. *Biomedical Science and Engineering*. 2014;2(3):68-72.
105. Díaz P, Fernández P. Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. *Cad Aten Primaria*. 2002;9:209-11.
106. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-Term Heart Rate Variability—Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118308. doi: 10.1371/journal.pone.0118308. eCollection 2015.
107. López RJ. *La alegría de leer el electrocardiograma*. 3.^a ed. Bogotá D.C.: Editorial Médica Celsus; 2012.
108. PowerLab Data with integrity [Internet]. [citado 13 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.adinstruments.com/products/powerlab>
109. Orrego M. Guía de trabajo experimental con acompañamiento Adquisición de señales con power Lab [Internet]. Instituto Tecnológico Metropolitano; [citado 15 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/73584352/Adquisicion-de-senales-con-PowerLab>
110. Much more than software [Internet]. [citado 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.adinstruments.com/products/labchart>
111. ECG Analysis [Internet]. [citado 28 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.adinstruments.com/products/ecg-analysis>
112. Conversión Analógico-Digital (ADC) [Internet]. [citado 2 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.eveliux.com/mx/Conversion-Analogico-Digital-ADC.html>

113. GUÍA DE LABORATORIO DE: Introducción a LabTutor® [Internet]. [citado 18 de junio de 2016]. Disponible en:
http://aprendeenlinea.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/1023/Guias_de_laboratorio/GUIA_Introduccion_-_Introduccion.pdf
114. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int.* 2012;29(6):757-68. doi: 10.3109/07420528.2012.674592.
115. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep.* 2013;36(12):1919-28. doi: 10.5665/sleep.3230.
116. LabTutor Bringing Science to Life [Internet]. [citado 7 de junio de 2016]. Disponible en: <https://www.adinstruments.com/products/labtutor>
117. SERRA SR. Corazón Electrocardiograma [Internet]. [citado 3 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.webfisio.es/fisiologia/cardiovascular/textos/electroc.htm>
118. Electrocardiography ECG Analysis Module for LabChart® & PowerLab® [Internet]. [citado 19 de junio de 2016]. Disponible en: http://cdn.adinstruments.com/adi-web/brochures/ECG_Analysis_11B.pdf
119. ECG Analysis Module for LabChart PowerLab [Internet]. [citado 20 de junio de 2016]. Disponible en:
http://www.harvardapparatus.co.uk/hapdfs/HAUK_DOCCAT_3/PY2_I_109.pdf
120. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):210-20. doi: 10.1016/j.cmpb.2013.07.024. Epub 2013 Aug 6.
121. Tarvainen MP. Kubios HRV version 2.2. User's Guide [Internet]. Kuopio: University of Eastern Finland; 2014 [citado 4 de agosto de 2014]. Disponible en:
<http://kubios.uef>.
122. Ortiz PJ. Principios de Estadística Aplicada. Bogotá D.C.: Ediciones de la U; 2013.
123. Análisis no paramétrico:El procedimiento Pruebas No paramétricas [Internet]. [citado 17 de octubre de 2016]. Disponible en:
http://pendientedemigracion.ucm.es/info/socivmyt/paginas/D_departamento/materiales/analisis_datosyMultivariable/19nparam_SPSS.pdf
124. Contraste de Normalidad [Internet]. [citado 15 de octubre de 2016]. Disponible en:
http://www.ub.edu/aplica_infor/spss/cap5-6.htm
125. Pruebas para K muestras dependientes [Internet]. [citado 17 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.ub.edu/aplica_infor/spss/cap6-5.htm

126. Análisis descriptivo con SPSS [Internet]. [citado 15 de octubre de 2016]. Disponible en:
https://www.uclm.es/profesorado/raulmmartin/Estadistica/PracticasSPSS/ANALISIS_DESCRIPTIVO_CON_SPSS.pdf
127. Asociación médica mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2013 [citado 10 de abril de 2016]. Disponible en:
https://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Declaracion_Helsinki_2013.pdf
128. Comité de ética para la investigación científica. Facultad de salud UIS. Guía para la elaboración de las consideraciones éticas en la investigación con seres humanos/no humanos [Internet]. [citado 5 de marzo de 2016]. Disponible en:
<https://www.uis.edu.co/webUIS/es/academia/facultades/salud/comiteEtica/documentos/guias/consideracionesEticas.pdf>
129. Ministerio de Salud. República de Colombia. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución número 8430 de Octubre 4 de 1993.