



Revisión

La entropía y la irreversibilidad temporal multiescala en el análisis de sistemas complejos en fisiología humana

J. Naranjo Orellana^{a,b,*} y B. De La Cruz Torres^{a,c}

^aCentro Andaluz de Medicina del Deporte. Sevilla. España.

^bUniversidad Pablo de Olavide. Departamento de Deporte e Informática. Sevilla. España.

^cUniversidad de Sevilla. Departamento de Fisioterapia. Sevilla. España.

Historia del artículo:

Recibido el 31 de agosto de 2009.

Aceptado el 5 de octubre de 2009.

Palabras clave:

Complejidad.

Entropía.

Irreversibilidad temporal.

Keywords:

Complexity.

Entropy.

Time irreversibility.

RESUMEN

Los organismos biológicos operan lejos del equilibrio y se comportan como sistemas complejos regidos por dinámicas no lineales. La teoría del caos determinista dio lugar al desarrollo de métodos matemáticos que se han mostrado útiles en el estudio de la complejidad de las señales biológicas; los más recientes son la entropía y la irreversibilidad temporal multiescala.

La entropía cuantifica la regularidad de un sistema, de forma que cuanto más regular es una serie, más predecible y menos compleja será por lo que su entropía será menor. Un valor bajo de entropía se corresponde con un sistema menos adaptativo. Esto puede observarse con el envejecimiento y la enfermedad.

La capacidad de auto-organizarse de un organismo vivo está relacionada con la unidireccionalidad del flujo energético a través de sus sistemas y con la irreversibilidad de los procesos que en ellos se desarrollan. La irreversibilidad temporal consiste en la pérdida de consistencia de las propiedades estadísticas de una señal cuando se invierte en el tiempo su lectura, de forma que se crean dos trayectorias asimétricas con un índice de asimetría que es mayor en los sistemas fisiológicos sanos (que exhiben las dinámicas más complejas) que en la patología o el envejecimiento.

El propósito de este manuscrito es revisar las aplicaciones de estos conceptos a la fisiología humana.

© 2009 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

ABSTRACT

Entropy and multiscale time irreversibility in the analysis of complex systems in human physiology

Biological organisms act far from equilibrium and they behave as complex systems controlled by non linear dynamics. The Deterministic Chaos Theory developed mathematical methods which have demonstrated to be useful studying complexity in biological signals. The most recent of them are Entropy and Multiscale Time Irreversibility.

Entropy quantifies regularity in a system, so a more regular series will be more predictable and less complex and its entropy will be lower. Low entropy reflects a less adaptable system and this may be observed in aging and illness.

The auto-organizing capacity in a live organism is related to the uni-directionality of energy flow through its systems and to the irreversibility of their processes. Time irreversibility consists in the loss of soundness in the statistic properties of a signal when one reverses its reading along the time. Two asymmetric trajectories are shown and the asymmetry index is higher in the healthy systems than in pathologic or aged one.

The aim of this manuscript is to review the applications of these concepts to human physiology.

© 2009 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

**Correspondencia:*

J. Naranjo Orellana.

Centro Andaluz de Medicina del Deporte.

Glorieta Beatriz Manchón, s/n

41092 Sevilla. España.

Correo electrónico: jose.naranjo@juntadeandalucia.es

Introducción

Los sistemas biológicos operan lejos del equilibrio porque, en condiciones de salud, son sistemas disipativos abiertos que están sujetos a continuos cambios de masa, energía, entropía e información con el medio que los rodea. Los seres vivos, por tanto, se comportan como sistemas complejos regidos por dinámicas no lineales¹.

Teniendo en cuenta que la no linealidad es la característica de la mayor parte de los procesos e interacciones que se producen en los sistemas biológicos, ¿cómo es posible que estos sistemas se mantengan con un alto grado de organización sin *desmoronarse* y sin entrar en crisis?

Una posible teoría que explica por qué los organismos mantienen un alto grado de organización, incluso teniendo en cuenta que están expuestos a condiciones externas muy diferentes (clima, alimento, esfuerzo físico), es porque siguen un modelo caótico y estos modelos son muy flexibles. De modo que es esta flexibilidad la que confiere una gran resistencia al organismo al hacerle mantener un aspecto general constante pese a los cambios a los que está sometido y a las miles de interacciones que en él se producen².

Por otra parte, los sistemas complejos tienen como característica su organización a múltiples escalas, tanto en el espacio como en el tiempo, y con propiedades fractales. Esta propiedad se observa también en las dinámicas de los procesos fisiológicos, que en sujetos sanos son las más complejas, y están reguladas por mecanismos de control que carecen de una escala de tiempo única y sencilla. Este grado de complejidad permite a los seres vivos ajustarse a los continuos cambios experimentados por todas las variables tanto internas como externas. Sin embargo, la complejidad se pierde con la enfermedad y con el envejecimiento, de forma que es en situaciones extremas (próximas a la muerte) cuando se alcanza un estado que se acerca al máximo equilibrio.

Quizás el ejemplo más conocido es el del sistema cardiovascular, que manifiesta este comportamiento no lineal a través de la variación que existe en el intervalo de tiempo entre dos latidos cardiacos consecutivos; lo que denominamos variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). Existen diferentes métodos de análisis de la VFC, pero han sido los métodos lineales (como los del dominio de tiempo y de frecuencia³) los más ampliamente utilizados, en parte por su facilidad para ser incorporados a estudios de rutina como el holter, en parte también por su familiaridad conceptual que permite que sean aceptados con más facilidad por nuestro esquema mental tradicional. Sin embargo, resulta paradójico utilizar métodos lineales, que en su mayoría son estadísticos más o menos convencionales, para el análisis de sistemas complejos y probablemente esto explique por qué en el estudio de la VFC a veces encontramos resultados que no encajan con lo que se esperaría desde el punto de vista fisiológico. Por ejemplo, en el ámbito del ejercicio físico, al analizar la VFC en sujetos sanos y pacientes infartados durante un ejercicio aeróbico, se ha informado de que la reducción observada respecto al reposo en los parámetros lineales más representativos de la VFC (como la desviación estándar de los intervalos NN[SDNN]⁴⁻⁶ o el porcentaje de intervalos NN que difieren más de 50 ms con el siguiente [pNN50])⁷, no difiere significativamente entre ambos grupos⁸. En apariencia, no resulta lógico que la VFC durante el ejercicio sea igual de anormalmente baja en sujetos sanos y en pacientes cardiacos, incluso con valores que en situación de reposo serían considerados de riesgo cardiovascular. Otro caso claro son los estudios sobre VFC en relación con la fatiga y el sobreentrenamiento utilizando parámetros del dominio de tiempo, en los que se obtienen resultados tan dispares como un aumento de la VFC⁹, un descenso de la VFC¹⁰ o una ausencia de cambios¹¹.

Estas situaciones contradictorias se resuelven en muchos casos utilizando métodos de análisis no lineales y especialmente aquellos que se realizan a múltiples escalas. Entre ellos, nos centraremos en dos métodos novedosos como son la entropía multiescala (MSE) y la irreversibilidad temporal multiescala (MTI).

Por tanto, el objetivo de esta revisión es realizar una puesta al día de los conocimientos existentes sobre estos dos métodos de análisis y revisar sus posibles utilidades.

Entropía

Como hemos dicho, las señales fisiológicas presentan fluctuaciones complejas e irregulares que no pueden ser analizadas con técnicas estadísticas convencionales, pues proporcionan una información de su comportamiento muy limitada. La teoría del caos determinista dio lugar al desarrollo de métodos matemáticos que se han mostrado útiles en el estudio de la complejidad de las señales biológicas, entre los que se incluye el análisis de la dimensión fractal¹², el exponente de Lyapunov^{13,14} y otros.

La entropía cuantifica la regularidad de un sistema, de forma que cuanto más predecible es una serie, menor es el valor de la entropía. Así, hay trabajos que muestran que con el envejecimiento se reduce la entropía, al igual que los sistemas patológicos muestran entropías menores que los sistemas sanos¹⁵.

El concepto de entropía se utiliza para cuantificar la regularidad de una serie temporal, de manera que cuanto más regular es una serie, más predecible y menos compleja será, lo que corresponde a un sistema menos adaptativo. Por tanto, en cualquier serie temporal, que representa una variable de salida del sistema, la entropía es una medida de su incertidumbre. Los métodos matemáticos para calcularla han ido evolucionando; existen tres algoritmos: la entropía aproximada (ApEn), la entropía muestral (SampEn) y la entropía multiescala (MSE).

En 1991 Pincus introdujo la ApEn¹⁶ como una medida que cuantifica la regularidad de una serie temporal, entendiendo que una serie es regular si existen patrones repetitivos en ella^{17,18}. La ApEn refleja la probabilidad de que patrones de observaciones 'similares' no sean seguidos de otras observaciones 'similares'. Una serie de tiempo que contenga muchos patrones repetitivos tendrá un valor pequeño de ApEn, mientras que a una serie más compleja (es decir, sin patrones repetitivos y por tanto poco regular y menos predecible) le corresponderá un valor mayor de ApEn.

La SampEn fue introducida por Richmann y Moorman¹⁹ para corregir determinados errores a los que conduce la ApEn. Dado que la ApEn compara cada patrón consigo mismo, sugiere que en una serie temporal hay más semejanza de la que en realidad existe, es decir, se introduce un sesgo que hace que los resultados sean poco consistentes. La SampEn es el negativo del logaritmo natural de la probabilidad condicional de que dos patrones similares de m puntos permanezcan semejantes si incrementamos el número de puntos a $m+1$.

De nuevo, a una serie regular le corresponde un valor pequeño de SampEn y a una serie compleja le corresponde un valor más elevado.

La ApEn y la SampEn miden el grado de regularidad de una serie temporal. Sin embargo, cuando se aplican estos cálculos a series de datos fisiológicos, en algunos casos se obtienen en series correspondientes a sistemas patológicos valores de entropía mayores que en sistemas sanos. Pero esto no tiene sentido ya que un sistema patológico es menos adaptativo, menos complejo, y por tanto más regular, por lo que le de-

bería corresponder un valor de entropía menor. Una razón que podría explicar la obtención de estos resultados “no fisiológicos” es el hecho de que tanto ApEn como SampEn se calculan en una única escala²⁰, sin tener en cuenta la estructura y organización de la serie en escalas superiores.

Para solventar este hecho, Madalena Costa introdujo el análisis de la MSE²¹. Dada una serie de tiempo discreta, construimos nuevas series cuyos términos son promedios de elementos consecutivos de la serie original, sin que haya solapamientos. Así, para una escala temporal igual a 1, tendremos la serie original; para una escala 2 la nueva serie estará formada por el promedio de los elementos tomados de dos en dos y así con cada escala. Finalmente calculamos la SampEn para cada una de las nuevas series generadas y, representando los valores obtenidos frente al factor de escala, podremos observar la dependencia de la entropía con la escala de tiempo.

El valor máximo de la escala dependerá de la longitud de la serie. En estudios previos²² se considera hasta un factor de escala máximo de 20, pero con series de tiempo de una longitud de 20.000 datos. El método MSE usa la misma formulación estadística que la SampEn, luego al igual que con ella, los resultados pierden consistencia a medida que decrece el número de datos.

Irreversibilidad temporal multiescala

Como se ha mencionado anteriormente, los sistemas biológicos operan lejos del equilibrio y tienen como característica su organización a múltiples escalas. En la práctica, en lo que a señales fisiológicas se refiere, la irreversibilidad temporal²³ consiste en la pérdida de consistencia de las propiedades estadísticas de una señal cuando se invierte en el tiempo su lectura, de forma que se crean dos *trayectorias* asimétricas. Bajo la hipótesis de que la irreversibilidad temporal es una propiedad fundamental de los sistemas biológicos que operan lejos del equilibrio, el índice de asimetría es mayor en los sistemas fisiológicos sanos (que exhiben las dinámicas más complejas) y disminuye con la patología y con el envejecimiento.

Por otra parte, las series de tiempo fisiológicas generan fluctuaciones complejas en múltiples escalas de tiempo dependientes, como ya hemos dicho, de la existencia de diferentes sistemas reguladores jerarquizados e interrelacionados. Por tanto, es importante que la medida de irreversibilidad tenga en cuenta esta múltiple escala inherente a los sistemas fisiológicos, lo que da lugar a lo que se denomina irreversibilidad temporal multiescala (MTI).

Estas ideas desafían claramente los mecanismos tradicionales de control basados en la homeostasis clásica, y ponen en crisis nuestras seguridades para entender los procesos fisiológicos. Sin embargo, es posible que tengamos que revisar nuestra forma de pensar y considerar el hecho de que la homeostasis clásica podría no ser más que un estado particular de una situación dinámica mucho más compleja¹.

Dada una serie de tiempo original, para el cálculo de la MTI a una escala k se construye una nueva serie cuyos términos son la diferencia existente entre k elementos impares consecutivos de la serie original. Utilizando la MTI a escala $k = 1$ (es decir, con la serie original) se han realizado trabajos con pacientes de Parkinson^{24,25} y con registros electroencefalográficos^{26,27}. Los resultados obtenidos no se ajustan a lo esperado fisiológicamente pues sugieren que existe un aumento de la asimetría temporal con la enfermedad. Para resolver estas incongruencias se pensó, al igual que con la entropía, que el problema podía estar en analizar la irreversibilidad temporal en una única escala, cuando sabemos

que las series temporales fisiológicas generan una dinámica más compleja que es más adecuado analizar a diferentes escalas²⁸. Para ello, el mismo cálculo matemático que se utilizó para obtener la irreversibilidad temporal a una única escala se repite tantas veces como número de escalas queramos analizar, siendo k el orden de la escala.

Teniendo en cuenta que la capacidad de auto-organizarse de un organismo vivo está relacionada con la unidireccionalidad del flujo energético a través de sus sistemas y de la irreversibilidad de los procesos que en ellos se desarrollan²⁹, se ha demostrado que la pérdida de esta capacidad está asociada al envejecimiento o la enfermedad y por tanto, la pérdida de la irreversibilidad temporal puede ser un marcador de situación patológica. Pero son muy pocos los estudios realizados sobre la irreversibilidad temporal multiescala, debido a su reciente formulación³⁰.

Implicaciones prácticas

Aunque en la actualidad se ha aceptado conceptualmente el comportamiento complejo y no lineal de las señales fisiológicas, a la hora de desarrollar aplicaciones prácticas mediante trabajos de investigación se siguen utilizando métodos de análisis lineales que, como hemos visto, pueden resultar inadecuados y conducir a resultados incluso incongruentes desde un punto de vista fisiológico.

Los métodos matemáticos que se ocupan del comportamiento complejo de las señales biológicas profundizan en el estudio de unas propiedades que pertenecen a la esencia de la propia señal y no a las variaciones en su comportamiento que dependen de influencias externas como puede ser el control simpático-parasimpático en el caso del latido cardíaco. De estos métodos, los más novedosos son la MSE y la MTI, que a pesar de sus recientes formulaciones y, por tanto, de los pocos estudios que existen sobre ellos, apuntan grandes posibilidades de aportar información adicional y útil.

Los algoritmos de ApEn se han aplicado al análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en sujetos en reposo, pero apenas hay información al respecto durante la realización de ejercicio físico. Así, en 1996 Tullpo et al³¹ observaron cómo en un grupo de sujetos sanos sometidos a una prueba de esfuerzo incremental, la ApEn aumentaba gradualmente después del umbral ventilatorio. Años más tarde, en 2001, estos mismos autores³² describieron cómo la ApEn aumentaba durante un ejercicio dinámico de baja intensidad en estado estable.

No hemos encontrado hasta la fecha trabajos de investigación que valoren la SampEn o la MSE durante el ejercicio físico. Sin embargo, en nuestro laboratorio hemos medido la SampEn en la proyección del centro de gravedad en una plataforma dinamométrica durante el equilibrio estático³³ en sujetos jóvenes y sanos tanto con ojos abiertos (ROA) como con ojos cerrados (ROC). Hemos encontrado que todos los parámetros lineales convencionales son mayores cuando se miden con los ojos cerrados, lo que indica una mayor inestabilidad. Por el contrario, los valores de SampEn encontrados (en el eje X $1,53 \pm 0,39$ con ojos abiertos y $1,53 \pm 0,53$ con ojos cerrados; y en el eje Y $1,37 \pm 0,42$ con ojos abiertos y $1,06 \pm 0,57$ con ojos cerrados) indican que en el eje X el sistema mantiene un alto grado de complejidad que se mantiene inmutable, con independencia de que los ojos estén abiertos o cerrados, mientras que el comportamiento del centro de gravedad en el eje Y es más predecible que en el eje X y mucho más con los ojos cerrados.

En cuanto a la irreversibilidad temporal, existen muy pocos datos sobre los rangos esperables de valores y sobre su modificación en diferentes circunstancias como el ejercicio, el envejecimiento o la patología.

En nuestro laboratorio hemos obtenido recientemente valores del índice de asimetría (AI) en registros de VFC en sujetos sanos de $0,51 \pm 0,28$ en reposo y $0,28 \pm 0,24$ durante el ejercicio aeróbico, mientras que en pacientes con cardiopatía isquémica estabilizados, los valores son de $-0,22 \pm 0,50$ en reposo y $0,08 \pm 0,12$ durante el ejercicio aeróbico³⁴. Es decir, que en sujetos sanos el AI tiene valores alrededor de 0,5 que se reducen con el ejercicio, pero se mantienen lejos de 0, mientras que en sujetos con patología previa estos valores se encuentran cercanos a 0 tanto en reposo como en ejercicio. Esto apunta hacia una complejidad mucho mayor de la señal en los sujetos sanos con una reducción fisiológica de dicha señal durante el ejercicio, mientras que en la patología ya existe una pérdida de complejidad en reposo con el consiguiente aumento de la regularidad en la señal, que además no se modifica con el ejercicio.

En conclusión, la MSE y la MTI abren un campo muy interesante de investigación aplicado a señales biológicas y fisiológicas tanto en la salud como en la enfermedad o el envejecimiento.

Bibliografía

- Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Caos y fractales en la fisiología humana. Investigación y Ciencia. 1990;63:31-8.
- De la Cruz Torres B, López López C, Naranjo Río-Miranda B, Naranjo Orellana J. Caos determinista y fisiología humana. Rev Andal Med Deporte. 2007; 7:25-31.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996;93:1043-65.
- Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Circulation. 1998;98:1510-6.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987;59:256-62.
- Kleiger RE, Bosner MS, Rottman JN, Stein PK. Time-domain measurements of heart rate variability. J Ambul Monit. 1993;6(1):1-18.
- Algra A, Tijssen JG, Poelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation. 1993;88:180-5.
- De la Cruz B, López C, Naranjo J. Analysis of heart rate variability at rest and during aerobic exercise. A study in healthy people and cardiac patients. Br J Sports Med. 2008;42:715-20.
- Hedelin R, Winklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Cardiac autonomic imbalance in a overtrained athlete. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(9):1531-3.
- Baumert M, Brechtel L, Lock J, Hermsdorf, Wolff R, Baier V, et al. Heart rate variability, blood pressure variability and baroreflex sensitivity in overtrained athletes. Clin J Sport Med. 2006;16:412-7.
- Hedelin R, Kenttä G, Winklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses and heart rate variability. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(8):1480-4.
- Katz MJ. Fractals and the analysis of waveforms. Comput Biol Med. 1998; 18(3):145-56.
- Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA. Determining Lyapunov exponents from a time series. Physica D. 1985;16:285-317.
- Rosenstein MT, Collins JJ, De Luca CJ. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. Physica D. 1993;65:117-34.
- Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz, LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? Neurobiol Aging. 2002;23(1): 23-6.
- Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. Proc Natl Acad Sci. 1991;88:2297-301.
- Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?. Am J Physiol. 1994;266 (4 Pt 2):H1643-56.
- Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. Ann NY Acad Sci. 2001;954:245-67.
- Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000; 278(6):2039-49.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2005;71:021906.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. Phys Rev Lett. 2002;89:068102.
- Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale Entropy Analysis: a new measure of complexity loss in heart failure. J Electrocardiol. 2003;36 Suppl:39-40.
- Weiss G. Time-reversibility of linear stochastic processes. J Appl Probab. 1975;12: 831-6.
- Edwards R, Beuter A. Using time domain characteristics to discriminate physiologic and parkinsonian tremors. J Clin Neurophysiol. 2000; 17(1):87-100.
- Timmer J, Gantert C, Deuschl G, Honerkamp J. Characteristics of hand tremor time series. Biol Cybern. 1993;70(1):75-80.
- Heijden MJ, van der Diks C, Pijn JP, Velis DN. Time reversibility of intracranial human EEG recordings in mesial temporal lobe epilepsy. Phys Lett A. 1996;216:283-8.
- Diks C, van Houwelingen JC, Takens F, DeGoede J. Reversibility as a criterion for discriminating time series. Phys Lett A. 1995;201:221-8.
- Costa M, Goldberger AL, Peng C-K. Broken asymmetry of the human heartbeat: loss of time irreversibility in aging and disease. Phys Rev Lett. 2005; 95:198102.
- Prigogine I, Antoniou I. Laws of nature and time asymmetry breaking. Ann NY Acad Sci. 1999;879:8-28.
- Costa M, Goldberger AL, Peng C-K. Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time irreversibility measures. Cardiovasc Eng. 2008;8: 88.
- Tulppo MP, Mäkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. Am J Physiol. 1996;271 (1 Pt 2):H244-52.
- Tulppo MP, Hughson RL, Mäkikallio TH, Airaksinen KE, Seppänen T, Huikuri HV. Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;28: H1081-7.
- Algaba del Castillo J, De la Cruz Torres B, Naranjo Orellana J, Centeno Prada RA, Beas Jiménez JD. Análisis del equilibrio estático en sujetos sanos mediante el cálculo de la entropía muestral. Rev Andal Med Deporte. 2008; 1(3):90-3.
- De la Cruz Torres B, Naranjo Orellana J. Multiscale time irreversibility of heartbeat at rest and during aerobic exercise. Cardiovasc Eng. 2009; accepted 17/dic/2009. Published online December 31, 2009 (DOI 10.1007/310558-009-9090-3).