

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

ANÁLISIS DE LA DINÁMICA CARDIACA MEDIANTE UNA LEY MATEMÁTICA DURANTE 14 HORAS.

Páez Coy, Katherine¹; Padilla Beltrán, Eduardo² y Rodríguez Velásquez, Javier³

¹Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

²Facultad de educación de estudios a distancia, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

³Universidad Militar Nueva Granada, Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

Resumen:

Antecedentes: Mediante la teoría de sistemas dinámicos se han logrado desarrollar metodologías que permiten diferenciar de manera más precisa las dinámicas cardiacas normales de las patológicas.

Objetivo: aplicar un diagnóstico de la dinámica cardiaca basado en una ley fundamentada en la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, evaluando su utilidad como ayuda diagnóstica durante 14 horas.

Método: Se tomaron 140 registros electrocardiográficos entre normales y patológicos. Para cada registro, se simuló una sucesión de las frecuencias cardiacas en 21 y 14 horas para construir los atractores de cada dinámica; con esto, se calculó la dimensión fractal y ocupación espacial. Seguidamente, se diferenciaron las dinámicas cardiacas normales de aquellas patológicas y en evolución hacia la enfermedad desde la ley matemática.

Resultado: Las dinámicas cardiacas normales presentaron una ocupación espacial mayor a 209 en la rejilla K_p en 14 horas. Las dinámicas con alguna patología presentaron valores entre 39 y 186 en dicha rejilla. El cálculo de la sensibilidad y especificidad evidenció valores del 100% y un coeficiente Kappa de 1.

Conclusión: Se comprobó la utilidad de la ley exponencial, al permitir emitir un diagnóstico en 14 horas reduciendo de manera significativa el tiempo de evaluación diagnóstica.

Palabras clave: dinámicas no lineales, matemática, frecuencia cardíaca. Fuente: DeCS.

Recibido: 20 Diciembre 2016. Aceptado: 10 Febrero 2017. Publicado: 25 Abril 2017.

ANALYSIS OF CARDIAC DYNAMICS USING A MATHEMATICAL LAW FOR 14 HOURS

Abstract:

Background: Through dynamic systems theory, there have been developed methodologies that allow to differentiate more precisely normal cardiac dynamics from the pathological ones.

Objective: To perform a diagnosis of cardiac dynamics in 14 hours with a law based on dynamic systems theory and fractal geometry, to evaluate its usefulness as a diagnostic aid.

Method: There were taken 140 electrocardiographic records between normal and pathological; then, for each record, a sequence of cardiac frequencies was simulated in 21 and 14 hours, in order to construct the attractors of each dynamic. Afterwards, the fractal dimension of the attractors and their spatial occupation were calculated. Next, the parameters that allow to differentiate normal cardiac dynamics from those with some pathology and in evolution towards the disease were applied.

Result: Normal cardiac dynamics had a spatial occupation greater than 209 on the Kp grid in 14 hours. The dynamics with some pathology presented values between 39 and 186 in that grid. The sensitivity and specificity showed values of 100% and Kappa coefficient was 1.

Conclusion: The utility of the exponential law was proved. This law allowed to diagnose in 14 hours reducing the time of evaluation.

Key words: nonlinear dynamics, mathematics, heart beat. Source: DeCS.

INTRODUCCIÓN

Se puede determinar el comportamiento de un sistema mediante el análisis del cambio temporal de sus variables dinámicas. Mediante la teoría de los sistemas dinámicos es posible predecir dicho comportamiento [1,2]. Las variables dinámicas se representan gráficamente en el espacio de fases, mediante atractores [3]; cuando los atractores son totalmente irregulares y, pequeños cambios de las condiciones iniciales conducen a importantes cambios en el estado final del sistema representado, se les dice caóticos. Los objetos irregulares son el epicentro de estudio de la geometría fractal, por tal razón los atractores pueden ser analizados a la luz de dicho tipo de geometría [4-6]. Existen varias clases de fractales; entre ellos, se encuentran los salvajes que presentan superposición de sus partes; para calcular el grado de irregularidad de dichos fractales, se emplea la dimensión fractal, calculada mediante el método de *Box-Counting* [7], a partir

del cual se puede observar la ocupación espacial de objetos específicos en diferentes escalas, superponiendo rejillas de distinto tamaño.

Según la Organización Panamericana de la Salud, aproximadamente 18.1 de individuos murieron a causa de las enfermedades cardiovasculares en el año 2010 en el mundo, el 80% de estos decesos ocurrieron en países de ingresos bajos y medios [8]. Los accidentes cerebrovasculares, la segunda causa de muerte y una causa fundamental de discapacidad fue responsable de 5.7 millones de fallecimientos, el 85% de los cuales aconteció en países en vía de desarrollo [8]. Desde el año 2005, en Colombia las enfermedades isquémicas del corazón son una de las principales causas de muerte y tienen tendencia al incremento. Se presentaron 5166 muertes por cada 100.000 habitantes en el año 1998 y esta cifra ascendió a 6359 en el año 2010.

Desde la teoría de los sistemas dinámicos, ha sido posible reinterpretar el concepto de normalidad de las dinámicas cardiacas, ya que las dinámicas que presentan algunas patologías son demasiado regulares o en exceso aleatorias [9-13] a diferencia de las dinámicas normales, que se encuentran en medio de estos dos extremos. Gracias a esta reinterpretación, se han desarrollado diferentes medidas que tienen como objetivo establecer evaluaciones más certeras de las dinámicas cardiacas [14-17]. No obstante, todavía está en discusión bajo qué condiciones deben usarse cada uno de estos métodos [18], así mismo hace falta corroborar con más estudios la aplicabilidad de los mismos.

En contraposición, Rodríguez [19] desarrolló una metodología diagnóstica de la dinámica cardiaca basada en una ley exponencial en 21 horas. Esta metodología, basada en la teoría de los sistemas dinámicos [19] tiene aplicaciones clínicas entre las cuales se encuentra la evaluación de los cambios de la dinámica cardiaca en sujetos cursando con arritmias [19,20]. Su aplicabilidad clínica fue confirmada, permitiendo calcular los diferentes grados de agudización y detectando las dinámicas con alguna patología que no habían sido diagnosticadas según los parámetros clínicos convencionales; dichas dinámicas se categorizaron como en evolución hacia la enfermedad por medio de esta metodología matemática [20].

El propósito de este trabajo es evaluar la dinámica cardiaca durante 14 horas con la ley exponencial desarrollada en base a los sistemas dinámicos, con el fin de confirmar su aplicabilidad clínica al disminuir el tiempo de evaluación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Definiciones

Espacio de fases: Espacio n-dimensional, para $n \geq 2$, en el cual se representa de manera geométrica la dinámica de un sistema por medio de una gráfica de los pares ordenados de valores de una variable dinámica consecutiva en el tiempo.

Dimensión Fractal de *Box-Counting*: Se realiza el cálculo por medio de la ecuación:

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

Ecuación 1

En donde D corresponde a la dimensión fractal; N corresponde al número de cuadros ocupado por el objeto en la cuadrícula de grado de partición k .

Ecuación de *Box-Counting* simplificada: Es obtenida mediante la Ecuación 1, aplicada a dos cuadrículas que tienen una proporción de $\frac{1}{2}$ en sus dimensiones, así se deduce la siguiente ecuación:

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

Ecuación 2

K_p es el número de cuadros ocupados en la cuadrícula más pequeña y K_g los correspondientes a la cuadrícula grande.

Ley exponencial de la dinámica caótica cardiaca: [19-22] Se obtiene despejando K_p de la Ecuación 2:

$$K_p = 2^D K_g$$

Ecuación 3

Población

Se evaluaron 140 registros electrocardiográficos continuos y *Holters*, durante mínimo 21 horas, de pacientes mayores a 21 años, de los cuales 40 correspondían a pacientes con dinámicas cardiacas diagnosticadas dentro de los límites de normalidad y 100 correspondían a dinámicas cardiacas de pacientes con diferentes patologías según el criterio clínico de un cardiólogo experto. Los

registros se obtuvieron de bases de datos previas del grupo Insight, donde nos dedicamos a la aplicación de metodologías físicas y matemáticas al campo médico.

Procedimiento

Primero, se enmascararon los diagnósticos clínicos de cada uno de los registros estudiados, con el fin de desarrollar un estudio ciego. Luego, se procedió con la toma de los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardíacas y el número total de latidos por hora en 21 y 14 horas. Con estos datos, se originó una sucesión pseudo-aleatoria de frecuencias cardíacas por medio de un algoritmo equiprobable. Después, se creó el atractor caótico para cada una de las dinámicas tanto en 21 como en 14 horas, por medio de la gráfica de una frecuencia contra la siguiente en el tiempo, en el denominado espacio de fases. En seguida, se calculó la dimensión fractal con el método de *Box Counting* al superponer dos rejillas y efectuar el cálculo de los espacios de ocupación en K_p (rejilla pequeña) y K_g (rejilla grande) para cada atractor. Posteriormente, se dio el diagnóstico físico-matemático por medio de la Ecuación 3 que establece la ley desarrollada anteriormente [19-22], de acuerdo con la cual, la enfermedad aguda muestra espacios de ocupación en la rejilla K_p menores a 73, estados de normalidad presentan espacios de ocupación en la rejilla K_p superiores a 200 y estados de evolución hacia enfermedad se caracterizan por encontrarse en el rango de espacios de ocupación entre 73 y 200. Finalmente se procedió a realizar una comparación entre los diagnósticos matemáticos obtenidos en 21 y 14 horas, para corroborar la afinidad entre los diagnósticos.

Análisis estadístico

Con el fin de evaluar la capacidad diagnóstica del método matemático respecto al diagnóstico convencional, tomado como estándar de oro, se desenmascararon los diagnósticos clínicos y se compararon con los diagnósticos matemáticos obtenidos tanto en 21 como en 14 horas, para los casos normales y con estados agudos. Fueron tomados como estándar de oro los diagnósticos

determinados por un cardiólogo experto según los parámetros usuales y se compararon con los diagnósticos matemáticos establecidos en 14 horas. Se calcularon los falsos negativos, falsos positivos, verdaderos positivos y verdaderos negativos a partir de una tabla de contingencia de 2x2, la cual permitió establecer la sensibilidad y especificidad. Además, se determinó el grado de concordancia entre el estándar de oro y el diagnóstico físico-matemático por medio del coeficiente Kappa.

Aspectos éticos

Este estudio obedece a los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano se categoriza como una investigación de riesgo mínimo ya que se realizan cálculos físico-matemáticos en función de reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos que han sido prescritos previamente según protocolos médicos convencionales, respetando el anonimato e integridad de los participantes.

RESULTADOS

En la tabla No. 1 se encuentran los diagnósticos clínicos de los registros electrocardiográficos continuos y *Holters*. En 14 horas, las dimensiones fractales de las dinámicas con normalidad tuvieron valores entre 0,849 y 1,804; por otro lado, las dinámicas con alguna patología presentaron valores entre 0,915 y 1,765. En 21 horas, las dimensiones fractales estuvieron entre 0,838 y 1,814 para las dinámicas normales y para las dinámicas enfermas estuvieron entre 0,925 y 1,762, confirmando así, hallazgos previos que indican que la dimensión fractal no es útil para diferenciar dinámicas cardíacas normales de enfermas.

En la rejilla K_p , las dinámicas cardíacas normales evaluadas en 14 horas, presentaron espacios de ocupación entre 209 y 320, mientras que las dinámicas con alguna patología tuvieron espacios de ocupación entre 39 y 186 (tabla No. 2). Por su parte, con la evaluación en 21 horas, fue posible



evidenciar espacios de ocupación para dinámicas normales entre 214 y 323, y para dinámicas patológicas entre 40 y 190.

Las dinámicas evaluadas en 14 horas en la rejilla Kg presentaron valores entre 62 y 121 para estados de normalidad y para estados patológicos entre 12 y 88. En la evaluación en 21 horas se evidenciaron valores entre 61 y 123 para estados de normalidad, y para estados patológicos entre 13 y 89.

Así, se pudo confirmar mediante la ley matemática exponencial que los límites obtenidos para estados de normalidad y anormalidad en 21 horas, permiten dar diagnósticos verídicos de las dinámicas evaluadas en 14 horas, por medio del análisis de la ocupación espacial del atractor en la rejilla Kp, lo cual se verificó mediante el análisis estadístico, en el cual se encontraron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y coeficiente kappa de 1 tanto en 21 como en 14 horas.

Tabla No. 1. Información del diagnóstico clínico inicial de algunos registros electrocardiográficos representativos del estudio.

Holter No.	Indicaciones
1	Estudio dentro de los límites de normalidad
2	Estudio dentro de los límites de normalidad
3	Estudio dentro de los límites de normalidad
4	Fibrilación ventricular
5	Flutter auricular con respuesta ventricular controlada, levotiroxina, enalapril, lovastatina, metoprolol, fluoxetina.
6	Arritmia
7	Estudio dentro de los límites de normalidad
8	Episodio vasovagal
9	Estudio dentro de los límites de normalidad
10	Taquicardia
11	Sincope
12	Arritmia, taquicardia auricular
13	Mareos recurrentes, ectopia ventricular extrasistolia ventricular frecuente con trigeminismo, dupletas
14	Cardiopatía isquémica aguda, taquicardia sinusal
15	Extrasistolia ventricular
16	Estudio dentro de los límites de normalidad
17	Estudio dentro de los límites de normalidad
18	Estudio dentro de los límites de normalidad
19	Taquicardia ventricular, desmayo
20	Estudio dentro de los límites de normalidad
21	Estudio dentro de los límites de normalidad
22	Extrasistolia Supraventricular muy frecuente con salvas cortas de taquicardia auricular. Extrasistolia ventricular frecuente con algunas dupletas. Moderada disminución de variabilidad de la FC.
23	Conducción intraauricular
24	Taquicardia
25	Estudio dentro de los límites de normalidad
26	Bradycardia sinusal. Extrasistolia ventricular de dos morfologías de manera frecuente con dupleta.



En la figura No. 1 se muestra un atractor de una dinámica normal y en la figura No. 2 se evidencia un atractor que representa una dinámica en estado de agudización con la rejilla Kg sobrepuesta,

evidenciando que el tamaño de la dinámica aguda es mucho menor al de una dinámica normal.

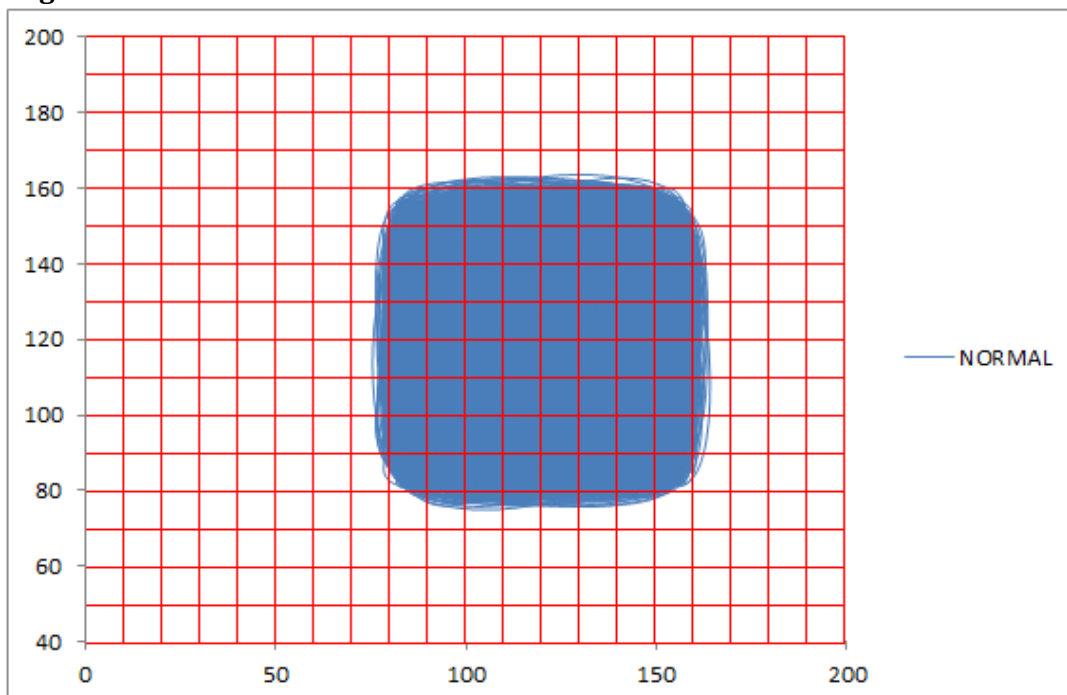
Tabla No. 2. Valores de los espacios de ocupación de los atractores evaluados en 21 y 14 horas

Holter No.	21 horas			14 horas		
	Kp	Kg	DF	Kp	Kg	DF
1	272	101	1.42925136	273	101	1.43454566
2	214	61	1.81072965	209	62	1.75316282
3	289	89	1.69919225	288	88	1.71049338
4	40	13	1.62148838	39	12	1.70043972
5	190	87	1.12691211	186	86	1.11289406
6	184	73	1.3337374	183	74	1.30624647
7	323	97	1.73547751	320	97	1.72201525
8	162	52	1.63941028	159	50	1.66902677
9	299	85	1.81461074	304	87	1.80498402
10	170	66	1.36499682	175	68	1.36374827
11	128	42	1.60768258	130	44	1.56293619
12	173	51	1.76220289	169	53	1.67295898
13	151	71	1.08865762	154	71	1.11703942
14	169	89	0.92514601	166	88	0.91560781
15	156	47	1.73081337	153	45	1.76553475
16	288	110	1.38856529	290	109	1.41172477
17	265	82	1.69229654	269	81	1.73161236
18	220	123	0.83884521	218	121	0.84932109
19	121	36	1.74893824	116	37	1.64852763
20	268	113	1.24591023	268	113	1.24591023
21	238	72	1.72489276	239	74	1.69141344
22	185	65	1.50901365	183	63	1.53841991
23	76	30	1.34103692	74	31	1.25525706
24	154	62	1.31259023	149	62	1.26497221
25	320	98	1.70721825	314	96	1.70965825
26	69	18	1.93859946	64	17	1.91253716

Los valores corresponden a los registros de la tabla No. 1. Kp son los valores de la rejilla de cuadros pequeños y Kg los valores de la rejilla de cuadros grandes. DF corresponde a la dimensión fractal.

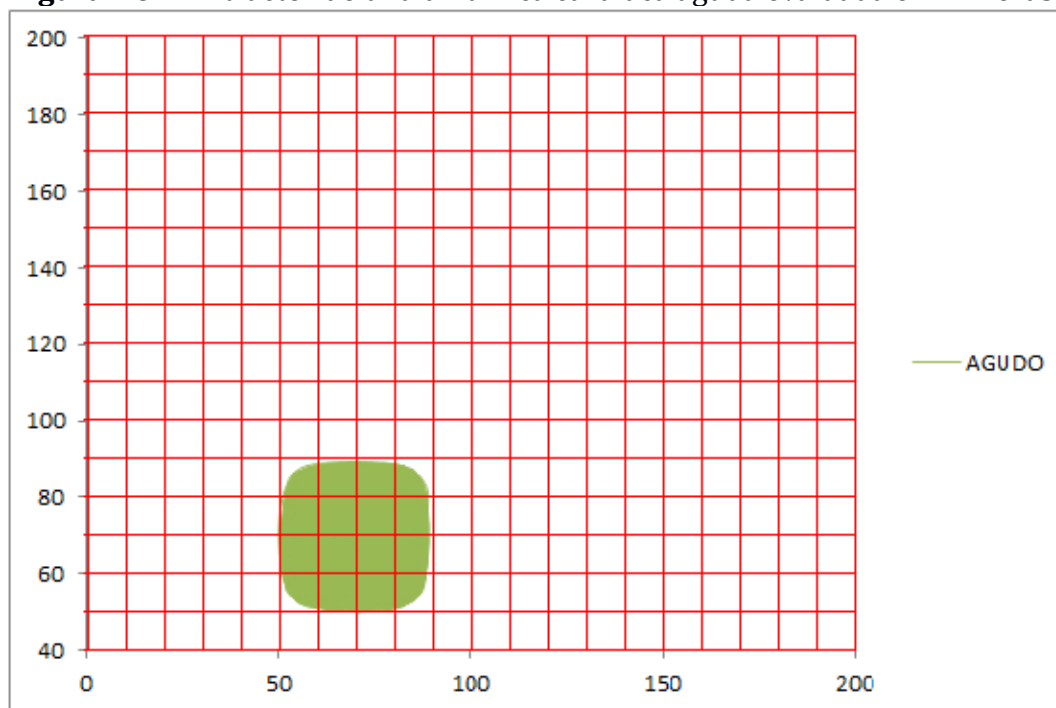


Figura No. 1. Atractor de una dinámica cardiaca normal evaluada en 14 horas.



No. 25 de la tabla No. 2 con la rejilla Kg sobrepuesta con espacios de ocupación de $K_p=314$ y $K_g=96$.

Figura No. 2. Atractor de una dinámica cardiaca aguda evaluada en 14 horas.



No. 26 de la tabla No. 2 con la rejilla Kg sobrepuesta con espacios de ocupación de $K_p=64$ y $K_g=17$.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se confirma la aplicabilidad de la ley exponencial para evaluar dinámicas cardiacas de 140 registros electrocardiográficos en 14 horas, permitiendo diferenciar estados de normalidad de aquellos con alguna patología, y estados de evolución hacia la enfermedad. Se encontró que las medidas de sensibilidad y especificidad fueron del 100% y el coeficiente kappa fue de 1, al hacer el contraste con el diagnóstico convencional, tomado como estándar de oro. Este método establece una evaluación objetiva de las distintas dinámicas, y podría detectar alteraciones antes de que sean evidenciadas mediante los parámetros convencionales, por su capacidad de determinar matemáticamente estados en evolución hacia enfermedad, mediante el descenso de la ocupación espacial del atractor en el espacio fractal de *Box Counting*.

En trabajos realizados anteriormente [19] con la ley exponencial aplicada a la dinámica cardiaca se consiguió inferir todos los factibles atractores caóticos cardiacos teniendo en cuenta la ocupación espacial en el espacio generalizado de *Box Counting*. Según esta distribución espacial, se distinguieron las dinámicas cardiacas normales de aquellas con alguna patología, así mismo se determinaron los estados intermedios entre estas dos dinámicas, que correspondían a evolución hacia la enfermedad.

La geometría fractal ha tenido diferentes aplicaciones en medicina [21,23-25]. Específicamente ha sido empleada en la búsqueda de diferenciación entre estados de normalidad y de enfermedad. No obstante, las dimensiones fractales por si solas no han sido decisivas para conseguir dicho objetivo [26-28], por lo cual se han propuesto diversas ideas para lograr dicha diferenciación [29]. Se ha logrado establecer en estudios realizados [22,30,31], que los espacios de ocupación, así como conceptos matemáticos específicos, permiten establecer diagnósticos de elevada precisión, sin tener en cuenta parámetros estadísticos o epidemiológicos.

El estudio de las dinámicas fisiológicas a partir del análisis fractal, los métodos lineales y la teoría del caos ha permitido el advenimiento de nuevas metodologías [11-28]. Se han constituido relevantes consideraciones, entre las que se encuentra una concepción nueva de normalidad y enfermedad [9]; así mismo, se han establecido predicciones más certeras de mortalidad y nuevos índices que permiten cuantificar la complejidad de las diferentes dinámicas estudiadas [32]. No obstante, para corroborar estos hallazgos es necesario realizar más estudios para establecer su aplicabilidad clínica [18].

Actualmente, en la práctica clínica, las metodologías basadas en análisis estadísticos y poblacionales que asocian causa y efecto se han empleado de manera general, sin confirmación para casos particulares. El presente trabajo se fundamenta en métodos físicos y matemáticos, a partir de los cuales, por medio de abstracciones e inducciones de los fenómenos observados se describen los mismos de manera general y se hace posible su aplicación a cualquier caso específico considerando los órdenes matemáticos subyacentes, independiente de variables estadísticas y factores de riesgo.

En diferentes ramas de la medicina se ha empleado la perspectiva físico- matemática a causal mencionada, para establecer predicciones y diagnósticos de fenómenos particulares como en el caso de la morfometría arterial [29] y celular [30,33,34], la hematología [35], la infectología [36], mortalidad [37] y la salud pública [38, 39]. En otros campos como la biología molecular y la inmunología, fueron creadas teorías que posibilitan la predicción de la unión de péptidos al HLA clase II por medio de la teoría de probabilidad y la entropía [40]; así mismo, en el campo de la cardiología se han llevado a cabo aplicaciones clínicas tanto a nivel ambulatorio [41,42] como en la Unidad de Cuidados Intensivos [42,43], además de lograr diagnosticar la dinámica cardiaca de la sepsis neonatal [44].

Agradecimientos

Este artículo es producto del proyecto: Evaluación física y matemática de variables hemodinámicas de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos fundamentada en la geometría fractal y los sistemas dinámicos: Cuantificaciones de aplicación clínica en 14 horas; desarrollado en el Centro de Investigaciones Clínica del Country, en alianza con la Universidad Militar Nueva Granada.

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, por su apoyo a nuestras investigaciones. Especialmente a la Vicerrectoría de Investigaciones y la Facultad de Medicina. Extendemos un agradecimiento especial a la Dra. Nydia Alexandra Rojas, Directora de Investigaciones de la Facultad de Medicina, al Dr. Jorge Luque, Decano de la Facultad de Medicina, a la Dra. Yanneth Méndez, Vicerrectora académica y a la Ing. Marcela Iregui, Vicerrectora de Investigaciones.

Agradecemos también, al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Ospina, Director Médico, y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones; a la Doctora del Centro Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, las enfermeras Silvia Ortiz y Sandra Rodríguez, por el apoyo a nuestras investigaciones.

CONCLUSIONES

Se comprobó la utilidad de la ley exponencial para establecer diagnósticos en 14 horas, reduciendo de manera significativa el tiempo de evaluación diagnóstica requerido en la actualidad para el *Holter*.

La aplicación de esta metodología a 140 registros electrocardiográficos permitió diferenciar estados de normalidad de aquellos con alguna patología, y estados de evolución hacia la enfermedad, logrando establecer una evaluación objetiva de las distintas dinámicas.

La presente metodología, al estudiar la ocupación espacial del atractor en el espacio fractal de Box Counting, podría detectar alteraciones antes de que sean evidenciadas mediante los parámetros convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison-Wesley 1992.
2. Peitgen H, Jürgens H, Saupe D. Strange attractors, the locus of chaos. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag. 1992. pp. 655-768.
3. Calabrese JL. Ampliando las fronteras del reduccionismo. Deducción y sistemas no lineales. Psicoanálisis APdeBA. 1999; 21(3):431-453.
4. Mandelbrot B. Cambios de escala y leyes potenciales sin geometría. En: The Fractal Geometry of Nature. San Francisco: Freeman Ed. 1972: 477-87.
5. Mandelbrot B. Árboles jerárquicos o de clasificación, y la dimensión. En: Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds S.A. 2000: 161-6.
6. Mandelbrot B. How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension. Science. 1967; 156: 636-38.
7. Peitgen H, Jürgens H, Saupe D. The Box-Counting Dimension En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag. 1992.
8. Pan American Health Organization. Regional Consultation Priorities for Cardiovascular Health in the Americas. Key Messages for Policymakers. 2011.
9. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. PNAS. 2002; 99: 2466 - 2472.
10. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. Yale J Biol Med. 2002; 75: 247-60.



11. Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys Rev Lett.* 2002;89 (6): 068102-1 – 068102-4.
12. Wu GQ, Arzeno NM, Shen LL, Tang DK, Zheng DA, Zhao NQ, et al. Chaotic Signatures of Heart Rate Variability and Its Power Spectrum in Health, Aging and Heart Failure. *PLoS ONE.* 2009;4(2): e4323.
13. Braun C, Kowallik P, Freking A, Haderl D, Kniffki K, Meesmann M. Demonstration of nonlinear components in heart rate variability of healthy persons. *Am J Physiol.* 1998; 275: H1577–H1584.
14. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng Ch, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101: 47-53.
15. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2001;48:1282–1291. (doi:10.1109/10.959324)
16. Guzzetti S, Barroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della P, Montano N, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation.* 2005;112:465–470.
17. Maestri R, Pinna GD, Accardo A, Allegrini P, Balocchi R, D’Addio R, et al. Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:425–433.
18. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *PhilosTrans A Math Phys Eng Sci.* 2009;367:277-96.
19. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci.* 2011;2(8):1050-1059.
20. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Cardona DM, Prieto I, Domínguez D, Melo M, Valero L, Velasco A. Ley matemática para evaluación de la dinámica cardiaca: aplicación en el diagnóstico de arritmias. *Rev. Cienc. Salud.* 2015;13(3): 369-381
21. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, et al. Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. *Rev. Fac. Med.* 2014;62(4):539-46.
22. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez, D, Prieto S, Cardona DM, et al. Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application. *J. Med. Med. Sci* 2013;4(2): 79-84
23. Dey P, Rajesh L. Fractal dimesion in endometrial carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol.* 2004;26(2):113-116.
24. Garte S. Fractal properties of the human genome. *J Theor Biol.* 2004;230(2):251-260.
25. Kikuchi A, Kozuma S, Yasugi T, Taketani Y. Fractal analysis of the suface growth patterns in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(2):61-67.
26. Zatloukal Z. Granulometry and fractal dimensions. *Ceska Slov Farm.* 2003;52(5):244-247.
27. Gazit Y, Baish JW, Safabaksh N. Fractal characteristics of tumour vascular architecture during tumour growth and regression. *Microcirculation.* 1997;395-402.
28. Lefebvre F, Benali HA. Fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med Phys.* 1995;22: 381 – 390.
29. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics.* 2010;10:1-6.
30. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, et al. Generalización Fractal de Células Preneoplásicas y Cancerígenas del Epitelio Escamoso Cervical. Una Nueva Metodología de Aplicación Clínica. *Rev Fac Med.* 2010;18(2):173-181.
31. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, et al. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. *J Med Med Sci.* 2013;4(7): 291-300
32. Perkiömäki J, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Fractal and Complexity Measures of Heart Rate Variability. *Clin Exp Hypertens.* 2005;27(2-3):149–158.
33. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric



Cellular Organization. BMC Medical Physics. 2014, 14(2):1-9.

34. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer. J Can Res Ther. 2015; 11(1): 98-104.
35. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte. J Med Med Sci. 2012; 3(11): 715-720.
36. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. BMC Medical Physics. 2013;13:3.
37. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU. J Med Med Sci. 2015; 6(8): 102-108.
38. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(3):211-8.
39. Rodríguez J, Correa C. Predicción Temporal de la Epidemia de dengue en Colombia: Dinámica Probabilista de la Epidemia. Rev. Salud pública. 2009; 11 (3): 443-453
40. Rodríguez J, Bernal P, Prieto P, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, et al. Predicción de unión de péptidos de Plasmodium falciparum al HLA clase II. Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. Archivos de alergia e inmunología clínica. 2013; 44(1): 7-14.
41. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. J Med Med Sci. 2013; 4(8): 370-381.
42. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weiz G, Soracipa Y, Velásquez N, Pardo J, Martínez M, Barrios F. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf - Mandelbrot law. Journal of Modern Physics. 2015, 6: 1881-1888.
43. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, Soracipa Y. Entropía proporcional aplicada

a la evolución de la dinámica cardíaca. Predicciones de aplicación clínica. En: Rodríguez LG, Coordinador. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina: desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XXI. Tomo 1,1a ed. Buenos Aires: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015. p. 315-44.

44. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, Morales L, Lima L, Méndez L. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. J Med Med Sci. 2014; 5(5): 102-108.

CORRESPONDENCIA

Rodríguez Velásquez, Javier.

Correo: grupoinsight2025@yahoo.es

