

ARTÍCULO ORIGINAL

Ley matemática exponencial aplicada a la evaluación de la dinámica cardiaca en 18 horas

Catalina Correa Herrera¹, Javier Rodríguez Velásquez², Signed Esperanza Prieto Bohorquez³, Miguel Urina⁴, Dharma Rodríguez⁵, Isabel Echeverri-Ocampo⁶, Farid Meléndez-Pertuz⁷, Rafael Oyaga⁸, Esmeralda Guzmán⁹.

¹Psy Investigadora Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico:Grupoin sight2025@yahoo.es. Tel. (57)(1)313 4057252

²MD. Director del Grupo Insight. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: grupoin sight2025@yahoo.es. Tel: (57)(1)4527541;

³Investigadora Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: Grupoin sight2025@yahoo.es. Tel. (57)(1)3124949932.

⁴M.Sc. Esp. Cardiólogo. Director Grupo Cardiodiagnóstico SA. Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica. Universidad Simón Bolívar. Colciencias COL 0019919 Categoría A1. Cra. 50 No 80 216, oficina 201. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: miguelurina@fundacionbios.org. Tel. (57)(1) 3157219287

⁵ Investigadora Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: Grupoin sight2025@yahoo.es. Tel. (57)(1)3124949932.

⁶M.Sc. Ingeniera Biomédica. Investigador Grupo GIACUC. Programa de Ingeniería Electrónica. Institución Universidad de la Costa. Calle 58 No. 55 – 66. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: iechever2@cuc.edu.co. Tel. (57)(1) 3442016.

⁷M.Sc. Esp. Ingeniero eléctrico. Investigador Grupo GIACUC. Programa de Ingeniería Electrónica. Institución Universidad de la Costa. Calle 58 No. 55 – 66. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: fmelende1@cuc.edu.co. Tel. (57)(1) 3362273

⁸Ph.D en Ciencias de la Educación. Institución Universidad de la Costa. Calle 58 No. 55 – 66. Barranquilla, Colombia. Correo electrónico: royaga@cuc.edu.co. Tel. (57)(1) 3362273

⁹MD. Esp. Gerencia. Investigadora Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia. Cra 74 b # 47-57 apto 302. Correo electrónico: esmeralda.medica.unal@gmail.com. Tel. (57)(1) 3144861547

Dirección de correspondencia: Dr. Javier Rodríguez Velásquez. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. **Teléfono:** 4527541; **Correo electrónico:** grupoinsight2025@yahoo.es

Entidades que auspician el trabajo: Clínica del Country de Bogotá; Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica, Universidad Simón Bolívar; Universidad de la Costa.

RESUMEN

Antecedentes: la teoría de los sistemas dinámicos estudia la evolución de los sistemas. Mediante esta teoría y la geometría fractal se desarrolló una ley matemática de ayuda diagnóstica a los sistemas dinámicos cardiacos, que permite diferenciar entre normalidad y enfermedad, y la evolución entre los dos estados.

Objetivo: confirmar la capacidad diagnóstica de la ley matemática exponencial desarrollada inicialmente para dinámicas cardiacas en 21 horas, para dinámicas evaluadas en 18 horas.

Método: se tomaron 400 registros electrocardiográficos, 80 de dinámicas normales y 320 de dinámicas anormales. Se generó una sucesión pseudoaleatoria con el número de latidos/hora y las frecuencias máximas y mínimas cada hora; luego, se construyó el atractor de cada dinámica, para así calcular los espacios de ocupación y la dimensión fractal. Finalmente, se estableció el diagnóstico físico-matemático en 18 y 21 horas y se comparó con el diagnóstico clínico tomado como Gold Standard, obteniendo valores de sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa.

Resultados: se encontraron valores de ocupación espacial en la rejilla K_p para normalidad entre 236 y 368 y para estados patológicos entre 22 y 189, lo que permitió diferenciar entre normalidad, enfermedad, y estados de evolución hacia la enfermedad en 18 horas.

Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y coeficiente Kappa igual a 1.

Conclusión: la ley matemática permitió dictaminar diagnósticos reduciendo el tiempo de evaluación a 18 horas confirmando así su aplicabilidad clínica.

Palabras clave: Ley, dinámica cardíaca, atractor, diagnóstico

ABSTRACT

Background: Dynamical systems theory aims to study the evolution of systems. With this theory and fractal geometry, it was developed a mathematical law of diagnostic utility in cardiac dynamical systems that may differentiate normality from disease and evolution between these two states.

Objective: To confirm the diagnostic capacity of the exponential mathematical law initially developed for cardiac dynamics in 21 hours, for dynamics evaluated in 18 hours.

Method: There were taken 400 electrocardiographic records, 80 from normal dynamics and 320 from abnormal dynamics. A pseudorandom sequence was generated with the number of beats per hour and the maximum and minimum frequencies each hour; then, the attractors were built for each dynamic, in order to calculate the space occupation and the fractal dimension. Finally the physical and mathematical diagnosis in 18 and 21 hours was established, and compared to clinical diagnosis taken as Gold Standard, obtaining values of sensitivity, specificity and Kappa coefficient.

Results: There were found values for spatial occupation in the K_p grid between 236 and 368 for normal cases, and between 22 and 189 for pathological states, which allowed distinguish normality from disease and states of progression to disease in 18 hours. There were obtained values for sensitivity and specificity of 100% and a Kappa coefficient equal to 1.

Conclusion: The mathematical law allowed to stablish diagnostics by reducing the evaluation time to 18 hours confirming its clinical applicability.

Keywords: Law, cardiac dynamics, attractor, diagnostic.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la teoría de sistemas dinámicos es analizar el estado y evolución de un sistema dado, mediante el estudio del comportamiento de sus variables en el tiempo. Uno de los primeros sistemas dinámicos estudiados fue el sistema solar ^{1,2}. Las variables dinámicas son representadas geoméricamente en un campo llamado espacio de fases, y su figura geométrica es denominada atractor. El atractor permite describir la trayectoria y tendencia evolutiva del sistema ³. En algunos casos las trayectorias geométricas son predecibles, como en el péndulo o el sistema solar. También pueden ser impredecibles o caóticas ⁴. Estas últimas son impredecibles y de forma geométrica irregular, por lo cual son evaluadas a la luz de la geometría fractal y el método de Box-Counting ⁵.

Según el informe de Prioridades para la Salud Cardiovascular en las Américas de la Organización Panamericana de la Salud, la población adulta menor de 70 años tiende a tener más riesgo de padecer enfermedades cardíacas en los próximos 10 años⁶. Las enfermedades isquémicas del corazón son la principal causa de muerte en Colombia desde el año 2005 y el número de casos va en aumento⁶.

Por lo anterior, en el área de la cardiología se han hecho nuevas investigaciones en distintas poblaciones, con el fin de entender el comportamiento cardíaco, mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) a partir de los cambios del intervalo RR en el tiempo ⁷⁻⁹. Estos resultados han sido interpretados con el principio de homeostasis ¹⁰.

No obstante, desde las teorías físicas y matemáticas se han realizado novedosas investigaciones con el fin de analizar la dinámica cardíaca por medio de los valores de la frecuencia cardíaca (FC) de registros electrocardiográficos continuos y/o Holter, consiguiendo así el desarrollo de metodologías predictivas y capaces de diferenciar estados de normalidad, anormalidad y en evolución hacia enfermedad¹¹⁻¹⁶. Ejemplo de esto es el desarrollo de una ley exponencial basada en la teoría de los sistemas dinámicos y geometría fractal, enunciada con el fin de analizar el comportamiento de la dinámica cardíaca durante 21 horas¹¹. Al observar la evolución de la dinámica cardíaca hacia la enfermedad desde un punto de vista geométrico, se observó que el tamaño del atractor cardíaco decrece progresivamente en el espacio fractal de Box Counting¹².

Esta ley ha sido aplicada al estudio de los cambios de la dinámica cardiaca en pacientes con arritmias^{13,14}, en cuyo caso se logró confirmar su capacidad diagnóstica en pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco, estableciendo diferencias cuantitativas entre las distintas dinámicas¹⁴.

El objetivo de este trabajo es analizar el comportamiento de la dinámica cardiaca cuando se reduce de 21 a 18 horas la duración del estudio mediante la ley exponencial desarrollada con base en la teoría de los sistemas dinámicos y geometría fractal y confirmar su aplicación clínica.

MÉTODOS

Definiciones

Espacio de fases: Espacio de 2 o más dimensiones en el que se caracteriza geoméricamente la dinámica de un sistema mediante la representación gráfica de los pares ordenados de valores correspondientes a una variable dinámica consecutiva en el tiempo.

Dimensión Fractal de Box-Counting: Se define por la siguiente ecuación:

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

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

Ecuación de Box-Counting simplificada: Es obtenida a partir de la ecuación 1, aplicada a dos cuadrículas que tienen una proporción de $\frac{1}{2}$ en sus dimensiones, obteniendo de este modo la siguiente ecuación:

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

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

Ley exponencial de la dinámica caótica cardiaca Se deriva de un despeje de la Ecuación 2 y es expresada matemáticamente de la siguiente manera:

$$K_p = 2^D K_g \text{ Ecuación 3}$$

Población

Fueron seleccionados 400 registros ambulatorios y continuos en 21 horas de sujetos con edad superior a 21 años, de los cuales 80 correspondían a pacientes con diagnóstico clínico de normalidad y 320 a pacientes con diagnóstico de patología cardiaca según un cardiólogo experto. Los registros se obtuvieron de bases de datos del grupo Insight.

Procedimiento

Inicialmente, se ocultaron los diagnósticos clínicos emitidos por un cardiólogo experto durante el estudio. Se tomaron los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardiacas y el número total de latidos cada hora durante 21 y 18 horas. Con esta información se generó una sucesión pseudoaleatoria de frecuencias cardiacas mediante un algoritmo equiprobable. Después, tomando como base dicha secuencia se procedió a construir el atractor caótico graficando una frecuencia cardiaca con la consecutiva en el tiempo, en el espacio de fase, dando lugar al correspondiente atractor. Luego, se calculó la dimensión fractal mediante la Ecuación 2 para lo cual se superpusieron dos rejillas de 5 lat. /min (K_p) y 10 lat. /min (K_g), así mismo fueron calculados los espacios de ocupación de cada atractor en K_p y K_g .

Por medio de la Ecuación 3 se determinó el diagnóstico matemático para cada registro, con base en la ley matemática exponencial, según la cual la enfermedad presenta espacios de ocupación en la rejilla K_p menores a 73; la dinámica normal presenta valores en la rejilla K_p mayores a 200 y los estados de evolución hacia la enfermedad se caracterizan por presentar espacios de ocupación entre 73 y 200. Obtenidos los diagnósticos matemáticos de las dinámicas cardiacas de 18 y 21 horas se procede a realizar la comparación con el Gold Standard.

Análisis estadístico

El diagnóstico clínico emitido por el cardiólogo experto para cada registro fue tomado como Gold-Standard para efectos de su comparación frente al diagnóstico físico-matemático en 18 y 21 horas para los registros normales y en estado agudo. Se procedió a calcular los falsos negativos, falsos positivos, verdaderos positivos y verdaderos negativos por medio de una tabla de contingencia de 2x 2. Así mismo, se estableció el nivel de correspondencia entre el diagnóstico matemático y el diagnóstico convencional mediante el coeficiente Kappa.

Aspectos éticos

El presente estudio se acoge a los principios éticos, técnicos y científicos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, se establece como una investigación con riesgo mínimo dado que se realizan cálculos con base en paraclínicos prescritos previamente según protocolos médicos convencionales, protegiendo la información e integridad de los sujetos.

RESULTADOS

En la tabla 1 se evidencian los diagnósticos establecidos según parámetros clínicos convencionales de algunos de los registros electrocardiográficos del estudio.

Se encontró que las dimensiones fractales de las dinámicas cardíacas normales evaluadas en 18 horas tuvieron valores entre 0,944 y 1,909; las dinámicas con alguna patología presentaron valores entre 0,761 y 1,917, con lo cual se pudo confirmar que los valores de la dimensión fractal no permiten diferenciar las dinámicas cardíacas (tabla 2).

En la rejilla K_p y K_g , las dinámicas normales evaluadas en 21 horas, presentaron espacios de ocupación entre 238 y 370, y entre 65 y 184, respectivamente. Mientras que las dinámicas con alguna patología presentaron espacios de ocupación en la rejilla K_p entre 22 y 191 y en la rejilla K_g entre 8 y 83 (tabla 2).

Así mismo, en la rejilla K_p y K_g , las dinámicas normales evaluadas en 18 horas, presentaron espacios de ocupación entre 236 y 368, y entre 67 y 183, respectivamente.

En tanto que las dinámicas patológicas presentaron espacios de ocupación en la rejilla K_p entre 22 y 189 y en la rejilla K_g entre 6 y 85 (tabla 2). De los resultados se observa que tanto para la dinámica cardiaca de 18 horas como la de 21 horas los diagnósticos matemáticos coinciden.

Los resultados evidenciaron que los límites determinados para dinámicas normales y con alguna patología mediante la ley matemática exponencial aplicada a 21 horas, igualmente permiten realizar diagnósticos de las dinámicas cardiacas evaluadas en 18 horas, por medio de los espacios de ocupación de cada atractor en la rejilla K_p , lo cual se corrobora con el análisis estadístico en el que se obtuvo sensibilidad y especificidad del 100% y coeficiente Kappa igual a 1, para ambos casos.

En la figura 1, 2 y 3 se muestran los atractores de una dinámica aguda, en evolución hacia la agudización y normal, respectivamente. Se puede observar que la diferencia de tamaño es significativa entre la dinámica normal y la aguda; así mismo, se aprecia cómo decrece el tamaño del atractor mientras se acerca a la agudización de la enfermedad.

Tabla 1. Información del diagnóstico clínico inicial de algunos registros electrocardiográficos tomados para el estudio.

Holter No.	Indicaciones
1	Control arritmia
2	Control POS cardioversión
3	Fibrilación auricular en estudio
4	Normal
5	B AV Segundo grado Mobitz 1
6	Normal
7	Normal
8	Taquicardia en estudio
9	Normal
10	Normal
11	ACV
12	Control medico
13	Taquicardia Ventricular en estudio
14	Arritmia en estudio

15	Miocardiopatía restrictiva
16	Taquicardia en estudio
17	Normal
18	Normal
19	Accidente Isquémico transitorio
20	Normal
21	Neuropatía Óptica
22	Ahogo
23	Normal
24	Palpitaciones
25	Normal
26	Bloqueo AV en estudio
27	Normal
28	Normal
29	Control de Arritmia
30	Dolor Torácico
31	Normal
32	Estenosis aortica severa e insuficiencia mitral moderada a severa
33	Arritmia. Pausas sinusales diurnas y nocturnas con máxima duracion de 2.4 segundos

Tabla 2. Valores de los espacios de ocupación de los atractores evaluados en 21 y 18 horas correspondientes a los registros de la tabla 1. K_p son los valores para la rejilla de cuadros pequeños y K_g los valores para la rejilla de cuadros grandes y DF es la dimensión fractal.

Holter No.	21 horas			18 horas		
	K_p	K_g	DF	K_p	K_g	DF
1	191	52	1.87698911	189	51	1.88981708
2	184	83	1.14852252	188	85	1.14519792
3	50	27	0.88896869	52	29	0.84245872

4	252	126	1	253	127	0.99430889
5	106	39	1.44251824	111	41	1.43686386
6	238	65	1.87244995	237	67	1.82265406
7	298	80	1.89724043	293	78	1.90935464
8	101	28	1.85085656	104	30	1.79354912
9	291	80	1.86294725	296	81	1.86960336
10	355	160	1.14974712	353	162	1.12367437
11	92	35	1.39427894	93	35	1.40987579
12	81	25	1.69599381	77	26	1.56634682
13	104	59	0.81779667	100	59	0.76121314
14	176	60	1.55254102	175	61	1.52047377
15	123	47	1.38792565	127	49	1.37397484
16	176	60	1.55254102	175	61	1.52047377
17	324	98	1.72514016	324	98	1.72514016
18	282	97	1.53963851	285	97	1.55490527
19	22	8	1.45943162	22	6	1.87446912
20	265	124	1.09565224	268	124	1.11189288
21	170	78	1.12398872	174	78	1.15754128
22	155	61	1.34538707	157	59	1.4119777
23	240	70	1.77760758	236	71	1.73289593
24	123	47	1.38792565	127	49	1.37397484
25	328	172	0.93128725	329	171	0.94409126
26	104	59	0.81779667	100	59	0.76121314
27	370	184	1.0078195	368	183	1.00786212
28	335	150	1.15919859	335	149	1.16884876
29	85	45	0.91753784	89	46	0.95217147
30	76	34	1.16046467	79	34	1.21631791
31	340	96	1.82442844	346	97	1.83471539
32	27	8	1.7548875	34	9	1.91753784
33	178	45	1.9838803	184	49	1.908852

Figura 1. Atractor de una dinámica cardíaca aguda en 18 horas con espacios de ocupación de $K_p=34$, $K_g=9$ y $DF=1,91754$ (No. 32 de la tabla 2).

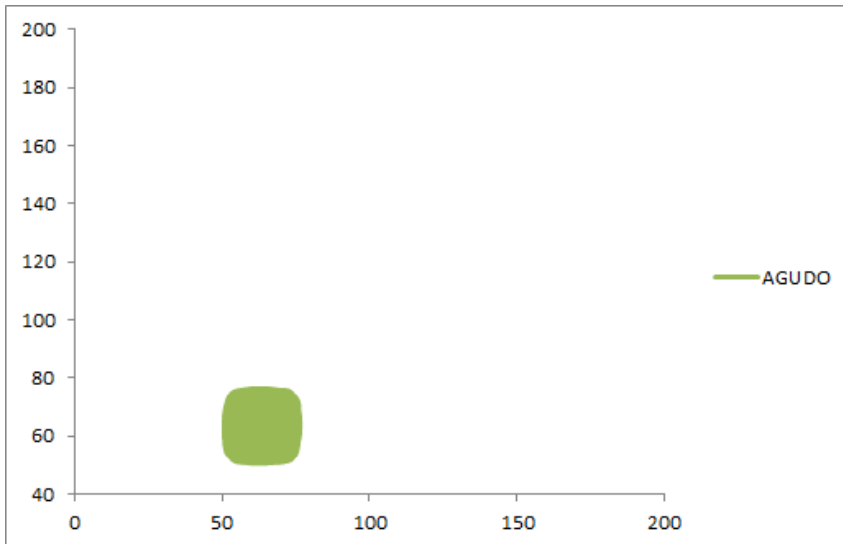


Figura 2. Atractor de una dinámica crónica o en evolución hacia la enfermedad aguda en 18 horas, con espacios de ocupación de $K_p=184$, $K_g=49$ y $DF=1,90885$ (No. 33 de la tabla 2).

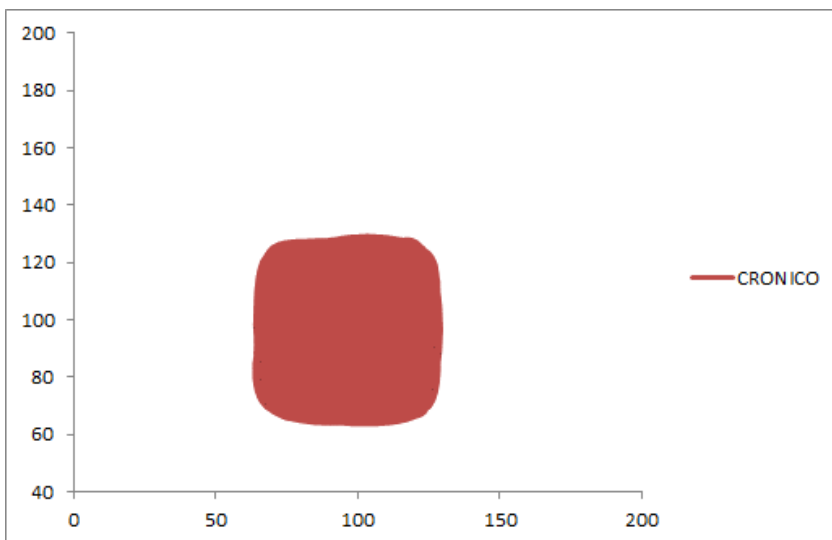
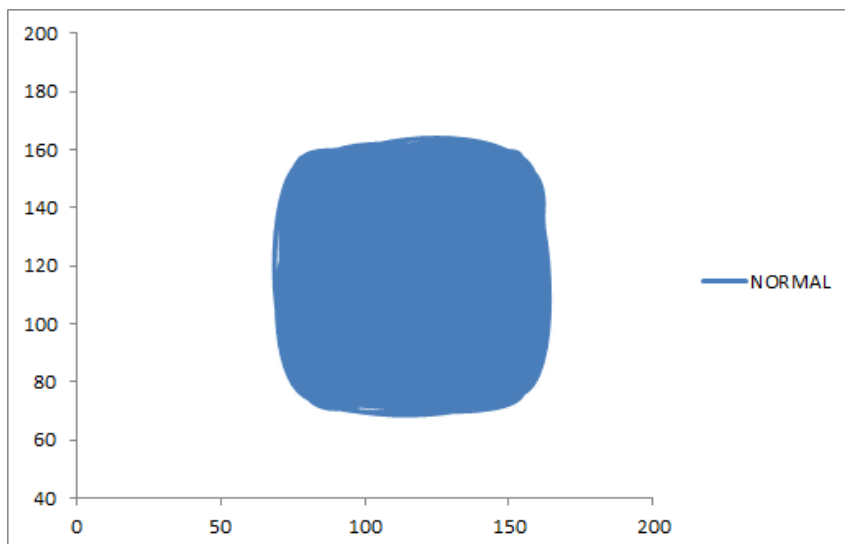


Figura 3. Atractor de una dinámica normal en 18 horas con espacios de ocupación de $K_p=346$, $K_g=97$ y $DF=1,83472$ (No. 31 de la tabla 2).



DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se hace una reducción del tiempo de evaluación de la ley exponencial de 21 a 18 horas en 400 registros. Se evidenció que en 18 horas es posible mediante la ley matemática diferenciar entre normalidad y anormalidad, así como estados evolutivos, lo que sirve de ayuda como herramienta diagnóstica de utilidad clínica demostrando su aplicabilidad y validez luego de evaluar su concordancia diagnóstica frente al “Gold Standard”. Fue posible establecer diferencias entre dinámicas cardíacas mediante el orden matemático subyacente, al margen de consideraciones de tipo causal, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad de 100%, y un coeficiente Kappa de 1.

La primera metodología que se desarrolló con base en los sistemas dinámicos, con el fin de estudiar la dinámica cardíaca por medio de los espacios de ocupación de los atractores, permitió cuantificar diferencias entre dinámicas patológicas y normales, lo cual se corroboró mediante una prueba diagnóstica obteniendo valores de sensibilidad y especificidad del 100% y coeficiente Kappa de 1 con respecto al diagnóstico clínico convencional ¹². Se confirmó la capacidad diagnóstica de la metodología al analizar el comportamiento de la dinámica cardíaca de pacientes de la UCI durante 16 horas, consiguiendo una reducción del tiempo de evaluación, sin tener en cuenta los factores en los que se encontraba el paciente seleccionado para el estudio, ni su condición clínica ¹⁷.

Las dinámicas cardíacas son susceptibles de ser estudiadas a la luz de la evaluación de señales fisiológicas ¹⁸⁻²⁰; no obstante, se han tenido diversas dificultades para lograr establecer los límites que se ajusten al diagnóstico clínico debido a la falta de un algoritmo

que permita revelar información para establecer diferencia de manera adecuada y precisa entre estados normales y anormales ²¹. Rodríguez desarrolló una ley exponencial matemática con la cual es posible analizar cualquier dinámica cardiaca en 21 o 18 horas, considerando únicamente los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardiacas y el número de latidos por hora.

Esta ley se desarrolló por medio de abstracciones e inducciones con base en teorías y leyes de la física y las matemáticas, permitiendo describir el fenómeno de forma general en el contexto del método inductivo de la física teórica moderna, lo que permite su ulterior aplicación a casos específicos. Desde este punto de vista se han desarrollado diversos diagnósticos de aplicabilidad en el ámbito médico, tal es el caso de una metodología fundamentada en la entropía proporcional, por medio de la cual se distingue normalidad, enfermedad crónica, aguda y evolución hacia enfermedad ^{15, 22}. Por medio de la ley de Zipf-Mandelbrot se creó una metodología para evaluar la dinámica cardiaca con aplicación en la UCI ²³; así mismo, se logró desarrollar un método basado en la teoría de probabilidad, mediante el cual por medio de rangos es posible diferenciar dinámicas normales, con alguna patología y en estados intermedios, en pacientes cursando con alteraciones del ritmo cardiaco ²⁴⁻²⁶.

Con base en dicha perspectiva físico-matemática se han logrado solucionar diferentes problemas en diversos campos de la medicina; muestra de ello, es el reciente desarrollo de una metodología predictiva de mortalidad en UCI basada en la teoría de sistemas dinámicos y de conjuntos ²⁷. También, se ha logrado evaluar la dinámica cardiaca neonatal permitiendo predecir el comportamiento de la dinámica cardiaca en estados de sepsis ²⁸. Igualmente, se han realizado predicciones en el área de la morfometría arterial y celular ^{29, 30}, en la hematología ³¹, en la predicción de linfocitos T CD4 ³², en temas preponderantes como la predicción de epidemias ^{33,34} y en la inmunología ³⁵.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad de la Costa, a la Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica y a la Universidad Simón Bolívar, por su apoyo a nuestras investigaciones. Extendemos nuestros agradecimientos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a las Doctoras del Centro de Investigaciones Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, y Silvia Ortiz, enfermera jefe, a la enfermera Sandra

Rodríguez y a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Alberto Ospina, Director Médico, y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, por el apoyo constante a nuestro grupo de investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feynman, R., Leighton, R., Sands, M. (1987d). Leyes de Newton de la Dinámica. En R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. Física Vol. 3 Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. pp. 9-1 - 9-14.
2. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. ReadingMass: Addison- Wesley 1992.
3. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals; new frontiers of science. New York: Springer; 1992. Mood A, Graybill F, Boes D. Introduction to the theory of statistics. 3a Ed. Singapore Mc. Graw-Hill. 1974.
4. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds S.A. 2000. pp. 341-348.
5. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña?. In: Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. S.A. 2000. pp. 27-50.
6. Pan American Health Organization. Regional Consultation Priorities for Cardiovascular Health in the Americas. Key Messages for Policymakers; 2011
7. Bayés A. Muerte súbita. Revista Española de cardiología. 2012; 65(11):1039-1052.
8. 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: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK – heart). Circulation 1998; 98: 1510 – 6.
9. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sluman J. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aus 1978; 2: 52-53.
10. Goldberger A, Rigney DR, West B. Caos y Fractales en la fisiología humana. Investigación y ciencia. 1990; 163:32-38.
11. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. J Med. Med. Sci. 2011; 2(8):1050-1059.

12. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, et al. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardiaca dinámica cardiaca caótica del holter. *Rev Acad Colomb Cienc* 2011; 35 (134):5-12.
13. 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.
14. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Cardona DM, Prieto I, et al. Ley matemática para evaluación de la dinámica cardiaca: aplicación en el diagnóstico de arritmias. *Rev. Cienc. Salud.* 2015; 13(3): 369-381.
15. 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.
16. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Oliveros H, Soracipa Y, Méndez L, et al. Diagnóstico físico-matemático de la dinámica cardiaca a partir de sistemas dinámicos y geometría fractal: disminución del tiempo de evaluación de la dinámica cardiaca de 21 a 16 horas
17. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the intensive care unit (ICU): Physical and mathematical mortality predictions on ICU. *J. Medicina. Medicina. Sci.* 2015; 6(8):209-220.
18. Soares-Miranda L, Sattelmair J, Chaves P, Duncan G, Siscovick D, Stein P, et al. Physical Activity and Heart Rate Variability in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2014 May 27; 129(21): 2100–2110.
19. Walleczek J., (1999) *Nonlinear Dynamics, Self-Organization, and Biomedicine* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, U.K).
20. Goldberger A. Heartbeats, hormones, and Health - Is variability the spice of life? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001; 163(6): 1289-1290.
21. Goldberger AL, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng CK, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19; 99(Suppl 1): 2466–2472.
22. Rodríguez J, Prieto S, Mendoza F, Velásquez N. Evaluación físico matemática de arritmias cardiacas con tratamiento terapéutico de metoprolol a partir de las proporciones de la entropía. *Rev UDCA Act & Div Cient Julio-Diciembre* 2015;18(2): 301-310.

23. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weisz G, Soracipa M, et al. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf – Mandelbrot law. *Journal of Modern of Physics*. 2015 Oct; 6(13):1881-1888.
24. 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.
25. Rodríguez-Velásquez J, Prieto S, Bautista J, Correa C, López-García F, Valero L, et al. Evaluación de arritmias con base en el método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardiaca basado en la teoría de la probabilidad. *Arch Med (Manizales)* 2015; 15(1):33-45.
26. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, Soracipa Y. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca. 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.
27. 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):209-220.
28. 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.
29. 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.
30. Velásquez J, Prieto S, Correa C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervical cell evolution from normality to cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2015; 11(Issue 1): 98-104
31. 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.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.

Recibido: 25/12/2016

Aprobado: 30/01/2017