

Aplicación de una ley fundamentada en los sistemas dinámicos para la evaluación de la dinámica cardiaca en 16 horas

Javier Oswaldo Rodríguez Velásquez,* Sandra Catalina Correa Herrera,** Signed Esperanza Prieto Bohórquez,** Juan Alexander Rojas Rivera,*** Tatiana Chavarría Chavarría,**** Arlex Uriel Palacios Barahona,***** Catalina Hurtado Castaño**

RESUMEN

Antecedentes: La formulación de una ley matemática exponencial de los sistemas dinámicos caóticos cardiacos ha permitido cuantificar las diferencias entre dinámicas cardiacas normales, aquéllas con enfermedad y en estadios evolutivos hacia agudización. **Objetivo:** Implementar la ley matemática exponencial como herramienta diagnóstica de la dinámica cardiaca al reducir su tiempo a 16 horas, confirmando su utilidad clínica. **Material y métodos:** Se realizó un estudio con 100 registros electrocardiográficos: de ellos, 20 correspondían a sujetos normales y 80 fueron diagnosticados con diferentes tipos de patologías cardiacas. Se realizó una simulación teórica de frecuencias cardiacas en 16 y 21 horas, a partir de los valores mínimos y máximos de frecuencias registradas, así como el total de latidos por hora, para construir el atractor de la dinámica cardiaca. Seguidamente, se calculó la dimensión fractal de los atractores generados de las distintas dinámicas y se cuantificó su ocupación en el espacio generalizado de *box-counting*. Finalmente, se estableció el diagnóstico fisicomatemático y se comparó con el diagnóstico convencional del holter tomado como estándar de oro para ambas evaluaciones. **Resultados:** Al aplicar la ley matemática se mostró que los casos que presentaban algún tipo de patología presentaron valores entre 51 y 167 en la rejilla Kp; para los casos normales, estos valores estuvieron entre 251 y 396. Además, el análisis estadístico arrojó resultados del 100% para la especificidad y sensibilidad; el coeficiente Kappa fue de 1. **Conclusión:** Se logró

Application of a law based on dynamic systems for the evaluation of cardiac dynamics in 16 hours

ABSTRACT

Background: The formulation of an exponential mathematical law of chaotic dynamic cardiac systems has allowed quantifying the differences between normal cardiac dynamics, dynamics with disease, and in evolutionary stages towards exacerbation. **Objective:** To implement the exponential mathematical law as a diagnostic tool of the cardiac dynamics by reducing time to 16 hours, confirming its clinical utility. **Material and methods:** A study was performed with 100 electrocardiographic records: 20 belonged to normal subjects and 80 were diagnosed with different types of cardiac pathologies. A theoretical simulation of heart rates was performed in 16 and 21 hours, with the minimum and maximum values of recorded rates, as well as the total beats per hour, to construct the attractor of the cardiac dynamics. Next, the fractal dimension of the attractors generated for the different dynamics was calculated, and their occupation was quantified in the generalized box-counting space. Finally, the physical-mathematical diagnosis was established and compared with the gold standard for both evaluations. **Results:** When applying the mathematical law, it was found that the cases that presented some type of pathology had values between 51 and 167 in the Kp grid; for normal cases these values were between 251 and 396. In addition, the statistical analysis showed results

* Director del Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country.

** Investigador del Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country.

*** Bacteriólogo. Investigador del Grupo Insight. Coordinador de Estudios Clínicos de la Fundación Cardíofamiliar. Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, DC, Colombia.

**** Investigadora. Facultad de Medicina. Universidad CES.

***** MD. MSc Epidemiología. Investigador. Facultad de Medicina. Universidad CES.

Recibido para publicación: 07/03/17. Aceptado: 30/07/17.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Javier Oswaldo Rodríguez Velásquez

Cra. 79B Núm. 51-16 Sur,
Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy,
Bogotá, DC, Colombia.
Tel. 452 7541

E-mail: grupoinsight2025@yahoo.es

Abreviaturas:

ECV = Enfermedades cardiovasculares.

OMS = Organización Mundial de la Salud.

comprobar la utilidad clínica de la ley matemática exponencial para distinguir dinámicas cardíacas enfermas de normales, aun cuando el tiempo de evaluación se hubiese reducido de 21 a 16 horas.

Palabras clave: Caos, fractal, ley, dinámica cardíaca, diagnóstico.

Nivel de evidencia: II

of 100 % for specificity and sensitivity; the Kappa coefficient was 1. **Conclusion:** It was possible to verify the diagnostic utility of the exponential mathematical law to distinguish diseased cardiac dynamics from normal ones, even when the evaluation time was reduced from 21 to 16 hours.

Key words: Chaos, fractal, law, cardiac dynamics, diagnosis.

Level of evidence: II

INTRODUCCIÓN

El objetivo primordial de la teoría de los sistemas dinámicos¹ es evaluar el estado inicial y evolutivo de los sistemas; la evolución es representada mediante figuras denominadas «atractores». La forma irregular de los atractores de tipo caótico es analizada más apropiadamente con la geometría fractal.² La dimensión fractal, medida con distintos métodos de acuerdo al tipo de fractal evaluado, explica el grado de irregularidad de los objetos; en el caso de los fractales salvajes, se utiliza el método de *box-counting*.³

Las muertes por enfermedades cardiovasculares (ECV) se constituyen como un problema a nivel de salud pública y representan un 30% de todos los decesos registrados en el mundo; en 2012 fallecieron por esta causa 17.5 millones de individuos, lo que corresponde al 31% de todas las muertes reportadas a nivel mundial, que obedecieron principalmente a la cardiopatía coronaria y los accidentes cerebrovasculares que ocurren en países de ingresos bajos y medios. En el caso de personas que cursan con una ECV o alto riesgo cardiovascular, lo fundamental es la detección precoz y el tratamiento oportuno.⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las ECV son responsables de 1.9 millones de muertes al año en las Américas.⁵

Teniendo en cuenta las ECV y en aras de prevenir tempranamente los desenlaces asociados a estos padecimientos, la comunidad médica se ha apoyado en el registro electrocardiográfico. El «Holter», o registro electrocardiográfico ambulatorio, permite evaluar la dinámica cardíaca durante 24 a 48 horas, identificando cambios transitorios y súbitos en el ritmo cardíaco, variaciones del segmento ST, el intervalo QT, los intervalos RR, entre otros;⁶ este aspecto es preponderante si se considera que las arritmias se encuentran dentro de las ECV con mayor incidencia,⁷ asociándose al 50% de muertes por enfermedades cardiovasculares. Según la literatura médica,

se clasifican en tres clases: pasivas, ectópicas y por reentrada.⁸

Ha sido incorporado otro tipo de análisis de los sistemas cardíacos y sus parámetros, con base en nociones como las medidas fractales y los sistemas no lineales.⁹ Con estos acontecimientos se evidencia que la dinámica cardíaca presenta un comportamiento caótico o irregular,¹⁰ lo que desencadena el desarrollo de una nueva concepción de salud-enfermedad, de acuerdo con la cual trazados prácticamente planos y en extremo aleatorios o altamente irregulares son asociados a enfermedad, mientras que en medio se halla la normalidad. Se conocen diferentes metodologías para el estudio de la dinámica cardíaca,¹¹ aunque la aplicabilidad clínica aún no está completamente establecida.¹²

Fue desarrollada una nueva metodología basada en una ley exponencial caótica de la dinámica cardíaca durante 21 horas, que deduce todos los posibles atractores cardíacos caóticos y diferencia dinámicas normales, patológicas agudas y en evolución hacia el deterioro.¹³ Esta metodología fue aplicada exitosamente al estudio de 115 Holters¹⁴ y en pacientes diagnosticados clínicamente con arritmias;¹⁵ en ambos estudios se hallaron los mayores valores de concordancia diagnóstica con el estándar de oro.

La presente investigación es una aplicación de la ley exponencial previamente desarrollada,¹³ que busca analizar dinámicas cardíacas normales y patológicas con el fin de convalidar la utilidad clínica y diagnóstica del método en un lapso reducido de 16 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Definiciones

Mapa de retardo: es un tipo de atractor específico que surge de la representación de una variable dinámica graficada por pares ordenados de la misma, cuyos valores son consecutivos en el tiempo.

Dimensión fractal de *box-counting*: método por el cual se establece la irregularidad de un objeto, dado por:

Ecuación 1

$$D = \frac{\log N(2^{-(K+1)}) - \log N(2^{-K})}{\log 2^{K+1} - \log 2^K} = \log_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})}$$

Donde N es el número de cuadros ocupados por el objeto para la rejilla de partición.

Ecuación de *box-counting* simplificada: desarrollada en el contexto de la evaluación de la dinámica cardíaca mediante dos rejillas denominadas Kp (pequeña) y Kg (grande); se obtiene al simplificar la ecuación 1:

Ecuación 2

$$D = \log_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})} = \log_2 \frac{K_p}{K_g}$$

Ley matemática exponencial: al realizar un despeje algebraico de la ecuación 2, se tiene como resultado:

Ecuación 3

$$K_p = K_g \cdot 2^D$$

POBLACIÓN

Se partió de 100 registros electrocardiográficos continuos y Holters en lapsos de 21 horas tomados a pacientes mayores de 21 años de edad. Entre estos registros se encontraban 20 en estado de normalidad y 80 en enfermedad, diagnosticados por un cardiólogo experto acogiéndose a los parámetros clínicos convencionales. Los registros son provenientes de bases de datos del Grupo Insight.

PROCEDIMIENTO

Inicialmente, se enmascararon los diagnósticos clínicos. Luego, se tomaron los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca y el número total de latidos por hora, en 16 y 21 horas. Estos valores fueron de utilidad para realizar la generación de una secuencia pseudoaleatoria de valores de frecuencia cardíaca mediante el uso de un *software* previamente desarrollado y aplicado,¹⁶ evidenciando una simulación del comportamiento cardíaco.

Con estas dinámicas así representadas, se aplicó la ecuación 1 para el cálculo de la dimensión fractal mediante la superposición de dos rejillas que tenían una proporción $\frac{1}{2}$ en sus dimensiones, para con ellas cuantificar los espacios ocupados de cada atractor y establecer la evaluación fisicomatemática de cada registro, de acuerdo con la metodología previamente desarrollada partiendo de la ecuación 3.¹⁶

Para efectos del establecimiento del diagnóstico fisicomatemático, se tomaron los parámetros inicialmente empleados en 21 horas, según los cuales la ocupación del atractor que representa la dinámica cardíaca aguda en la rejilla Kp presenta valores inferiores a 73. En este mismo sentido, las dinámicas normales presentan valores de ocupación espacial en la rejilla Kp mayores a 200, mientras que los valores entre 73 y 200 se asocian a dinámicas en estado de evolución hacia la enfermedad aguda. Conocido el estándar de oro, se puede comparar para hallar concordancias respecto a los diagnósticos matemáticos obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se desenmascararon los diagnósticos establecidos por el experto clínico para el análisis estadístico, comparando el diagnóstico fisicomatemático en 16 y 21 horas con el establecido por el cardiólogo, tomando para ello los casos diagnosticados con enfermedad aguda y normalidad según los parámetros clínicos convencionales.

Con ese fin, se realizó una clasificación binaria, distinguiendo los verdaderos positivos, los falsos positivos, los falsos negativos y los verdaderos negativos. Con estos datos se llevó a cabo el cálculo de sensibilidad y especificidad.

Se evaluó la concordancia entre el diagnóstico fisicomatemático y el convencional mediante el coeficiente Kappa, calculado así:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca}$$

Donde Co: número de concordancias observadas, corresponden al número de sujetos con el mismo diagnóstico desde la metodología matemática y el estándar de oro; To: totalidad de casos; Ca: número de concordancias atribuibles al azar, establecidas por la fórmula:

$$Ca = [(f_1 \cdot x C_1) / To] + [(f_2 \cdot x C_2) / To]$$

Donde f_1 : número de casos con valores matemáticos de normalidad; C_1 : número de casos diagnosticados como normales por el cardiólogo; f_2 : número de casos evaluados matemáticamente como enfermos;

C_2 : número de casos diagnosticados desde los parámetros clínicos convencionales con alguna patología;
 T_o : totalidad de casos.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se enmarcó como investigación de riesgo mínimo, de acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, pues sólo se realizaron cálculos matemáticos a reportes de exámenes no invasivos previamente prescritos según los protocolos establecidos desde el punto de vista médico, protegiendo la integridad y anonimato de los participantes. Igualmente, cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Los diagnósticos clínicos de algunos de los registros electrocardiográficos pertenecientes al estudio se

muestran en el *cuadro I*. En 21 horas se presentaron valores de dimensión fractal para las dinámicas normales entre 0.828 y 1.608; y para las dinámicas patológicas entre 1.266 y 1.906.

En el caso de las dinámicas evaluadas en 16 horas, se encontraron valores de dimensión fractal para las dinámicas normales entre 0.832 y 1.655, y para las patológicas entre 1.216 y 1.906, con lo cual se comprobó que la dimensión fractal no diferencia normalidad de enfermedad. Se evidenció concordancia entre el diagnóstico matemático en 21 y 16 horas en todos los casos.

En 21 horas, los espacios de ocupación para la rejilla Kp estuvieron entre 250 y 398, mientras que para Kg se hallaron entre 82 y 184 para las dinámicas normales. En el caso de las dinámicas patológicas, se obtuvieron valores en la rejilla Kp entre 47 y 168, y para Kg entre 16 y 68.

En 16 horas, los espacios de ocupación para la rejilla Kp estuvieron entre 251 y 396, mientras que para

Cuadro I. Valores de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos caóticos evaluados en 16 y 21 horas.

Núm.	Indicaciones	21 horas			18 horas		
		Kp	Kg	DF	Kp	Kg	DF
1	Normal	398	156	1.351	396	158	1.326
2	Normal	350	184	0.928	350	182	0.943
3	Normal	326	175	0.898	323	173	0.901
4	Síncope, mareo	151	48	1.65344224	156	46	1.76184026
5	Arritmia en estudio	168	53	1.66439697	163	53	1.6208077
6	Arritmia en estudio	158	57	1.47089073	158	55	1.52242103
7	Normal	280	125	1.163	275	127	1.115
8	Choque cardiogénico, IAM	47	16	1.55458885	51	14	1.86507042
9	Normal	318	168	0.921	323	169	0.935
10	Taquicardia supraventricular	120	32	1.9068906	120	32	1.9068906
11	Normal	250	82	1.608	252	80	1.655
12	Normal	354	177	1.000	350	175	1.000
13	Control de arritmia	81	26	1.63941028	76	24	1.66296501
14	Normal	316	178	0.828	317	178	0.833
15	Normal	250	124	1.012	251	126	0.994
16	Soplo cardíaco	153	57	1.42449783	157	56	1.48726583
17	Bradicardia	154	64	1.26678654	151	65	1.21603693
18	Normal	301	149	1.014	298	150	0.990
19	Palpitaciones, molestia torácica	137	41	1.74048008	141	39	1.85414913
20	Taquiarritmia	165	68	1.27885937	167	69	1.27517984
21	Normal				358	97	1.883903
22	Disminución severa de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.				33	9	1.874469
	Extrasístolia ventricular frecuente con bigeminismo y trigeminismo						
23	Extrasístolia auricular conducida frecuente con varios episodios de taquicardia auricular no sostenida hasta de 12 latidos				170	48	1.824428

Kp son los valores de la rejilla de cuadros pequeños; Kg, los valores de la rejilla de cuadros grandes, y DF la dimensión fractal.

Kg se encontraron entre 80 y 182 para las dinámicas normales; para las dinámicas patológicas se obtuvieron valores en la rejilla Kp entre 51 y 167, y en Kg entre 14 y 69.

Los diagnósticos matemáticos obtenidos de la evaluación de la frecuencia cardíaca durante 16 y 21 horas coincidieron para todos los casos.

Con los valores hallados, se observa que los límites establecidos previamente¹⁷ para 21 horas son aplicables también a 16 horas, logrando establecer diferencias entre estados de normalidad y anormalidad. La validación estadística de los resultados obtenidos se ratifica, ya que los parámetros de sensibilidad y especificidad son del orden del 100%, y un coeficiente Kappa igual a 1.

En las *figuras 1 a 3* se muestran los atractores de una dinámica normal, en evolución hacia la agudización y aguda, evidenciando que el tamaño del atractor de la dinámica aguda es mucho menor que el de la dinámica normal, mientras que el correspondiente a la dinámica cardíaca en evolución hacia enfermedad aguda se encuentra en medio de estos dos.

DISCUSIÓN

Éste es el primer trabajo fundamentado en una ley caótica exponencial de la dinámica cardíaca,¹³ donde estableciendo la ocupación espacial de los atractores cardíacos caóticos, fueron analizados registros electrocardiográficos en 16 horas, diferenciando y diagnosticando matemáticamente normalidad y enfermedad, alcanzando los mayores niveles de concordancia diagnóstica posibles. La metodología

aplicada se constituye como un método para prevenir oportunamente desenlaces fatales ligados a enfermedades cardiovasculares, que muestra cómo a medida que la ocupación de un atractor cardíaco en el espacio fractal de *box-counting* disminuye en el tiempo, su dinámica tiende a un comportamiento agudo, estableciendo parámetros cuantitativos verdaderamente diferenciadores, lo que permite la toma de decisiones clínicas que apunten al bienestar y salud de los pacientes.

La perspectiva que subyace al desarrollo de la metodología aplicada en este estudio permite entrever la auto-organización del sistema caótico cardíaco; la preponderancia de esta forma de pensamiento no sólo se evidencia en este caso de diag-

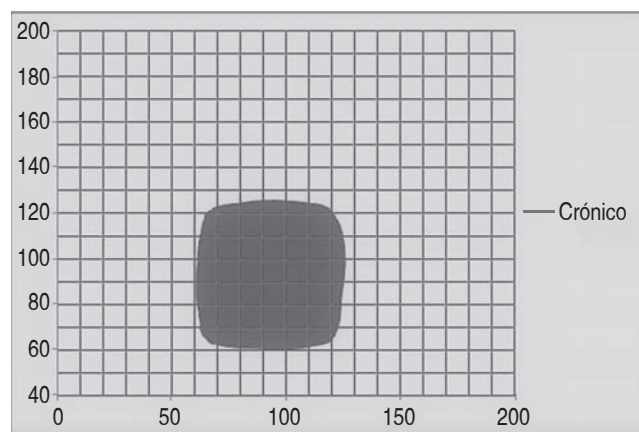


Figura 2. Atractor para una dinámica en evolución hacia enfermedad aguda en 16 horas con la rejilla Kg sobrepuesta, con espacios de ocupación de Kp = 170 y Kg = 48 (Núm. 23 del cuadro I).

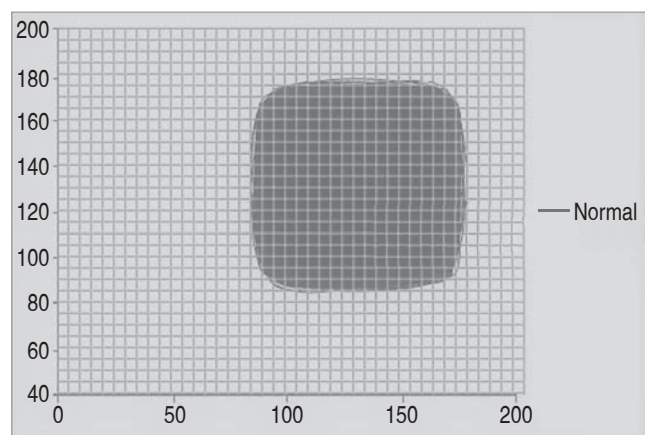


Figura 1. Atractor de una dinámica normal en 16 horas con la rejilla Kp sobrepuesta, con espacio de ocupación de Kp = 358 y Kg = 97 (Núm. 21 del cuadro I).

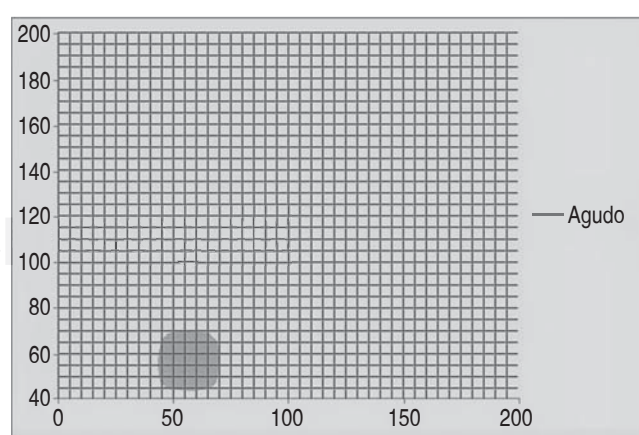


Figura 3. Atractor para una dinámica aguda en 16 horas con la rejilla Kp sobrepuesta, con espacios de ocupación de Kp = 33 y Kg = 9 (Núm. 22 del cuadro I).

nósticos a nivel médico: también ha sido empleada en la mecánica cuántica¹⁶ y la mecánica estadística,¹⁸ permitiendo comprender los fenómenos de manera adecuada, rezagando correlaciones causales o de tipo estadístico.

El estudio y evaluación del comportamiento cardíaco mediante dinámicas no lineales⁹ permitió entrever que la concepción de normalidad y enfermedad debía ser reevaluada; no obstante, se continúan los esfuerzos para demostrar su aplicabilidad clínica con más trabajos¹² que permitan identificar qué métodos deben ser estandarizados para su aplicación.

La presente investigación se consolida como una confirmación de la aplicabilidad clínica de la metodología fundamentada en los sistemas dinámicos y la geometría fractal.¹³⁻¹⁵ Los resultados mostraron que los casos que presentaban algún tipo de patología cardíaca presentaron valores entre 51 y 167 en la rejilla pequeña, mientras que los casos categorizados como normales exhibieron valores entre 251 y 396 en dicha rejilla, corroborando lo expresado de manera cualitativa y ratificando el carácter objetivo de la metodología fisicomatemática.

La geometría fractal ha sido implementada en diferentes ámbitos de la medicina;¹⁹ sin embargo, las dimensiones fractales aisladas han revelado no ser determinantes para lograr estas diferenciaciones;²⁰ por ende, se han desarrollado nuevas formas de realizar las distinciones pertinentes.^{21,22} Incluso, en el contexto de la ley exponencial, las dimensiones fractales son insuficientes para diferenciar estados normales de patológicos en la dinámica cardíaca,¹³⁻¹⁵ siendo los espacios de ocupación del atractor los que permiten establecer un diagnóstico diferencial para cada caso particular de manera acertada.

Este tipo de perspectiva de investigación se aplica en el campo de la medicina para la dinámica cardíaca,²³⁻²⁶ así como en los campos de morfometría celular y de tejidos, inmunología,¹⁷ infectología,²⁷ hematología,²⁸ predicción de epidemias^{29,30} y predicciones de mortalidad en la unidad de cuidado intensivo.³¹

CONCLUSIONES

Se consiguió comprobar la utilidad diagnóstica de la ley matemática exponencial para distinguir dinámicas cardíacas enfermas de normales, aplicando la ley caótica exponencial de la dinámica cardíaca, que establece la ocupación espacial de los atractores cardíacos caóticos; se logró reducir el tiempo de evaluación de 21 a 16 horas.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad CES, en especial a la Facultad de Ciencias y Biotecnología, y a la Dra. Carolina Londoño, Coordinadora del Programa de Ingeniería Biomédica.

Agradecemos 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison-Wesley; 1992.
2. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets Editores, SA; 2000.
3. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Limits and self similarity. In: Chaos and fractals: new frontiers of science. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 135-182.
4. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Datos y cifras. Centro de Prensa. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html> [Fecha de consulta 15/04/2016]
5. OMS-Centro de prensa. Día mundial del corazón: enfermedades cardiovasculares causan 1,9 millones de muertes al año en las Américas. Nota informativa, octubre de 2012. Disponible en: http://www.paho.org/bol/index.php?option=com_content&view=article&id=1514&catid=667:notas-de-prensa [Fecha de consulta 15/04/2016]
6. Pineda M, Matiz H, Rozo R. Enfermedad coronaria. Bogotá: Editorial Kimpres Limitada; 2002.
7. Gaziano T, Gaziano M. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald's heart disease —a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Saunders; 2011.
8. Charria D, Sánchez C. Arritmias y trastornos de conducción. Oficina de Recursos Educativos-FEPAFEM. [Citado 10 ene 2013] Disponible en: <http://www.aibarra.org/Guias/3-2.htm> [Fecha de consulta 15/04/2016]
9. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. Circulation. 2000; 101 (1): 8-10.
10. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PCh, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99 Suppl 1: 2466-2472.
11. Baumert M, Baier V, Voss A. Estimating the complexity of heart rate fluctuations—an approach based on compression entropy. Noise Lett. 2005; 4: L557-L563.
12. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 2009; 367 (1887): 277-296.
13. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. J Med Med Sci. 2011; 2 (8): 1050-1059.
14. 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.

15. 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.
16. Feynman R. Comportamiento cuántico. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, SA; 1964. p. 37-16.
17. Rodríguez J, Bernal P, Álvarez L, Pabón S, Ibáñez S, Chapuel N et al. Predicción de unión de péptidos de MSP-1 y EBA-140 de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II por probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología.* 2010; 29 (3): 91-99.
18. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications; 1979.
19. Garte S. Fractal properties of the human genome. *J Theor Biol.* 2004; 230 (2): 251-260.
20. Lefebvre F, Benali H, Gilles R, Kahn E, Di Paola R. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med Phys.* 1995; 22 (4): 381-390.
21. Rodríguez JO, Prieto SE, Correa C, Bernal PA, Puerta GE, Vitery S et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Med Phys.* 2010; 10: 1.
22. Velásquez JO, Bohórquez SE, Herrera SC, Cajeli DD, Velásquez DM, de Alonso MM. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervical cell evolution from normality to cancer. *J Cancer Res Ther.* 2015; 11 (1): 98-104.
23. 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.
24. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C et al. 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. Buenos Aires: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015. p. 315-344.
25. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weiz G, Soracipa Y et al. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf-Mandelbrot law. *Int J Mod Phys.* 2015; 6: 1881-1888.
26. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J Med Med Sci.* 2014; 5 (5): 102-108.
27. Rodríguez JO, Prieto SE, Correa C, Pérez CE, Mora JT, Bravo J et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Med Phys.* 2013; 13 (1): 3.
28. 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.
29. 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): 211-218.
30. 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.
31. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical mortality predictions in ICU. *J Med Med Sci.* 2015; 6 (8): 102-108.