

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO ORIGINAL**Aplicabilidad clínica de software diagnóstico de la dinámica cardíaca basado en la Ley de Zipf-Mandelbrot****Clinical applicability of the diagnostic software of cardiac dynamics based on the Zipf-Mandelbrot law**Javier Rodríguez^{1*}, Diego Oliveros², Catalina Correa¹, Signed Prieto¹¹Centro de Investigaciones Clínica del Country. Grupo Insight. Bogotá, Colombia.²Institución Universitaria Politécnico Grancolombiano. Facultad de Ingeniería y Ciencias Básicas. Bogotá, Colombia.***Autor para la correspondencia:** grupoinight@yahoo.es**Cómo citar este artículo**Rodríguez J, Oliveros D, Correa C, Prieto S. Aplicabilidad clínica de software diagnóstico de la dinámica cardíaca basado en la Ley de Zipf-Mandelbrot. Rev haban cienc méd [Internet]. 2019 [citado]; 18(4):624-633. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2405>**Recibido: 17 de julio del 2018.**
Aprobado: 28 de mayo del 2019.**RESUMEN****Introducción:** La Ley de Zipf-Mandelbrot permitió el desarrollo de una metodología que realiza distinciones cuantitativas entre dinámicas cardíacas agudas y normales, de forma objetiva y reproducible.**Objetivo:** Confirmar la capacidad diagnóstica y utilidad clínica de un software que automatiza

una metodología basada en la Ley de Zipf-Mandelbrot, que realiza diagnósticos objetivos de la dinámica cardíaca.

Material y Métodos: Se realizó un estudio ciego con 80 registros Holter, 20 normales y 60 con hallazgos patológicos. El software organizó de manera jerárquica las frecuencias cardíacas

mediante las frecuencias de aparición en rangos de 15 lat/min, linealizó los datos y obtuvo la dimensión fractal estadística, lo cual permitió la realización del análisis de complejidad.

Resultados: La dimensión fractal estadística de los registros Holter normales se halló entre 0,720 y 0,913, y exhibió valores entre 0,454 y 0,665 en los registros Holter anormales. Se encontró un coeficiente Kappa de 1, y valores de especificidad y sensibilidad de 100%.

ABSTRACT

Introduction: The Zipf-Mandelbrot law allowed the development of a methodology that makes quantitative distinctions between acute and normal cardiac dynamics in an objective and reproducible way.

Objective: To confirm the diagnostic capacity and clinical utility of the software that automates a methodology based on the Zipf-Mandelbrot law that performs objective diagnoses of the cardiac dynamics.

Material and Methods: A blind study was performed with 80 Holter records, 20 normal and 60 with pathological findings. The software organized heart rates in a hierarchical way through their frequencies of occurrence in ranges of 15 beats per min, linearized data, and obtained statistical fractal dimension which allowed the

Conclusiones: Se confirmó la utilidad clínica del software que automatiza la metodología fundamentada en La ley de Zipf-Mandelbrot, el cual permitió evaluar el comportamiento de los sistemas cardíacos normales y agudos.

Palabras claves: Frecuencia cardíaca, fractales, dinámicas no lineales, Electrocardiografía Ambulatoria, diagnóstico.

realization of the complexity analysis.

Results: The statistical fractal dimension of the normal Holter records was found between 0,720 and 0,913, and exhibited values between 0,454 and 0,665 in the abnormal Holter records. A Kappa coefficient of 1, and specificity and sensitivity values of 100% were found.

Conclusions: The clinical utility of the Software that automates the methodology based on the Zipf-Mandelbrot law was confirmed, which allowed to evaluate the behavior of normal and acute cardiac systems.

Keywords: Heart rate, fractals, nonlinear dynamics, Electrocardiography Ambulatory, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un problema de salud de primer orden a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que es mayor el número de personas que muere anualmente por ECV que por

cualquier otra causa y en 2015 se le atribuyó 31% de las muertes globales.⁽¹⁾ La carga de la enfermedad y el costo relacionado con las ECV es mayor en países de ingresos bajos y medios⁽²⁾ y se asocia a un sinnúmero de desenlaces clínicos



desfavorables para los pacientes.⁽³⁾

La irregularidad es una característica común a diversos objetos de la naturaleza y a algunas estructuras del cuerpo humano. Tal característica no permite su cuantificación a partir de las medidas euclidianas, lo cual permitió el surgimiento de la geometría fractal.⁽⁴⁾ Esta geometría ha permitido la comprensión de algunas dinámicas fisiológicas.⁽⁵⁾

Los fractales son objetos irregulares que pueden ser abstractos, salvajes o estadísticos⁽⁶⁾ y cuya cuantificación puede ser realizada con la dimensión fractal. Esta es una medida numérica adimensional que permite evaluar la irregularidad de un objeto.⁽⁷⁾

Los fractales estadísticos son caracterizados mediante la distinción de las frecuencias de aparición de determinadas variables; la dimensión fractal estadística establece el grado de complejidad de los fenómenos y se calcula con la Ley de Zipf-Mandelbrot, que se basa en una proporción matemática capaz de caracterizar eventos repetitivos, como la aparición de palabras en un escrito.^(8,9,10,11)

En 1932, George Kingsley Zipf, evidenció ciertas regularidades estadísticas de los escritos y encontró que en el corpus de determinado texto existe una estructura hiperbólica al graficar la frecuencia de ocurrencia de cada palabra y un rango desde 1 hasta N, asignado a la lista de las palabras utilizadas en el texto organizadas por frecuencias decrecientes.⁽⁹⁾ El comportamiento hiperbólico encontrado, se transformó

posteriormente a partir de logaritmos, y dio lugar a una linealización^(10,11) que permite la obtención de la dimensión fractal estadística.

En cardiología, se ha evaluado la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en patologías como el síndrome coronario agudo o la falla cardíaca, y su relación con desenlaces como la rehospitalización y la mortalidad.^(12,13,14) Sin embargo, algunas investigaciones han evidenciado que la dinámica cardíaca presenta un comportamiento caótico,^(15,16,17) que puede analizarse desde perspectivas no lineales.^(18,19,20)

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha analizado en adultos e infantes desde diversos métodos dentro de los que figura el análisis espectral,^(21,22,23) siendo requeridos análisis más certeros de los sistemas cardíacos, desarrollados desde la no linealidad.

Por otro lado, fue desarrollada una metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca a partir de la Ley de Zipf-Mandelbrot, que permite establecer la complejidad de cada dinámica y cuantificar la dimensión fractal estadística. La aplicabilidad clínica del método fue corroborada,⁽²⁴⁾ diferenciando adecuadamente dinámicas cardíacas agudas de normales a partir del grado de complejidad de los sistemas cardíacos.

El objetivo de la presente investigación es corroborar la capacidad diagnóstica y utilidad clínica de un software que automatiza la metodología fundamentada en la Ley de Zipf-Mandelbrot en el marco de un estudio ciego con 80 registros Holter.⁽²⁴⁾



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo realizado en la Clínica del Country y el Grupo Insight en Bogotá, Colombia, en 2017.

Definiciones

Dimensión fractal estadística: Se realizó la linealización logarítmica para establecer la dimensión fractal estadística de Zipf-Mandelbrot, empleando el método de mínimos cuadrados y hallando el inverso multiplicativo negativo de la pendiente, correspondiente a la dimensión fractal estadística (Ecuación 1).

$$D = \frac{\log(\sigma + V)}{\log(F/P)} \quad \text{Ecuación 1}$$

D, es la dimensión fractal; σ , corresponde al rango para cada frecuencia; P, es la frecuencia de aparición de la frecuencia cardíaca; V, se define por $V=1/N-1$ siendo N el número de frecuencias medidas y F un cofactor secundario en la linealización.

Población

Fueron tomados 80 registros Holter de mínimo 21 horas de sujetos con edad superior a los 21 años, pertenecientes a la base de datos del grupo Insight. Se dividieron en dos grupos: uno, de pacientes normales (20 registros Holter) y otro, de sujetos cursando con patologías cardíacas (60 registros Holter) a quienes se indicó una prueba de electrocardiografía ambulatoria con base en los protocolos médicos clínicos convencionales para el estudio de enfermedades cardiovasculares agudas incluyendo arritmias y cardiopatías isquémicas y estructurales.

Procedimiento

Los diagnósticos clínicos fueron enmascarados.

Posteriormente, los valores de la frecuencia cardíaca mínima y máxima de los Holvers durante cada hora fueron introducidos al software desarrollado, que automatiza la metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca fundamentada en la Ley de Zipf-Mandelbrot.⁽²⁴⁾

El Software determinó el número de frecuencias cardíacas que se encontraban en cada rango de 15 lat/min, efectuó el cálculo de la frecuencia de aparición de los rangos de 15 lat/min y aplicó la Ley de Zipf-Mandelbrot a estos valores.

Asimismo, se ordenó las frecuencias de aparición de los rangos de mayor a menor, relacionando cada frecuencia con un número; empezó por el uno en el caso de la mayor frecuencia y aumentó una unidad en las siguientes frecuencias de aparición organizadas de forma jerárquica. De este modo, el mayor número se asignó a la menor frecuencia.

Posteriormente, se graficaron los datos para confirmar el comportamiento hiperbólico necesario para la aplicación de la ley de Zipf-Mandelbrot, a continuación, se aplicó el método de mínimos cuadrados en estos datos; se halló la dimensión fractal estadística de las dinámicas cardíacas del estudio (Ecuación 1).

Con los hallazgos obtenidos, se realizó el análisis estadístico, para lo cual fueron desenmascarados los diagnósticos clínicos. Para efectuar la comparación entre el diagnóstico matemático obtenido por medio del software y el diagnóstico clínico convencional, se tomó este último como Gold Standard. Fue realizada una clasificación binaria, en la cual los verdaderos positivos representaban los casos categorizados



matemáticamente como anormales y con diagnóstico clínico convencional de anormalidad, los falsos positivos correspondían a pacientes diagnosticados como normales por el experto clínico y con diagnóstico matemático de anormalidad, los falsos negativos eran los casos con diagnóstico matemático de normalidad y convencional de enfermedad, los verdaderos negativos eran el número de pacientes categorizados como normales mediante el diagnóstico clínico convencional y la metodología matemática incorporada en el software. El coeficiente Kappa fue calculado con la siguiente fórmula: (Ecuación 2).

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca} \quad \text{Ecuación 2}$$

RESULTADOS

Los valores de la dimensión fractal estadística variaron entre 0,720 y 0,913 en el caso de registros Holter normales (Tabla 1), y entre 0,454 y 0,665 en el caso de registros Holter de pacientes con enfermedad aguda (Tabla 2). A partir de los resultados de la dimensión fractal estadística, se puede observar que a medida que la dinámica cardíaca de un sujeto se va acercando a un estado de agudización, esta va perdiendo el grado de complejidad, en cambio se observa un aumento en los grados de complejidad para los sujetos con dinámica cardíaca normal.

Los valores del coeficiente de correlación R² hallados entre la dispersión de puntos generados

Co, corresponde a las concordancias observadas, es decir, al número de casos diagnosticados igualmente por el método matemático incorporado en el software y el Gold Standard. To, representa el número total de casos y Ca, las concordancias atribuibles al azar.

Esta investigación se categoriza como de riesgo mínimo, pues se realizaron cálculos matemáticos a partir de exámenes mínimamente invasivos prescritos previamente, con base en protocolos médicos convencionales. La investigación se acoge a los lineamientos contemplados en la Resolución 8430 del Ministerio de Salud Colombiano y a los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

al graficar de manera jerárquica la frecuencia de aparición de los rangos de 15 lat/min y la línea de mayor ajuste de estos puntos oscilo entre 0,616 y 0,935 para los registros Holter normales (Tabla 1), y entre 0,667 y 0,949 en los casos de registros Holter con enfermedad aguda (Tabla 2). Los anteriores resultados muestran la posibilidad de hacer linealizaciones en comportamientos complejos, como es el caso del comportamiento de la dinámica cardíaca, en el contexto de la geometría fractal estadística. La sensibilidad y especificidad fue de 100%, mientras que el coeficiente Kappa presentó un valor de 1.



Tabla 1. Diagnóstico clínico de 15 de los 20 registros Holter encontrados entre los límites de normalidad

| No. | Diagnóstico clínico | Diagnóstico matemático | |
|-----|---------------------------------|------------------------|----------------|
| | | Df | R ² |
| 1 | Entre los límites de normalidad | 0,906 | 0,701 |
| 2 | Entre los límites de normalidad | 0,876 | 0,760 |
| 3 | Entre los límites de normalidad | 0,795 | 0,616 |
| 4 | Entre los límites de normalidad | 0,910 | 0,724 |
| 5 | Entre los límites de normalidad | 0,897 | 0,657 |
| 6 | Entre los límites de normalidad | 0,778 | 0,805 |
| 7 | Entre los límites de normalidad | 0,836 | 0,935 |
| 8 | Entre los límites de normalidad | 0,760 | 0,728 |
| 9 | Entre los límites de normalidad | 0,913 | 0,752 |
| 10 | Entre los límites de normalidad | 0,838 | 0,821 |
| 11 | Entre los límites de normalidad | 0,720 | 0,856 |
| 12 | Entre los límites de normalidad | 0,775 | 0,849 |
| 13 | Entre los límites de normalidad | 0,907 | 0,727 |
| 14 | Entre los límites de normalidad | 0,732 | 0,935 |
| 15 | Entre los límites de normalidad | 0,785 | 0,676 |

Legenda: Evaluación matemática. Df: dimensión fractal y R2: coeficiente de relación.

Tabla 2 - Diagnóstico clínico de 16 de los 60 registros Holter encontrados con diferentes patologías

| No. | Diagnóstico clínico | Diagnóstico Estadístico-matemático | |
|-----|----------------------------------|------------------------------------|----------------|
| | | Df | R ² |
| 1 | Ataque cerebrovascular isquémico | 0,470 | 0,811 |
| 3 | Ataque cerebrovascular | 0,465 | 0,711 |
| 4 | Ataque cerebrovascular embólico | 0,665 | 0,812 |
| 5 | Shock cardiogénico | 0,508 | 0,893 |
| 6 | Cardiopatía dilatada | 0,506 | 0,749 |
| 7 | Miocardopatía idiopática | 0,642 | 0,714 |
| 8 | Infarto agudo de Miocardio | 0,479 | 0,668 |
| 9 | Insuficiencia cardíaca | 0,467 | 0,667 |



| | | | |
|----|--|-------|-------|
| 10 | Síndrome coronario agudo | 0,485 | 0,677 |
| 11 | Bloqueo cardíaco tercer grado | 0,644 | 0,798 |
| 12 | Ataque cerebrovascular | 0,598 | 0,675 |
| 13 | Infarto agudo de Miocardio | 0,454 | 0,949 |
| 14 | Infarto agudo de Miocardio | 0,533 | 0,753 |
| 15 | Taquicardia supraventricular, infarto agudo de miocardio | 0,625 | 0,748 |
| 16 | Shock cardiogénico | 0,570 | 0,757 |

Evaluación matemática. Df, es la dimensión fractal y R2, es el coeficiente de relación.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el cual es confirmada la utilidad clínica y diagnóstica de un software que automatiza una metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca basada en la Ley de Zipf-Mandelbrot⁽²⁵⁾ en el contexto de un estudio ciego con 80 registros Holter, en el cual fueron diferenciados adecuadamente los sistemas cardíacos normales de los patológicos en estado agudo mediante la organización jerárquica de las frecuencias cardíacas en los rangos y el comportamiento hiperbólico evidenciado; se obtuvo un diagnóstico matemático unívoco con base en la autoorganización matemática del fenómeno y el grado de complejidad del sistema, evidenciado a partir de la dimensión fractal estadística, al margen de consideraciones causales de cualquier orden.

El software como una herramienta de ayuda diagnóstica puede ser incorporado al ámbito clínico. Estudios han mostrado que los pacientes con alto riesgo de muerte cardíaca súbita presentan bifurcaciones o cambios espectrales abruptos y oscilaciones de frecuencia cardíaca entre los 0,1 y los 0,4 Hz en el contexto de patrones no lineales.⁽¹⁹⁾ La entropía

aproximada⁽²⁶⁾ y el análisis multifractal⁽²⁷⁾ han sido empleados en la evaluación de los sistemas cardíacos. También se ha relacionado la complejidad de estos sistemas con la VFC y con dinámicas no lineales.⁽²⁰⁾ Por su parte, la metodología que fue automatizada con el software presenta una gran simplicidad, pues la complejidad del sistema es lo único requerido en la distinción de dinámicas cardíacas normales de aquellas con patologías agudas.

Goldberger y Cols., establecieron que la anormalidad de un sistema se relaciona con una elevada periodicidad o aleatoriedad y que la normalidad es un estado intermedio entre los dos extremos mencionados, ofrecieron una perspectiva distinta a la planteada por la fisiología clásica;⁽⁵⁾ no obstante, no fueron propuestos parámetros matemáticos capaces de diferenciar normalidad de enfermedad, aspecto logrado en el presente estudio a partir de la dimensión fractal estadística.

La metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca basada en la Ley de Zipf-Mandelbrot⁽²⁴⁾ sigue una línea de pensamiento acausal, que ha permitido realizar diagnósticos y predicciones a



partir de la incorporación de conceptos y teorías fisicomatemáticas a la Medicina. Se han desarrollado predicciones en inmunología,⁽²⁸⁾

CONCLUSIONES

Se confirmó la utilidad clínica del software que automatiza la metodología fundamentada en la Ley de Zipf-Mandelbrot, el cual permitió evaluar

AGRADECIMIENTOS

Producto derivado del proyecto 85775, financiado por la Institución Universitaria Politécnico Grancolombiano. Esta institución no tuvo participación alguna en ninguna de las fases de la investigación ni en el diseño del estudio ni en la recopilación, análisis e interpretación de datos ni en la redacción del informe, etcétera.

RREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. [Internet]. 2016. Cardiovascular Diseases. [Citado 21 Jun 2017]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
2. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2007;370:1929-
3. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología*, 2014; 67(2):139-44.
4. Mandelbrot B. Scaling and power laws without geometry. In: *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: Freeman Ed.; 1972, p. 344-8.
5. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging.

biología molecular⁽²⁹⁾ y la dinámica temporal de la malaria en 820 municipios colombianos.⁽³⁰⁾

el comportamiento de los sistemas cardíacos normales y agudos.

Extendemos nuestros agradecimientos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, especialmente a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Ospina, Director Médico, y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, por el apoyo a nuestro grupo de investigación.

PNAS. 2002; 99: 2466-72.

6. Peitgen H. Length area and dimension. Measuring complexity and scalling properties. En: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. New York: Springer-Verlag; 1992, p. 183-228.
7. Mandelbrot B. *The fractal geometry of nature*. Freeman. Barcelona: Tusquets Eds. S.A.; 2000, p. 341-8.
8. Zipf, GK. *The Psycho-Biology of Language: An Introduction to Dynamic Philology*. United States: The MIT Press Second Edition. 1965.
9. Zipf, GK. *The human Behavior and the Principle of Least Effort*. Cambridge, MA: Addison-Wesley Press; 1949.
10. Mandelbrot, B. Information theory and psycholinguistics: a theory of words frequencies, in: P. Lazafeld, N. Henry (Eds.), *Readings in*



Mathematical Social Science. Cambridge, MA: MIT Press; 1966.

11. Mandelbrot B. Structure formelle des textes et communication. *World*; 1954; 10(1):1-27.

12. Harris P, Stein PK, Fung GL, Drew BJ. Heart rate variability measured early in patients with evolving acute coronary syndrome and 1-year outcomes of rehospitalization and mortality. *Vasc Health Risk Manag*. 2014; 10: 451-464.

13. Shahbazi F, Asl BM. Generalized discriminant analysis for congestive heart failure risk assessment based on long-term heart rate variability. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015; 122(2):191-8.

14. Lakusic N, Mahovic D, Kruzliak P, Cerkez Habek J, Novak M, Cerovec D. Changes in Heart Rate Variability after Coronary Artery Bypass Grafting and Clinical Importance of These Findings. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2015. [Consultado 21/06/017]. 2015:680515. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452832/pdf/BMRI2015-680515.pdf>

15. Goldberger AL. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *Physiology. Am Physiological Soc*; 1991;6(2):87-91.

16. Glass L. Chaos and heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(10):1358-60.

17. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability and arrhythmic mortality. *Circulation*. 2000;101(1):8-10.

18. Goldberger, AL. & West, BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann. N Y Acad. Sci*; 1987; 504: 195-213.

19. Goldberger AL, Rigney DR, Mietus J, Antman EM, Greenwald S. Nonlinear dynamics in sudden

cardiac death syndrome: heart rate oscillations and bifurcations. *Experientia*. 1988; 44:(11-12):983-987.

20. Porta A, Bari V, Marchi A, De Maria B, Cysarz D, Van Leeuwen P, et al. Complexity analyses show two distinct types of nonlinear dynamics in short heart period variability recordings. *Front Physiol*. [internet]. 2015; [Consultado 21/06/017]. 10:6-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354335/pdf/fphys-06-00071.pdf>

21. Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G, Abbate C, Mari D, Rossi PD. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. *PloS one*. [internet]. 2014; [Consultado 21/06/017]. 9(5):e96656. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011966/pdf/pone.0096656.pdf>

22. Krafty RT, Zhao M, Buysse DJ, Thayer JF, Hall M. Nonparametric spectral analysis of heart rate variability through penalized sum of squares. *Statist. Med*. 2014; 33(8):1383-94.

23. Poliakova N, Dionne G, Dubreuil E, Ditto B, Pihl RO, Pérusse D. A methodological comparison of the Porges algorithm, fast Fourier transform, and autoregressive spectral analysis for the estimation of heart rate variability in 5 - month - old infants. *Psychophysiology*. [internet]. 2014. [Consultado 21/06/017]. 51(6): 579-83. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyp.12194>

24. 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. *Journal of Modern Physics*. [Internet]. 2015. [Consultado 21/06/017];6:1881-88. Disponible en:

https://www.scirp.org/pdf/JMP_2015102911032237.pdf

25. Chang MC, Peng CK, Stanley HE. Emergence of dynamical complexity related to human heart rate variability. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2014 Dec;90(6):062806.

26. Pincus, SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1991; 88:2297-2301.

27. Ksela J, Avbelj V, Kalisnik JM. Multifractality in heartbeat dynamics in patients undergoing beating-heart myocardial revascularization. *ComputBiol Med*. 2015;60:66-73.

28. Rodríguez J, Bernal P, Álvarez L, Pabón S, Ibáñez S, Chapuel N, Pérez H, Correa A, Salazar LC,

Walteros R. Predicción de unión de péptidos de MSP-1 y EBA-140 de plasmodium falciparum al HLA clase II Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*. 2010;29(3):91-99.

29. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. *Inmunología*. 2010; 29(1):7-19.

30. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. [Internet]. 2010. [Consultado 21/06/017]; 27(3):211-218. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000300008

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

