

Ley caótica exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos para evaluación del Holter: 16 horas

Exponential chaotic law of cardiac dynamical systems for Holter evaluation: 16 hours

Javier Rodríguez¹, Jairo Jattin², Fernán Mendoza³, Juliana Vásquez², Manuel Alejandro Garrido², Catalina Pallejá⁴, Sarith Vitery⁵, Rivka Felberman⁶, Cristian Martínez⁷, Mario Avila⁷

¹ Director del Grupo Insight, Director de la línea de profundización e internado especial física y matemáticas aplicadas a la medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia

² Estudiante Línea de Profundización e Internado especial física y matemáticas aplicadas a la medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

³ MD. Cardiólogo. Fundación Clínica Abood Shaio. Bogotá, Colombia.

⁴ Estudiante de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ MD. Residente Neurología. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

⁶ Investigadora Grupo Insight, Nueva York, EE UU

⁷ Ing. Sistemas, Investigador Grupo TIGUM. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

An Fac med. 2017;78(3):292-297 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i3.13761>

Resumen

Introducción. En un estudio previo se realizó una reducción a 16 horas en la evaluación de la ley exponencial de la dinámica cardiaca caótica, mostrando su efectividad en la caracterización de enfermedad y normalidad. **Objetivo.** Confirmar la aplicabilidad clínica de la ley matemática exponencial para evaluar la dinámica cardiaca caótica a partir de los registros Holter en 16 horas, observando su utilidad diagnóstica al disminuir su tiempo de evaluación. **Diseño.** Estudio observacional de corte trasversal donde se avaló los parámetros electrocardiográficos mediante metodologías físico matemáticas inductivas con una confirmación estadística. **Metodología.** Se tomaron 100 registros Holter con diferentes tipos de patología, y 40 Holter que fueron diagnosticados como normales. Para cada Holter se construyó un atractor caótico, y midiendo sus espacios de ocupación y dimensión fractal se aplicó la evaluación matemática para diferenciar normalidad de enfermedad. Finalmente se realizaron medidas de concordancia diagnóstica respecto al estándar de oro. **Resultados.** La ocupación espacial de todos los atractores estuvieron dentro de los valores esperados; los registros normales presentaron en la rejilla Kp valores entre 205 y 423. Para los registros con enfermedad aguda, estos valores oscilaron entre 21 y 65; y para los registros de enfermedad crónica estos valores estuvieron entre 104 y 195. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 100% y el coeficiente Kappa fue de 1. **Conclusión.** El presente estudio muestra la aplicabilidad clínica de esta metodología para la evaluación en 16 horas de registros electrocardiográficos continuos o Holter.

Palabras clave: Ley; Caos; Ley Caótica; Fractal; Dinámica Cardiaca; Diagnóstico.

Abstract

Introduction: In a previous study, a 16-hour reduction in the evaluation of the exponential law of chaotic cardiac dynamics was done, showing its effectiveness in the characterization of disease and normality. **Objective:** To confirm the clinical applicability of the exponential mathematical law to evaluate chaotic cardiac dynamics from the Holter registers in 16 hours, observing its diagnostic utility when reducing its evaluation time. **Design:** Cross-sectional observational study where the electrocardiographic parameters were evaluated using inductive mathematical methodologies with statistical confirmation. **Methodology:** We obtained 100 Holter records from patients with different types of pathology, and 40 Holter that were diagnosed as normal. For each Holter, a chaotic attractor was constructed, and measuring their spaces of occupation and fractal dimension, the mathematical evaluation to differentiate normality of disease was applied. Finally, we calculated measures of diagnostic concordance in accordance with the gold standard. **Results:** The spatial occupation of all the attractors was within the expected values; the normal records had values in the Kp grid between 205 and 423. For the records with acute disease, these values ranged from 21 y 65; and for chronic disease registries these values ranged from 104 y 195. The values of sensitivity and specificity were 100% and the Kappa coefficient was 1. **Conclusion:** The present study shows the clinical applicability of this methodology for the evaluation in 16 hours of continuous electrocardiographic or Holter registers.

Keywords: Law; Chaos; Chaotic Law; Fractal, Cardiac Dynamics; Diagnosis.

Correspondencia

Javier Rodríguez-Velásquez
grupoinsight2025@yahoo.es

Dirección: Cra. 79B N° 51-16 Sur.
Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy,
Bogotá DC, Colombia.
Teléfono: 4 52 22 57

Recibido: 21 marzo 2017

Aceptado: 19 mayo 2017

Declaramos que el material contenido en el manuscrito no ha sido publicado previamente o remitido a otra revista biomédica.

Conflicto de interés: Ninguno.

Fuente de financiamiento: Ninguno.

Citar como: Rodríguez J, Jattin J, Mendoza F, Vásquez J, Garrido MA, Pallejá C, Vitery S, Felberman R, Martínez C, Avila M. Ley caótica exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos para evaluación del Holter: 16 horas. An Fac med. 2017;78(3):292-297
DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i3.13761>

INTRODUCCIÓN

Los sistemas dinámicos permiten entender cómo evolucionan los procesos de la naturaleza. Usualmente para visualizar el comportamiento de las variables de estado de un sistema dinámico se construyen series de tiempo, en la que se grafica o se observa los valores de una variable respecto al tiempo. Otra de las formas de visualizar dicho comportamiento es con el espacio de fases. En dicho espacio es posible representar todos los posibles estados de un sistema, pues se puede representar cada posible estado de las variables del sistema. La teoría de los sistemas dinámicos estudia la dinámica de los sistemas ⁽¹⁾, analizando las variables dinámicas en el espacio de fase. Modernamente, ha dado lugar a importantes descubrimientos, como la existencia de caos, el cual suele representarse por atractores caóticos en el espacio de fases; dichos atractores son irregulares.

Figuras irregulares como los atractores también se encuentran en las formas de la naturaleza. A dichas formas se les denominó ‘fractales’, término que acuñó Mandelbrot en 1975 ⁽²⁾. Mandelbrot planteó la dificultad de medir dichas formas irregulares con medidas regulares como las obtenidas con la geometría euclidiana ⁽³⁾. Por esto desarrolló la geometría fractal con el propósito de que esta geometría fuese la apropiada en la medición de objetos irregulares ⁽²⁻⁵⁾. Así definió el concepto de dimensión fractal, que es la medida de la irregularidad de los objetos fractales ⁽³⁾. Existen diferentes tipos de fractales, como los abstractos ⁽⁶⁾, los fractales salvajes ⁽⁷⁾ y los fractales estadísticos ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Las enfermedades cardiovasculares (CVD, siglas en inglés) son consideradas como la causa primaria de muertes en el mundo ⁽¹¹⁾. Se calcula que en 2012 la tasa de mortalidad por esta causa fue el 31% de todas las muertes registradas en el mundo, encontrándose que 3,8 millones de hombres y 3,4 millones de mujeres mueren cada año por enfermedad coronaria ⁽¹²⁾. En Estados Unidos, para el año 2011, más de 2 150 norteamericanos murieron cada día ⁽¹³⁾. De igual forma, en Europa las CVD son las líderes en las cau-

sas de muerte, registrándose 4 millones de muertes al año ⁽¹⁴⁾, presentando, para las mujeres, porcentajes de muertes 2,68 veces mayores respecto a todos los tipos de cáncer en Europa, mientras que para los hombres estas tasas son 1,82 veces mayores.

La prueba de evaluación de la dinámica cardíaca más utilizada es el Holter, el cual identifica durante un registro continuo de 24 a 48 horas en la rutina cotidiana del paciente, cambios del segmento ST, en el intervalo QT y en los intervalos RR, entre otros. También cambios súbitos en la frecuencia cardíaca, permitiendo detectar arritmias asintomáticas que muchas veces son imperceptibles con otro tipo de registro ⁽¹⁵⁾. Este tipo de registro ha sido ampliamente analizado en busca de mejores evaluaciones de la dinámica cardíaca, sobre todo con la información de parámetros como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que durante mucho tiempo fue considerada como el principal factor pronóstico de la dinámica cardíaca. Sin embargo, tras la aplicación de teorías matemáticas de sistemas no lineales al análisis de la dinámica cardíaca, dicho factor ha sido reevaluado, mostrando que la irregularidad de la dinámica cardíaca requiere otros tipos de análisis que difieren de factores convencionales; de esta forma se ha generado una nueva concepción normalidad-enfermedad y medidas de mortalidad para pacientes que han sufrido infarto agudo del miocardio (IAM).

A partir de la deducción de una ley para los sistemas caóticos cardíacos, se diferenciaron dinámicas normales de crónicas y agudas, permitiendo establecer cuantificaciones para evaluar dinámicas normales, enfermas y en evolución ^(16,17). Recientemente se ha reducido la aplicación de la ley exponencial a 16 horas del Holter, permitiendo mostrar que es posible realizar un diagnóstico matemático en menos tiempo, optimizando recursos. Este estudio corresponde a una aplicación de dicha reducción de la ley exponencial de la dinámica caótica previamente desarrollada ⁽¹⁶⁾ a 140 dinámicas cardíacas, para establecer su evaluación matemática en 16 horas y compararla respecto al estándar de oro.

MÉTODOS

Las definiciones son las siguientes.

Espacio de fases: Espacio coordinado en el que se representa geoméricamente la dinámica de un sistema graficando pares ordenados de valores correspondientes a una o más variables dinámicas. Específicamente, en este estudio se tomó como variable dinámica la frecuencia cardíaca y se generó un mapa de retardo a partir de parejas ordenadas de valores consecutivos de la frecuencia cardíaca.

Dimensión fractal de *Box-Counting*:

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N(2^{-k})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(k+1)})}{N(2^{-k})}$$

(Ecuación 1)

En donde *D* corresponde a la dimensión fractal; *N* corresponde al número de cuadros ocupado por el objeto y, *k* corresponde al grado de partición de la cuadrícula. En este trabajo se utilizaron dos rejillas, denominadas *K_p* (cuadros pequeños) y *K_g* (cuadros grandes); de esta forma la ecuación 1 queda:

$$D = \text{Log}_2 \frac{K_p}{K_g}$$

(Ecuación 2)

Ley exponencial matemática:

$$K_p = K_g 2^D \Rightarrow K_g = \frac{K_p}{2^D}$$

Donde *K_p*: espacios ocupados por el atractor en la rejilla pequeña. *K_g*: espacios ocupados por el atractor en la rejilla grande. Y *D*: dimensión fractal.

Se seleccionaron 140 registros Holter de mínimo 21 horas y de sujetos mayores a 21 años provenientes de una base de datos de archivos del Grupo Insight. Se les dividió en dos grupos, normales y con alguna patología. De cada registro se tomó el número de latidos, así como la frecuencia cardíaca mínima y máxima para cada hora, durante 16 horas. Con estos valores se generó una secuencia de frecuencias cardíacas que se graficaron para construir un mapa de retardo para cada Holter. Posteriormente se calculó

la dimensión fractal de cada uno de los atractores (ecuación 1), y para esto se realizó el conteo de espacios de ocupación de cada atractor superponiéndole dos rejillas; una de 5 lat/min que se denominó Kp y de 10 lat/min que se denominó Kg. Las medidas obtenidas fueron analizadas a partir de la ley de los sistemas dinámicos caóticos ⁽¹⁸⁾, para determinar diferencias diagnósticas entre normalidad y enfermedad aguda.

A continuación, la misma metodología fue aplicada a atractores generados con la totalidad de horas de cada Holter; luego se les aplicó los parámetros de evaluación diagnóstica desarrollados anteriormente ⁽¹⁸⁾. Estos resultados fueron comparados con los obtenidos al analizar solamente las 16 horas.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la evaluación físico-matemática respecto al diagnóstico convencional, el cual se asumirá como estándar de oro. Para hallar estos valores se realizó una clasificación binaria, donde los verdaderos positivos (VP) son los registros con diagnóstico patológico desde la evaluación convencional y la matemática; los falsos positivos (FP) corresponden al número de registros cardiacos cuyo diagnóstico convencional es de normalidad pero que matemáticamente se comportaron anormales; falsos negativos (FN) son los registros con valores matemáticos de normalidad y evaluación convencional de anormalidad; y finalmente verdaderos negativos (VN) los que corresponden a los registros cardiacos diagnosticados tanto clínica como matemáticamente como normales.

Posteriormente se evaluó la concordancia entre el diagnóstico físico-matemático y el convencional mediante el coeficiente Kappa, el cual se calcula con la siguiente ecuación:

$$K = \frac{A - B}{T - B}$$

En donde A es el número de concordancias observadas entre la evaluación físico-matemática y el estándar de oro; T

corresponde a la totalidad de casos estudiados; y B es el número de concordancias atribuibles al azar, lo que se calcula así:

$$B = [(f_1 \times C_1) / T_0] + [(f_2 \times C_2) / T]$$

Donde f_1 son los casos que presentan valores matemáticos dentro de los límites de normalidad. C_1 : número de casos diagnosticados clínicamente dentro de la normalidad. f_2 : número de casos que presentan valores matemáticos asociados a enfermedad. C_2 : número de casos diagnosticados clínicamente con enfermedad, y T: número total de casos.

La presente investigación atiende a los fundamentos éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como a las estipulaciones del Ministerio de Salud de Colombia, desde las cuales y de acuerdo a la resolución 008430 de 1993, el tipo de riesgo inherente a la investigación corresponde a investigación con riesgo mínimo, dado que se realizan cálculos físicos sobre resultados de reportes y exámenes no invasivos de la práctica clínica que han sido prescritos previamente, protegiendo la integridad y anonimato de los participantes.

RESULTADOS

Los valores de espacios de ocupación de los atractores variaron entre 205 y 423 para Kp y entre 60 y 169 para Kg, cuando fueron tomados mínimo las 21 horas de cada Holter, mientras que cuando solo fueron tomadas 16 horas estos valores oscilaron entre 200 y 418 para Kp y entre 62 y 170 para Kg (tabla 1).

Las dimensiones fractales de los atractores calculados con 21 horas estuvieron entre 0,9434 y 1,9314, y para los de 16 horas entre 0,9377 y 1,9267.

En los resultados del análisis estadístico se encontró que los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 100%, y el valor de VPP y VPN fue de 1. La concordancia diagnóstica entre el diagnóstico físico matemático y el diagnóstico clínico convencional fue máxima, pues el coeficiente kappa fue igual a uno.

De todos los atractores, los casos diagnosticados convencionalmente como normales exhibieron valores superiores a 200 en la rejilla Kp, correspondiendo a la evaluación matemática de normalidad. Los demás registros exhibieron valores matemáticos de enfermedad tanto en la evaluación durante mínimo 21 horas y la de 16 horas.

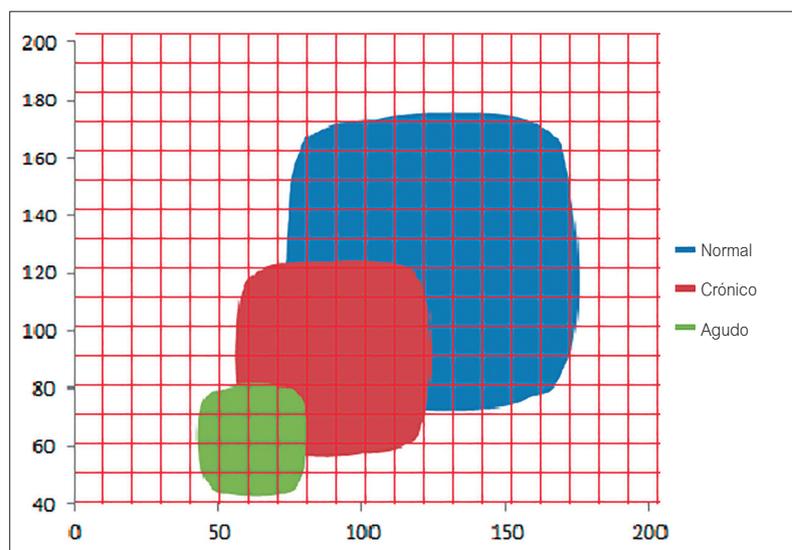


Figura 1. Dinámica cardíaca en el mapa de retardo, atractores ejemplo: dinámica normal (azul), crónica (rojo) y aguda (verde); que corresponden a los Holter N° 9, 13 y 25 de la tabla 1, respectivamente. Se observa la superposición de la rejilla Kg necesaria para la evaluación diagnóstica matemática.

Tabla 1. Espacios de ocupación (Kp, Kg) y dimensiones fractales (Df) de los atractores, calculados con datos del holter durante mínimo 21 horas, y 16 horas.

Holter N°	Indicaciones	21 horas			16 horas		
		Kp	Kg	Df	Kp	Kg	Df
1	Normal	370	97	1,9315	365	96	1,9268
2	Normal	209	60	1,8005	206	62	1,7323
3	Normal	255	75	1,7655	250	75	1,7370
4	Normal	299	96	1,6390	295	98	1,5899
5	Normal	302	127	1,2497	306	126	1,2801
6	Normal	275	143	0,9434	272	142	0,9377
7	Normal	205	62	1,7253	200	63	1,6666
8	Normal	219	61	1,8440	223	62	1,8467
9	Normal	423	112	1,9170	418	114	1,8745
10	Normal	360	169	1,0910	364	170	1,0984
11	Síncope en estudio	146	74	0,9804	141	75	0,9107
12	Palpitaciones, FA	116	66	0,8136	118	66	0,8382
13	control taquicardia	187	59	1,6640	188	61	1,6239
14	Bradicardia sinusal, ectopia auricular ocasional y aislada. Disminucion de la variabilidad de la FC	104	39	1,4150	104	40	1,3785
15	Dificultad respiratoria	155	42	1,8838	160	43	1,8957
16	Taquicardia supraventricular paroxística	108	32	1,7549	108	30	1,8480
17	Síncope vasovagal	157	50	1,6508	159	48	1,7279
18	desmayo, taquicardia ventricular	195	58	1,7493	190	56	1,7625
19	Taquicardia ventricular	190	62	1,6157	193	62	1,6383
20	Vaculopatía cardíaca	191	62	1,6232	195	61	1,6766
21	Arritmiasdisminucion de la variabilidad de la fc	160	43	1,8957	163	44	1,8893
22	Fibriloateo auricular	189	56	1,7549	189	55	1,7809
23	Síndrome coronario agudo	61	23	1,4072	62	25	1,3103
24	Shock cardiogénico	21	12	0,8074	25	10	1,3219
25	cardiopatía isquémica	65	19	1,7740	69	18	1,9386
26	Cardiopatía dilatada. Extrasistolia ventricular polimorfica frecuente. Episodios de fibrilacion auricular con respuesta ventricular rapida.	61	17	1,8433	57	15	1,9260

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se realiza una aplicación a 140 casos de la reducción a 16 horas de la ley caótica exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos, permitiendo realizar en menor tiempo predicciones de casos en evolución a la enfermedad, así como evaluación de normalidad, enfermedad crónica y aguda. Los valores de espacios de ocupación encontrados fueron concordantes con los hallados previamente con la misma metodología, pero aplicada a la totalidad del Holter. La disminución a 16 horas de la evaluación permitirá establecer en menor tiempo una cuantificación de la dinámica cardiaca a partir de atractores caóticos mediante la geometría fractal y los sistemas dinámicos, optimizando recursos y tiempo.

La metodología previamente desarrollada^(17,18) permitió cuantificar las diferencias entre dinámicas cardiacas con diagnóstico clínico de normalidad de aquellas con enfermedad aguda, y la evolución entre estas dinámicas, lo que se podía observar por la disminución del espacio de ocupación del atractor. Este mismo comportamiento se observa al evaluar la dinámica en 16 horas, lo que evidencia que la dinámica cardiaca presenta una autoorganización física y matemática que puede ser independiente del tiempo de toma de datos, pues es posible establecer afirmaciones predictivas con base en la ley de los sistemas caóticos cardiacos, aun en 16 horas.

Generalmente se encuentra que el uso del Holter es para evaluar la prevalencia de una patología cardiaca específica, enfocándose en conseguir un número de variables de las cuales unas pocas permitan asociarlas a la cardiopatía que se esté analizando. Para esto se han desarrollado algoritmos⁽¹⁹⁾ que buscan simplificar la información recopilada en cada registro y dar una interpretación de manera automática el registro, facilitando así el trabajo de los cardiólogos. Sin embargo, esta tarea aun sigue sin concluir, y por el contrario el diagnóstico en la actualidad depende de la experiencia del profesional que lo evalúa, disminuyendo su reproducibilidad. Una de las variables que se ha asociado al análisis del Holter es la VFC,

la cual con la aparición de teorías como la dinámica no lineal, la teoría del caos y el análisis fractal⁽²⁰⁻²³⁾ ha sido reevaluada como parámetro indistinto de evaluación de normalidad y enfermedad⁽²⁴⁾.

La disminución a 16 horas de la aplicación de la ley exponencial lograda para las dinámicas cardiacas permite establecer una evaluación matemática, objetiva y reproducible del fenómeno, mostrando que esta metodología permite establecer diferencias cuantitativas para cada registro, y no solo a nivel poblacional como algunas medidas de carácter estadístico o epidemiológico como la VFC. Sin embargo, la metodología también establece diferenciaciones entre los grupos, como se puede observar con las medidas de sensibilidad, especificidad y coeficiente kappa, para las que se obtuvieron los máximos valores posibles, confirmando su aplicabilidad como herramienta de evaluación de la dinámica cardiaca.

Las nuevas teorías matemáticas como la dinámica no lineal, la teoría del caos y el análisis fractal han mostrado ser de aplicación a las dinámicas fisiológicas, motivando así el desarrollo de nuevas metodologías de análisis de estas dinámicas⁽²⁰⁻²³⁾, con lo que se han originado cambios en la concepción normalidad-enfermedad⁽²⁵⁾ a partir de la teoría de los sistemas dinámicos. También, se han desarrollado múltiples parámetros de evaluación y/o metodologías^(24,26). Sin embargo, su aplicabilidad clínica no está aun establecida⁽²⁴⁾. En este trabajo no se desarrollan concepciones cualitativas sino que se cuantifica objetivamente las dinámicas normales, crónicas y enfermas en el contexto de una ley, que permite la evaluación durante 16 horas de la dinámica cardiaca.

La ley exponencial fue desarrollada a partir de la acausalidad del desarrollo de la física teórica moderna, en la que ya no se abordan los fenómenos desde un pensamiento causal, sino que se establecen patrones subyacentes que permiten abstraer algunos factores que se consideraban causales. Es por esto que la reducción temporal aplicada es consistente, pues se analiza la autoorganización de la dinámica cardiaca desde teorías matemáticas y no desde teorías causales,

las cuales no permitirían esta reducción temporal. Desde esta perspectiva se han aplicado metodologías basadas en el cálculo de la dimensión fractal^(27,28) y la métrica euclidiana⁽²⁹⁾, para diferenciar entre arterias normales y reestenocadas. También, en el análisis de la dinámica cardiaca, teorías como la de probabilidad y entropía permitieron diferenciar normalidad, enfermedad crónica y enfermedad aguda, y evolución entre estos estados^(30,31), inclusive en pacientes de la unidad de cuidados intensivos⁽³²⁾, donde también se desarrollaron predicciones matemáticas de mortalidad⁽³³⁾. Así mismo, en epidemiología se desarrolló una metodología que predice brotes de malaria en tres semanas⁽³⁴⁾. Otras metodologías también se han desarrollado en infectología⁽³⁵⁻³⁷⁾ y en biología molecular^(38,39).

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 de 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, y a la enfermera Silvia Ortiz, por el apoyo a nuestras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison-Wesley. 1992.
- Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. 3ra ed. New York: Freeman y Cia. 1983.
- Mandelbrot B. How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. *Science*. 1967;156:636-38.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag. 1992:67-766.
- Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Gran Bretaña? En: Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. S.A. 2000:27- 50.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Limits and self similarity. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag. 1992:135-82.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Length, area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag. 1992:183-228.
- Mandelbrot B. Árboles jerárquicos o de clasificación y la dimensión. En: Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. S.A. 2000:161-6.
- Burgos J. Zipf-scaling behavior in the immune system. *Biosystems*. 1996;39:227-32.
- Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005;53(2):72-8.
- OMS. Centro de prensa. Enfermedades cardiovasculares. [Internet] 2015. [Citado 15 agosto de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>.
- WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Deaths from coronary heart disease. [Internet] 2002. [Citado 8 agosto de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf?ua=1.
- Mozaffarian D, Benjamin E, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-e322.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2014 Nov;35(42):2950-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299.
- Pineda M, Matiz H, Roza R. Enfermedad coronaria. Bogotá: Editorial Kimpres Ltda., 2002.
- 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.
- 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.
- Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci*. 2011;2(8):1050-9.
- Zorrilla A, Carranza R. Evaluación de riesgo de muerte súbita cardiaca mediante un sistema neurodifuso. *Revista Médica de ingeniería biomédica*. 2009;30(1):25-32.
- Garfinkel A. A mathematics for physiology. *Am J Physiol*. 1983;245:R455-R466.
- Schumacher A. Linear and nonlinear approaches to the analysis of R-R interval variability. *Biol Res Nurs*. 2004;5:211-221. doi:10.1177/1099800403260619.
- Mäkikallio T. Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics, clinical applicability and prognostic significance. Oulu: University Library. [Internet]. 1998. [Citado 8 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://jultika.oulu.fi/files/isbn9514250133.pdf>.
- Scaffeta N, Moon R, West B. Fractal response of physiological signals to stress conditions, environmental changes, and neurodegenerative diseases. *Complexity*. 2007;12(5):12-7.
- Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc*. 2009;367A:277-96.
- Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *PNAS*. 2002;99:2466-72.
- Perkiömäki J, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Fractal and complexity measures of heart rate variability. *Clin Exp Hypertens*. 2005;2(3):149-58.
- Rodríguez J, Mariño M, Avilán N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de reestenosis. *Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial*. *Rev Colomb Cardiol*. 2002;10:65-72.
- 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.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Polo F, Soracipa S, Blanco V, et al. Fractal and euclidean geometric generalization of normal and restenosed arteries: fractal and euclidean geometric generalization of arteries. *J Med Med Sci*. 2013;4(4):174-80.
- Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17:115-29.
- Rodríguez J, Prieto S, Domínguez S, 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):370-81.
- Rodríguez J, Prieto S, Melo M, Domínguez D, Correa C, Soracipa Y, et al. Entropía proporcional de la dinámica cardiaca aplicada al diagnóstico de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina (Bogotá)*. 2013;35(100):17-28.
- 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):209-20.
- 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.
- Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Álvarez L, et al. Predicción de la concentración de linfocitos T CD4 en sangre periférica con base en la teoría de la probabilidad. Aplicación clínica en poblaciones de leucocitos, linfocitos y DC4 de paciente con VIH. *Infectio*. 2012;16 (1):15-22.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Forero M, Pérez C, Soracipa Y, et al. Teoría de conjuntos aplicada al recuento de linfocitos y leucocitos: predicción de linfocitos T CD4 de pacientes con VIH/SIDA. *Inmunología*. 2013;32(2):50-6.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Perez 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.
- 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.
- Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Correa C, Vitery S, Mora J, et al. Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de EBA-181 mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2012;36(141):363-71.