



Confirmación de la metodología diagnóstica diseñada para evaluar la dinámica cardíaca aguda durante 15 horas

Javier O Rodríguez^a, Sandra Medina^b, María Y Soracipa^c, Jairo J Jattin^d, Katherine Páez^d, Esmeralda Guzmán^e, Catalina Hurtado^f, Eder Anillo^g, Manuel A Garrido^d, Juliana Vásquez^d

(a) MD. Director del Grupo Insight. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Director del semillero, línea de profundización e internado especial: "Teorías físicas y matemáticas aplicadas a la Medicina", Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

(b) Físc. Investigadora Grupo Insight. Docente de la Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

(c) Lic. Físc. Investigadora Grupo Insight. Docente Escuela de Ciencias Básicas, Tecnología e Ingeniería. Líder del semillero de investigación fundamentos físicos y matemáticos aplicados. Universidad Nacional Abierta y a Distancia. Bogotá, Colombia

(d) Estudiante de Medicina. Semillero, línea de profundización: "Teorías físicas y matemáticas aplicadas a la Medicina", Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

(e) MD. Investigadora Grupo Insight. Bogotá, Colombia

(f) Ing. Investigadora Grupo Insight. Bogotá, Colombia

(g) Ing. Sistemas. Investigador Grupo Insight. Bogotá, Colombia

Recibido el 12 de diciembre de 2017; aceptado el 28 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Fractales.
Matemáticas.
Dinámicas no lineales.
Modelos teóricos.
Frecuencia cardíaca.
Electrofisiología cardíaca.

Resumen:

Introducción. Por medio del cálculo del espacio de ocupación de un atractor cardíaco caótico, ha sido posible establecer diferencias matemáticas y geométricas entre una dinámica cardíaca normal de una aguda en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Objetivo. Confirmar la aplicabilidad clínica de la metodología diagnóstica fundamentada en la teoría de los sistemas dinámicos que evalúa el estado normal y patológico de la dinámica cardíaca en 15 horas.

Metodología. Se tomaron 25 registros electrocardiográficos continuos y/o Holter, normales y con patología aguda, evaluados durante 21 y 15 horas. A partir de los valores de la frecuencia cardíaca se generaron atractores. Los espacios de ocupación y la dimensión fractal de los atractores fueron construidos basándose en la teoría de los sistemas dinámicos, se aplicaron los parámetros previamente establecidos. Se procedió a realizar una comparación de los resultados obtenidos en 21 y 15 horas, con el diagnóstico convencional. Para confirmar la aplicabilidad y reproductividad clínica de la metodología, se realizaron medidas de sensibilidad y especificidad respecto al Gold Standard.

Resultados. La ocupación de espacial en 15 horas para las dinámicas normales usando la rejilla Kg varió entre 87 y 133, y con la rejilla Kp entre 235 y 301. En cambio, para las dinámicas agudas usando la rejilla Kg se obtuvo valores entre 16 y 41, y con la rejilla Kp entre 47 y 72. Por otra parte, la dimensión fractal de los atractores normales varió entre 1,0243 y 1,5163 para los agudos entre 0,8765 y 1,9739. Se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100%.

Conclusión. La metodología logra en un menor tiempo diferenciar casos normales y adversos mediante los espacios ocupados por los atractores, hallazgos que son de gran utilidad para escenarios como la UCI.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fractals.
Mathematics.
Nonlinear dynamics.
Theoretical models.
Heart rate.
Cardiac electrophysiology.

Confirmation of the diagnostic methodology designed to evaluate acute cardiac dynamics for 15 hours

Abstract:

Introduction. The calculation of the occupancy space of a chaotic cardiac attractor in a phase space has allowed establishing mathematical and geometric differences between a normal cardiac dynamic of an acute one in patients of the Intensive Care Unit.

Objective: To confirm the clinical applicability of the diagnostic methodology based on the theory of dynamic systems that evaluates the normal and pathological state of the cardiac dynamics in 15 hours.

Methodology. 25 Holter and/or continuous electrocardiographic records were taken, normal and with acute pathology, evaluated during 21 and 15 hours. From the heart rate values, attractors were generated. Occupancy spaces and the fractal dimension of attractors were constructed based on the theory of dynamic systems, and the previously established parameters were applied. A comparison of the results obtained in 21 and 15 hours was carried out, with conventional diagnosis. To confirm the applicability and clinical reproducibility of the methodology, sensitivity and specificity measurements were performed with respect to Gold Standard.

Result. The spatial occupation in 15 hours for the normal dynamics using Kg grid varied between 87 and 133, and with Kp grid between 235 and 301. In contrast, for the acute dynamics using grid Kg, values between 16 and 41, and with Kp grid between 47 and 72. On the other hand, fractal dimension of the normal attractors varied between 1.0243 and 1.5163 for the highs between 0.8765 and 1.9739. Sensitivity and specificity of 100% were obtained.

Conclusion. the methodology achieves in a shorter time to establish normal and adverse cases through the spaces occupied by the attractors, findings that are very useful for scenarios such as the ICU.

© 2019 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

En el contexto de la física teórica, la teoría de los sistemas dinámicos permite caracterizar el comportamiento de las variables del sistema, definiendo su estado y evolución¹. Los valores de las variables dinámicas del sistema son representados en espacios abstractos generando mapas de retardo, a partir de los cuales se puede determinar si el sistema es predecible o impredecible generando tres clases de atractores: el punto, el ciclo y el caótico². La primera y segunda clase de atractores, se pueden observar en las trayectorias puntuales y cíclicas, respectivamente. La tercera clase es representada por trayectorias caóticas, que debido a su forma irregular pueden ser analizadas desde geometrías no euclidianas como la fractal²⁻⁴.

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año mueren más personas por enfermedades cardiovascu-

lares (ECV) que por cualquier otra causa. Se estima que en 2012 murieron por esta causa un 31% de todas las muertes registradas, esto corresponde alrededor de 17,5 millones de personas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebrovasculares (AVC)⁵. Por tal razón, surge la necesidad de crear planes de acción que prevengan las ECV⁶, así como nuevas investigaciones que generen herramientas de ayuda diagnóstica que optimicen la realización de un correcto diagnóstico y tratamiento clínico.

Las investigaciones diseñadas en el ámbito clínico, diseñadas con el fin de evaluar el estado cardiaco, se sustentan a partir del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, utilizando para ello métodos o técnicas ya existentes, validando los nuevos hallazgos mediante técnicas estadísticas, como son la medida de promedios

y desviaciones estándar⁷. A partir de estos resultados, el especialista puede detectar algunas alteraciones patológicas, no obstante, por basarse en estudios retrospectivos estos resultados difícilmente pueden prever qué grupos de pacientes durante el seguimiento presentarán muerte cardíaca súbita o infarto agudo de miocardio, como por ejemplo. En cambio, un estudio reciente diseñado en el contexto de la física y la matemática teórica ha mostrado la posibilidad de hacer predicciones de casos de mortalidad, mediante los valores de la frecuencia cardíaca y otras variables hemodinámicas en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁸.

Con referencia a esto último y los estudios desarrollados en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos, se ha evidenciado que el sistema cardiovascular presenta un comportamiento no lineal⁹, es decir, que no se puede esperar que con el tiempo este tipo de comportamientos obedezca los principios físicos y matemáticos de un movimiento lineal. La no linealidad ha sido demostrada en el electrocardiograma¹⁰, en pacientes con alto riesgo de muerte cardíaca súbita, mediante un análisis hecho a la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), más aun, se encuentran estudios que establecen una pérdida de la complejidad de la variabilidad fisiológica con la reducción de la dinámica del ritmo cardíaco antes de la muerte súbita y el envejecimiento¹¹⁻¹³. Desde la aplicación de la geometría fractal, se han establecido predictores de mortalidad más precisos que los logrados convencionalmente en pacientes con fracción de eyección menor al 35% después de infarto agudo de miocardio¹⁴.

Nuevas metodologías desarrolladas recientemente en el área de cardiología permiten establecer diagnósticos aplicables a la clínica, que al ser puestos en práctica facilitan al especialista la toma de decisiones oportunas en situaciones adversas, así como su correcto seguimiento. La precisión de estas metodologías radica en el establecimiento de órdenes matemáticos, cuyos rangos de valores numéricos permiten establecer si la dinámica cardíaca se encuentra cercana o lejos de un estado agudo, indicando así el nivel de gravedad de las alteraciones detectadas^{8, 15-20}.

El comportamiento de la dinámica cardíaca evaluada durante 21 horas a partir de los espacios ocupados por los atractores caóticos cardíacos, calculados con el método de Box Counting permite de manera geométrica establecer diferencias entre normalidad y enfermedad aguda mediante el tamaño de los atractores¹⁸. A partir de un estudio ciego, se realizó una prueba diagnóstica en 150 registros Holter, con lo cual se confirmó la aplicabilidad y reproducibilidad clínica de la metodología¹⁸. La metodología puede ser aplicable a los registros electrocardiográficos continuos, debido a que el diseño de los atractores se hace con base en los valores de la frecuencia cardíaca. En estudios recientes se logró evaluar la dinámica cardíaca aguda con esta misma metodología en 16 horas, y mediante una refinación de la metodología se logró evaluar la dinámica cardíaca en 15 horas, en pacientes egresados a la UCI⁸.

El propósito de la presente investigación es confirmar la reproducibilidad y aplicabilidad clínica de la me-

todología diseñada para evaluar la dinámica cardíaca durante 15 horas⁸, con la cual se establecen diferencias matemáticas y geométricas entre dinámicas cardíacas normales de agudas, mediante el cálculo de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos aplicando para ello el método de Box Counting.

Metodología

a) Definiciones

Espacio de fases: espacio en el que se genera un atractor a partir de pares ordenados de una variable dinámica y mediante en el cual se logra representar en el tiempo gráficamente la dinámica de un sistema en dos o más dimensiones¹.

Dimensión fractal de Box-Counting: adimensional, se calcula mediante la ecuación¹⁸,

$$D = -\frac{\text{Log}N_1(2^{-(j+1)}) - \text{Log}N_2(2^{-j})}{\text{Log}2^{j+1} - \text{Log}2^j} = \text{Log}_2 - \frac{N_1(2^{-(j+1)})}{N_2(2^{-j})} \quad (1)$$

donde, D es la Dimensión fractal, Nn es el Número de cuadros ocupado por el objeto; con n=1 que indica la rejilla de partición de 2-(j + 1) y n=2 corresponde a la partición de 2- j; mientras que j es el Grado de partición de la cuadrícula.

b) Población

La población de este estudio provino de bases de datos de investigaciones previas del Grupo Insight; se tomaron 25 dinámicas cardíacas; 5 de estos individuos diagnosticados de acuerdo con el criterio de un cardiólogo experto dentro de los límites normales y 20 diagnosticados con enfermedad aguda con registros electrocardiográficos continuos de la UCI. Los diagnósticos se establecieron teniendo de guía los parámetros clínicos convencionales. Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta que los pacientes tuvieran más de 21 años de edad y que sus registros Holter y/o registros electrocardiográficos continuos fueran por mínimo de 15 horas.

c) Procedimiento

Inicialmente se enmascararon los datos clínicos y se sistematizaron los valores de la frecuencia cardíaca máxima y mínima cada hora, y el total de latidos por cada hora de los registros Holter de los individuos normales y registros electrocardiográficos continuos para pacientes de la UCI durante 21 y 15 horas.

Para graficar en el espacio de fases cada uno de los atractores se generó una secuencia de frecuencias cardíacas mediante los valores de la frecuencia cardíaca máxima y mínima para cada hora y el número de latidos por hora para ambos tiempos de evaluación (ver definiciones). Posteriormente, se calculó la dimensión fractal y se llevó a cabo el conteo de espacios de ocupación mediante la superposición de dos rejillas de 5 y 10 lat/min, denominadas Kp y Kg respectivamente.

Para establecer el diagnóstico físico-matemático se evaluaron los espacios de ocupación de la frecuencia cardíaca respecto a rangos establecidos previamente

para estados de normalidad, enfermedad aguda o evolución entre estos estados, estableciendo el comportamiento matemático característico de cada estado desde esta metodología⁸. Finalmente se procedió a realizar una comparación entre los diagnósticos matemáticos obtenidos en 21 y 15 horas, para corroborar la afinidad entre los diagnósticos.

Finalmente, se desenmascaró el diagnóstico clínico de cada registro Holter y/o electrocardiográfico continuo y se compararon con los diagnósticos matemáticos obtenidos en 21 y 15 horas, se calculó la sensibilidad y especificidad asumiendo como *gold standar* el diagnóstico clínico convencional, teniendo en cuenta que los verdaderos positivos (VP) son los pacientes diagnosticados convencionalmente con dinámicas agudas y que matemáticamente corresponden al mismo diagnóstico, mientras que los falsos positivos (FP) representa a los individuos que matemáticamente se comportan como estudios de enfermedad aguda y cuyo diagnóstico clínico está dentro de límites normales, falsos negativos (FN) son los registros Holter y/o electrocardiográficos continuos cuyo diagnóstico clínico identifica a pacientes con enfermedad aguda pero los resultados matemáticos corresponden a normalidad y por último, verdaderos negativos (VN) indican el número de registros clínicamente y matemáticamente son diagnosticados como normales.

Resultados

De los 25 registros Holter y/o registros electrocardiográficos, la tabla I muestra el diagnóstico clínico de dos de las dinámicas cardíacas normales y 8 agudas, así como las medidas obtenidas para estas tanto en 21 horas como en 15 horas. La dimensión fractal de los atractores varió entre 0,8765 y 1,9739, para las medidas realizadas durante 15 y 21 horas, así mismo, la dimensión fractal para los atractores normales varió entre 1,0243 y 1,5163 para los agudos entre 0,8765 y 1,9739.

Los valores de ocupación, tanto en 15 como en 21 horas, usando la rejilla Kg estuvieron entre 16 y 133 y en la rejilla Kp se encontraron entre 47 y 301. Los espacios ocupados por los atractores cardíacos normales con la superposición de la rejilla Kg varió entre 87 y 133, y con la rejilla Kp entre 235 y 301. En cambio, los espacios ocupados por los atractores cardíacos agudos con la superposición de la rejilla Kg varió entre 16 y 41, y con la rejilla Kp entre 47 y 72. Se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100%.

Discusión

Este es el primer trabajo en el que se confirma la aplicabilidad clínica de la metodología fundamentada en la teoría de los sistemas dinámicos y la geometría fractal, diseñada para evaluar la dinámica cardíaca caótica a par-

Tabla I

Indicaciones clínicas. Valores de los espacios ocupados por los atractores al superponer las rejillas Kg y Kp en los atractores evaluados durante 15 y 21 horas. Df: es el valor de la dimensión fractal

Holter No.	Indicaciones	21 horas			15 horas		
		Kp	Kg	Df	Kp	Kg	Df
1	Desmayo, fibrilación ventricular	71	33	1.105	71	32	1.14974712
2	Accidente cerebrovascular embólico	57	21	1.441	52	19	1.4525122
3	Síndrome coronario agudo	70	25	1.485	69	26	1.40808474
4	IAM	63	29	1.119	60	27	1.15200309
5	ACV	69	31	1.154	68	33	1.04306872
6	Fibrilación auricular	68	35	0.958	72	33	1.12553088
7	Miocardiopatía dilatada primaria	52	23	1.177	49	21	1.22239242
8	Infarto agudo de miocardio	61	19	1.683	61	17	1.8432745
9	Estudio dentro de los límites de normalidad	278	126	1.142	282	127	1.15086667
10	Estudio dentro de los límites de normalidad	260	98	1.408	258	99	1.38187064

Df: es el valor de la dimensión fractal.

tir de la cuantificación de los espacios de ocupación de atractores cardíacos usando el método de Box Counting durante 15 horas. De los resultados obtenidos se evidencia que se logran establecer diferencias cuantitativas y reproducibles para las dinámicas cardíacas de los pacientes normales y de la UCI, obteniendo respecto al *gold standard* valores de sensibilidad y especificidad del 100%. En este contexto, esta metodología puede ser la base de futuros dispositivos que codifiquen la señal de la frecuencia cardíaca monitorizada en la UCI, optimizando el seguimiento continuo de la evolución del paciente.

La actividad eléctrica del corazón, es representada gráficamente mediante la electrocardiografía, de gran utilidad para detectar alteraciones en el ritmo cardíaco¹⁹. La monitorización continua de la dinámica cardíaca puede ser hecha de forma ambulatoria, mediante un equipo Holter o mediante los monitores que se utilizan en los distintos escenarios de la UCI¹⁹. De manera convencional, el comportamiento de la dinámica cardíaca ha sido estudiada mediante técnicas y modelos sustentados bajo los principios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, con los cuales se establecieron predictores de mortalidad específicamente en el caso de pacientes con infarto agudo de miocardio y se ha empleado para cuantificar el riesgo en pacientes cursando con enfermedad cardiovascular; sin embargo, aún no es posible prever con esta herramienta que dinámica cardíaca entrará a paro cardíaco o muerte cardíaca súbita.

Para suplir esta necesidad, se han empleado conceptos matemáticos provenientes de la teoría del caos y geometría fractal²⁰ tal como es planteado por investigadores en un estudio realizado en población geriátrica²¹. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de estas metodologías aún esta siendo confirmada²². Además se han utilizado métodos dinámicos no lineales en series de electrocardiogramas de corta duración y se ha propuesto que estos métodos complementen el diagnóstico electrocardiográfico, manifestando la aplicabilidad de la teoría de caos y las dinámicas no lineales en la dinámica cardiovascular²³. Es importante recalcar que la metodología aplicada para este trabajo, puede diagnosticar cualquier caso particular, consintiendo un seguimiento más preciso de la dinámica cardíaca del paciente en el tiempo a partir de los atractores cardíacos, de gran beneficio para pacientes críticos de la UCI, corroborando hallazgos de un trabajo previo¹⁹.

Este trabajo sigue la línea abierta por los trabajos desarrollados por Goldberger y col.,¹³ donde se refutaron las nociones del principio de homeostasis, al manifestar que el sistema cardíaco enfermo exhibe un comportamiento o altamente regular, o altamente irregular, mientras que la normalidad se establece como un comportamiento intermedio entre dichos extremos. En cambio, los resultados del análisis de las dinámicas de los pacientes de la UCI indican que es posible cuantificar el nivel de agudización de las dinámicas. En contraste con el trabajo de Goldberger, donde se señala una conducta general de la dinámica cardíaca, en la que la normalidad indica un estado intermedio entre valores patológicos, pero no se cuenta con valores específicos

para establecer un diagnóstico clínico¹³ en el presente estudio se establecen y se predicen valores cuantitativos específicos para los rangos de normalidad y enfermedad, confirmando su aplicación clínica.

Este método aplicado está fundamentado en la física teórica²⁴ en el que a partir de la aplicación de leyes y principios físico-matemáticos, un fenómeno complejo se facilita, permitiendo de esta forma tener una comprensión general. En trabajos previos desarrollados por Rodríguez y cols.¹⁶, se encontraron que mediante espacios de ocupación de los atractores cardíacos fue posible fijar diferencias matemáticas y geométricas en dinámicas cardíacas normales y con enfermedad aguda evaluadas durante 21 horas¹⁸ así como en 16 horas¹⁹. Posteriormente este estudio fue refinado, al lograr reducir el tiempo lo cual permite evaluar la dinámica cardíaca durante 15 horas, el presente estudio es una confirmación del rango de valores establecidos en esta metodología⁸.

Continuando con esta línea de investigación físico-matemática se han desarrollado trabajos para valorar la dinámica cardíaca del adulto, se desarrolló una metodología de aplicación clínica fundamentada en una ley matemática a partir de la cual se pueden derivar y evaluar todas las posibles dinámicas cardíacas, determinando dinámicas cardíacas normales, agudas y en evolución¹⁷. Últimamente, la metodología se empleó para evaluar la dinámica cardíaca neonatal, logrando predecir alteraciones cardíacas asociadas a sepsis, tres y seis horas antes de presentarse el episodio de sepsis²⁵. Además se evaluó la aplicabilidad clínica y la reproductibilidad de esta metodología por medio de un estudio ciego con 115 registros Holter, donde se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del 100%; asimismo se realizó un trabajo en el que se confirmó su aplicabilidad a casos con diagnóstico de arritmia²⁶. El presente estudio aumenta la aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos a la clínica.

Otro método que parte de la concepción físico-matemática se basa en la teoría la probabilidad y las proporciones de entropía; con esta metodología se predicen diferencias cuantitativas entre normalidad, enfermedad crónica, enfermedad aguda y evolución entre estos estados¹⁵. Se confirmó la aplicabilidad clínica en diversas pruebas diagnósticas por medio de estudios estadísticos, en 300, 450, 600, dinámicas cardíacas normales y patológicas²⁷ logrando en todos los casos valores de sensibilidad y especificidad de 100%; así, se evidencia su beneficio en el diagnóstico de la dinámica cardíaca en pacientes de la unidad de cuidados coronarios²⁸, después de las intervenciones, siendo un diagnóstico autónomo de los parámetros diagnósticos convencionales, y consiguiendo además descubrir procesos de agudización subdiagnosticados.

En equivalencia a las teorías físicas acausalistas que respaldan la física moderna^{29,30}, la presente metodología logra instaurar cuantificaciones objetivas y reproducibles independientemente de consideraciones epidemiológicas y estadísticas aplicables a cada caso particular, desde una perspectiva acausal. En este contexto, se han desarrollado diagnósticos y predicciones en áreas como la inmunología³¹, la epidemiología³², la morfometría de

diferentes estructuras macroscópicas y microscópicas que componen el cuerpo humano³³⁻³⁵, y la infectología³⁶, mostrando órdenes físico-matemáticos subyacentes a los diferentes fenómenos médicos.

Publicación redundante

Este trabajo se fundamenta en una publicación donde exponemos la reducción del diagnóstico físico-matemático a 15 horas por medio de la metodología de los Sistemas Dinámicos, cuya referencencia bibliográfica es:

Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the intensive care unit (ICU): Physical and mathematical mortality predictions on ICU. JMMS 2015; 6(8):209-220.

Consideraciones éticas

Este trabajo tiene como fundamentos los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el código de Nuremberg y el reporte de Belmont, y cumple en general con las normas éticas, científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, basada en la resolución No. 008430 de 1993, y específicamente con el título 11 referente a la investigación en seres humanos, al estar clasificado en la categoría de investigación sin riesgo, dado a que se hacen cálculos sobre resultados de exámenes previamente prescritos sin ninguna intervención directa sobre los pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo hace parte de los productos alcanzados para el proyecto INV-CIAS-2309, financiado por el Fondo de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada. Agradecemos a las directivas de la Universidad Militar Nueva Granada, a la facultad de Medicina y Ciencias Básicas y Aplicadas de la Universidad por el apoyo dado a nuestras investigaciones. Un agradecimiento especial a las doctoras Marcela Iregui Guerrero, vicerrectora de Investigaciones, Yanneth Méndez Martín, vicerrectora Académica, Adrián Ricardo Gómez, director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas y al Dr. Carlos Andrés Coy, decano de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas.

Al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial al Dr. Tito Tulio Roa, director de Educación Médica, Dr. Jorge Ospina, director médico, Dr. Alfonso Correa, director del Centro de Investigaciones, y a las doctoras Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, y Silvia Ortiz, enfermera jefe del Centro de Investigaciones.

Dedicatoria

A nuestros hijos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- 1 Peitgen H. Strange attractors, the locus of chaos. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 655-768.
- 2 Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison- Wesley; 1992
- 3 Mandelbrot B. The Fractal Geometry of Nature. Barcelona: Freeman Tusquets Eds S.A.; 1972. p. 3-17.
- 4 Falconer K. Fractal geometry. Mathematical Foundations and Applications. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2003. p. 41-43.
- 5 OMS. Enfermedades cardiovasculares. Nota descriptiva 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- 6 World Heart day. World Heart Day on 29 September is the World Heart Federation's (and the world's!) biggest platform for raising awareness about cardiovascular disease (CVD). Disponible en: <http://worldheartday.org/world-heart-day-2015/>
- 7 Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. The Authors. Journal compilation. Wiley Periodicals. 2012.
- 8 Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU. J. Med. Med. Sci. 2015; 6(8): 102-108.
- 9 Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. Sci Am. 1990; 262: 42-49.
- 10 Ritzenberg AL, Adam DR, Cohen RJ. Period multiplicity - evidence for nonlinear behaviour of the canine heart. Nature. 1984; 307: 159-61.
- 11 Goldberger AL, West BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. Ann. N Y Acad. Sci. 1987; 504: 195-213.
- 12 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: 983-87.
- 13 Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 2466-72.
- 14 Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M, et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 47-53.
- 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): 370-81.
- 16 Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. Evaluación matemática de la dinámica cardíaca con la teoría de la probabilidad. Rev Mex Cardiol. 2009; 20(4):183-89.
- 17 Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. J Med Med Sci. 2011; 2(8):1050-59.
- 18 Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, et al. Nueva metodología de ayuda diagnós-

- tica de la dinámica geométrica cardíaca: dinámica cardíaca caótica del Holter. *Rev Acad Colomb Cienc.* 2011; 35(134): 5-12.
- 19 Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Oliveros H, Soracipa Y, Amaya J, et al. Sistemas dinámicos aplicados a la disminución del tiempo de diagnóstico de la dinámica cardíaca de 24 a 16 horas en holter y registros electrocardiográficos continuos. X Congreso de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Cartagena, Colombia. 2015
 - 20 Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science.* New York: Springer-Verlag; 1992. p.192-94.
 - 21 Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. The Authors. Journal compilation. Wiley Periodicals. 2012.
 - 22 Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc A* 2009; 367, 277-96.
 - 23 Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A. (2007) The "Chaos Theory" and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short-time series in patients with coronary heart disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 12(2):130-6.
 - 24 Einstein A. *Sobre la teoría de la Relatividad y otras aportaciones científicas.* Madrid: Sarpe, 1983.
 - 25 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): 102-8.
 - 26 Rodríguez J, Prieto S, Dominguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, Mendoza F, Rodríguez L, Cardona DM, Méndez L. Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. *Rev. Fac. Med.* 2014;62(4):539-46.
 - 27 Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Aguirre G, Méndez L. Proportional entropy applied to the clinical diagnostic of cardiac dynamic: blind study with 600 holter. The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery. 2014.
 - 28 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. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. Tomo I. Argentina: Comunidad Editora Latinoamericano. 2015. pp. 247-264.
 - 29 Feynman R, Leighton R, Sands M. *Leyes de Newton de la Dinámica.* En R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.; 1987. p. 9-1 - 9-14.
 - 30 Feynman R, Leighton, R, Sands, M. Comportamiento cuántico. En R. Feynman, R. Leighton, M. Sands. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. 1987. p. 37-1 - 37-16.
 - 31 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 Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Rev Inmunología.* 2010;29 (3):91-9.
 - 32 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.
 - 33 Velásquez J, Prieto S, Correa C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer. *J Can Res Ther* 2015; 11(1): 98-104.
 - 34 Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology. *J. Med. Med. Sci.* 2012; 3(11): 715-20.
 - 35 Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics.* 2010; 10:1-6.
 - 36 Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics.* 2013; 13:3.