

Evaluación físico matemática de la dinámica cardiaca arrítmica mediante la aplicación de la ley exponencial caótica

Fecha de recibido:
21 de marzo de 2014

Fecha de aprobación:
1 de septiembre de 2014

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. Investigadora Grupo Insight - Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.
3. Magíster en Ciencias Económicas. Director Grupo de Investigación FRACUMNG. Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas-Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
4. Investigadora Grupo FRACUMNG. Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
5. Estudiante de medicina de la línea de Profundización: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada Bogotá, Colombia.

Dirección de correspondencia: Dr. Javier Rodríguez Velásquez.
Correo electrónico: grupopoint2025@yahoo.es

Physical Mathematical Evaluation of the Arrhythmic Cardiac Dynamic by Means of the Application of the Chaotic Exponential Law / Avaliação físico matemática da dinâmica cardíaca arrítmica mediante a aplicação da lei exponencial caótica

Javier Rodríguez¹, Signed Prieto², Darío Domínguez³, Martha Melo⁴, Diana Cardona², Yolanda Soracipa², Victoria Rodríguez², Laura Méndez⁵, Hebert Bernal⁵, Alejandro Salamanca⁵

RESUMEN

Objetivo: confirmar la aplicabilidad clínica de la ley exponencial de ayuda diagnóstica específicamente en arritmias y evaluar la concordancia diagnóstica del mismo con respecto al Gold Estándar, por medio del cálculo de la sensibilidad, especificidad y el coeficiente Kappa.

Metodología: se realizó un estudio de 40 Holter, 10 corresponden a sujetos normales y 30 diagnosticados con diferentes tipos de arritmias. Se realizó una simulación teórica de todas las frecuencias cardiacas de mínimo 21 horas a partir de los valores máximos y mínimos de frecuencias registrados, para construir el atractor de la dinámica cardiaca. Seguidamente se calculó la dimensión fractal del atractor y se cuantificó la ocupación espacial de cada uno ellos en el espacio generalizado de Box-counting. Finalmente, se aplicaron los parámetros matemáticos que diferencian dinámicas cardiacas normales de enfermas y agudas, así como en evolución hacia la enfermedad.

Resultados: los casos con arritmias diagnosticados matemáticamente con dinámica aguda fueron seis, se encontraron 24 casos entre los rangos de 73 y 200 de ocupación de la rejilla K_p , que corresponden a casos de evolución hacia agudización de la dinámica. El diagnóstico físico-matemático, después de ser comparado con el Gold Estándar, presentó una sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa de uno.

Conclusiones: la aplicación de esta metodología al estudio de la dinámica cardiaca caótica, evidencia su utilidad como herramienta de ayuda diagnóstica para la predicción y prevención de eventos arrítmicos agudos que pueden implicar situaciones con riesgo vital.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares; diagnóstico; arritmias cardiacas; electrocardiografía ambulatoria.

ABSTRACT

Objective: To confirm the clinical applicability of the diagnostic methodology based on the power law of cardiac dynamic systems, specifically for detecting arrhythmias, evaluating its concordance with respect to the Gold Standard, by means of the sensitivity, specificity, and Kappa coefficient

Methods: Forty Holter were studied, of which 10 corresponded to normal subjects and 30 to patients diagnosed with different types of arrhythmias. A theoretical simulation of all cardiac frequencies (of at least 21 hours) was performed from the maximum and minimum frequency values registered, to build the cardiac dynamics attractor and its fractal dimension was calculated; the spatial occupation of each one of them was quantified in the generalized Box-Counting space. Finally, the mathematical parameters to differentiate normality of acute cardiac disease and of the evolution toward disease were applied.

Results: There were six cases with mathematically-diagnosed acute arrhythmias, 24 cases were between 73 and 200 occupied ranges for the Kp grid that correspond to cases of evolution toward disease. This physical-mathematical diagnosis was compared with the Gold Standard and yielded a sensitivity and specificity of 100% and a Kappa coefficient of 1.

Conclusions: The application of this method to the study of chaotic cardiac dynamics evidences its usefulness as a tool of diagnostic aid for the prediction of acute arrhythmic events which may imply situations of vital risk.

Keywords: cardiovascular diseases; diagnosis; arrhythmias, cardiac; electrocardiography, ambulatory.

RESUMO:

Objetivo: confirmar a aplicabilidade clínica da lei exponencial de ajuda diagnóstica especificamente em arritmias e avaliar a concordância diagnóstica do mesmo com respeito ao Gold Estándar, por meio do cálculo da sensibilidade, especificidade e o coeficiente Kappa.

Metodologia: se realizou um estudo de 40 Holter, 10 correspondem a sujeitos normais e 30 diagnosticados com diferentes tipos de arritmias. Se realizou una simulação teórica de todas as frequências cardíacas de mínimo 21 horas a partir dos valores máximos e mínimos de frequências registrados, para construir o atrator da dinâmica cardíaca. Seguidamente se calculou a dimensão fractal do atrator e se quantificou a ocupação espacial de cada um deles no espaço generalizado de Box-counting. Finalmente, se aplicaram os parâmetros matemáticos que diferenciam dinâmicas cardíacas normais de doentes e agudas, assim como em evolução para a doença.

Resultados: os casos com arritmias diagnosticados matematicamente com dinâmica aguda foram seis, se encontraram 24 casos entre as faixas de 73 e 200 de ocupação da grade Kp, que correspondem a casos de evolução para o agravamento da dinâmica. O diagnóstico físico-matemático, depois de ser comparado com o Gold Estándar, apresentou uma sensibilidade e especificidade de 100% e um coeficiente Kappa de um.

Conclusões: a aplicação desta metodologia ao estudo da dinâmica cardíaca caótica, evidência sua utilidade como ferramenta de ajuda diagnóstica para a predição e prevenção de eventos arrítmicos agudos que possam implicar situações com risco vital.

Palavras chave: doenças cardiovasculares; diagnóstico; arritmias cardíacas; eletrocardiografia ambulatorial.

INTRODUCCIÓN

La teoría de los sistemas dinámicos estudia los estados y la evolución de los sistemas a partir del análisis de sus variables en el tiempo¹. La evolución de los sistemas se puede analizar mediante un espacio de fases, cuya imagen representa

geométricamente un atractor, que describe la trayectoria hacia donde tiende el sistema. Se conocen dos tipos de atractores que representan dinámicas predecibles e impredecibles². Un ejemplo del primer tipo son las trayectorias puntuales y las cíclicas, mientras que el segundo presenta trayectorias caóticas que, por su forma irregular, solo pueden ser estudiadas con

otras geometrías como la fractal^{3,4}.

En cuanto al caos, se define como aquel sistema dinámico sensible a las condiciones iniciales y que es característicamente impredecible². Los fractales pueden ser abstractos, distribuciones hiperbólicas estadísticas y salvajes, los cuales representa objetos donde sus partes se superponen. Para calcular la dimensión de los fractales salvajes se utiliza el método generalizado de Box-counting (para su análisis geométrico)¹.

Entre las enfermedades no transmisibles (ENT), las cardiovasculares (ECV) representan un problema de salud pública de primer orden del siglo XXI puesto que se considera que el número anual de defunciones aumenta de 17 millones en el 2008 a 25 millones en el 2030⁵, también se estima que el 80% de las ECV se produce en países con ingresos económicos bajos y medios⁶.

El Holter es una herramienta de ayuda diagnóstica considerada una de las más importantes para identificar, en especial, alteraciones significativas del ritmo cardiaco que tengan características transitorias y sean de presentación súbita⁷. El análisis del intervalo RR permite establecer algunas indicaciones que pueden ser de ayuda terapéutica en la clínica diaria^{5,8,9}.

Las arritmias podrían clasificarse en dos grandes grupos: ventriculares y supraventriculares. Entre las ventriculares se han hallado patologías como: taquicardia ventricular, contracciones ventriculares prematuras y fibrilación ventricular, que es la más grave de las arritmias¹⁰, entre las arritmias ventriculares se pueden enunciar el síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia supraventricular, aleteo auricular, etc. Se definen también dos tipos de arritmia de acuerdo con la velocidad de los latidos; la bradicardia con una velocidad menor a 60 lat/min y la taquicardia, mayor a 100 lat/min; si estos tipos de arritmias llegan a presentar agudización pueden terminar en inestabilidad hemodinámica, cuyo episodio final es el paro cardiorrespiratorio¹¹. En general las arritmias cardiacas requieren un diagnóstico y tratamiento oportunos porque pueden estar asociados con procesos que pueden llevar a la muerte¹².

La aplicación de teorías físicas y matemáticas como la teoría de los sistemas dinámicos¹, la teoría del caos¹³, la geometría fractal¹⁴, entre otros, han logrado evidenciar que la morfofisiología cardiaca se trata de un fenómeno netamente irregular. Goldberger *et al.*, han realizado una nueva interpretación de la concepción de normalidad-enfermedad, desde la teoría de los sistemas dinámicos no lineales donde la enfermedad se caracteriza por dinámicas extremadamente aleatorias o muy regulares y periódicas, mientras que la normalidad se hallaría en el rango intermedio entre estos dos estados¹⁵. Continuando con esta perspectiva se han propuesto nuevos índices predictores de mortalidad a partir de análisis fractales de

los intervalos RR en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio que alcanzan mejores parámetros de evaluación¹⁶. Estas investigaciones muestran que el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca no permite el establecimiento de predicciones y se hace necesario implementar medidas que den cuenta de la auto-organización del sistema.

Rodríguez *et al.*, desarrollaron una nueva metodología de evaluación del Holter basada en la aplicación de leyes probabilistas y la aplicación simultánea de tres parámetros, los cuales permiten, de forma cuantitativa y reproducible, diferenciar enfermedad de normalidad¹⁷. Esta metodología físico-matemática fue aplicada al estudio de dinámicas cardiacas con diagnóstico de arritmia y se encontró que permite detectar alteraciones leves o en evolución a la enfermedad¹⁸, de gran utilidad para el estudio de estas patologías.

En un trabajo posterior, se estableció una ley exponencial caótica de la dinámica cardiaca a partir de la cual se deducen todos los posibles atractores cardiacos, incluidas las dinámicas normales, las patológicas agudas y aquellas que se encuentran en evolución hacia la enfermedad¹⁹. Esta metodología fue aplicada posteriormente en 115 registros Holter, para verificar su capacidad diagnóstica para compararla con el Gold Estándar diagnóstico convencional y se hallaron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente Kappa de uno²⁰. Posteriormente, se aplicó al estudio de diferentes tipos de arritmia cardiaca. La metodología evalúa la dinámica y logró cuantificar de manera objetiva y reproducible la gravedad de las arritmias en el contexto de la dinámica caótica cardiaca normal, en evolución y aguda²¹.

El propósito de este trabajo es hacer una contrastación entre el diagnóstico físico-matemático con respecto al Gold Estándar, con aplicación de la metodología previamente desarrollada para evaluar, de manera objetiva y reproducible, las dinámicas cardiacas diagnósticas clínicamente con arritmia.

METODOLOGÍA

Definiciones

Espacio de fases: Corresponde al espacio de dos o más dimensiones en las que se representa geométricamente la dinámica de un sistema y se grafican los pares ordenados de valores correspondientes a una variable dinámica consecutiva en el tiempo.

Ecuación 1: Dimensión fractal de Box-counting:

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

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

Ecuación 2: Ecuación de Box-counting simplificada: En este trabajo se utilizaron dos cuadrículas que tienen una proporción de $\frac{1}{2}$ en sus dimensiones, de esta forma la ecuación de la dimensión fractal se puede simplificar:

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

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

Ley exponencial de la dinámica caótica cardiaca: Anteriormente se dedujo una ley general para la dinámica cardiaca caótica¹⁹, en la que cualquier atractor puede ser incluido. La expresión matemática de esta ley es:

$$K_p = 2^D K_g$$

Población

Se tomaron en total 40 registros electrocardiográficos Holter de mínimo 21 horas, de los cuales 10 correspondieron a casos diagnosticados por un cardiólogo experto como dentro de límites normales, 30 casos correspondieron a casos diagnosticados con diferentes tipos de arritmias de sujetos mayores de 21 años.

Procedimiento

Para el análisis de los registros electrocardiográficos se tomaron los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardiacas y el número total de latidos por hora. Esta información se procesó a través de una aplicación informática que generó una secuencia pseudoaleatoria de frecuencias cardiacas a través de un algoritmo equiprobable dentro del rango establecido. Estas secuencias se graficaron en el espacio de fases una contra la siguiente en el tiempo para construir el atractor caótico de la dinámica cardiaca. Luego, se calculó la dimensión fractal por medio del método de Box-counting (Ecuación 2) superponiendo dos rejillas para cuantificar los espacios ocupados, K_p y K_g , por cada atractor.

Partiendo de los valores de los espacios ocupados K_p , se estableció el diagnóstico físico y matemático de cada uno de los registros electrocardiográficos Holter, de acuerdo con la metodología previamente desarrollada¹⁹. De manera que un diagnóstico de arritmia con características físico-matemáticas de enfermedad aguda se estableció

cuando se hallaron espacios de ocupación K_p inferiores a 73. Un diagnóstico físico-matemático de normalidad se establecerá cuando se encuentren espacios de ocupación K_p mayores de 200. Se considerará un estado de evolución hacia la enfermedad cuando se encuentren espacios de ocupación que se encuentren entre 73 y 200. Luego, se buscaron concordancias o divergencias en la comparación del diagnóstico físico-matemático con el diagnóstico convencional.

Análisis estadístico

Tomando como Gold Estándar los resultados diagnósticos del registro electrocardiográfico determinados por un cardiólogo experto, de acuerdo con los parámetros convencionales, estas evaluaciones se enmascararon para compararlas con los resultados del diagnóstico físico-matemático desarrollado. Los valores mínimos, máximos y total de latidos registrados cada hora no fueron enmascarados, pues eran necesarios para la determinación del diagnóstico fisicomatemático. Después de obtener dicho diagnóstico, los resultados de la evaluación convencional fueron desenmascarados y se calculó la tasa de falsos negativos y tasa de falsos positivos por medio de una tabla de contingencia de 2×2 , a partir de lo cual se estableció la sensibilidad y especificidad. Adicionalmente, se evaluó el nivel de concordancia entre el Gold Estándar y el diagnóstico físico matemático con el coeficiente Kappa.

Aspectos éticos

El presente estudio cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y, según la Resolución 8 430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, se declara como una investigación con riesgo mínimo por lo que se realizan cálculos físicos y matemáticos sobre reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos que han sido prescritos previamente según protocolos establecidos convencionalmente, protegiendo también, el anonimato e integridad de los participantes.

RESULTADOS

Los valores de las dimensiones fractales de todos los atractores correspondientes a cada dinámica cardiaca se encontraron entre 0.8329 y 1.9642. Con respecto a los espacios ocupados con la rejilla K_p , se encontró un valor para todos los atractores entre 49 y 381, mientras que para la rejilla K_g los valores se hallaron entre 16 y 153 (Tabla 1).

Se encontraron 6 registros que corresponden a enfer-

Tabla 1. Medidas y diagnóstico convencional de casos estudiados.

No.	Edad	Diagnóstico convencional	EV	ESV	Kp	Kg	DF	Dx
1	32	Estudio dentro de los límites normales	8		250	70	1.8365	N
2	51	Estudio dentro de los límites normales		5	289	137	1.0769	N
3	33	Estudio dentro de los límites normales	4		323	151	1.0970	N
4	62	Estudio dentro de los límites normales	1		264	96	1.4594	N
5	46	Estudio dentro de los límites normales	5		259	68	1.9293	N
6	33	Intervalo PR corto que debe correlacionarse con electrocardiograma de superficie.			97	25	1.9561	E
7	47	Soplo sistólico		508	122	37	1.7213	E
8	55	arritmia supraventricular, ESV frecuente, ligera disminución en la variabilidad de la FC		1 470	181	54	1.7450	E
9	72	Bloqueo Aurículo Ventricular 2o. Grado. Ritmo de fibrilación atrial con respuesta ventricular no controlada, ectopias ventriculares dimorfas con frecuentes dupletas, 7 episodio de taquicardia ventricular.	702		183	80	1.1938	E
10	59	IAM, ectopia ventricular frecuente de dos morfologías con bigeminismo, disminución severa de la variabilidad de la FC	6 454	17 267	51	21	1.2801	A
11	42	bradicardia sinusal, EV ocasionales, EA no conducida sin fenómenos repetitivos, sugiere disfunción sinusal			105	38	1.4663	E
12	46	Fibrilación auricular, EC frecuente de carias morfologías con bigeminismo		4 512	185	103	0.8449	E
13	54	Síncope, disminución moderada de la variabilidad de la FC, EV infrecuente monomórfica sin fenómenos repetitivos	7 346		114	64	0.8329	E
14	72	Falla cardiaca		37	72	39	0.8845	A
15	24	Taquicardia Supraventricular, Ritmo sinusal. Variabilidad RR disminuida	2 594		151	68	1.1509	E
16	71	Síncope, Ritmo sinusal. Bloqueo de rama	353	4 166	153	44	1.7980	E
17	22	Opresión en el pecho. Extrasistolia Supraventricular escasa, extrasistolia ventricular ocasional sin fenómenos repetitivos		579	152	59	1.3653	E
18	54	Miocardiopatía dilatada isquémica	1 232	5 031	133	61	1.1245	E
19	51	Fibrilación ventricular		509	170	90	0.9175	E
20	49	Control arritmia, disminución de la variabilidad de la FC		1 276	154	81	0.9269	E

EV: Ectopias ventriculares, ESV: Ectopias Supraventriculares, Kp y Kg: Número de cuadros ocupados por el atractor en las dos rejillas respectivamente, DF: Dimensión fractal, Dx: Diagnóstico matemático: N: Normal, E: Evolución, A: Agudo.

medad aguda pues sus atractores exhibieron valores de ocupación espacial inferiores o iguales a 73 con la rejilla Kp; mientras que valores mayores a 200, asociados con normalidad, se encontraron para los registros dentro de límites normales. Aquellos registros electrocardiográficos cuyos atractores ocuparon espacios en la rejilla Kp entre 73 y 200 se consideraron casos de evolución a la enfermedad. Se presentaron 24 casos. En la Figura 1 se

encuentran gráficamente las diferencias entre el espacio de ocupación de un atractor de una dinámica normal y uno de una dinámica aguda.

Con respecto al análisis estadístico, se encontraron valores de sensibilidad y especificidad del 100%, como un coeficiente Kappa igual a uno, lo que indica una concordancia de los dos diagnósticos comparados en este estudio. La metodología diferencia de manera adecuada

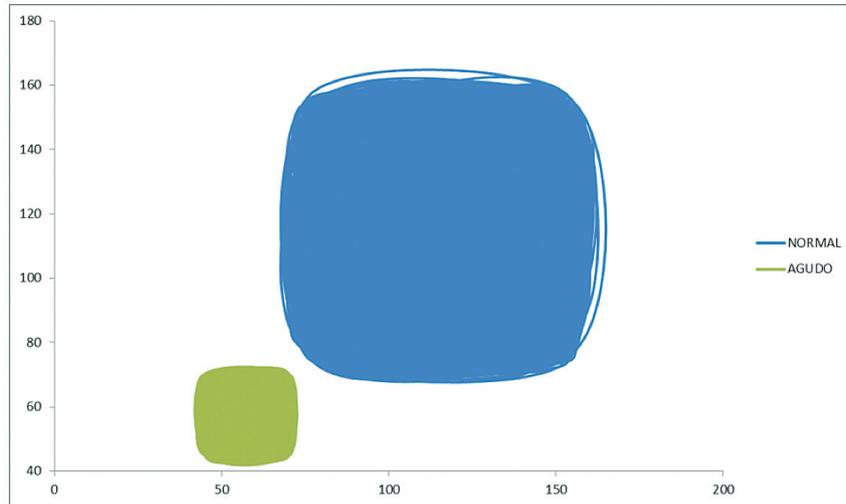


Figura 1. Atractores de una dinámica normal (azul) y de una dinámica aguda (verde). Las medidas de estos atractores fueron: para la dinámica normal: $K_p = 377$ y $K_g = 107$, mientras que para la aguda: $K_p = 49$ y $K_g = 16$.

los casos de normalidad y los casos que presentaron arritmia con un comportamiento agudo, así como los casos que se direccionan hacia un caso agudo de arritmia.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se aplica la ley caótica exponencial de la dinámica cardíaca¹⁹, con 40 registros Holter, diferenciando y diagnosticando matemáticamente casos dentro de límites normales, en evolución y de enfermedad aguda. La metodología permite identificar los casos que van evolucionando hacia episodios arrítmicos de dinámica aguda, constituyéndose así en una metodología preventiva, que muestra anticipadamente que, a medida que la ocupación espacial de un atractor cardíaco se va haciendo menor de manera progresiva en el tiempo, la dinámica tiende a un comportamiento agudo. Es decir, con esta metodología se puede predecir la progresión hacia enfermedad o la agudización independiente de que se encuentren cambios transitorios y de corta duración.

La fisiología clásica presenta nociones basadas en el comportamiento regular y periódico de las dinámicas²², esto ha sido cambiado por nuevas concepciones a partir de teorías físicas y matemáticas. Las medidas realizadas a partir de la ley exponencial de la dinámica caótica cardíaca evidencian que las dinámicas clasificadas como arritmias, según el criterio clínico convencional, pueden presentar diferencias cuantificables entre ellas, de esta forma se puede encontrar un caso de arritmia que vaya

evolucionando hacia la normalidad o hacia un estado más agudo y establecer parámetros cuantitativos de seguimientos de los pacientes más objetivos y reproducibles de ayuda en la toma de decisiones clínicas.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de las condiciones arrítmicas cardíacas, ya sea de origen ventricular, supraventricular, agudas o crónicas, son de gran relevancia por su asociación con situaciones de urgencia vital como el accidente cerebrovascular, el cual representa un 15% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos¹². De igual manera, una arritmia tipo taquiarritmia o bradiarritmia pueden terminar en una situación de inestabilidad hemodinámica hasta comprometer la vida¹¹. Surge la necesidad de desarrollar metodologías que permitan su predicción y control mediante intervención, ya sea farmacológica, eléctrica o quirúrgica. Muchos de estos métodos predictivos se fundamentan sobre el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca para predicción de la aparición de arritmias después de un infarto agudo de miocardio²³, el cual conlleva a paro cardíaco en diversas etapas, así como en sepsis⁹. Las limitaciones de estas metodologías están en su correlación causal, basada por métodos estadísticos lineales que funcionan con la concepción de la homeostática clásica que consideran la normalidad como el ideal de regularidad, estabilidad y periodicidad.

La aplicación de esta metodología en casos con diagnóstico de arritmia, evidenció la evolución del sistema dinámico desde normalidad hasta dinámica aguda asociado con arritmia. Vale la pena resaltar que tipos de cambios en el sistema como estos se pueden presentar

durante todo el trazado y en todas las dinámicas cardiacas.

Esta investigación parte de una concepción acausal de la física teórica, siguiendo procesos inductivos en busca de generalizaciones. La ley aplicada en este trabajo ha evidenciado una autoorganización de la dinámica cardiaca¹⁹, que permite establecer un diagnóstico matemático para cada dinámica haciendo abstracción de relaciones causa – efecto y de variables epidemiológicas y estadísticas. Esta ley ha sido aplicada en diferentes estudios^{20,21} que mostraron su aplicabilidad clínica y es de utilidad para el diseño futuro de dispositivos que tengan como objeto el seguimiento y monitoreo remoto de la dinámica cardiaca tales como marcapasos y cardiodesfibriladores implantables. Sin embargo, se requiere de una población más amplia que permita llegar a confirmar su aplicabilidad clínica de manera definitiva.

La autoorganización del sistema caótico cardiaco está sustentada sobre formas de razonamiento acausales de la física teórica que, como se ha podido evidenciar con teorías como la teoría del caos^{1,13,24}, la mecánica cuántica²⁵ y la mecánica estadística^{26,27} permiten comprender los fenómenos de manera más simple. Esta investigación hace innecesario acudir a metodologías estadísticas que establecen correlaciones causales en la población y no a cada caso particular, como la metodología aplicada en este trabajo.

Este tipo de perspectiva de investigación en el campo de la medicina ha sido aplicado en diferentes áreas como la morfometría arterial, en la que se estableció un número finito de prototipos arteriales normales y reestenados²⁸ y también todos los estadios de evolución de células escamosas de cuello uterino desde la normalidad

hasta el carcinoma²⁹. Se ha desarrollado un diagnóstico matemático de la dinámica cardiaca^{30,31} y una teoría que permite la predicción del fenómeno de unión de péptidos al HLA clase II³². En infectología se desarrollaron dos metodologías altamente predictivas de linfocitos T CD4^{33,34} y en epidemiología se logró predecir brotes de malaria en 820 municipios de Colombia³⁵.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, especialmente a su Vicerrectoría de Investigaciones, al Fondo de Investigaciones y a la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, por el apoyo brindado. Esta investigación hace parte de los productos alcanzados en el proyecto CIAS-1455. Un agradecimiento especial a los Doctores Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones, Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, Pedro Adolfo Jiménez, Director Centro de Investigaciones Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, María Quedo, Vicedecana de Ciencias Básicas y Aplicadas, José Filgueira, Decano de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, Alejandro Castro, Jefe de la División de Investigación Científica, Henry Acuña y Jaqueline Blanco, por su apoyo a nuestras investigaciones.

De igual forma al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country por el apoyo a nuestras investigaciones; a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Ospina, Director Médico, Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, y a las Doctoras Adriana Lizbeth, epidemióloga y Silvia Ortiz, Enfermera Jefe del Centro de Investigaciones.

REFERENCIAS

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading, Massachusetts: Addison- Wesley; 1992.
2. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals: new frontiers of science. New York: Springer; 1992.
3. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? In: Los objetos fractales. 3. ed Barcelona: Tusquets; 1988. p. 27-50.
4. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets; 2000. p. 341-348.
5. OMS. Estadísticas sanitarias mundiales 2012. [Internet]. Ginebra: OMS; 2012 [fecha de acceso 03 de marzo 2015] Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ES_WHS2012_Full.pdf.
6. WHO. Cardiovascular Disease. [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [fecha de acceso 10 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
7. Pineda M, Matiz H, Rozo R. Enfermedad coronaria. Bogotá: Kimpres; 2002.
8. Barron H, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. Lancet. 1998; 351:461–462.
9. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sluman J. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aus. 1978; 2:52-53.
10. Gómez M, Enciso C, Peña T, Segura D, Nieto E. Ecais study: Inadvertent cardiovascular adverse events in sepsis. Med Intensiva. 2012; 36:343-350.
11. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2010; 122:S729–S7674.

12. Prieto S, Young P, Ceresetto JM, Bullorsky EO. Terapia anticoagulante en fibrilación auricular. *Medicina*. 2011; 71:274-282.
13. Lavenda, Bernard H. Orden y caos. Barcelona: Prensa Científica 1990; p. 28-37.
14. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals: new frontiers of science. New York: Springer; 1992.
15. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*. 2002; 99:2466-2472.
16. Huikuri HV, Mäkikallio T, Peng CK, Goldberger A, Hintze U, Moller M. 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.
17. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. Evaluación matemática de la dinámica cardiaca con la teoría de la probabilidad. *Rev Mex Cardiol*. 2009; 20:183-189.
18. Rodríguez J, Álvarez L, Tapia D, López F, Cardona M, Mora J, *et al*. Evaluación de la dinámica cardiaca de pacientes con arritmia con base en la Teoría de la Probabilidad. *Medicina (Bogotá)*. 2012; 34:7-16.
19. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci*. 2011; 2:1050-1059.
20. 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; 4:79-84.
21. 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; 4:291-300.
22. Guyton A, Hall J. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno». En: Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 12. ed. Barcelona: Elsevier, 2011. p. 3-10.
23. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989; 10:1060-1074.
24. Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. Caos. En: Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. *Orden y Caos*. Scientific American. Barcelona: Prensa Científica; 1990. p. 78-90.
25. Feynman R. Comportamiento cuántico. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Física*. Wilmington: Addison-Wesley; 1964.
26. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la Termodinámica. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Física*. Wilmington: Addison-Wesley; 1964.
27. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications. 1979.
28. 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 Med Phys*. 2010; 10:1-6.
29. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, *et al*. Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical. Una nueva metodología de aplicación clínica. *Rev Fac Med*. 2010; 18:33-41.
30. Rodríguez J. Entropía Proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010; 17:115-129.
31. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa M, *et al*. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J Med Med Sci*. 2013; 4:370-381.
32. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de Probabilidad Combinatoria y Entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*. 2008; 27:151-166.
33. 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 CD4 de pacientes con VIH. *Infectio*. 2012; 16:15-22.
34. 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.
35. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2010; 27:211-218.