

Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve

Fractal geometric generalization of normal left ventriculographies and with mild dysfunction

JAVIER RODRÍGUEZ, SIGNED PRIETO, CATALINA CORREA, YOLANDA SORACIPA, JESSICA MORA, MARÍA FORERO, GERMÁN FORERO • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: la estructura cardíaca es por naturaleza, irregular, su adecuada caracterización se hace mediante la aplicación de la geometría fractal. Desde esta geometría se desarrolló un diagnóstico objetivo del ventriculograma izquierdo.

Objetivo: desarrollar una generalización teórica de la dinámica ventricular izquierda en los estados de normalidad y enfermedad leve, a partir del diagnóstico matemático objetivo y reproducible desarrollado previamente. Se calcularon todas las posibles estructuras ventriculares durante la dinámica cardíaca a partir de los grados de similitud para casos que evolucionan entre normales y leves en busca de los prototipos matemáticos ventriculares de normalidad y enfermedad leve.

Resultados: se estableció que la totalidad de posibles prototipos de la estructura ventricular para normalidad y enfermedad leve son 1345; 551 corresponden a normalidad y 794 a enfermedad leve. Al comparar los grados de similitud de ventrículos previamente medidos, con los prototipos obtenidos, se encontró que sus medidas estaban incluidas en la generalización.

Conclusión: se desarrolló una nueva metodología de aplicación clínica reproducible y de ayuda diagnóstica objetiva, independiente de clasificaciones clínicas, con base en la generalización geométrica de la dinámica ventricular. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 131-136).

Palabras clave: *fractal, diagnóstico, dimensión fractal, ventrículo izquierdo, ventriculografía izquierda.*

Abstract

Introduction: Cardiac structure is irregular by nature; its proper characterization is done by application of fractal geometry. From this geometry an objective diagnosis of left ventriculogram was developed.

Objective: to develop a theoretical generalization of left ventricular dynamics in states of normality and mild disease, from the objective and reproducible previously developed mathematical diagnosis. All possible ventricular structures were calculated during cardiac dynamics from the degrees of similarity for cases that evolve between normal and mild in search of mathematical prototypes of normality and mild disease.

Results: It was established that all of the possible prototypes for normal ventricular structure and mild disease are 1345; 551 correspond to normality and 794 to mild disease. Comparing the degree of similarity of previously measured ventricles, with the obtained prototypes, it was found that its measures were included in the generalization.

Conclusion: a new methodology for clinical application reproducible and of objective diagnostic aid independently of clinical classifications, based on the geometric generalization of ventricular dynamics, was developed. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 131-136).

Keywords: *fractal, diagnosis, fractal dimension, left ventricle, left ventriculography .*

Instituciones: Grupo Insight. Línea de Profundización e Internado Especial: Teorías Físicas y Matemáticas Aplicadas a la Medicina – Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country. Bogotá, D.C. (Colombia).

Dr. Javier Rodríguez: 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; Signed Prieto: Investigadora Grupo Insight. Universidad Militar Nueva Granada- Centro de Investigaciones Clínica del Country; Dra. Catalina Correa: Psicóloga. Investigadora Grupo Insight. Docente 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; Yolanda Soracipa: Licenciada en Física. Investigadora Grupo Insight. Universidad Militar Nueva Granada- Centro de Investigaciones Clínica del Country; Jessica Mora: Interna Especial en Línea de Profundización e Internado Especial: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina. Universidad Militar Nueva Granada; Dra. María Forero: Investigadora Grupo Insight. Universidad Militar Nueva Granada; Dr. Germán Forero: Investigador Grupo Insight. Docente Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dr. Javier Rodríguez Velásquez. Bogotá D.C. (Colombia).

E-mail: grupoinsight2025@yahoo.es

Recibido: 15/III/2013 Aceptado: 03/III/2014

Introducción

El ventriculograma es un examen de tipo invasivo, que permite visualizar la morfología del corazón en cada sístole y diástole, siendo de ayuda para establecer anomalías en la motilidad de la pared ventricular (1). Se han desarrollado recientemente metodologías alternativas que permiten analizar la fisiología cardíaca, mediante la aplicación de la geometría fractal (2, 3).

La geometría euclidiana nace esencialmente de un triángulo por ser una figura de naturaleza sencilla y regular que permitió el desarrollo y evolución de toda métrica que se utiliza a diario (4). Por otro lado la geometría fractal caracteriza la irregularidad de los objetos de la naturaleza. Mandelbrot desarrolló esta nueva geometría al encontrar las dificultades de estudiar y caracterizar lo irregular a partir de medidas regulares (5). La literatura médica actual muestra las diferentes aplicaciones que se han logrado con la geometría fractal (6-13), por ejemplo en cáncer se han logrado establecer diferencias significativas entre morfologías y fisiologías asociadas a estados normales y enfermos (14-17).

Como producto de la experiencia se ha encontrado que no siempre es posible establecer rangos de valores característicos de normalidad y enfermedad, evidenciando que la evaluación de dimensiones fractales aisladas no siempre provee información diagnóstica. En contraposición el desarrollo de nuevos conceptos ha permitido diferenciar matemáticamente normalidad de enfermedad y caracterizar estados intermedios (2, 3, 18-21).

Además de la geometría fractal, la aplicación de diferentes teorías físicas y matemáticas a la medicina ha permitido el desarrollo de metodologías objetivas y reproducibles que caracterizan diferentes fenómenos (22).

En esta línea de investigación recientemente Rodríguez y col. (3), desarrollaron una metodología diagnóstica de aplicación clínica de la ventriculografía izquierda, calculando la dimensión fractal de tres regiones definidas en el ventriculograma: sístole, diástole y totalidad. En dicho trabajo se desarrolló el concepto de "grados de similitud", que permite la comparación matemática de las medidas de dimensión fractal de sístole, diástole y totalidad para cada ventriculograma, obteniendo de este modo tres valores matemáticos que cuantifican el cambio geométrico entre sístole y diástole respecto a la totalidad ventricular. Así, la metodología permitió evaluar matemáticamente y de manera simultánea la función y morfología cardíaca, e inferir la existencia de órdenes matemáticos que permiten diferenciar normalidad de enfermedad en la dinámica cardíaca del ventrículo izquierdo (3) en pacientes con fracción de eyección desde normalidad hasta enfermedad severa mediante los grados de similitud de las dimensiones fractales.

En la presente investigación se realizó una generalización basada en las permutaciones de los grados de similitud de los ventriculogramas que evolucionan entre normalidad y enfermedad leve, constituyendo una metodología objetiva y reproducible de ayuda diagnóstica de la ventriculografía

izquierda a partir de la geometría fractal y la definición de grados de similitud.

Material y métodos

Definiciones

Ecuación 1: dimensión fractal de Box-Counting. Donde N : es el número de cuadros ocupados por el objeto, K : es el grado de partición de la cuadrícula y D : la dimensión fractal.

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

Regiones por evaluar: la región correspondiente a la imagen del ventrículo en **Sístole (S)**; la región correspondiente a la imagen del ventrículo en **Diástole (D)**; finalmente la suma de los valores medidos en sístole y en diástole, denominada **Totalidad (T)**.

Prototipo fractal ventricular: combinación de tres valores de grados de similitud correspondientes a cada una de las tres regiones por evaluar, cuyas dimensiones fractales pueden corresponder a un ventrículo particular que puede encontrarse en la práctica clínica. Así, el prototipo fractal ventricular constituye una medida unificada del ventrículo tanto en sístole como en diástole, que permite su diagnóstico objetivo.

Procedimiento

Esta investigación se basó en el diagnóstico desarrollado por Rodríguez y col. (3) con base en los grados de similitud de las dimensiones fractales de tres regiones del ventriculograma cardíaco izquierdo: sístole, diástole y totalidad (ver definiciones).

Siguiendo la metodología previamente desarrollada, el establecimiento de los grados de similitud se realiza asignando un valor a cada cifra significativa así: a las unidades se les asigna un valor de 1, a las décimas 10, a las centésimas 100 y a las milésimas 1000. A continuación se comparan las dimensiones fractales, buscando, de izquierda a derecha, la primera cifra que sea diferente entre las dimensiones fractales. Una vez identificada esta cifra, se toman los valores de las dimensiones fractales en dicha cifra y se restan, el resultado de esta resta se multiplica por el valor asignado a esta cifra significativa (3). Dado que se tienen medidas de dimensión fractal de tres regiones, se obtienen tres grados de similitud por cada ventrículo medido.

El diagnóstico obtenido establece que la normalidad está definida por la presencia de tres grados de similitud menores o iguales a 90, mientras que la enfermedad leve se caracteriza por presentar valores menores o iguales a 900, presentando como mínimo un valor entre 100 y 900. La representación matemática de este diagnóstico se establece con base en la definición de estos conjuntos:

$$A = \{x \mid 1 \leq x \leq 9\}$$

$$B = \{x \mid 10 \leq x \leq 90\}$$

$$C = \{x \mid 100 \leq x \leq 900\}$$

Donde la normalidad presenta valores pertenecientes a los conjuntos A y B, y la enfermedad leve presenta valores dentro de los conjuntos A, B y C.

Con base en las medidas de las dimensiones fractales (ecuación 1) y de los grados de similitud establecidos previamente (3) de las tres regiones matemáticas correspondientes a las imágenes del ventrículo en sístole, diástole y la totalidad para cada estado, se realizaron las permutaciones matemáticas para hallar todas las posibles estructuras ventriculares con fracción de eyección normal y leve.

Para establecer el número total de prototipos de la estructura ventricular, tanto para ventriculogramas normales como leves, se tomaron los valores límites, máximos y mínimos, de los grados de similitud que pueden presentarse tanto para la normalidad como para enfermedad leve. Se desarrolló una simulación numérica mediante el cálculo de todas las permutaciones entre los diferentes valores que se encontraban entre estos límites para los tres objetos medidos, cada una de las permutaciones es definida como un prototipo fractal ventricular (ver definiciones).

Posteriormente se definió el número de prototipos existentes para cada estado, para finalmente realizar comparaciones entre los valores de dimensión fractal y grados de similitud de 24 ventriculogramas medidos experimentalmente en dos trabajos previos (2, 3), respecto a los prototipos obtenidos. El objetivo de esta comparación fue determinar si los ventrículos observados clínicamente estaban incluidos dentro de la generalización, pues de este modo se puede confirmar la capacidad de la metodología para abarcar las posibilidades que pueden darse en la práctica clínica. Los ventriculogramas (2, 3) corresponden a 24 pacientes que fueron sometidos a examen de ventriculografía izquierda por indicación médica, 15 de ellos fueron pacientes diagnosticados como normales, incluyendo una fracción de eyección normal, mientras que los nueve restantes fueron pacientes diagnosticados clínicamente con lesión leve, de acuerdo con el criterio del especialista atendiendo a los estándares convencionales de evaluación. No se hicieron distinciones de edad o género para la selección de esta muestra.

Este tipo de metodología, no afecta ningún tratamiento ni decisión a nivel clínico, por lo tanto no afecta a los pacientes. Es una investigación que cumple de manera simultánea con las normas éticas, científicas, técnicas y con las guías éticas del artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, para la investigación en salud. Esta metodología se clasifica dentro de la categoría de investigación sin riesgo, ya que realiza cálculos matemáticos con base en resultados de exámenes de la práctica clínica que han sido prescritos médicamente, protegiendo la integridad y anonimato de los participantes (23).

Resultados

Se encontró un total de 1345 prototipos, de los cuales 551 corresponden a ventrículos izquierdos normales y 794 a ventrículos con enfermedad leve. Por las características

matemáticas y geométricas del diagnóstico (3), resulta imposible encontrar tres grados de similitud iguales como por ejemplo [1 1 1] o [10 10 10], así como [1 80 90] u otras posibles combinaciones equivalentes a ésta.

Por efectos de espacio no se presentan los 1345 prototipos, sin embargo en la Tabla 1 se muestran 26 ejemplos de posibles dimensiones fractales que pueden encontrarse en la práctica clínica para sístole, diástole y totalidad en ventriculogramas, incluyendo 13 de normalidad y 13 de enfermedad leve. Los 24 prototipos a los que corresponden estos 26 ejemplos se muestran en la Tabla 2.

Como resultado de la comparación entre los prototipos obtenidos y las medidas de ventrículos obtenidas en trabajos previos de los nueve ventriculogramas diagnosticados como normales y los nueve diagnosticados con disfunción leve, se encontró que los grados de similitud de estos últimos se encontraban contenidos dentro de la generalización desarrollada.

Los ventriculogramas diagnosticados clínicamente como normales presentaron grados de similitud entre 1 y 90, es decir, dentro de los conjuntos A y B, mientras que los que fueron clínicamente diagnosticados con disfunción leve presentaron valores entre 1 y 900, es decir que sus grados de similitud estuvieron incluidos en los conjuntos A, B y C. Las

Tabla 1. Ejemplos de dimensiones fractales posibles que pueden encontrarse en la práctica clínica para ventrículos en S: sístole. D: diástole y T: totalidad. La observación simultánea de los tres grados de similitud de cada una de estas combinaciones de dimensiones fractales constituye un prototipo fractal ventricular que se encuentra incluido dentro de la generalización. A modo de ejemplo se ha colocado el prototipo al que corresponden estos ejemplos en la tabla 2. Así por ejemplo, el caso 3 de normalidad de esta tabla corresponde al prototipo 3 de normalidad de la Tabla 2. Puede observarse que existen dos casos correspondientes al prototipo número 1, evidenciando que cada prototipo puede abarcar muchas estructuras ventriculares, con muchas dimensiones fractales diferentes. Los casos 11 y 12 tanto de normalidad como de enfermedad leve, sombreados en gris y negrita, corresponden a cuatro de los 24 ventriculogramas observados en la clínica, con los cuales se contrastaron los resultados.

Prototipos	Normales			Leves		
	S	D	T	S	D	T
1	0.8027	1.3285	0.7328	0.9762	0.9448	0.7893
	1.2473	0.8468	1.3628	0.8506	0.8867	0.6439
2	1.4054	1.2503	1.0536	0.8667	0.8429	1.2142
3	0.8462	0.4545	0.1091	1.1429	0.9315	1.1714
4	1.3516	1.0485	1.1995	0.4783	0.4548	0.4243
5	0.6214	0.8889	1.5995	0.8025	0.9661	0.9809
6	0.7667	0.5967	0.9895	1.612	1.2965	1.6738
7	0.4995	0.9308	1.4455	0.8926	0.6001	0.8519
8	1.3809	1.0056	1.9012	0.9981	0.9054	1.9082
9	1.02	1.45	0.9167	1.335	1.2001	1.3901
10	1.1	1.2695	1.4308	1.409	0.8899	1.4136
11	0.6214	1.4995	0.8889	0.6520	0.7935	0.7269
12	1.0641	0.7369	0.8518	0.8845	0.9259	0.9098

Tabla 2. Prototipos normales y leves, cada uno de ellos compuesto por tres valores de grados de similitud, correspondientes a la comparación sístole-diástole (S-D), sístole-totalidad (S-T) y totalidad-diástole (T-D). Los prototipos 11 y 12 tanto de normalidad como de enfermedad leve, sombreados en gris y negrita, corresponden a cuatro de los 24 ventriculogramas observados en la clínica, con los cuales se contrastaron los resultados.

Prototipos	Normales			Leves		
	S-D	S-T	T-D	S-D	S-T	T-D
1	1	10	1	300	20	20
2	20	40	20	200	1	1
3	40	70	30	1	300	1
4	30	20	10	200	500	300
5	20	1	1	10	10	200
6	20	20	40	40	600	40
7	50	1	1	20	400	20
8	30	60	90	900	1	1
9	40	1	1	10	600	10
10	10	30	20	1	100	1
11	1	20	1	10	10	700
12	1	1	10	10	10	200

Tablas 1 y 2 presentan sombreadas en negrita las medidas de cuatro de los ventriculogramas clínicamente observados, dos normales y dos con lesión leve, evidenciando que sus medidas de dimensión fractal corresponden a cuatro de los prototipos establecidos dentro de la generalización.

Discusión

Este es el primer trabajo en el que a partir de una simulación se determinan todas las posibles estructuras fractales ventriculares izquierdas para los casos que van desde normalidad hasta enfermedad leve con base en una metodología previa desarrollada (3). Esta metodología relaciona de manera simultánea las relaciones fractales entre los grados de similitud del contorno ventricular en sístole, diástole y la unión de ambos estados logrando establecer una cuantificación objetiva y reproducible de todos los prototipos ventriculares que permite una comprensión general de la dinámica ventricular izquierda.

La comparación con las medidas de ventrículos clínicamente obtenidos evidenció que la metodología incluyó de manera efectiva todos estos casos, evidenciándose de este modo su capacidad para abarcar y establecer matemáticamente el estado de ventriculogramas normales o con disfunción leve que pueden presentarse a nivel clínico. A modo de ejemplo pueden observarse los casos 11 y 12 tanto normales como leves, de la Tabla 1, que corresponden respectivamente a los casos 1 y 2 de normalidad y de enfermedad leve reportados en uno de los trabajos previos (3). Puede observarse que los grados de similitud de sus dimensiones fractales se encuentran incluidas en la generalización (Tabla 2).

Además de ser una simulación útil para describir de manera más objetiva y precisa todas las posibles dinámicas del ventrículo izquierdo que varían entre normales y leves, esta generalización facilitaría la aplicación del diagnóstico previamente desarrollado en la evaluación de intervenciones quirúrgicas o farmacéuticas, pues al tener la totalidad de posibles estructuras ventriculares fractales para normalidad y enfermedad leve, se podrían tener las posibles vías de evolución entre normalidad y enfermedad. Sin embargo es necesario realizar una confirmación de esta generalización con más casos clínicos, con el fin de verificar la aplicabilidad de los resultados, incluyendo estudios para verificar su validez a nivel diagnóstico.

La medición de los ventriculogramas mediante geometría fractal permite obtener una medida cuantitativa y objetiva de su irregularidad; sin embargo, las medidas fractales evaluadas de forma aislada no son suficientes para establecer diferencias entre normalidad y enfermedad, siendo necesario el desarrollo de la comparación entre las dimensiones de las tres regiones evaluadas (sístole, diástole y totalidad) por medio del concepto de grados de similitud (2, 3). Gracias a este concepto fue posible desarrollar la presente generalización, logrando simplificar la complejidad y diversidad de la morfología y fisiología ventricular, mediante medidas que permiten establecer un número finito de estructuras ventriculares, lo cual no es posible observando solamente las dimensiones fractales, por tratarse de números irracionales, los cuales tienen un número infinito de dígitos. Esto se ve ejemplificado en la Tabla 1, donde se presentan dos combinaciones diferentes de dimensiones fractales para sístole, diástole y totalidad, que sin embargo corresponden al mismo prototipo No. 1, que puede observarse en la Tabla 2. Del mismo modo podrían encontrarse otras muchas combinaciones de dimensiones fractales para cada prototipo.

Otros trabajos han mostrado que las alteraciones morfológicas están relacionadas con el correcto funcionamiento cardiaco, en particular la relación entre la anatomía evaluada geoméricamente y la estabilidad eléctrica del corazón (24). También se han desarrollado metodologías en las que se utiliza la geometría mediante aproximaciones del ventrículo a figuras euclidianas, estas metodologías apuntan a la cuantificación de la fracción de eyección (FE), mediante el cálculo del volumen ventricular (25-29). En este sentido, cabe señalar que la fracción de eyección no es el indicador principal para definir patología cardiaca. Por esta razón en este trabajo los diagnósticos de normalidad y enfermedad leve fueron determinados por un especialista de acuerdo con los procedimientos de evaluación diagnóstica convencional, incluyendo la evaluación de la FE, pero no siendo éste el único criterio, pues el objetivo era observar el comportamiento dinámico de la estructura ventricular como un todo, observando todas sus posibles alteraciones tanto a nivel morfológico como fisiológico, con el fin de determinar las diferencias matemáticas que podían determinarse, independientemente de etiologías específicas.

La metodología desarrollada se basa en la geometría fractal que es más adecuada para medir los objetos irregulares como el ventrículo, además por ser una metodología física y matemática, es aplicable a cada caso particular sin necesidad de tratamientos poblacionales y es independiente de factores causales epidemiológicos, es por esto que esta metodología no requiere de los diferentes grados de clasificación médica de la fracción de eyección, pues aquí se observa la dinámica ventricular izquierda en forma general desde teorías matemáticas que cuantifican el fenómeno.

Dentro de los resultados obtenidos no se toman en cuenta algunos casos en los que los grados de similitud toman valores que carecen de significado en la experiencia, de esta forma, no todas las posibilidades matemáticas tienen sentido experimental, aunque todas las posibilidades experimentales sí se encuentran incluidas dentro de las obtenidas matemáticamente.

Generalizaciones como la desarrollada en el presente trabajo, de aplicabilidad práctica a nivel experimental y diagnóstico, han sido desarrolladas en otros fenómenos médicos. Tal es el caso de la determinación de la totalidad de posibles prototipos de arterias normales y restenosadas en un modelo experimental de restenosis en porcinos (20); el establecimiento del número total de posibles células pre-neoplásicas y neoplásicas de cuello uterino, metodología que permite diagnosticar normalidad y enfermedad, aclarando matemáticamente el estado de las células ASCUS (21); y la determinación y diagnóstico de la totalidad de dinámicas cardíacas normales, con enfermedad aguda, y en evolución entre estos estados (30).

La investigación desarrollada está enfocada desde un contexto acausal de la naturaleza como el enfoque de las teorías de la física moderna, por ejemplo la mecánica cuántica (31), teoría del caos (32) y mecánica estadística (33), que permiten el establecimiento de órdenes matemáticos subyacentes a la irregularidad y aparente impredecibilidad de los fenómenos. Siguiendo este camino, se han desarrollado metodologías objetivas y reproducibles de ayuda diagnóstica y de aplicación clínica útiles para diferentes campos de la medicina tales como la cardiología (34-36), inmunología (37, 38), epidemiología (39) e infectología (40, 41).

Agradecimientos

Un agradecimiento especial a la Vicerrectoría de Investigaciones y al Fondo de Investigaciones y a la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada, por el apoyo a nuestros trabajos. Este trabajo hace parte de los resultados del proyecto MED-1078 financiado por el Fondo de Investigaciones Universidad Militar Nueva Granada. Agradecemos especialmente a las Doctoras Jacqueline Blanco, Vicerrectora de Investigaciones, Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, Esperanza Fajardo, Directora de Investigaciones de la Facultad de Medicina, y a los Doctores Juan Miguel Estrada, Decano de la Facultad de Medicina, Alejandro Castro, Jefe de la División de Investigación Científica, y a Henry Acuña, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Agradecemos también al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country por su apoyo a nuestras investigaciones; agradecemos en especial 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 Ortiz, epidemióloga y Silvia Ortiz, Enfermera Jefe del Centro de Investigaciones.

Fuentes de financiación

Este proyecto es resultado del proyecto MED-1078, financiado por el Fondo de investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

Posibles conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Harrison TR. Principios de Medicina Interna. Madrid: Mc Graw Hill; 1998: 1429- 1430.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Avilán N, Álvarez L, Correa C, et al. Comportamiento fractal del ventrículo izquierdo durante la dinámica cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2006; **13**: 165-170.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Álvarez L, Forero G, et al. Diagnóstico fractal del ventriculograma cardíaco izquierdo. Geometría fractal del ventriculograma durante la dinámica cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2012; **19**: 18-24.
- Niklitschek A. El Prodigioso Jardín de las Matemáticas. 2ª edición. Barcelona: Iberia; 1944.
- Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? En: Mandelbrot B. Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Eds. S.A.; 2000: 27-50.
- Welter M, Rieger H. Physical determinants of vascular network remodeling during tumor growth. *Eur Phys J E* 2010; **33**: 149-163.
- Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 1990; **262**: 42-49.
- Kiselev VG; Hahn KR; Auer DP. Is the brain cortex a fractal?. *Neuroimage* 2003; **20**: 1765-74.
- Cheng SC; Huang YM. A novel approach to diagnose diabetes based on the fractal characteristics of retinal images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2003; **7**: 163-70.
- Mauroy B, Filoche M, Weibel ER, Sapoval B. An optimal bronchial tree may be dangerous. *Nature* 2004; **427**: 633 - 6.
- Sankar D and Thomas T. A New Fast Fractal Modeling Approach for the Detection of Microcalcifications in Mammograms. *Journal of Digital Imaging* 2010; **23**: 538- 546.
- Garte S. Fractal properties of the human genome. *J Theor Biol* 2004; **230**: 251-60.
- Peltola MA, Seppanen T, Makikallio TH, Huikuri HV. Effects and significance of premature beats on fractal correlation properties of R-R interval dynamics. *Ann Non Invasive Electrocardiol* 2004; **9**: 127-35.
- Pohlman S, Powell K, Obuchowski NA, Chilcote WA, Grundfest-Broniatowski S. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med Phys* 1996; **23**: 1337-1345.
- Lefebvre F, Benali H. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med Phys* 1995; **22**: 381-390.
- Luzi P, Bianciardi G. Fractal analysis in human pathology. *Annals New York Academy of Sciences* 1999; **879**: 255-257.
- Gazit Y, Berk DA, Lunig M, Baxter LT, Jain RK. Scale - invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. *Phys Rev Lett* 1995; **75**: 2428-2431.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Correa C, Álvarez L, Bernal P, et al. Variabilidad de la dimensión fractal de la ramificación coronaria izquierda en ausencia y presencia de enfermedad arterial oclusiva moderada y severa. *Rev Colomb Cardiol* 2007; **14**: 173-179.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Ronderos M, Correa C. Diagnóstico Matemático de Ecocardiografías Pediátricas con Medidas de Dimensión Fractal evaluadas con Armonía Matemática Intrínseca. *Rev Colomb Cardiol* 2010; **17**: 79-86.
- 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, Posso H, Bernal P, Puerta G, Vitery S, Rojas I. Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical. Una nueva metodología de aplicación clínica. *Rev Fac Med* 2010; **18**: 33-41.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Bautista A, Bernal P, Avilán N. Diagnóstico Matemático de la monitoria fetal aplicando la ley de Zipf-Mandelbrot. *Rev Fac Med* 2006; **54**: 96-107.
- Ministerio de salud-Colombia. Resolución número 8430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; 1993.

24. **Kappenberger L.** Arrhythmia: a therapeutic dilemma. En: **Virag N, Blanc O, Kappenberger, L.** Computer Simulation and Experimental Assessment of Cardiac Electrophysiology. Lausanne: Futura Publishing Company; 2001. p. 185-188.
25. **Brogan WC, Glamann B, Lange RA, Hillis LD.** Comparison of single and biplane ventriculography for determination of left ventricular volume and ejection fraction. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 1079-82.
26. **Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD Jr.** The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1960; **60**: 762-76.
27. **Sheperdycki TH, Morton BC.** A computer graphic-based angiographic model for normal left ventricular contraction in man and its application to the detection of abnormalities in regional wall motion. *Circulation* 1983; **68**: 1222-30.
28. **Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW.** Advantages and applications of the centreline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; **7**: 293-305.
29. **Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mitten S.** Centerline method comparison with other methods for measuring regional left ventricular motion. En: Sigwart U, Heintzen PH, editores. Ventricular wall motion. Stuttgart: Georg Thieme; 1984.p.139-49.
30. **Rodríguez J.** Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *J. Med Med Sci* 2011; **2**: 1050-1059.
31. **Feynman R. Leighton RB, Sands M.** Comportamiento cuántico. En: Feynman R. Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana S.A; 1987 Vol 1, Cap 37.
32. **Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R.** Caos. En: orden y Caos. Scientific American. *Prensa Científica* 1990; 78-90.
33. **Matvéev A.** Física molecular. Moscú: *MIR* 1987; 174 – 233.
34. **Rodríguez J.** Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Col Cardiol* 2010; **17**: 115-129.
35. **Rodríguez J.** Proportional Entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. 7th International Meeting Intensive Cardiac Care. Tel Aviv, Israel, 30 October – 1 November 2011. Israel heartsociety, Europeansociety of cardiology, EBAC.
36. **Rodríguez J.** Proportional Entropy applied to the Clinic Prediction of Cardiac Dynamics. Tel Aviv, Israel: ICI Meeting. 2012.
37. **Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Vitery S, et al.** Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de Plasmodium falciparum al HLA clase II. *Inmunología* 2009; **28**: 115-24.
38. **Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C.** Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. *Inmunología* 2010; **29**: 7-19.
39. **Rodríguez J.** Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2010; **27**: 211-8.
40. **Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Vitery S.** Teoría de conjuntos aplicada a poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. Predicción de linfocitos T CD4, de aplicación clínica. *Rev Fac Med* 2011; **19**: 148-156.
41. **Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Álvarez L, et al.** Predicción de Linfocitos T CD4 con base en la Teoría de Probabilidad. Aplicación clínica a poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. *Infectio* 2012; **16**: 15-22.