

Generalización fractal y euclidiana de arterias coronarias*

Javier Rodríguez Velázquez**, Signed Prieto Bohórquez***, Fernando Polo Nieto****, Catalina Correa Herrera*****, Yolanda Soracipa Muñoz*****, Vanessa Blanco*****, Andrés Camilo Rodríguez*****, Laura Pinilla Bonilla*****

Resumen

Introducción. La geometría fractal caracteriza los objetos irregulares de la naturaleza incluyendo el cuerpo humano. **Objetivo.** Desarrollar una metodología geométrica que permita diferenciar, en un modelo experimental de restenosis de arterias de porcino, las arterias normales de las patológicas, mediante la aplicación simultánea de la geometría fractal y euclidiana. **Materiales y métodos.** Para el estudio se tomaron siete (7) imágenes de placas histológicas de arterias normales, y siete (7) de arterias restenosadas, calculando simultáneamente tanto la dimensión fractal de las capas arteriales mediante el método de Box-Counting como el número de cuadros ocupados por las superficies de tres islas o capas arteriales. Posteriormente, se calculó la armonía matemática intrínseca y, finalmente, se establecieron las diferencias entre grupos. **Resultados.** Los valores del número de cuadros ocupados por la superficie de las siete arterias normales oscilaron entre 27 y 74, y para las restenosadas estuvieron entre 83 y 176; el valor de la dimensión fractal varió entre 0.9241 y 1.2578 para las arterias normales, y para las reestenadas osciló entre 0.7225 y 1.2937. **Conclusión.** La metodología desarrollada en el presente trabajo logró diferenciar geométricamente y de manera objetiva las arterias normales de las arterias restenosadas a partir de los espacios de ocupación.

Palabras clave: arterias coronarias, Box-Counting, geometría fractal, geometría euclidiana, armonía matemática intrínseca.

Euclidean and fractal generalization of coronary arteries

Abstract

Introduction. Fractal geometry characterizes irregular objects, including the human body. **Objective.** Develop a geometric method to differentiate, in an experimental model of restenosis in pig arteries, the normal and the pathologic arteries, by the simultaneous use of fractal and Euclidean geometries. **Materials and methods.** Seven images of histological slides of normal arteries and seven re-stenosed arteries were taken, simultaneously calculating the fractal dimension of the arterial layers –by the use of the Box-Counting method- and the number of squares occupied by the surfaces of three arterial layers. Then, the intrinsic mathematical harmony was calculated and, finally, the differences between the groups were established. **Results.** The values of the number of squares occupied by the surfaces of the seven normal arteries oscillated between 27 and 74 and the re-stenosed ones oscillated between 83 and 176. The value of the fractal dimension varied between 0.9241 and 1.2578 for the normal arteries

* Artículo derivado del proyecto de investigación titulado "Generalización fractal y euclidiana de arterias coronarias" código 71-3743-4, de la segunda convocatoria del 2012; financiado por la división de investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José, Bogotá - Colombia.

** MD. Director Grupo Insight. Investigador de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country.

*** Investigadora Grupo Insight. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country.

**** MD. Especialista Patología. Líder del grupo de Investigación en Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

***** Psicóloga. Investigadora Grupo Insight- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country.

***** Licenciada en Física. Investigadora Grupo Insight. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones de la Clínica del Country.

***** Estudiante de VIII semestre. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

***** Estudiante VII semestre. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

***** MD. MSc. en Medicina Alternativa. Investigadora Grupo Insight.

and between 0.7225 and 1.2937 for the re-stenosed ones. **Conclusion.** The methodology developed in this research work could geometrically differentiate, in an objective way, normal and re-stenosed arteries, making the calculations with their occupation spaces as bases.

Key words: coronary arteries, Box-Counting, fractal geometry, Euclidian geometry, intrinsic mathematical harmony.

Generalização fractal e euclidiana de artérias coronárias

Resumo

Introdução. A geometria fractal caracteriza os objetos irregulares da natureza incluindo o corpo humano. **Objetivo.** Desenvolver uma metodologia geométrica que permita diferenciar, num modelo experimental de estenose de artérias de porcino, as artérias normais das patológicas, mediante a aplicação simultânea da geometria fractal e euclidiana.

Materiais e métodos. Para o estudo se tomaram sete (7) imagens de placas histológicas de artérias normais, e sete (7) de artérias estenosadas, calculando simultaneamente tanto a dimensão fractal das capas arteriais mediante o método de Box-Counting como o número de quadros ocupados pelas superfícies de três ilhas ou capas arteriais. Posteriormente, calculou-se a harmonia matemática intrínseca e, finalmente, estabeleceram-se as diferenças entre grupos. **Resultados.** Os valores do número de quadros ocupados pela superfície das sete artérias normais oscilaram entre 27 e 74, e para as estenosadas estiveram entre 83 e 176; o valor da dimensão fractal variou entre 0.9241 e 1.2578 para as artérias normais, e para as estenosadas oscilou entre 0.7225 e 1.2937. **Conclusão.** A metodologia desenvolvida no presente trabalho conseguiu diferenciar geometricamente e de maneira objetiva as artérias normais das artérias estenosadas a partir dos espaços de ocupação.

Palavras importantes: artérias coronárias, Box-Counting, geometria fractal, geometria euclidiana, harmonia matemática intrínseca.

Introducción

En el campo de la geometría las figuras guardan cierta relación con el instrumento de medida. La geometría euclidiana estudia las propiedades geométricas de los objetos regulares. En cambio, la geometría fractal estudia las propiedades de los objetos irregulares, tales como el cuerpo humano (Bassingthwaighte, Liebovitch & West, 1994; West, 1990). Se conocen varios tipos de fractales: si el objeto fractal es abstracto, la principal característica es la sibi-semejanza o autosimilaridad entre las partes y la totalidad. El objeto fractal estadístico se caracteriza por sus distribuciones hiperbólicas de frecuencias y su grado de complejidad; la dimensión fractal es calculada, en este caso, mediante la ley de Zipf-Mandelbrot. Otro tipo de fractal es el denominado salvaje, que se caracteriza por la superposición entre sus partes, y la dimensión fractal puede ser calculada mediante el método de Box-Counting (Peitgen, et al., 1992; Mandelbrot, 1972; Peitgen, 1992).

La aplicación de la geometría fractal ha facilitado el desarrollo de nuevas metodologías mediante el establecimiento de mediciones

acordes con las formas irregulares del cuerpo humano y animal (Bassingthwaighte, Liebovitch & West, 1994; West, 1990) que permiten diferenciar estados de normalidad-enfermedad, tanto en el nivel morfológico como en el fisiológico; tal es el caso de los trabajos de Pohlman et al., (1996) y Lefebvre et al., (1995) en los cuales, a través de la diferenciación entre estados neoplásicos y no neoplásicos de imágenes mamográficas, se logran disminuir los falsos positivos. Huikuri et al. (2000) realizaron una caracterización de la dinámica cardíaca con una aplicación de geometría fractal, trabajo que logró superar los demás predictores convencionales de muerte súbita cardíaca, hasta ese momento desarrollados.

Por otra parte, Rodríguez et al. (2010c) desarrollaron un estudio en el que se lograron diferenciar, de manera objetiva, dinámicas cardíacas normales, de aquellas con condiciones agudas o crónicas, así como la evolución entre normalidad y enfermedad. Este estudio utilizó la teoría de la probabilidad y el concepto de entropía proporcional en el contexto de la teoría de los sistemas dinámicos para el desarrollo de esta metodología predictiva. En un estudio

posterior, basado en la concepción de los sistemas dinámicos y la teoría del caos, se logró deducir una ley física que permite diferenciar dinámicas cardíacas normales de aquellas con enfermedad aguda, ley que se constituye en un método diagnóstico de gran utilidad como estrategia preventiva por su carácter predictivo en el campo de la cardiología (Rodríguez, 2011a).

Basados en la geometría fractal y en el concepto de armonía matemática intrínseca arterial, definido como el grado de similitud entre las dimensiones fractales de las partes y la totalidad de la arteria, Rodríguez et al. (2002) desarrollaron una metodología que caracteriza las partes y la totalidad de arterias de porcinos en un modelo experimental de restenosis. A partir de dicha metodología, en un trabajo posterior se estableció una generalización geométrica arterial, con fundamento en el método de Box Counting, el cual sirvió como base para definir un espacio universal que permite la comparación de diferentes fractales en un mismo espacio, y que fue denominado espacio universal de Box-Counting, encontrando un total de 69249 prototipos arteriales de normalidad y reestenosis (2010a). Posteriormente, Correa y colaboradores (2012) desarrollaron un método para la diferenciación de los estados de normalidad y enfermedad morfofisiológica de los eritrocitos, donde se demuestra que para lograr dicha diferenciación de manera objetiva y efectiva de estos estados, se requiere de la consideración simultánea de la geometría fractal y de la euclidiana.

Siguiendo esta perspectiva de investigación, el propósito del presente trabajo es utilizar, de manera simultánea, geometría fractal y euclidiana para diferenciar objetivamente arterias normales y patológicas en un modelo experimental de restenosis en porcinos.

Definiciones

Dimensión fractal: medida numérica adimensional del grado de irregularidad de un fractal.

Dimensión fractal de Box-Counting. Donde el número de cuadros que contiene el contorno del objeto, se representa por **N**; el grado de

partición de la cuadrícula, por **K**, y la dimensión fractal, con **D**.

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

Ecuación 1

Este estudio se basa en una metodología previamente desarrollada (Rodríguez, 2002; Rodríguez, et al., 2010a) en la que, desde la geometría fractal y el establecimiento de una analogía entre una isla y las capas arteriales, se analizaron las variaciones en la estructura arterial para el proceso restenótico en el marco de un modelo experimental. En dicho trabajo se definieron tres objetos fractales, denominados islas, limitados por los contornos de las capas arteriales, así:

Isla 1 limitada por los contornos de la luz y de lámina elástica externa,

Isla 2 por los contornos de la lámina elástica externa y la adventicia, y la

Isla total por los contornos de la luz y de la adventicia.

Materiales y métodos

Se procedió a realizar la medición de la dimensión fractal de las islas de siete (7) arterias normales y siete (7) restenosadas, tomadas del archivo del grupo Insight, mediante la superposición de dos rejillas; una de cuadros de veinte (20) píxeles de lado y otra de cuarenta (40) píxeles.

Luego, a partir del concepto matemático de **armonía matemática intrínseca arterial**, se midió el grado de similitud o diferencia entre las unidades y las cifras significativas de las dimensiones fractales de las partes, islas, con la totalidad de la arteria (Rodríguez et al., 2002).

Posteriormente, basados en la geometría euclidiana, se procedió a realizar la medición de la **superficie del objeto** en el espacio generalizado de Box-Counting; para este fin se superpuso a cada objeto medido (isla 1, isla 2 e isla total) la rejilla de veinte (20) píxeles, y se cuantificó el número de cuadros ocupados por el interior y el contorno de cada uno de los ob-

jetos en esta rejilla. De este modo se obtuvo una medida de su superficie, en el contexto del espacio generalizado de Box-Counting.

Una vez se realizaron las medidas de dimensión fractal con la ecuación 1, el cálculo de la armonía matemática intrínseca y las medidas euclidianas de la superficie del objeto, se buscaron parámetros diferenciadores entre normalidad y restenosis para las arterias estudiadas.

Resultados

Los valores de las dimensiones fractales de las islas de las arterias evaluadas variaron entre 0.7225 y 1.2937; para las arterias normales oscilaron entre 0.9241 y 1.2578; y para las arterias restenosadas estos valores se encontraron entre 0.7225 y 1.2937. Los valores hallados al calcular la armonía matemática intrínseca para

las arterias normales y para las restenosadas oscilaron entre 2 y 3, y entre 0 y 2, respectivamente; se encontró que las arterias normales se diferencian como mínimo en la segunda cifra significativa en las tres islas evaluadas, condición que no cumplen las arterias restenosadas (tablas 1-2).

Se encontró que la medida de las superficies para las islas arteriales varió entre 27 y 176; los valores para la normalidad estuvieron entre 27 y 74, y para el caso de enfermedad oscilaron entre 83 y 176, diferenciando los grupos de arterias normales y enfermas de manera objetiva. Al ver el total de las superficies de las arterias tanto para normalidad como para enfermedad, se encontró que los valores de la superficie son mayores o iguales a 83 (≥ 83) para las arterias restenosadas; en cambio, los valores para las islas de arterias normales fueron menores a 74 (< 74) (tablas 1-2).

Tabla 1. Medidas fractales y euclidianas de las arterias normales, donde I 1: representa la Isla uno, I 2: la Isla dos y I T: la Isla total. AMI: armonía matemática intrínseca de las tres islas. Por ejemplo, la dimensión fractal de la I1 de la arteria N1 es 1,0614 y la de la I2 es la otra es 1,0566; dado que existe similitud en la unidad y la primera cifra decimal, la armonía matemática intrínseca entre I1 Y I2 es 2

Arteria	ÁREAS			Dimensión Fractal			AMI		
	I1	I2	IT	I1	I2	IT	I1 Y I2	I1 Y IT	I2 Y IT
N1	27	30	46	1,0614	1,0566	1,0589	2	2	3
N2	55	58	74	1,0385	1,0365	1,0375	3	3	3
N3	34	40	55	1,2578	1,2538	1,2388	3	2	2
N4	47	50	66	1,0431	1,0406	1,0418	3	3	3
N5	43	52	62	1,0458	1	1,0444	2	3	2
N6	51	54	70	0,9605	0,9625	0,9615	3	3	3
N7	53	56	72	0,9241	0,9279	0,9260	3	3	3

Tabla 2. Medidas fractales y euclidianas de las arterias restenosadas, donde I 1: representa la Isla uno, I 2: la Isla dos y I T: la Isla total. AMI: armonía matemática intrínseca de las tres islas. Así por ejemplo, la dimensión fractal de la I1 de la arteria E2 es 1 y la de la I2 es 0,9551; la armonía matemática intrínseca entonces es 0, pues no hay similitud en la unidad

Arteria	ÁREAS			Dimensión Fractal			AMI		
	I1	I2	IT	I1	I2	IT	I1 Y I2	I1 Y IT	I2 Y IT
E1	107	105	176	0,7225	0,8995	0,9156	1	1	1
E2	103	103	172	1	0,9551	0,9115	0	0	2
E3	99	98	159	0,9527	0,8931	1	1	0	0
E4	101	86	147	0,9527	0,8931	1	1	0	0
E5	103	83	154	0,9542	0,8713	0,9765	1	2	1
E6	108	105	169	0,9368	1,0764	1,2937	0	0	1
E7	109	90	157	0,8780	0,7726	0,9556	1	1	1

Discusión

Este es el primer trabajo en donde se evalúa la estructura arterial mediante medidas simultáneas basadas en geometría fractal y euclidiana, lo que permite el establecimiento de órdenes de matemáticos que evalúan el proceso de restenosis arterial en modelos experimentales en porcinos, además de diferenciar entre normalidad y anormalidad arterial, independientemente de clasificaciones. Con esta metodología, también, se logra evidenciar la autorganización matemática subyacente al proceso de remodelación arterial, y es útil como una herramienta diagnóstica en modelos experimentales de evaluación farmacológica, pues reduce la necesidad del sacrificio de animales para el estudio de la estructura arterial en este tipo de trabajos.

En la presente investigación se analizó la estructura arterial, cuantificando la irregularidad de la arteria y, de manera simultánea, la superficie. Se encontró que la superficie de las arterias restenosadas presenta valores mayores o iguales a 83; en cambio, las áreas para las arterias normales presentan valores menores a 74. Cuando se tiene en cuenta el valor que se encuentra en el límite superior de las superficies de cada una de las islas de arterias normales que es igual 74 junto con el valor que se encuentra en el límite inferior de las áreas de las islas de arterias restenosadas que es de 99, se halla una brecha que corresponde a la región de evolución de la normalidad hacia la enfermedad; sin embargo, se requiere de un proceso de generalización de esta metodología a través de la evaluación de más arterias y la determinación de todos los prototipos arteriales posibles para poder establecer este rango de una manera más precisa y objetiva.

Se ha desarrollado un amplio estudio del fenómeno de restenosis en la literatura médica actual, en el cual se asemeja la estructura arterial con figuras euclidianas como el círculo y el cilindro; sin embargo, en dichos estudios se obvia la estructura irregular de la arteria. Entre estos estudios se encuentra el trabajo realizado por Lafont & Topol (1997) quienes analizaron las arterias con lesión y sin lesión, midiendo el área luminal, íntima y las área circunscritas por la lámina elástica externa y el borde exterior de la pared arterial; mediante estos valores hallados establecieron parámetros

que dan cuenta de todas las posibles medidas que se pueden obtener en diferentes intervenciones con barotrauma en el contexto de la geometría euclidiana exclusivamente.

A diferencia de estos trabajos, en las investigaciones realizadas por Rodríguez et al. (2002; 2010a) sobre un modelo experimental de restenosis en porcinos, independientemente de si este sigue una remodelación constructiva o de alargamiento, se encontró que la armonía matemática intrínseca de las dimensiones fractales de las islas arteriales es la medida histomorfométrica que caracteriza las arterias normales y enfermas al mostrar un orden subyacente que permite diferenciar normalidad y enfermedad (Rodríguez et al, 2002). Este trabajo sirvió como base para una generalización fractal que permitió determinar la totalidad de prototipos fractales arteriales tanto de normalidad como de restenosis (Rodríguez et al, 2010a). Sin embargo, en dicho trabajo se señaló como limitación que las medidas fractales no permitían medir áreas o longitudes arteriales. Esta limitación fue superada con las medidas desarrolladas en el presente trabajo, pues se cuantificaron superficies de las islas.

La aplicación de la geometría fractal en distintas áreas de la medicina proporciona nuevas herramientas de medida que caracterizan apropiadamente estados de normalidad y enfermedad (Goldberger, Rigney & West, 1990; Goldberger, et al., 2002; Cheng, & Huang, 2003; Sankar & Thomas, 2010; Stępień & Stępień, 2010; Vasiljevic, et al, 2012; Stehlik). En términos generales, cuando se han aplicado teorías físicas y matemáticas en distintas áreas de la medicina, se logran metodologías de carácter más objetivo y reproducible; tal es el caso de la infectología, donde se establecieron predicciones del conteo de los linfocitos T CD4 en pacientes con VIH con base en el recuento de linfocitos totales y leucocitos (Rodríguez, et al., 2012a; Rodríguez, et al., 2011); lo mismo ocurre en el diagnóstico de células de cuello uterino (Rodríguez, et al., 2010; lo mismo ocurre en el diagnóstico de células de cuello uterino (Rodríguez, et al., 2010d; Rodríguez, 2011b); Rodríguez, 2011c), en la inmunología, la biología molecular (Rodríguez, 2008; Rodríguez, J., Bernal, Prieto & Correa, 2010) y la predicción de epidemias (Rodríguez,

2010b). Estos trabajos, al igual que el presente resultado, están basados en una concepción acausal de la naturaleza, del mismo modo que teorías físicas desarrolladas en el último siglo como la mecánica cuántica (Feynman, Leighton & Sands), la teoría de los sistemas dinámicos (Rasband, 1990) y la mecánica estadística (Tolman, 1979), logrando predicciones independientes de metodologías estadísticas, pues estos fenómenos están sujetos a unas leyes y principios que son válidos y aplicables en cualquier parte del universo.

Agradecimientos

Agradecemos a los doctores Guillermo Sánchez, Director de la División de Investigaciones, Magda Alba, Coordinadora de Investigaciones de Posgrado, Carlos Escobar, Gestor del Conocimiento, y Yanubi Salgado, Coordinadora de Convocatoria Interna, por su apoyo y confianza en el Grupo Insight. Este trabajo hace parte de uno de los resultados del proyecto 71-3743-4, de la segunda convocatoria del 2012, financiado por la división de investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José, por lo cual agradecemos a la institución.

Un agradecimiento especial 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, Adriana Lizbeth Ortiz, Epidemióloga, y Silvia Ortiz, Enfermera Jefe del Centro de Investigaciones.

Agradecemos también al doctor Darío Echeverri y a la Fundación Cardioinfantil por su apoyo en el desarrollo de teorías físicas y matemáticas aplicadas a la cardiología.

Dedicación

A nuestros hijos

Referencias bibliográficas

- Bassingthwaighite, J., Liebovitch, L & West, B. (1994). *Fractal Physiology*. New York: Oxford University Press.

- Correa, C., Rodríguez, J., Prieto, S., Álvarez, L., Ospino, B., Munévar, A., ... Vitery, S. (2012). Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology. *Journal of Medicine and Medical Sciences*, 3(1), 715-720.
- Cheng, SCh. & Huang, YM. (2003). A novel approach to diagnose diabetes based on the fractal characteristics of retinal images. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomed*, 7(3), 163-70.
- Françoise, L., Habib, B., René, G., Edmond, K. & Robert, Di Paola. (1995). A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Medical Physics*, 22(4), 381-390.
- Feynman, R., Leighton, R. & Sands, M. (1987). *Física*. Wilmington: Addison-Wesley: Iberoamericana S. A.
- Goldberger, A., Rigney, D & West, B. (1990). Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American*, 262, 42-49.
- Goldberger, AL., Amaral, LA., Hausdorff, JM., Ivanov, PCh., Peng, CK., & Stanley E. (2002). Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 99(suppl1), 2466-2472.
- Huikuri, HV., Mäkikallio, T., Peng, CK., Goldberger, A., Hintze, U. & Moller, M. (2000). Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 101(1), 47-53.
- Lefebvre, F., Benali H. (1995). A Fractal Approach to the Segmentation of Microcalcifications in Digital Mammograms. *Med Phys*, 22, 381-90.
- Lafont, A & Topol, E. (1997). Experimental evidence of remodeling after angioplasty. En: Lafont A, Topol E (Ed.), *Arterial remodeling: a critical factor in restenosis*. (pp.51-68). EE. UU.: Kluwer Academic Publishers.
- Mandelbrot, Benoit. (1972). *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: Freeman.
- Peitgen, H., Jürgens, H and Dietmar, S. (1992). Limits and self similarity. En: Peitgen, H, Jürgens H & Dietmar, Saupe. *Chaos and Fractals* (Ed.), New Frontiers of Science (pp. 135-182). New York: Springer-Verlag.
- Peitgen, H., Jürgens, H & Dietmar, S. (1992). Length, area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: Peitgen, H, Jürgens H, Dietmar S. *Chaos and Fractals*

- New, Frontiers of Science.* (pp.183-228). New York: Springer-Verlag.
- Rasband, N. (1990). *Chaotic Dynamics of Non-linear Systems*. New York: John Wiley & Sons.
 - Pohlman, S., Powell, K & Obuchowski, N. (1996). Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Medical Physics*, 23(8), 1337 -1345.
 - Rodríguez, J., Mariño, M., Avilán, N & Echeverri D. (2002). Medidas fractales de arterias coronarias, un modelo experimental en reestenosis armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. *Revista Colombiana de Cardiología*, 10(2), 65-72.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Ortiz, L., Bautista, A., Bernal, P & Avilán N. (2006). Diagnóstico Matemático de la Monitoria Fetal aplicando la ley de Zipf Mandelbrot. *Revista Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, 54(2), 96-107.
 - Rodríguez, J., (noviembre, 2006). Dynamical systems theory and ZIPF – Mandelbrot Law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. En: Sabaratnam Arulkumaran (Presidencia), *XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics*. Presentación llevada a cabo en XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Kuala Lumpur, Malaysia.
 - Rodríguez, J. (2008). Teoría de unión al HLA clase II: teoría de probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*, 27(4), 151-166.
 - Rodríguez, J. (2010c). Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Revista Colombiana de Cardiología*, 17(3), 115-129.
 - Rodríguez, J. (2010b). Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 27 (3) p. 211-8.
 - Rodríguez, J. (2011a). Mathematical law o chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(8), 1050-1059.
 - Rodríguez, J. (2011b). Nuevo método fractal de ayuda diagnóstica para células preneoplásicas del epitelio escamoso cervical. *Revista UDCA Act & Div Cient*, 14(1), 15-22.
 - Rodríguez, J. (October-November, 2011c). Proportional Entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. En: J. Alpert, A. Battler, Y. Hasin (organizadores), *7th International Meeting Acute Cardiac Care*. Llevado a cabo en el 7th International Meeting Acute Cardiac Care. Tel Aviv, Israel.
 - European Society of Cardiology, Israel Heart society, Acute Cardiac Care, HIS on ACC and EBAC.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Correa, C., Bernal, P., Puerta, G., Vitery, S, ... Muñoz D. (2010a). Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics*, 10(1), 1-6.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Correa, C., Posso, H., Bernal, P., Puerta, G, ... Rojas, I. (2010d). Generalización Fractal de Células Preneoplásicas y Cancerígenas del Epitelio Escamoso Cervical. Una Nueva Metodología de Aplicación Clínica. *Revista Med.*, 18(2), 33-41.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Bernal, P., Pérez, C., Correa, C., & Vitery, S. (2011). Teoría de conjuntos aplicada a poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. Predicción de linfocitos T CD4, de aplicación clínica. *Revista Med*, 19(2), 148-156.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Bernal, P., Pérez, C., Correa, C., Álvarez, L, ... Faccini A. (2012a). 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*, 16(1), 15-22.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Correa, C., Bernal, P., Vitery, S., Álvarez, L, ... Reynolds J. (2012b). Diagnóstico cardiaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos. *Acta Médica Colombia*, 37(4), 183-191.
 - Rodríguez, J., Bernal, P., Prieto, S & Correa, C. (2010). 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*, 29(1), 7-19.
 - Sankar, D & Thomas, T. (2010). A New Fast Fractal Modeling Approach for the Detection of Microcalcifications in Mammograms. *Journal of Digital Imaging*, 23(5), 538-546.
 - Stępień R & Stępień, P. (2010). Analysis of Contours of Tumor Masses in Mammograms by Higuchi's Fractal Dimension. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 30(4), 49–56.
 - Stehlík, M., Mrkvicka, J & Filus, L. (2012). Recent developments on testing in cancer risk: a fractal and stochastic geometry. *Journal of Reliability and Statistical Studies*. 5(Issue Special), 83-95.
 - Vasiljevic, J., Reljin, B., Sopta, J., Mijucic, V., Tulic, T & Reljin, I. (2012). Application of multifractal analysis on microscopic images in the classification of metastatic bone disease. *Biomedical Microdevices*, 14(3), 541–548.
 - Tolman, R. (1979). *Principles of statistical mechanics*. New York: Dover Publications.
 - West, B. (1990). *Fractal physiology and chaos in medicine*. Singapore: World Scientific.