

## Sistemas dinámicos cardiacos en neonatos normales: Ley caótica cardiaca neonatal

### Cardiac dynamic systems in normal neonates: Neonate chaotic cardiac law

Javier Rodríguez-Velásquez<sup>1</sup>, Signed Prieto-Bohórquez<sup>2</sup>, Milena Flórez-Cárdenas<sup>3</sup>, Claudia Alarcón-Ávila<sup>4</sup>, Ruth López-Cruz<sup>5</sup>, Gydnea Aguirre-Dávila<sup>6</sup>, Laura Pinilla-Bonilla<sup>7</sup>, Omar Rovira-Cabrales<sup>8</sup>, Laura Méndez-Pino<sup>9</sup>

#### Resumen

**Objetivo:** Caracterizar matemáticamente la dinámica cardiaca neonatal normal en cuatro estados: Dormido quieto, Dormido activo, Despierto quieto y Despierto activo, para desarrollar una generalización determinando todos los posibles atractores normales.

**Materiales y métodos:** Con base en la teoría de los sistemas dinámicos se tomaron los intervalos RR mínimos y máximos de un neonato en cuatro estados comportamentales. Se realizó una simulación de la frecuencia de la dinámica cardiaca para cada estado construyendo atractores caóticos. Posteriormente se cuantificaron los espacios de ocupación y las dimensiones fractales de los atractores en el espacio generalizado de Box Counting, buscando igualdades y diferencias entre estos estados dinámicos. Finalmente se calcularon todos los posibles atractores normales, con base en una ley exponencial desarrollada previamente para la dinámica cardiaca de adultos.

**Resultados:** Se encontraron diferencias entre los cuatro estados comportamentales al comparar medidas de ocupación espacial, las cuales presentaron valores de 199 para S1, 131 para S2, 61 para S3 y 175 para S4 en la rejilla  $K_p$ . Asimismo, se encontraron valores

Fecha de recepción: 28 de marzo de 2014  
Fecha de aceptación: 11 de mayo de 2014

<sup>1</sup> MD, director Grupo Insight. Profesor del Internado especial en Teorías físicas y matemáticas aplicadas a la Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country.

<sup>2</sup> Investigadora Grupo Insight, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>3</sup> MDP, pediatra - coordinadora Neonatos / Plan Canguro, Hospital de Meissen ESE II Nivel de atención. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>4</sup> MDP, profesora asociada de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central-Clinica del Country. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>5</sup> MD, pediatra. Hospital de Meissen ESE II Nivel de atención. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>6</sup> MD, profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>7</sup> MD, MSc. Investigadora del Grupo Insight, Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>8</sup> MD. Dirección de Educación Médica. Hospital de Meissen ESE II Nivel de atención. Bogotá, D. C. (Colombia).

<sup>9</sup> Estudiante de la línea de profundización en Teorías físicas y matemáticas aplicadas a la medicina. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, D. C. (Colombia).

**Correspondencia:** Javier Oswaldo Rodríguez Velásquez. Cra. 79B n° 51-16 Sur, Interior 5, apartamento 102. Teléfono: 4527541. grupoinight2025@yahoo.es

de dimensión fractal diferenciadores para cada uno de los estados. El número de atractores normales totales fue de 4602.

**Conclusión:** Se desarrolló una nueva metodología fisicomatemática causal de la dinámica cardíaca neonatal que permite la diferenciación de diferentes estados comportamentales y el establecimiento de la totalidad de dinámicas normales.

**Palabras clave:** sistemas dinámicos, fractal, neonato, caos, intervalos RR.

### Abstract

**Objective:** To characterize mathematically normal cardiac dynamic on neonate in four states: Quiet asleep, Active asleep, Quiet awake, and Active awake, to develop a generalization determining all possible normal attractors.

**Materials and methods:** Based on dynamic system theory, there were taken minimal and maximal RR intervals on a neonate in four behavioral states. Were made a simulation of cardiac dynamic frequency for each state building chaotic attractors. Later were quantified occupation spaces and fractal dimensions of the attractors on Box Counting general space, searching similarities and differences between these dynamic states. Finally there were calculated all possible normal attractors, based on an exponential law previously developed for adults cardiac dynamic.

**Results:** There were found differences in every four behavioral states, comparing space occupation measures, which had values of 199 for S1, 131 for S2, 61 for S3 and 175 for S4 on Kp grille. Also there were found fractal dimension values distinguished for every state. Normal attractor's total number was 4602.

**Conclusion:** There were developed a new a causal physical-mathematical methodology of neonate cardiac dynamic, which allow distinguish different behavioral states and establishment of all normal dynamics.

**Keywords:** dynamic systems, fractal, neonate, chaos, RR intervals.

## INTRODUCCIÓN

La teoría de los sistemas dinámicos tiene como objeto de estudio la evolución de los sistemas, los cuales se representan en espacios de fases determinando el establecimiento de diversos tipos de atractores que se clasifican según su predictibilidad: si son predecibles, corresponden a atractores periódicos y puntuales; si son impredecibles, corresponden a atractores caóticos (1-4). La dinámica cardíaca es un sistema dinámico caótico. Debido a su carácter irregular, los atractores caóticos pueden ser descritos adecuadamente mediante la geometría fractal, desde la cual los atractores caóticos corresponderían a fractales de tipo salvaje, cuya dimensión fractal se puede calcular por medio del método de *Box Counting* (2).

La aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos en cardiología ha logrado múltiples avances en la comprensión de los procesos normalidad/enfermedad. Por ejemplo, ha permitido establecer una nueva concepción de normalidad/enfermedad que contradice la concepción homeostática clásica (5-7). Otro estudio (8) diferenció la dinámica cardíaca aguda de la dinámica cardíaca normal y de enfermedad crónica por medio del análisis de la ocupación espacial de los atractores caóticos en el espacio fractal de *Box Counting*. Este estudio evidenció cómo los atractores de las dinámicas patológicas agudas ocupaban la tercera parte del espacio que ocupaban las dinámicas normales, lo cual fue confirmado

estadísticamente en un estudio posterior (9), que ratificó su aplicabilidad clínica.

Desde esta línea de investigación se llegó a la deducción de una ley exponencial de la dinámica cardiaca caótica del adulto en el contexto del espacio finito generalizado de *Box Counting*, que permite la comparación geométrica de los atractores al posibilitar su visualización en un mismo espacio y su evaluación mediante el método simplificado de *Box Counting*. Dicha ley establece la relación entre los espacios ocupados por el atractor en las diferentes escalas evaluadas, y se obtiene una ecuación exponencial que diferencia normalidad, enfermedad aguda y la evolución entre ambos, con aplicabilidad clínica. Asimismo, fue posible deducir una expresión matemática para encontrar todos los posibles atractores cardiacos, y se encontró en total 25694, de los cuales 20519 son normales y 476 se asocian a enfermedad aguda (10), mientras que 4699 corresponden a evolución entre ambos estados. En un estudio posterior se confirmó la aplicabilidad a nivel clínico de la ley exponencial, en el marco de un estudio ciego con 115 casos, y se observó una sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa de 1 al contrastar el diagnóstico matemático con el Gold estándar (11). Debido a sus implicaciones tanto a nivel teórico como clínico, esta investigación se fundamenta en esta ley, buscando aplicar sus conceptos fundamentales para el análisis de la dinámica cardiaca neonatal.

Se ha documentado que los estados comportamentales del neonato pueden ser determinados con base en los patrones de frecuencia cardiaca. Recientemente Leeuwen et al. (12) estudiaron la relación entre estados comportamentales establecidos de acuerdo con el

criterio estándar; en el que S1 corresponde a Dormido quieto, S2 a Dormido activo, S3 a Despierto quieto y S4 a Despierto activo. Se encontró que las medidas de la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN) tienden a aumentar desde S1 a S4, mientras que la desviación media cuadrática de sucesivas diferencias (RMSSD) tiende a disminuir. Se encontró además que estas medidas permiten discriminar en el 67 % de los episodios en el estado correcto. Los autores concluyen que las medidas de variabilidad de la frecuencia cardiaca pueden ayudar a identificar todos los estados comportamentales, con excepción del S4 (12).

Desde esta perspectiva, el propósito de esta investigación fue establecer diferencias fisicomatemáticas objetivas entre los cuatro estados comportamentales evaluados por Leeuwen et al. (12) con base en un experimento mental y luego la aplicación de los mapas de retardo para evaluar la evolución del sistema dinámico, para posteriormente, a partir de la ley exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos de adultos y con base en información clínica reportada en el trabajo de Leeuwen et al. (12), determinar la totalidad de los atractores caóticos neonatales. De este modo se establecerán las implicaciones y aplicabilidad de esta ley para la dinámica cardiaca neonatal en sus diferentes estados comportamentales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### DEFINICIONES

#### Dimensión fractal de *Box Counting*:

$$DF = \frac{\text{Log}N_1(2^{-(k+1)}) - \text{Log}N_2(2^{-k})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k} = \text{Log}_2 \frac{N_1(2^{-(k+1)})}{N_2(2^{-k})}$$

Ecuación 1

En esta expresión  $N_1$  es el número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la rejilla de partición  $K$ ;  $N_2$  es el número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la rejilla de partición  $K+1$ ;  $K$  es el grado de partición de la rejilla 1;  $K+1$  es el grado de partición de la rejilla 2 y  $DF$  es la dimensión fractal.

La dimensión fractal en este trabajo, al igual que en una investigación previa (10), fue calculada mediante la ecuación simplificada del método de *Box Counting* utilizando tan solo dos rejillas, donde el lado de un cuadrado de una es el doble un cuadrado de la otra. Entonces, la ecuación 1 puede ser replanteada de la forma en que se enuncia a la izquierda de los corchetes en la ecuación 2. A continuación es posible despejar tanto la variable  $K_p$  como la variable  $K_g$  para la obtención de las ecuaciones que expresan la ley exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos en adultos y que se encuentran a la derecha del corchete:

$$DF = \log_2 \frac{K_p}{K_g} \quad \begin{cases} \Rightarrow K_p = K_g 2^{DF} \\ \Rightarrow K_g = \frac{K_p}{2^{DF}} \end{cases}$$

Ecuación 2

En esta expresión  $K_p$  representa los espacios ocupados por el atractor en la rejilla pequeña;  $K_g$ , los espacios ocupados en la rejilla grande por el atractor, y  $DF$  la dimensión fractal.

**Permutaciones:** Para el cálculo del total de posibles atractores cardiacos neonatales se utilizará la siguiente ecuación, que fue planteada en un estudio previo (10), donde  $M_x$  corresponde al número máximo de espacios ocupados por los atractores en la rejilla  $K_g$

del espacio de *Box Counting* y  $M_n$  al número mínimo de espacios ocupados en la rejilla  $K_g$  del espacio de *Box Counting*:

$$N_{AP} = (M_x - M_n + 1)^2 - \frac{1}{2}(M_x - M_n)(M_x - M_n + 1)$$

Ecuación 3

## Procedimiento

El experimento mental realizado se basa en la construcción imaginaria de atractores de intervalos RR en el espacio generalizado de *Box Counting* dentro de los rangos definidos por los valores máximos y mínimos de intervalos RR hallados para cada estado comportamental, que son diferentes de acuerdo con el trabajo de Leeuwen et al. (12); de lo cual puede preverse que los atractores presentarán espacios de ocupación diferentes para cada estado, lo que sustentaría su diferenciación matemática.

Seguidamente se tomaron los valores máximos y mínimos de los intervalos RR experimentales del trabajo de Leeuwen et al. que correspondían al mismo neonato en cuatro estados comportamentales diferentes (12): Dormido quieto (S1), Dormido activo (S2), Despierto quieto (S3) y Despierto activo (S4). Estos estados comportamentales se encuentran definidos de acuerdo con los criterios propuestos por Prechtl (15), que evalúan la apertura ocular, la regularidad de la respiración, la presencia de movimientos neonatales y la vocalización. A partir de esta información se realizó una simulación de una secuencia de intervalos RR en cada uno de los estados comportamentales tomando los valores mínimos y máximos asociados a cada estado. De manera que con el objetivo de determinar cuántos valores de intervalos RR

se deben simular se partió del valor medio de estos para calcular cuántos intervalos pueden generar consecutivamente en un minuto para cada estado.

A partir de los datos simulados se graficaron pares ordenados consecutivos de estas variables en el espacio de fases para construir el atractor caótico correspondiente a cada uno de los estados. Posteriormente se procedió a superponer dos rejillas: la primera, denominada Kg, de 20 metros de lado, y la segunda, denominada Kp, de 10 metros de lado. Se cuantificó la ocupación espacial de cada uno de los atractores en cada rejilla y se calculó dimensión fractal utilizando la ecuación 2.

A continuación se compararon los espacios ocupados por el atractor de cada uno de los estados a través de órdenes de magnitud y se evaluaron las dimensiones fractales buscando diferencias e igualdades entre las dinámicas. Finalmente, con base en la metodología desarrollada previamente por Rodríguez (10), en la que se obtuvo una ley exponencial de la dinámica cardíaca caótica en adultos, y utilizando la ecuación 3 se determinaron todos los atractores cardíacos neonatales posibles. Este cálculo de permutaciones se realizó a partir del número máximo y mínimo de espacios ocupados por los atractores experimentales reportados por Leeuwen et al. (12).

## RESULTADOS

Los valores de dimensión fractal de los atractores permitieron diferenciar cada uno de los estados comportamentales. Estos valores se encontraron entre 1,6088 y 1,8074, y se encontró el máximo valor de dimensión fractal para el estado Activo despierto o S4 y el mínimo valor para el estado Despierto quieto o S3 (ver tabla 1).

Con respecto al primer estado (S1) se encontraron unos valores de ocupación espacial con la rejilla Kp de 199, mientras que con la rejilla Kg los espacios ocupados fueron iguales a 58. Para el segundo estado (S2) se hallaron unos valores de ocupación espacial con la rejilla Kp de 131, mientras que con la rejilla Kg los espacios ocupados fueron iguales a 38. En el caso del tercer estado (S3), los valores de ocupación espacial con la rejilla Kp fueron iguales a 61, mientras que con la rejilla Kg fueron iguales a 20. Por último, para el cuarto estado (S4) los valores de ocupación espacial con la rejilla Kp fueron iguales a 175, mientras que con la rejilla Kg fueron iguales a 50 (ver tabla 1).

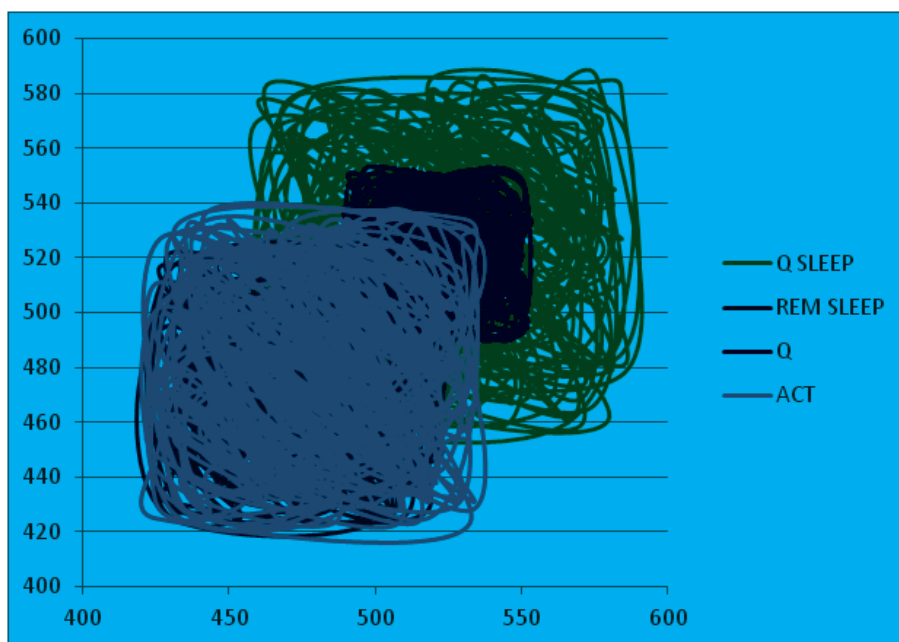
Estos resultados evidencian que es posible diferenciar cada uno de los estados comportamentales evaluados por la cantidad de espacios ocupados en el espacio fractal de *Box Counting*, y se muestra cómo la ocupación espacial del atractor correspondiente al estado Dormido quieto (S1) es la mayor tanto para rejilla Kp como Kg, mientras que la ocupación espacial del estado Despierto quieto (S3) es la menor tanto en la rejilla Kp como en la rejilla Kg. Al presentarse espacios de ocupación diferentes para cada estado evaluado es posible diferenciar cuantitativa y geoméricamente los diferentes estados comportamentales (ver tabla 1 y figura 1).

Finalmente, a partir de la ecuación 3, aplicada al número máximo y mínimo de espacios ocupados por los atractores experimentales, se encontró un total de 4602 atractores cardíacos neonatales totales asociados a los diferentes estados comportamentales.

**Tabla 1.** Espacios de ocupación Kg: rejilla de 20 m; Kp: rejilla de 10 m. Df: Dimensión fractal de cada uno de los estados comportamentales S1 a S4. Q Sleep: Dormido quieto; REM Sleep: Dormido activo; Q: Despierto quieto; Act: Despierto activo

Estados		Espacios ocupados		Df
		Kp	Kg	
S1	Q Sleep	58	199	1,7786
S2	REM Sleep	38	131	1,7855
S3	Q	20	61	1,6088
S4	Act	50	175	1,8074

**Fuente:** tabulado por los autores.



**Figura 1.** Atractor para cada uno de los estados comportamentales neonatales. Q Sleep: Dormido quieto; REM Sleep: Dormido activo; Q: Despierto quieto; Act: Despierto activo. Las variables graficadas corresponden a la simulación de la secuencia de intervalos RR consecutivos en el tiempo, uno (eje x) respecto al siguiente (eje y).

## DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se establece una nueva metodología que permite la diferenciación cuantitativa de cuatro estados comportamentales normales neonatales: Dormido quieto, Dormido activo, Despierto quieto y Despierto activo a partir del grado de irregularidad y el espacio de ocupación de los atractores cardiacos en el espacio generalizado de *Box Counting*, con base en un experimento mental, la teoría de los sistemas dinámicos no lineales y la ley de la dinámica cardiaca caótica (10), y se logró además establecer el número total de atractores cardiacos normales que pueden presentarse en la práctica clínica. A diferencia del trabajo de Leween et al. (12), mediante esta metodología se diferenciaron todos los estados comportamentales evaluados, mejorando dicho resultado con base en medidas cuantitativas acausales de la dinámica.

En la historia de la física teórica, la creación de nuevas teorías, como la mecánica cuántica y la relatividad, ha sido posible con el auxilio de la realización de experimentos mentales (13). Estos experimentos se fundamentan en procesos de razonamiento que se utilizan para indagar sobre la naturaleza de algún fenómeno, y que pueden constituir la etapa previa a una investigación empírica (14). Uno de los mejores ejemplos históricos de la física lo constituye el procedimiento realizado por Galileo para la fundamentación del principio de inercia que incluyó la introducción de una situación imaginaria en la que un objeto en movimiento se deslizaba por un espacio perfectamente vacío y sin rozamiento, para poder inferir que bajo estas condiciones dicho objeto mantendría ese estado de movimiento infinitamente (13). En este trabajo, el resultado se logró gracias

a la construcción de un experimento mental fundamentado en la ley exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos del adulto. En dicho trabajo se evidenció cómo los estados de normalidad y enfermedad podían diferenciarse al evaluar la ocupación espacial de los atractores en el espacio de *Box Counting*. En este trabajo el experimento mental consistió en suponer que al construir atractores de intervalos RR de las dinámicas de cada uno de los estados comportamentales descritos, en el espacio generalizado de *Box Counting*, cada uno tendría un tamaño diferente y, por tanto, una ocupación espacial que permitirá su diferenciación. Esta suposición se fundamenta, a su vez, en la observación de los límites mínimos y máximos de los intervalos RR hallados para cada estado comportamental (12). Además, al tomar los valores mínimos y máximos de espacios de ocupación de los atractores reportados por Leween et al. (12) se puede suponer que la totalidad de dinámicas cardiacas neonatales se encontrarán acotadas en el intervalo espacial acotado por estos límites, lo cual permite establecer la totalidad de atractores cardiacos neonatales posibles. Así, del mismo modo que Galileo construyó una situación imaginaria para establecer el principio de inercia que fundamentó la física actual, en este trabajo la construcción de una situación imaginaria en el contexto de los sistemas dinámicos permitió no solo diferenciar los estados comportamentales neonatales sino una cuantificación de la totalidad de posibilidades que pueden encontrarse en la práctica clínica para normalidad.

La perspectiva fisicomatemática desde la cual se plantea este método hace innecesario el uso de procedimientos estadísticos, que son el fundamento de la mayoría de los trabajos en medicina en la actualidad. Este tipo de enfoque basado en experimentos mentales

y análisis de tipo teórico fisicomatemático abre una nueva vía de investigación teórico-práctica de utilidad práctica para el análisis de la información clínica de neonatos, lo cual presenta la ventaja de disminuir el número de muestras requeridas para la obtención de resultados, que son fundamentales para los análisis de tipo estadístico y epidemiológico. En la actualidad se están desarrollando también investigaciones con dinámicas patológicas desde esta línea de investigación, con aplicabilidad diagnóstica a nivel clínico.

Un antecedente esencial para lograr la evaluación de la ocupación espacial de los atractores fue la creación previa del espacio de fases generalizado del *Box Counting*, que inicialmente fue ideado para la comparación de atractores cardiacos en adultos (8) y que también permitió, a través de la deducción matemática de la ley exponencial caótica a partir de la ecuación de *Box Counting*, deducir todos los posibles atractores cardiacos del universo mediante el cálculo de permutaciones (10). La determinación del número total de atractores neonatales se basó en la misma metodología deductiva realizada previamente para la determinación de la totalidad de atractores cardiacos de adultos con base en la ley exponencial (10). A diferencia de los trabajos mencionados, en que los atractores están basados en simulaciones de la frecuencia cardiaca de adultos, en esta investigación se analizan intervalos RR neonatales.

Los resultados evidenciaron que del mismo modo que con las simulaciones realizadas para adultos (8-11), no es necesario contar con la información clínica de la totalidad de la dinámica, pues las simulaciones desarrolladas en ambos casos incluyen la información esencial de la autoorganización de la dinámica, que al ser evaluada mediante dimensiones

fractales y los espacios de ocupación en el espacio de *Box Counting* permiten establecer diferencias objetivas. Por las características del razonamiento deductivo que sustenta el trabajo, los límites máximos y mínimos de los intervalos RR pueden variar de acuerdo con nuevas observaciones clínicas, pero esto no afecta la esencia de la metodología desarrollada, y confirma la aplicabilidad de la ley exponencial de los sistemas dinámicos cardiacos desarrollada para adultos a la dinámica cardiaca neonatal.

La importancia de los experimentos mentales en la historia de las ciencias es generalmente reconocida, especialmente para el nacimiento de la cuántica y la relatividad, en las que experimentos como el del gato de Schrodinger o el del ascensor de Einstein han permitido un acercamiento a una mejor comprensión de la naturaleza de los fenómenos estudiados (16). Investigaciones realizadas en otros ámbitos de la medicina, que incluyen la forma de razonamiento inductivo que ha llevado a ciencias exactas como la física a la inferencia de principios y leyes, y han dado lugar al desarrollo de nuevos diagnósticos y predicciones de aplicabilidad práctica, no solo en la dinámica cardiaca (17-20), sino también en su morfología (21,22), en la predicción de epidemias (23), el diagnóstico celular (24-26), o la predicción de fenómenos en infectología (27-28) e infectología (29).

Estos resultados evidencian que este tipo de investigación puede ofrecer soluciones en todos los campos de la medicina, llevando esta disciplina al nivel predictivo de la física.

**Agradecimientos:** A la Universidad Militar Nueva Granada, en especial al Fondo de Investigaciones y a la Facultad de Medicina por el apoyo financiero al proyecto MED-1345.



Al Hospital de Meissen, en especial a los doctores Leonardo Morales y Luis Lima, por su receptividad y su apoyo incondicional a nuestras investigaciones.

Al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a los doctores Adriana Elizabeth Ortiz, Tito Tulio Roa, Jorge Ospina, Alfonso Correa, Silvia Ortiz y Sandra Rodríguez, por el apoyo constante a nuestro grupo de investigación.

**Conflicto de intereses:** ninguno.

**Financiación:** Trabajo financiado por el Fondo de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada; proyecto MED-1345.

## REFERENCIAS

1. Devaney R. *A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments*. New York: Addison-Wesley; 1992. p. 1-48.
2. Peitgen H. Length area and dimension. Measuring complexity and scalling properties. En: Peitgen H, editor. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. New York: Springer-Verlag; 1992. p.183-228.
3. Sánchez N, Garduño MR, Ritter W, Guzmán SA. Los límites del pronóstico newtoniano y la búsqueda del orden en el caos. *Ingeniería, Investigación y Tecnología* 2008; 9(2):171-181.
4. Calabrese JL. Ampliando las fronteras del reduccionismo. Deducción y sistemas no lineales. *Psicoanálisis* 1999; 21(3):431-453.
5. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J, Ivanov P, Peng C, Stanley H. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(supl): 2466-72.
6. Goldberger, A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347:1312-1314.
7. Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology *Sci Am* 1990 262:42-49.
8. Rodríguez J, Prieto S, Avilán N, Correa C, Bernal P et al. Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter. *Rev Colomb Cardiol* 2008 Mar-Feb; 15: 50-54.
9. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D et al. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardiaca. Dinámica cardiaca caótica del holter. *Rev Acad Colomb Cien* 2011; 35(134):5-12.
10. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *J Med Med Sci* 2011; 2(8): 1050-1059.
11. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez D, Prieto S, Cardona DM et al. Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application. *J Med Med Sci* 2013; 4(2): 79-84.
12. Leeuwen PV, Geue D, Lange S, Klein A, Franzen AM, Heller K et al. Relation between neonatal behavioral states and heart rate variability. *Biomed Tech* 2012 Aug 30; 57 (Suppl 1): 615-618.
13. Gendler T. Thought Experiments in Science. *Encyclopedia of Philosophy*. New York: Mac-Millan; 2005.
14. Brown JR, Fehige Y. Thought Experiments. In: Zalta E, editor. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Fall 2011 Edition). URL <http://plato.stanford.edu/archives/fall2011/entries/thought-experiment/>
15. Prechtl HF. The behavioural states of the newborn infant. *Brain Res* 1974 Aug; 76: 185-212.
16. Kuhn T. A Function for Thought Experiments. Reprinted in: Kuhn T. *The Essential Tension*. Chicago: University of Chicago Press; 1977. p. 240-265.
17. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Col Cardiol* 2010 May-Jun; 17(3):115-129.
18. Rodríguez J. *Proportional Entropy of the cardiac dynamics in CCU patients*. 7<sup>th</sup> International Meeting Intensive Cardiac Care, Israel Heart Society, European Society of Cardiology, EBAC. Tel Aviv, 2011.

19. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J Med Med Sci* 2013; 4(9):370-381.
20. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C et al. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca. Predicciones de aplicación clínica. En: Rodríguez Z, editor. *Proyecto Internacional La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. Desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XXI*. Tomo I. Argentina: Comunidad de Pensamiento Complejo; 2010.
21. 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(1):18-24.
22. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Tapia D, Álvarez L et al. Diagnóstico fractal de disfunción cardíaca severa. Dinámica fractal de la ramificación coronaria izquierda. *Rev Colomb Cardiol* 2012; 19(5):225-232.
23. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2010; 27(3):211-8.
24. 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 Jul-Dic; 18 (2) 33-41.
25. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Polo F, López P. *Fractal and Euclidean Geometrical Diagnosis of Cervix Cytolog*. 3<sup>rd</sup> World Congress on Cancer Science & Therapy. San Francisco-New York; 2013.
26. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte. *J Med Med Sci* 2012; 3(11): 715-720.
27. Rodríguez J, et al. Teoría de conjuntos aplicada al recuento de linfocitos y leucocitos: predicción de linfocitos T CD4 de pacientes con VIH/SIDA. *Inmunología* 2013; 32(2): 50-56.
28. 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.
29. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II: Teoría de probabilidad, combinatoria y Entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunol* 2008 Oct-Dic; 27: 151-166.