

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DE LA DINÁMICA CARDÍACA NEONATAL MEDIANTE LA OCUPACIÓN ESPACIAL DEL ATRACTOR CAÓTICO

JAVIER RODRÍGUEZ, MD^{1*}, SIGNED PRIETO^{2*}, CATALINA CORREA, Psc^{3*}, RUTH LÓPEZ, MDP^{4*},
MILENA FLÓREZ, MDP^{5*}, CLAUDIA ALARCÓN, MDP^{6*}, YOLANDA SORACIPA, Lic. Fis.^{7*},
ALEJANDRO VELASCO^{8*}, NATALIA HOYOS^{9*}, LAURA VALERO^{10*}.

Recibido para publicación: 11-08-2015 - Versión corregida: 11-12-2015 - Aprobado para publicación: 11-12-2015

Resumen

Objetivo: *desarrollar una metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca neonatal fundamentada en la geometría fractal, la teoría de los sistemas dinámicos y la ocupación espacial del atractor cardíaco en el espacio fractal de Box-Counting.*

Materiales y métodos: *inicialmente se realizó una inducción matemática con dos registros Holter evaluados clínicamente como normales y tres con patología aguda provenientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se generó la se-*

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 15 N° 2, Julio-Diciembre 2015, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Rodríguez J.; Prieto S.; Correa C.; López R.; Flórez M.A.; Iarcón C.; Soracipa Y.; Velasco A.; Hoyos N.; Valero L.

- 1* Director del Grupo Insight. Director de la Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada- Centro de Investigaciones Clínica del Country. correo electrónico: grupoinsight2025@yahoo.es
- 2* Investigadora Grupo Insight - Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country. correo electrónico: signed_hope@yahoo.es
- 3* Psic. Investigadora Grupo Insight. Docente línea de Profundización e Internado Especial: Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada- Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: scatalinacorrea@hotmail.com
- 4* Coordinadora Unidad Neonatal/Programa canguro, Hospital de Meissen II nivel ESE, correo electrónico: ruthlilianalopezcruz@yahoo.es
- 5* Hospital de Meissen II nivel ESE, correo electrónico: milenaflorezcardenas@gmail.com
- 6* Profesor asociado de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central-Clinica del Country, correo electrónico: claudialarcon17@yahoo.com
- 7* Investigadora Grupo Insight, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: sitaroch@gmail.com
- 8* Estudiante 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, correo electrónico: alejandrovelasco93@gmail.com
- 9* Estudiante 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, correo electrónico: nati1406@hotmail.com
- 10* Estudiante 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, correo electrónico: laurapao-la92@gmail.com

cuencia de valores de la frecuencia cardíaca (FC) tomando para ello los valores máximos y mínimos de la FC/hora y total de latidos/hora durante 21 horas. Se construyeron atractores cardíacos, para calcular la dimensión fractal y los espacios de ocupación en el espacio fractal de Box-Counting, estableciendo diferencias entre normalidad y enfermedad. Los resultados de la inducción fueron aplicados a 5 dinámicas normales y 25 patológicas, para confirmar los resultados obtenidos mediante un estudio ciego. **Resultados:** la ocupación espacial de los atractores caóticos evaluados en la inducción matemática, evidenció que valores iguales o superiores a 98 en la rejilla Kg son característicos de normalidad, y los menores a 98 corresponden a enfermedad aguda; valores que fueron confirmados con los casos restantes, logrando valores de sensibilidad y especificidad de 100%, y un coeficiente kappa de 1. **Conclusiones:** se desarrolló un nuevo diagnóstico físico y matemático de aplicación clínica para evaluar la dinámica cardíaca neonatal, que permite detectar tempranamente alteraciones de potencial gravedad y señalar cuantitativamente el nivel de agudización de alteraciones específicas, de utilidad para la toma de decisiones clínicas en la UCI.

Palabras claves: recién nacido, frecuencia cardíaca, fractales, dinámicas no lineales.

Rodríguez J, Prieto S, Correa C, López R, Flórez M, Alarcón C, et al. Metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca neonatal mediante la ocupación espacial del atractor caótico. Arch Med (Manizales) 2015; 15(2):305-19.

Diagnostic methodology of neonatal cardiac dynamics by spatial occupation of the chaotic attractor

Summary

Objective: To develop a diagnostic methodology of neonatal cardiac dynamics from fractal geometry, the theory of dynamical systems and spatial occupation of heart attractor in the Box-Counting fractal space. **Methodology:** initially a mathematical induction was performed with two Holter evaluated clinically as normal and three with acute disease from the Intensive Care Unit (ICU). The sequence of values of heart rate (HR) was generated, taking the maximum and minimum values of the HR/hour and total beats/hour for 21 hours. Heart attractors were constructed and its fractal dimension and their respective spaces of occupation of two grids in fractal space of Box-Counting, were calculated, differentiating between normal and disease. The results of induction were applied to 20 dynamic, five normal and 25 pathological, to confirm the results by a blind study. **Results:** induction allowed establishing mathematical characteristics that differences between normality and disease by spatial occupation of chaotic attractors, presenting values equal to or greater than 98 in the kg grid for normality, and less than 98 for acute illness; values which were later confirmed in other cases, achieving sensitivity and specificity of 100% and a kappa coefficient of 1. **Conclusions:** A new physical and mathematical diagnostic with clinical application was developed to evaluate the neonatal cardiac dynamics, which allows early detection of abnormalities

with potential gravity and quantitatively indicate the level of intensification of specific alterations, useful for clinical decision making in the ICU.

Keywords: *Infant Newborn, heart rate, fractals, Nonlinear Dynamics.*

Introducción

La mortalidad perinatal y en menores de 5 años aparece en los últimos años como una de las primeras causas de mortalidad que va en aumento a nivel mundial. Los reportes de los últimos años han mostrado que cada año cerca de 4 millones de neonatos mueren en las primeras 4 semanas de vida y el 98% de dichas muertes ocurren en los países en vías de desarrollo. Justamente, el riesgo de muerte en el periodo neonatal es 6 veces mayor en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados. Este riesgo es mayor en África, seguido por la zona centro-sur de Asia y seguido finalmente por Latinoamérica¹.

Se ha buscado desarrollar nuevos métodos diagnósticos que permitan anticiparse a eventos indeseados en la etapa neonatal, utilizando características de la frecuencia cardíaca incluyendo el análisis de la variabilidad de la misma y la presencia de desaceleraciones transitorias². Trabajos desarrollados a partir de la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en neonatos prematuros (de 29 a 35 semanas de gestación) respecto a neonatos a término, han encontrado que la maduración del sistema nervioso autónomo está acompañada por el aumento de VFC con un pronunciado aumento de la actividad parasimpática^{3,4}. El estudio de las características de la frecuencia cardíaca ha buscado predecir algunos estados indeseados que implican riesgo de mortalidad para los neonatos como la sepsis^{2,5}. Sin embargo estos trabajos aún presentan dificultades para constituirse en métodos diagnósticos de aplicación clínica.

El estado y la evolución de un sistema pueden evaluarse en el contexto de la teoría de

los sistemas dinámicos, construyendo para ello atractores en un espacio de fase que permiten establecer el carácter predecible o impredecible del sistema y su evolución⁶. Un sistema predecible es representado geométricamente mediante un atractor puntual o uno cíclico, mientras que los sistemas denominados impredecibles tienen por configuración geométrica subyacente un atractor irregular, en el cual se puede observar que la trayectoria no se estabiliza en puntos fijos o cíclicos⁷. En estos casos su grado de irregularidad puede cuantificarse mediante la dimensión fractal, aplicando para ello el método de Box-Counting, utilizado para la evaluación de fractales salvajes⁸.

La aplicación de la teoría de sistemas dinámicos a la dinámica cardíaca del adulto ha permitido lograr una comprensión nueva de este fenómeno, con implicaciones clínicas. Goldberger⁹ *et al* han encontrado que dinámicas cardíacas periódicas, estables y cíclicas se asocian a estados patológicos así como dinámicas excesivamente aleatorias. No obstante, el estado de normalidad, contrario a los postulados homeostáticos clásicos de la fisiología, se encuentra en un estado intermedio entre los extremos de regularidad y aleatoriedad. Desde esta perspectiva, Huikuri¹⁰ *et al* desarrollaron índices predictores de mortalidad en pacientes post-infarto y con una fracción de eyección inferior al 35% superando, en su momento, todos los parámetros clínicos convencionales. Rodríguez *et al* han desarrollado diferentes metodologías de evaluación de la dinámica cardíaca del adulto basadas en sistemas dinámicos y teorías como la geometría fractal, la probabilidad y la entropía¹¹⁻¹³, cuya aplicabilidad se ha confirmado en diferentes estudios de tipo estadístico, logrando valores

de sensibilidad y especificidad de 100%¹⁴⁻¹⁷. La aplicabilidad de algunas de estas metodologías se ha confirmado incluso para el seguimiento de pacientes con patologías cardíacas agudas en unidad de cuidados coronarios^{18,19}, permitiendo detectar procesos de agudización antes de ser diagnosticados de acuerdo con los procedimientos convencionales. Del mismo modo se han desarrollado metodologías diagnósticas para la monitoria cardíaca fetal, tanto con la teoría de los sistemas dinámicos y la ley de Zipf-Mandelbrot^{20,21}, como con la relación S/k de la ley de la entropía²².

El espacio generalizado de Box Counting, desarrollado originalmente para la evaluación de atractores cardíacos de adultos^{23,24}, es un espacio matemático que permite la construcción de atractores en un mismo espacio fractal para comparar sus magnitudes. Dicho espacio permitió diferenciar atractores normales y crónicos de agudos en adultos^{23,24} y sirvió de base para el desarrollo de un experimento mental al imaginar cómo los valores máximos y mínimos del intervalo RR de diferentes momentos de la dinámica cardíaca neonatal, van formando una configuración geométrica específica que permite diferenciar dinámicas cardíacas neonatales en diferentes estados²⁵. Mediante este procedimiento, se diferenciaron de manera cuantitativa cuatro estados comportamentales normales neonatales: dormido quieto, dormido activo, despierto quieto y despierto activo²⁵. Del mismo modo recientemente se desarrolló una metodología para evaluar las alteraciones de la dinámica cardíaca neonatal antes de la aparición de sepsis, logrando establecer diferencias en dinámicas 3 horas y 6 horas antes del desarrollo de la sepsis, constituyendo de este modo una medida preventiva de aplicación clínica²⁶. Los atractores cardíacos neonatales fueron evaluados en el espacio generalizado de Box Counting, permitiendo comparar la configuración geométrica de los atractores y visualizar en un mismo espacio la evolución de la dinámica cardíaca neonatal normal y entre tres y seis horas antes del episodio de sepsis²⁶.

Teniendo en cuenta los avances logrados tanto en dinámica cardíaca del adulto como fetal y neonatal, la presente investigación tiene como propósito desarrollar una metodología diagnóstica para evaluar la dinámica cardíaca neonatal a partir de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos en el espacio generalizado de Box Counting y la geometría fractal, que permita evaluar alteraciones del ritmo cardíaco a nivel clínico, de utilidad para el seguimiento de neonatos en la UCI.

Materiales y métodos

Definiciones

Mapa de retardo neonatal: tipo de atractor que representa la dinámica del sistema, ubicando la frecuencia cardíaca en pares ordenados consecutivos (x, y), es decir, un frecuencia respecto a la siguiente, uniendo mediante una línea todos los puntos obtenidos.

Dimensión fractal de Box-Counting: se define mediante la siguiente fórmula:

$$D = \frac{\log N_1(2^{-(K+1)}) - \log N_2(2^{-K})}{\log 2^{K+1} - \log 2^K} = \log_2 \frac{N_1(2^{-(K+1)})}{N_2(2^{-K})}$$

Ecuación 1

Siendo N_1 el número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la cuadrícula de partición K ; N_2 representa el número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la cuadrícula de partición $K+1$; K representa el grado de partición de la cuadrícula 1; $K+1$ representa el grado de partición de la cuadrícula 2 y D es la dimensión fractal.

Procedimiento

Se analizaron 30 dinámicas cardíacas neonatales de neonatos entre 0 y 10 días de nacidos evaluadas mediante registros Holter. Se seleccionaron 25 dinámicas con diferentes patologías cardíacas provenientes del Hospital Meissen II Nivel ESE y 5 normales provenientes del Hospital Militar Central. Los

registros patológicos fueron analizados por un especialista experto del servicio de cardiología SIGADINI S.A.S., mientras que los normales fueron analizados por un experto de la Unidad de Electrofisiología del Hospital Militar Central.

Se seleccionaron cinco prototipos para realizar la inducción matemática, dos registros Holter normales y tres con patología aguda. Seguidamente, a partir de los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca y el número total de latidos cada hora durante 21 horas, se generó la secuencia de frecuencias cardíacas mediante un algoritmo aleatorio, con base en lo cual se construyó un atractor en el mapa de retardo (ver definiciones). Se contabilizó el número de cuadros ocupados por cada atractor a partir de la superposición de dos rejillas (5 y 10 latidos/minuto), con el fin de calcular la dimensión fractal mediante el método simplificado de Box Counting (ecuación 1). Los resultados obtenidos fueron analizados, determinando diferencias entre normalidad evolución y enfermedad aguda, mediante la comparación de los espacios ocupados por los atractor en ambos estados.

Análisis estadístico

Posteriormente se evaluó la aplicabilidad diagnóstica de la diferenciación lograda en la inducción, mediante un estudio ciego. Para ello se aplicó este mismo procedimiento a las dinámicas restantes, con el fin de establecer su diagnóstico matemático. A continuación se desenmascaró el diagnóstico clínico de cada registro Holter y/o electrocardiográfico continuo, obtenido convencionalmente, que fue tomado como Gold-Estándar, se seleccionaron las dinámicas normales y con enfermedad aguda y se comparó este resultado con la metodología físico matemática calculando sensibilidad y especificidad.

Estas medidas fueron realizadas a partir de una clasificación binaria, donde los verdaderos positivos (VP) representan el número de pacientes diagnosticados clínicamente con

enfermedad aguda y que se encuentran dentro de los valores matemáticos correspondientes al mismo diagnóstico, falsos positivos (FP) son el número de registros Holter y/o electrocardiográficos continuos que matemáticamente se comportan como estudios de enfermedad aguda y cuyo diagnóstico clínico es dentro de límites normales, falsos negativos (FN) corresponde al número de registros Holter y/o electrocardiográficos continuos cuyos valores matemáticos corresponden a normalidad pero cuyo diagnóstico clínico corresponde a pacientes con enfermedad aguda y finalmente verdaderos negativos (VN) corresponden al número de registros Holter y/o electrocardiográficos continuos diagnosticados clínicamente como normales y cuyos valores matemáticos también corresponden a normalidad.

Para evaluar la concordancia diagnóstica entre los valores físico-matemáticos y el diagnóstico clínico convencional se calculó el coeficiente Kappa a través de la siguiente fórmula:

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca}$$

Donde

Co: corresponde al número de concordancias observadas, es decir, número de pacientes con el mismo diagnóstico de acuerdo con la nueva metodología propuesta y el Gold Standard.

To: representa la totalidad de casos normales y con enfermedad aguda.

Ca: Concordancias atribuibles al azar, que se calculan de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Ca = [(f_1 \times C_1) / To] + [(f_2 \times C_2) / To]$$

Donde f_1 : es el número de pacientes que presentan valores matemáticos dentro de los límites de normalidad. C_1 : es el número de pacientes diagnosticados clínicamente dentro de la normalidad. f_2 : número de pacientes que presentan valores matemáticos asociados a enfermedad aguda. C_2 : el número de pacientes diagnosticados clínicamente con enfermedad

aguda y To: el número total de pacientes normales y con enfermedad aguda.

Aspectos éticos

Este trabajo tiene como fundamentos los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el código de Nuremberg y el reporte de Belmont, y cumple en general con las normas éticas, científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, basada en la resolución No. 008430 de 1993, y específicamente con el título 11 referente a la investigación en seres humanos, al estar clasificado en la categoría de investigación sin riesgo, pues se hacen cálculos físicos sobre resultados de exámenes no invasivos de la práctica clínica, protegiendo la integridad y anonimato de las participantes. La inclusión o no en el estudio no perjudicó la calidad y seguimiento de los neonatos, no implicó ensayos terapéuticos o retraso de los tratamientos u otro tipo de intervenciones requeridos para los pacientes. La información recolectada para fines del estudio fue manejada de manera estrictamente confidencial. La realización del presente estudio se llevó a cabo con la autorización de las instituciones donde se realizó, así como con el consentimiento informado por la madre y/o padre de los participantes y la aprobación del proyecto por parte del comité de ética institucional²⁷.

Resultados

Las dimensiones fractales de los dos registros normales utilizados para la inducción presentaron valores de 1,902 y 1,939, ocupando

98 y 353 cuadros con la rejilla Kg (10 latidos/minuto) y 376 y 1319 en la rejilla Kp (5 latidos/minuto) (ver tabla 1). Los tres registros patológicos de la inducción presentaron una dimensión fractal que varió entre 1,585 y 1,831, ocupando entre 18 y 70 cuadros con la rejilla Kg y 54 y 249 cuadros con la rejilla Kp (ver tabla 2).

Al evaluar los Holter restantes se encontró que las dimensiones fractales de los registros normales presentaron valores de 1,869 y 1,915, ocupando entre 136 y 191 cuadros con la rejilla Kg (10 latidos/minuto) y entre 513 y 698 en la rejilla Kp (5 latidos/minuto) (ver tabla 1). Los registros con diferentes patologías presentaron una dimensión fractal que varió entre 1,737 y 1,937, ocupando entre 42 y 233 cuadros con la rejilla Kg y 140 y 861 cuadros con la rejilla Kp (ver tabla 2).

Diagnóstico físico-matemático a partir de la inducción

Valores superiores o iguales a 98 espacios en la rejilla Kg son característicos de normalidad, mientras que valores inferiores a este valor corresponden a enfermedad aguda. Adicionalmente, se evidenció que el valor matemático obtenido para el diagnóstico de cada dinámica, cuantifica su nivel de evolución hacia estados patológicos a partir de la disminución de valor de Kg, estableciendo el nivel de cercanía a estados patológicos en el caso de las dinámicas normales, y el nivel de agudización en el caso de los estados con patología aguda.

Resultado de análisis estadístico

Se logró una sensibilidad y una especificidad del 100% así como un coeficiente kappa de 1 en los casos evaluados.

Tabla 1: Información clínica de 5 registros Holter normales. Donde DF es la dimensión fractal y Kp espacios de ocupación en las rejillas de 5 lat/min y Kg 10 lat/min. Los registros marcados en gris corresponden a las dinámicas escogidas para la inducción.						
N°	Edad	Indicaciones	Informe médico	Kg	Kp	DF
N1	1 día	Control	1. Ritmo sinusal permanente con PR máximo de 90mseg. QRS de 60 mseg y QTc normales. 2. No hubo ectopias o taquicardias supra ventriculares. 3. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN 55 ms; variabilidad del dominio de la Frec mostro una relación LF/HF>1, en todas las mediciones diurnas y nocturnas. 4. Patrón circadiano exhiben patron irregular entre rangos de frecuencia normal. 5. No hubo correlación entre síntomas y arritmias. 6. No se documento bradicardia extrema diurna, pausa y bloqueos AV. 7. No hubo descripción de síntomas	161	598	1,893
N2	10 días	Control	1. Ritmo sinusal con PR máximo de 110mseg. QRS de 60 mseg y QTc normales. 2. No se documento bradicardia extrema diurna, pausa y bloqueos AV. 3. No hubo ectopias o taticardias supra ventriculares. 4. No hubo isquemias silenciosas. 5. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN 39 ms; variabilidad del dominio de la Frec mostro una relación LF/HF>1. 6. Patrón circadiano con flucutuaciones aperiodicas. 7. No hubo descripción de síntomas	191	698	1,870
N3	0 días	Control	1. Ritmo sinusal con PR máximo de 110 mseg. QRS de 70 mseg y QTc normales. 2. No se documento bradicardia extrema diurna, pausa y bloqueos AV. 3. Se documento 2 ectopias atriales o supra ventriculares aisladas sin replicas de TSV. 4. No hubo registro de ectopias ventriculares, replicas de taquicardia ventriculares. 5. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN 51 ms; variabilidad del dominio de la Frec mostro una relación LF/HF>1. 6. No hubo isquemias silenciosas. Patrón circadiano con flucutuaciones aperiodicas del neonato. 7. No hubo correlación entre síntomas y arritmias.	98	376	1,940
N4	0 días	Control	1. Ritmo sinusal con PR máximo de 90 mseg. QRS de 60 mseg y QTc normales. 2. No se documento bradicardia extrema diurna, pausa y bloqueos AV. 3. se documento solo una ectopia supra ventricular aislada, sin replicas o TSV. 4. No hubo registro de ectopias ventriculares o taquicardias ventriculares. 5. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN 49 ms; variabilidad del dominio de la Frec mostro una relación LF/HF>1. 6. No hubo isquemias silenciosas. Patrón circadiano con flucutuaciones aperiodicas. 7. No descripción de sintomas.	136	513	1,915
N5	0 días	Control	1. Ritmo sinusal con PR máximo de 110 mseg. QRS de 70 mseg y QTc normales. 2. Se documento bradicardia extrema diurna 52 lpm a las 10:50am y de 54 lpm a las 6:16 am, sin pausas >2 segundos o bloqueos AV. 3. Se docuemto 17 ectopias atriales o supraventriculares aisladas sin replicas TSV. 4. No hubo registro de ectopias o taticardias ventriculares. 5. Variabilidad RR del dominio del tiempo con SDNN 46 ms; variabilidad del dominio de la Frec mostro una relación LF/HF>1. 6. No hubo isquemias silenciosas. Patrón circadiano con flucutuaciones aperiodicas. 7. No hubo correlación entre síntomas y arritmias descritas.	353	1319	1,902

Tabla 2: Información clínica de 15 de los registros Holter patológicos. Donde DF dimensión fractal y Kp espacios de ocupación en las rejillas de 5 lat/min (Kp) y Kg 10 lat/min. Los registros marcados en gris corresponden a las dinámicas escogidas para la inducción.

No	Edad	Indicaciones	Informe médico	Kg	Kp	DF
P1	2 días	Descartar arritmia	The average heart rate was 144. The minimum heart rate was 67 at 05:36. The maximum heart rate was 181 at 09:52. Pauses greater than 2.5 seconds were 2. Ventricular ectopy was 5374, with 390 V-Runs and 680 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 31 and ventricular Trigeminy events were 6. Supraventricular ectopy was 150, with 5 SV-Runs and 12 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 478. The maximum Absolute ST change was -2.2 and occurred at 09:54. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 114 por minuto. Intervalos PR Y QTc normales sin alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. variabilidad disminuida de la F.C.	128	490	1,937
P2	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 148. The minimum heart rate was 50 at 10:14. The maximum heart rate was 209 at 22:11. Pauses greater than 2.5 seconds were 12. Ventricular ectopy was 5027, with 205 V-Runs and 489 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 23 and ventricular Trigeminy events were 7. Supraventricular ectopy was 160, with 7 SV-Runs and 7 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 27. The maximum Absolute ST change was -2.2 and occurred at 17:36. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 148 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se alteraciones isquémicas del segmento st. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	233	861	1,886
P3	2 días	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 123. The minimum heart rate was 55 at 04:11. The maximum heart rate was 202 at 16:04. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 6212, with 413 V-Runs and 680 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 39 and ventricular Trigeminy events were 9. Supraventricular ectopy was 2409, with 221 SV-Runs and 257 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 6 and Supraventricular Trigeminy events were 2. Total A-Fib(Flu) were 276 Minute 0 Secons. The first A-Fib(Flu) minute was 02:19:00. ST episode minutes totaled 5. The maximum Absolute ST change was -1.7 and occurred at 13:08. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con fc media de 123 por minuto. Intervalos PR Y QTc Normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	150	552	1,880
P4	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 134. The minimum heart rate was 47 at 15:38. The maximum heart rate was 196 at 15:36. Pauses greater than 2.5 seconds were 4. Ventricular ectopy was 1810, with 98 V-Runs and 201 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 9 and ventricular Trigeminy events were 0. Supraventricular ectopy was 272, with 6 SV-Runs and 7 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 0. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con fc media de 134 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. Variabilidad disminuida de la F.C. No hay síntomas descritos	199	737	1,889

P5	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 141. The minimum heart rate was 67 at 09:23. The maximum heart rate was 208 at 08:36. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 515, with 14 V-Runs and 45 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 2 and ventricular Trigeminy events were 0. Supraventricular ectopy was 33, with 1 SV-Runs and 1 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 0. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 141 por minuto. Intervalos PR Y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	103	386	1,906
P6	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 129. The minimum heart rate was 48 at 11:41. The maximum heart rate was 197 at 17:15. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 2789, with 115 V-Runs and 286 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 20 and ventricular Trigeminy events were 1. Supraventricular ectopy was 132, with 8 SV-Runs and 5 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 1 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 0. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 129 por minuto. Intervalos PR Y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	109	386	1,824
P7	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 138. The minimum heart rate was 54 at 11:15. The maximum heart rate was 219 at 10:11. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 3587, with 179 V-Runs and 422 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 25 and ventricular Trigeminy events were 5. Supraventricular ectopy was 244, with 8 SV-Runs and 17 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 0. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 138 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de LA F.C.	86	308	1,841
P8	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 145. The minimum heart rate was 57 at 14:34. The maximum heart rate was 184 at 19:19. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 1051, with 34 V-Runs and 81 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 2 and ventricular Trigeminy events were 1. Supraventricular ectopy was 34, with 1 SV-Runs and 1 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 0. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 145 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. Sin alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	42	140	1,737
P9	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 143. The minimum heart rate was 57 at 14:38. The maximum heart rate was 223 at 20:12. Pauses greater than 2.5 seconds were 1. Ventricular ectopy was 24246, with 2040 V-Runs and 2860 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 240 and ventricular Trigeminy events were 31. Supraventricular ectopy was 4113, with 430 SV-Runs and 291 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 7 and Supraventricular Trigeminy events were 0. Total A-Fib(Flu) were 1140 Minute 0 Secons. The first A-Fib(Flu) minute was 20:01:00. ST episode minutes totaled 170. The maximum Absolute ST change was -2.6 and occurred at 00:58. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 143 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. Sin alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	152	582	1,937

No	Edad	Indicaciones	Informe médico	Kg	Kp	DF
P10	1 día	Descartar arritmia	The average heart rate was 135. The minimum heart rate was 45 at 06:47. The maximum heart rate was 213 at 19:59. Pauses greater than 2.5 seconds were 10. Ventricular ectopy was 2692, with 110 V-Runs and 273 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 9 and ventricular Trigeminy events were 4. Supraventricular ectopy was 1660, with 151 SV-Runs and 70 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 8 and Supraventricular Trigeminy events were 3. Total A-Fib (Flu) were 417 Minute 0 Secons. The first A-Fib(Flu) minute was 19:11:00. ST episode minutes totaled 0. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 135 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la condición AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	18	54	1,585
P11	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 143. The minimum heart rate was 59 at 17:04. The maximum heart rate was 229 at 21:59. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 1174, with 31 V-Runs and 60 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 4 and Ventricular Trigeminy events were 0. Supraventricular ectopy was 53, with 1 SV-Runs and 0 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 290. The maximum Absolute ST change was -1.9 and occurred at 04:42. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 143 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la conduccion AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	157	581	1,888
P12	1 día	Soplo cardíaco	The average heart rate was 135. The minimum heart rate was 65 at 15:06. The maximum heart rate was 238 at 05:36. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 1403, with 54 V-Runs and 124 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 6 and Ventricular Trigeminy events were 3. Supraventricular ectopy was 65, with 4 SV-Runs and 4 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 1. The maximum Absolute ST change was +0.0 and occurred at 18:26 The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 135 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la conducción AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	70	249	1,831
P13	1 día	Soplo	The average heart rate was 142. The minimum heart rate was 53 at 14:21. The maximum heart rate was 254 at 13:23. Pauses greater than 2.5 seconds were 5. Ventricular ectopy was 2882, with 162 V-Runs and 277 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 12 and Ventricular Trigeminy events were 5. Supraventricular ectopy was 9108, with 691 SV-Runs and 499 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 63 and Supraventricular Trigeminy events were 68. Total A-Fib(Flu) were 423 Minute 0 Secons. The first A-Fib (Flu) minute was 07:26:00. ST episode minutes totaled 139. The maximum Absolute ST change was -4.2 and occurred at 04:22. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 142 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la conducción AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	176	609	1,791

P14	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 126. The minimum heart rate was 80 at 11:25. The maximum heart rate was 187 at 01:31. Pauses greater than 2.5 seconds were 2. Ventricular ectopy was 1297, with 56 V-Runs and 105 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 8 and Ventricular Trigeminy events were 1. Supraventricular ectopy was 67, with 0 SV-Runs and 0 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 5. The maximum Absolute ST change was -1.1 and occurred at 08:52. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 126 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la conducción AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	95	335	1,818
P15	1 día	Arritmia cardíaca	The average heart rate was 115. The minimum heart rate was 61 at 15:45. The maximum heart rate was 173 at 14:21. Pauses greater than 2.5 seconds were 0. Ventricular ectopy was 348, with 15 V-Runs and 31 V-Pairs, Ventricular Bigeminy events were 1 and Ventricular Trigeminy events were 0. Supraventricular ectopy was 19, with 0 SV-Runs and 0 SV-Pairs, Supraventricular Bigeminy events were 0 and Supraventricular Trigeminy events were 0. ST episode minutes totaled 5. The maximum Absolute ST change was -1.1 and occurred at 18:54. The patient pressed the symptom event button 0 times on the Holter recorder. Ritmo sinusal con FC media de 115 por minuto. Intervalos PR y QTc normales. No se observaron alteraciones isquémicas del segmento ST. No se observaron trastornos en el ritmo cardíaco ni en la conducción AV. No refirió síntomas. Variabilidad disminuida de la F.C.	60	197	1,715

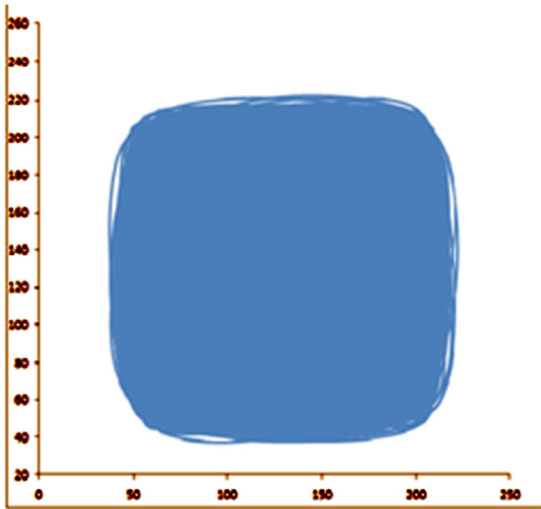


Figura 1. Atractor caótico normal, correspondiente a la dinámica cardíaca N5.

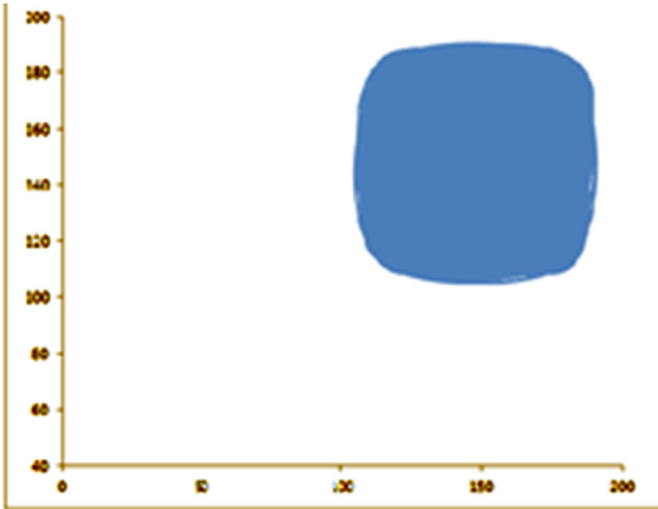


Figura 2. Atractor caótico patológico, correspondiente a la dinámica cardíaca P7.

Discusión

Este es el primer trabajo en el cual se desarrolla una metodología diagnóstica que permite evaluar la dinámica cardíaca neonatal mediante el cálculo de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos en el espacio generalizado de Box Counting y la dimensión fractal, evidenciando que la normalidad se asocia a espacios de ocupación mayores que la enfermedad aguda. La metodología lograda permite contar con una medida cuantitativa aplicable a la clínica que indica el nivel de gravedad de patologías, como soplo cardíaco o arritmia, especificando numéricamente el grado de evolución de normalidad hacia estados patológicos, así como el grado de severidad de los casos agudos, optimizando el diagnóstico y la toma de decisiones clínicas tanto de neonatos a nivel ambulatorio como el control de la evolución del neonato en la UCI neonatal. Al tratarse de una medida matemática, proporciona una medida objetiva y reproducible de vigilancia neonatal, independiente de factores causales, ya que se cuenta con medidas matemáticas y geométricas de los atractores caóticos neonatales. El estudio ciego aplicado para la confirmación de la metodología logró valores de sensibilidad y especificidad de 100% así como un coeficiente kappa de 1.

Los espacios ocupados por el atractor normal son mayores que el atractor patológico en todos los casos de la inducción, tanto en la rejilla Kp como en la rejilla Kg diferenciando de este modo normalidad de enfermedad aguda. Al ser el valor mínimo de Kg igual a 98 para normalidad, se estableció este valor como límite entre normalidad y enfermedad, con lo cual se logra una medida predictiva que establece los valores mayores diagnosticados como normales y los menores como anormales desde el diagnóstico físico-matemático. De este modo se predice que la evolución de la enfermedad se asocia a una disminución progresiva de la ocupación espacial del atractor, logrando una medida objetiva de la evolución hacia estados de mayor gravedad.

Al observar el comportamiento de los registros, se encontró que todos los normales presentaron espacios de ocupación dentro de los límites establecidos para normalidad, es decir, superiores a 98 en la rejilla Kg, mientras que los clasificados por los parámetros clínicos convencionales como anormales presentaron evaluaciones matemáticas tanto de normalidad como de anormalidad, evidenciando que la evaluación clínica podría ser mejorada con el diagnóstico matemático desarrollado, pues se tendría una cuantificación precisa del grado de evolución hacia estado agudo, independientemente del análisis cualitativo de la dinámica.

Por ejemplo se observa que registros con patologías cardíacas diagnosticadas cualitativamente de la misma forma dentro de los parámetros convencionales, tales como los registros P2 y P14, que presentan una indicación de arritmia, presentan espacios de ocupación muy diferentes, siendo en el primer caso 233 y en el segundo 95 en la rejilla Kg, lo que implica que es posible cuantificar el nivel de gravedad de dos dinámicas cualitativamente idénticas. Esto mismo ocurre con los casos P12 y P13, que tiene indicaciones de soplo cardíaco, sin embargo se observa que el registro P12 presenta un valor de 70 en la rejilla Kg mientras que el P13 presenta un valor de 176, siendo mucho menos severo en este segundo caso.

Del mismo modo que en el trabajo desarrollado previamente por Rodríguez²⁶ *et al*, en el que se establece un diagnóstico objetivo y reproducible que permite detectar alteraciones 6 y 3 horas antes del desarrollo de dinámicas asociadas a sepsis neonatal, en este caso se logra establecer diferencias a partir de la ocupación de los atractores en el espacio fractal de Box Counting. Sin embargo, a diferencia de dicho trabajo, el presente resultado es aplicable a nivel clínico para cualquier patología cardíaca neonatal.

En cardiología, la VFC ha sido ampliamente estudiada para la evaluación de los picos R-R en la grabación electrocardiográfica^{28,29} y la dis-

minución ha sido asociada a la enfermedad²⁸. Entre los estudios clínicos hechos a partir de la VFC se encuentra la detección de infarto agudo de miocardio (IAM)³⁰ falla cardíaca³¹, trasplante cardíaco, disfunción miocárdica²⁸, insuficiencia cardíaca crónica³² e infecciones³³⁻³⁷. El estudio de las características de la variabilidad cardíaca no sólo se ha utilizado en adultos sino también en la etapa fetal³⁸, y neonatal^{3,4}. Estudios han señalado asociaciones entre cambios de la VFC y algunos estados indeseados que implican riesgo de mortalidad para los neonatos como la sepsis^{2,5}. Sin embargo, aunque han logrado hacerse asociaciones entre algunos estados específicos y valores de la VFC, estas medidas requieren estudios ulteriores para aplicarse a la clínica. En contraposición, en este trabajo se logran medidas predictivas y cuantitativas de aplicación clínica basadas en la física, específicamente predicciones de la evolución del sistema dinámico cardíaco neonatal desde la teoría de los sistemas dinámicos.

El primer análisis realizado a los espacios de ocupación de los atractores cardíacos caóticos en el espacio generalizado de Box Counting, reveló diferencias geométricas al observar el espacio ocupado por los atractores normales respecto a los atractores con IAM²³, encontrando que las dinámicas cardíacas agudas ocupaban la tercera parte del espacio que ocupaban las dinámicas normales, lo que fue confirmado estadísticamente²⁴. Posteriormente, se estableció una ley matemática de aplicación clínica¹², confirmada en 115 registros Holter hallando valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente kappa de uno¹⁴.

Otros trabajos basados en esta línea de investigación han dado lugar a nuevos diagnósticos clínicos y predicciones prácticas en cardiología, como ya se ha descrito, y también en otros campos como: la morfofisiología de células de cuello uterino^{39,40}, eritrocitaria⁴¹ y arterial⁴², en la inmunología^{43,44}, en la predicción

de brotes de malaria⁴⁵ y en infectología⁴⁶. Estas metodologías así como la presente investigación proporcionan soluciones para estas áreas de la medicina, que llevan esta disciplina al campo predictivo de la física.

Agradecimientos

Este trabajo hace parte de los resultados alcanzados en el protocolo 2013-115 aprobado en el Hospital Militar Central, Extendemos nuestros agradecimientos al comité de Ética y de Investigaciones por el apoyo a nuestra investigación. Al Dr. Diego Venegas, Cardiólogo y electrofisiólogo del Hospital, por la evaluación de los registros Holter.

Al Hospital de Meissen E.S.E. donde también se aprobó y desarrolló este proyecto, especialmente a los Doctores Leonardo Morales, Gerente del Hospital, Luis Lima, Asesor de gerencia del Hospital y Omar Rovira, Coordinador de Docencia e Investigación. Así mismo, agradecemos al Dr. Carlos Silva y a la enfermera Ana Cano por su apoyo en la recolección y diagnóstico de los registros Holter de neonatos patológicos.

Agradecemos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a los Doctores Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Jorge Ospina, Director Médico, y Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, y a las Doctoras Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, Silvia Ortiz, enfermera jefe y Sandra Rodríguez, enfermera; agradecemos también a Juan Camilo Benítez y Juan Rojas, bacteriólogos por el apoyo a nuestro grupo.

Dedicatoria: A nuestros hijos.

Conflictos de interés: Los autores declaramos no presentar conflictos de interés.

Fuentes de financiación: Este trabajo hace parte de los resultados alcanzados en el protocolo 2013-115 aprobado en el Hospital Militar Central y el Hospital de Meissen E.S.E.

Literatura citada

1. World Health Organization. **Neonatal and Perinatal Mortality. Country, Regional and Global Estimate.** Geneva: WHO press, 2006.
2. Fairchild KD, O'Shea TM. **Heart Rate Characteristics: Physiometers for Detection of Late-Onset Neonatal Sepsis.** *Clin Perinatol* 2010; 37(3): 581-598.
3. Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, König S. **Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants.** *J Perinat Med* 2006; 34(4):303-8.
4. Eiselt M, Curzi-Dascalova L, Clairambault J, Kauffmann F, Médigue C, Peirano P. **Heart-rate variability in low-risk prematurely born infants reaching normal term: a comparison with full-term newborns.** *Early Hum Dev* 1993; 32(2-3):183-95.
5. Griffin MP, Lake DE, Moorman JR. **Heart Rate Characteristics and Laboratory Tests in Neonatal Sepsis.** *Pediatrics* 2005; 115:937-941.
6. Devaney R. **A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments.** Reading: Addison-Wesley; 1992.
7. Mandelbrot B. **The Fractal Geometry of Nature.** Barcelona: Freeman, Tusquets Eds S.A.; 1972.
8. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. **Strange attractors, the locus of chaos.** En: *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science.* New York: Springer-Verlag; 1992.
9. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. **Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging.** *PNAS* 2002; 99:2466-2472.
10. Huikuri HV, Mäkitallio T, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Møller M, et al. **Fractal correlation properties of R - R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction.** *Circulation* 2000; 101:47-53.
11. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. **Evaluación matemática de la dinámica cardíaca con la teoría de la probabilidad.** *Rev Mex Cardiol* 2009; 20(4):183-189.
12. Rodríguez J. **Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application.** *J Med Med Sci* 2011; 2(8):1050-1059.
13. 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(3):115-129.
14. 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.
15. Rodríguez Javier. **Proportional Entropy applied to the Clinic Prediction of Cardiac Dynamics. Innovations in Cardiovascular Interventions.** Tel Aviv: ICI meeting; 2012.
16. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. **Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems.** *J Med Med Sci* 2013; 4(8):370-381.
17. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Aguirre G, Méndez L. **Proportional entropy applied to the clinical diagnostic of cardiac dynamic: blind study with 600 holter.** Tel Aviv: The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery. 2014.
18. Rodríguez Javier. **Proportional Entropy of the cardiac dynamics in CCU patients.** Tel Aviv: 7th International Meeting of Acute Cardiac Care, 2011.
19. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, et al. **Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca Predicciones de aplicación clínica.** La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. Tomo I. Buenos Aires: Comunidad del Pensamiento complejo; 2015.
20. 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 Univ Nac Colomb* 2006; 54(2):96-107.
21. Rodríguez J. **Dynamical systems theory and ZIFP - Mandelbrot Law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology.** Kuala Lumpur: XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; 2006.
22. Rodríguez J. **Nuevo Diagnóstico físico y matemático de la monitoria fetal: predicción de aplicación clínica.** *Momento Revista de Física* 2012; 44:49-65.
23. Rodríguez J, Prieto S, Avilán N, Correa C, Bernal P, Ortiz L, et al. **Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter.** *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15:50-54.
24. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, et al. **Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardíaca dinámica cardíaca caótica del holter.** *Rev Acad Colomb Cienc* 2011; 35(134):5-12.
25. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón M, López R, Aguirre G, et al. **Sistemas dinámicos cardíacos en neonatos normales: Ley caótica cardíaca neonatal.** *Salud Uninorte, Barranquilla (Col.)* 2014; 30(3):359-368.

26. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. **Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application.** *J Med Sci* 2014; 5(5): 102-108.
27. República de Colombia. **Ministerio de salud. Resolución número 8430.** Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C. Ministerio de Salud, República de Colombia; 1993.
28. The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** *Circulation* 1996; 93(5):1043-65.
29. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkilä T, Ulm K, et al. **Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study.** *Lancet* 2006; 367(9523):1674-81.
30. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. **Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction.** *Lancet* 1999; 353(9162):1390-6.
31. Voss A, Schroeder R, Vallverdu M, Cygankiewicz I, Vazquez R, Bayes de Luna A, et al. **Linear and nonlinear heart rate variability risk stratification in heart failure patients.** *Comput Cardiol* 2008; 557-60.
32. Maestri R, Pinna GD, Accardo A, Allegrini P, Balocchi R, D'Addio G, et al. **Nonlinear indices of heart rate variability in chronic heart failure patients: redundancy and comparative clinical value.** *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18(4):425-33.
33. Ahmad S, Tejuja A, Newman K, Zarychanski R, Seely A. **Clinical review: a review and analysis of heart rate variability and the diagnosis and prognosis of infection.** *Crit Care* 2009; 13(6):232.
34. Chen WL, Kuo CD. **Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis.** *Acad Emerg Med* 2007; 14(5):392-7.
35. Papaioannou VE, Dragoumanis C, Theodorou V, Gargaretas C, Pneumatikos I. **Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and 10 in patients with sepsis and septic shock.** *J Crit Care* 2009; 24(4): 625.e1-7.
36. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, Flanagan S, McDíarmid S, Batkin I, et al. **Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults.** *PLoS One* 2009; 4(8): e6642.33.
37. Buchan C, Bravi A, Seely A. **Variability Analysis and the Diagnosis, Management, and Treatment of Sepsis.** *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14:512-521.
38. Gonçalves H1, Pinto P, Silva M, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. **Toward the improvement in fetal monitoring during labor with the inclusion of maternal heart rate analysis.** *Med Biol Eng Comput.* 2015; [Epub ahead of print]
39. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. **Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization.** *BMC Medical Physics* 2014; 14(2):1-9.
40. Velásquez J, Prieto S, Correa C, Dominguez D, Cardona DM, Melo M. **Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer.** *J Can Res Ther* 2015; 11(1):98-104.
41. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. **Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology.** *J Med Med Sci* 2012; 3(11):715-720.
42. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. **Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony.** *BMC Med Phys* 2010; 10:1-6.
43. Rodríguez J. **Teoría de unión al HLA clase II teorías de Probabilidad Combinatoria y Entropía aplicadas a secuencias peptídicas.** *Inmunología* 2008; 27(4):151-166.
44. 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(1):7-19.
45. 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):211-218.
46. 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.

