

Dimensión fractal o “dimensión desconocida”

“...estamos entrando en la dimensión desconocida”

Rod Serling (serie de televisión de los años 60)

La aplicación de la geometría fractal a la medicina ha ido en aumento desde la descripción del método por Maldenbrot. Se ha aplicado por ejemplo en el análisis de mamografías (1), del centro de presión en lesión espinal (2), en patologías cardíacas (3) y otras más. En Acta Médica Colombiana Rodríguez *et al* presentaron un trabajo titulado “Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve” (4). El objetivo era evaluar una “generalización basada en las permutaciones de los grados de similitud de los ventriculogramas que evolucionan entre normalidad y enfermedad leve, constituyendo una metodología objetiva y reproducible de ayuda diagnóstica.” Para ello los autores utilizan la dimensión fractal determinada por el método de *box-counting* y un concepto de “grados de similitud” que habían ya presentado en otros trabajos (5, 6). La conclusión fue que “se desarrolló una nueva metodología de aplicación reproducible y de ayuda diagnóstica objetiva, independiente de clasificaciones clínicas, con base en la generación geométrica de la dinámica ventricular”. De un modo muy simplista el método de *box-counting* es una de las formas de determinar la dimensión fractal de un objeto, mediante la medición de las irregularidades del borde con rejillas de diferentes tamaños. Esto se puede realizar de manera manual o por software comerciales (7).

Al analizar el artículo nos enfrentamos a un estudio matemático que dificulta la comprensión del mismo, sin embargo si este estudio es publicado en una revista médica, y no en una de matemáticas, el enfoque debe centrarse a cuál es la validez de los datos y cuál es la utilidad clínica de ellos. Independiente de la exactitud de las fórmulas empleadas para determinar la dimensión fractal y del “prototipo fractal ventricular”, estamos enfrentados, según la conclusión de los autores, a un estudio que evalúa una prueba diagnóstica. De acuerdo a esto debemos conocer qué variaciones pueden existir en la prueba y entre los individuos sanos y enfermos a los que se les aplica.

En primer término los autores no informan si la prueba fue hecha en forma manual o de manera automatizada. Además no hay información si a la prueba se le hizo variabilidad inter o intra-observador para definir qué tan reproducible puede ser y por lo tanto no pueden afirmar en sus conclusiones que este método es “clínicamente objetivo y reproducible”.

El siguiente asunto a evaluar es la caracterización de los individuos sanos y enfermos ya que los autores presentan su método en pacientes con ventriculogramas normales y con disfunción leve. Ellos categorizan los dos grupos “de acuerdo al criterio del especialista según estándares

convencionales”. Sin embargo no nos informan cuál fue el punto de corte, esto es fundamental porque para unos autores la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) puede ser considerada normal si es mayor a 50%, pero otros la consideran si es mayor a 55 o 60%. Esto quiere decir que si un paciente se le encuentra una FEVI de 53% para algunos será normal y para otros tendrá disfunción leve. Esta información podría derivarse de forma indirecta con los datos promedios de la FEVI de los pacientes enfermos y sanos pero no hay ninguna información al respecto. Por otra parte ¿cuáles son las características de la población a la que se le aplicó la prueba? No hay ningún dato de edad, sexo, cardiopatía de base, factores de riesgo cardiovascular etc.

De igual manera si la prueba se evalúa dependiendo de la FEVI, como se presenta en el título, lo ideal es utilizar un estándar de oro para contrastar, que para este caso es la resonancia nuclear magnética (8). Los autores no la utilizaron y usaron la ventriculografía con medio de contraste que de entrada puede modificar los datos. Pero además no hay información de cómo se realizó la ventriculografía con medio de contraste, por ejemplo si fue solo en una proyección (oblicua derecha anterior como se hace habitualmente) o con dos proyecciones (que incluye además la oblicua izquierda anterior y es la forma recomendada para evaluar la contractilidad global del ventrículo izquierdo determinada por ventriculografía con medio de contraste). Por otra parte ¿cómo se determinó la FEVI? ¿se hizo de manera subjetiva por el hemodinamista? (forma común de determinar la FEVI con esta técnica) ¿se hizo de forma automatizada con un software del angiógrafo con imágenes delineadas por el hemodinamista? Si se usó este último método ¿fue realizado una vez? ¿fue un promedio? ¿de cuantas medidas? De nuevo no hay información. En la discusión de su artículo los autores cambian la definición “los diagnósticos de normalidad y enfermedad leve fueron determinados por un especialista de acuerdo a los procedimientos de evaluación diagnóstica convencional, incluyendo la evaluación de la FE (FEVI), pero no siendo éste el único criterio, pues el objetivo era observar el comportamiento dinámico de la estructura ventricular como un todo, observando todas sus posibles alteraciones tanto a nivel morfológico como fisiológico”. En este punto la situación es aún más confusa pues sugieren que el ingreso de pacientes al estudio pudo ser por otras criterios (¿cuáles?) que incluirían alteraciones “fisiológicas” (¿cuáles?) con lo que un clínico queda más confundido.

Cuando evaluamos una prueba diagnóstica debemos saber las características intrínsecas de la prueba (sensibilidad y especificidad) o la capacidad de predecir que un

individuo tenga o no la enfermedad (valores predictivos positivos o negativos). Sorprendentemente no hay ningún dato al respecto. En una publicación previa (6) el mismo grupo expone que “con esta metodología se obtienen caracterizaciones matemáticas para cada ventrículo particular y para cada grupo estudiado, lo que posibilita prescindir de metodologías estadísticas y hace innecesario el uso de grandes muestras para comprobar los resultados”. Según esta afirmación los análisis estadísticos son inútiles frente a su metodología, pero para un clínico son fundamentales al momento de interpretar un resultado y definir conductas ante un paciente en particular. ¿Es posible que este método no necesite análisis estadístico? La literatura muestra que otros autores, que utilizan análisis de dimensión fractal, si presentan información estadística de variabilidad inter-observador (anotando que no es 100% reproducible) (7), área bajo la curva (1, 9), correlaciones o valores de significancia estadística (10). Si para los clínicos esta información es necesaria, la conclusión de que “esta metodología es de ayuda diagnóstica” no puede sostenerse.

Así que estamos frente a un trabajo matemático que no puede presentarse de ninguna manera como una ayuda diagnóstica ya que tiene serias deficiencias para la aplicabilidad clínica dadas por pobre información de la prueba diagnóstica, pobre información de la prueba con la cual fue contrastada, información nula de la población a la que fue aplicada y sin ningún análisis estadístico.

Rodríguez *et al* deben ser felicitados por su análisis geométrico de ventriculogramas, pero su publicación debe tener un mayor rigor metodológico para que pueda impactar en un cambio en el juicio clínico de un médico frente a su paciente.

Finalmente es de anotar que el estudio fractal es útil para el conocimiento médico y que es posible que la determinación de Rodríguez *et al* sea precisa, pero con la información de su estudio “estamos entrando en la dimensión desconocida”.

Guillermo Mora Pabón

Médico Internista, Cardiólogo,
Electrofisiólogo Fundación Santa Fe de Bogotá,
Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia

Referencias

1. Beheshti SM, Ahmadioubari H, Fatemizadeh E, Khalili M. An Efficient Fractal Method for Detection and Diagnosis of Breast Masses in Mammograms. *J Digit Imaging* 2014 Apr 29. [Epub ahead of print]
2. Doherty C, Bleakley C, Hertel J, et al. Balance failure in single limb stance due to ankle sprain injury: An analysis of center of pressure using the fractal dimension method. *Gait Posture*. 2014; Mar 30. pii: S0966-6362(14)00275-6.
3. Captur G, Lopes L, Patel V, et al. Abnormal Cardiac Formation in Hypertrophic Cardiomyopathy - Fractal Analysis of Trabeculae and Preclinical Gene Expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014 Apr 5. [Epub ahead of print]
4. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Mora J, Forero M, et al. Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve. *Acta Med Colomb* 2014; **39**: 131-136
5. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, et al. Comportamiento fractal de ventrículo izquierdo durante la dinámica cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2006; **13**: 165-70.
6. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, et al. Diagnóstico fractal del ventriculograma cardíaco izquierdo. *Rev Colomb Cardiol* 2012; **19**: 18-24.
7. Captur G, Muthurangu V, Cook C, et al. Quantification of left ventricular trabecular using fractal analysis. *J Cardiovasc Mag Reson* 2013; **15**: 36-45.
8. Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, et al. Guía de la práctica clínica de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol* 2012; **65**: 938 – e1 – e 59.
9. Moreira R, Moriel A, Murte LO, et al. Fractal dimension in quantifying the degree of myocardial cellular rejection after cardiac transplantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; **26**: 155-63.
10. Helmberger M, Pienn M, Urschler M, et al. Quantification of tortuosity and fractal dimensión of the lung vessels in pulmonary hypertension patients. *Plos one* 2014; **9**: e87515.

Respuesta del autor

Dr. Mora:

Cordial saludo

Una de las grandes dificultades para entender nuestros trabajos radica en la diferencia que tienen con la concepción normalidad-enfermedad convencional, la cual es definida con distribuciones estadísticas como la curva de Gauss, o como lo dice el Dr. Mora: “una definición univariada de normalidad está en relación con lo que es más frecuente, más común y es caracterizado por la fórmula matemática integral de Gauss”, o bien “considerar normalidad como sano y la anormalidad como aquello que implica mayor riesgo, enfermedad o necesidad de un tratamiento”; este tipo de concepciones han sido revaluadas por concepciones de la física y matemática (1, 2), y en los trabajos del Grupo

Insight las hemos llevado a cuantificaciones como en el caso de ventriculogramas (3-5).

La afirmación del Dr. Mora: “las variables biológicas son demasiado complejas y que incluso la descripción de normalidad es difícil”, es completamente comprensible desde la mirada cualitativa, subjetivista y estadística de la medicina; sin embargo en la actualidad, ya se ha mostrado que a partir de leyes y conceptos matemáticos se pueden superar estas dificultades. Una ley es definida como una “afirmación precisa y verificable acerca de las relaciones generales que gobiernan fenómenos particulares escrita en términos matemáticos” (6). Desde este punto de vista son órdenes y patrones matemáticos los que van a sustentar una definición de la enfermedad y la normalidad, como en la aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos a la cardiología.

El Dr. Mora dice: “Pareciera que los autores han encontrado el Santo Grial de la investigación ya que sólo necesitan dos eventos (normal y anormal) para que, con su metodología fractal, se puedan diagnosticar “todas las arterias del universo”. En este punto es importante aclarar que ese “Santo Grial” no es la aplicación de una “metodología fractal”, ni tampoco se trata de algo que haya encontrado el Grupo Insight. Estamos hablando del método inductivo, uno de los métodos de inferencia por excelencia utilizados en el desarrollo del conocimiento científico, especialmente en la física teórica, que es el campo del conocimiento con mayor capacidad predictiva hasta el momento. De acuerdo con Pierce, existen dos tipos principales de inferencia: la sintética, mediante la cual es posible ampliar y descubrir nueva información, y la analítica, que organiza la información ya adquirida, pero no descubre ni amplifica la información. La Primera se subdivide en abducción e inducción, y la segunda hace referencia a la deducción. La inducción permite llegar a nuevo conocimiento al tomar información particular y desarrollar a partir de ella afirmaciones de tipo general, que luego son contrastadas experimentalmente (7).

La teoría de sistemas dinámicos permite diferenciar tres tipos de evolución de un sistema, de acuerdo con los atractores que los describen, un atractor es una representación gráfica de la evolución de la dinámica: los atractores que tienden a un punto (Figura 1a) o un ciclo (Figura 1b) son atractores predecibles, mientras que los atractores caóticos se asocian a dinámicas que han sido consideradas impredecibles. Una de las características que definen un atractor caótico es que son figuras fractales, con lo cual pueden ser evaluadas mediante geometría fractal (8). En el año de 1990, Goldberger (9) y cols. mediante la aplicación de la teoría de los sistemas dinámicos a la dinámica cardiaca, mostraron que una dinámica normal presenta un atractor irregular, mientras que un atractor enfermo va hacia la regularidad. Posteriormente la concepción fue reformulada (1), estableciendo que una dinámica patológica será aquella altamente irregular o altamente regular, mientras que una dinámica normal se encontrará entre estos extremos; a partir de esta nueva concepción normalidad-enfermedad, y con la aplicación de teorías físicas y matemáticas, se desarrollaron predictores de muerte mucho más efectivos que con la variabilidad de la frecuencia cardiaca (10). Este trabajo evidencia cómo la forma de concebir la normalidad y la enfermedad en medicina puede verse enriquecida por el uso de teorías físicas y matemáticas, al punto de contradecir completamente la visión médica convencional. Análisis matemáticos de las señales cardiacas también han mostrado posibles aplicaciones clínicas (2, 11-13).

Sin embargo, en el espacio en el que se grafican los atractores, sólo se podía calcular un atractor para cada medida, por ésto desarrollé una generalización del espacio de Box-counting (14), que permite la comparación de objetos fractales en un mismo espacio, así como la evolución de un sistema, y en el caso de los atractores caóticos cardiacos

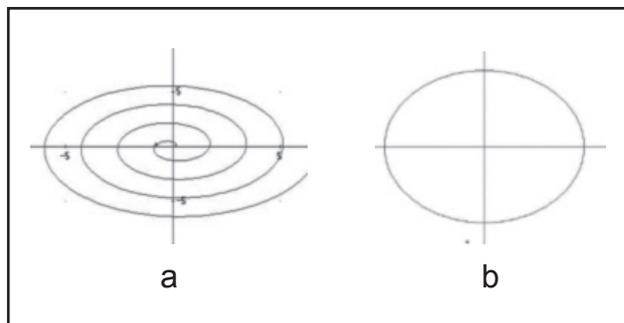


Figura 1. Dos tipos de atractores predecibles, el que va hacia un punto (a); y el que se comporta cíclicamente (b).

permitió evidenciar que era posible establecer diferencias cuantitativas en la ocupación espacial de un atractor normal (Figura 2a) y uno de enfermedad aguda (Figura 2b), al ser observados y medidos en un mismo espacio.

Posteriormente desarrollé una ley exponencial para los sistemas dinámicos cardiacos de aplicabilidad clínica, que diagnostica objetivamente normalidad, enfermedad aguda y la evolución entre estos estados con la evaluación de los espacios de ocupación del atractor, y establece la totalidad de dinámicas cardiacas posibles (15), y se aplicó al análisis de arritmias cardiacas (16).

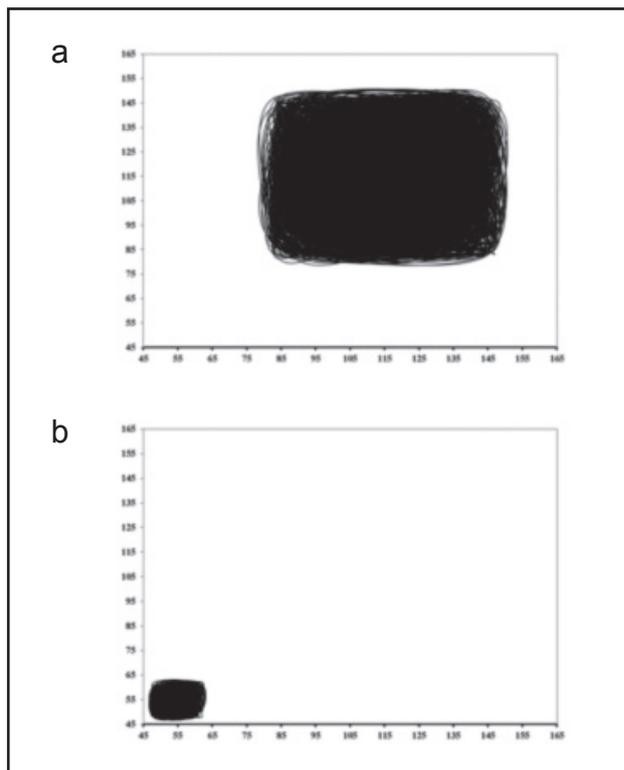


Figura 2. Atractores caóticos en el mismo espacio de fases, para una dinámica normal (a), y para una dinámica aguda con infarto agudo de miocardio (IAM). Obsérvese las diferencias en la ocupación espacial, lo que se caracterizó matemáticamente, mostrando que la normalidad puede presentar valores de cuadros de ocupación de 483, mientras que para IAM se presentaban valores menores del orden de 60.

A partir de esta concepción y cuantificando la probabilidad y proporciones de la entropía se desarrolló un proceso inductivo con 10 prototipos iniciales que ha predicho matemáticamente eventos agudos en la dinámica cardiaca (17), aun en pacientes asintomáticos, así como ha mostrado cuantificaciones de la evolución postoperatoria a partir de los valores obtenidos en la entropía y proporciones de ésta (17, 18). Ha sido aplicada en varios estudios internacionales (18-22), incluidos dos; uno con 450 (21) y otro con 600 holters (22). Al igual que con la dinámica cardiaca del adulto, se han desarrollado metodologías que diferencian matemáticamente normalidad de enfermedad en monitorias fetales (23), permitiendo superar los problemas de reproducibilidad y objetividad de este monitoreo (24). También en dinámica cardiaca neonatal se han diferenciado dinámicas de niños normales y de niños que presentaron sepsis en la UCI con sólo una dinámica normal y una aguda (25).

En el trabajo de arterias, se desarrolló una nueva medida histomorfométrica para modelos experimentales de restenosis, a partir de la evaluación de las dimensiones fractales con el concepto de Armonía Matemática Intrínseca (AMI) (26); este concepto permite medir las partes y la totalidad del objeto, evaluando su grado de similitud o diferencia. Se estableció que para arterias normales, la AMI presenta valores como mínimo de 2, es decir, los valores de sus dimensiones fractales son como mínimo iguales en la unidad y la primera cifra significativa, mientras que arterias reestenosadas presentan diferencias desde la primera cifra significativa o incluso desde la unidad (Tabla 1). De esta forma, se evidencia que la concepción de normalidad-enfermedad deja de estar basada en criterios cualitativos o estadísticos, para pasar a evidenciar un orden geométrico que permite diferenciar cada estado, y que con solo una arteria normal y una reestenosada se pueden deducir todas las demás arterias del universo por los órdenes de magnitud de las diferenciaciones matemáticas.

Desde esta perspectiva inductiva físicomatemática (27) se creó un espacio universal que permitió calcular también todas las posibles arterias reestenosadas, mediante una simulación del proceso de deformación arterial (Figura 3), a partir de 2 arterias, 1 normal y 1 reestenosada, realizado mediante un software que va construyendo consecutivamente todas las posibilidades de ocupación de las islas desde normalidad hasta la oclusión total de la luz, cada una de estas posibilidades es un prototipo fractal arterial sin la necesidad de una pregunta de investigación. El Dr. Mora afirma: “No creo que esta propuesta sea válida desde el punto de vista matemático o físico (con la información que tenemos hasta ahora), pero de lo que tengo completa certeza es que no es válida desde el punto de vista médico”. Un proceso de inferencia inductivo no tiene que ver con creencias, sino con formas de razonamiento y demostraciones estrictas validadas física y matemáticamente por revisores internacionales y que tiene aplicación a nivel experimental, “so, considering every possible normal and sickarteries prototypes, there

are 69 249 in total” (28). Esto es así porque al analizar el problema desde el marco de la geometría, se simplifica la complejidad de las observaciones cualitativas, lenguaje discursivo y se establecen diferencias objetivas a partir del establecimiento de órdenes matemáticos subyacentes a la aparente complejidad del problema. Por esto se aclaró al final de la discusión del artículo publicado en BMC Medical Physics: “In this methodology only with the determination of harmonic relation between parts and whole object is pos-

Tabla 1. Valores de las dimensiones fractales de las islas compuestas por los contornos de capas arteriales. Las islas son objetos fractales definidos por los contornos de capas específicas de la estructura arterial: **Isla 1 (I1)**: delimitado por el contorno de la luz y de la lámina elástica externa. **Isla 2 (I2)**: delimitado por la lámina elástica externa y la adventicia, e **Isla Total (IT)**: Totalidad de la arteria, desde la luz hasta la adventicia. AMI: Armonía Matemática Intrínseca.

Arteria	Dimensiones fractales			AMI		
	I1	I2	IT	I1-I2	I1-IT	I2-IT
Normal	1.0565	1.0524	1.0544	3	3	3
Restenosada	0.9625	0.8821	1	1	0	0

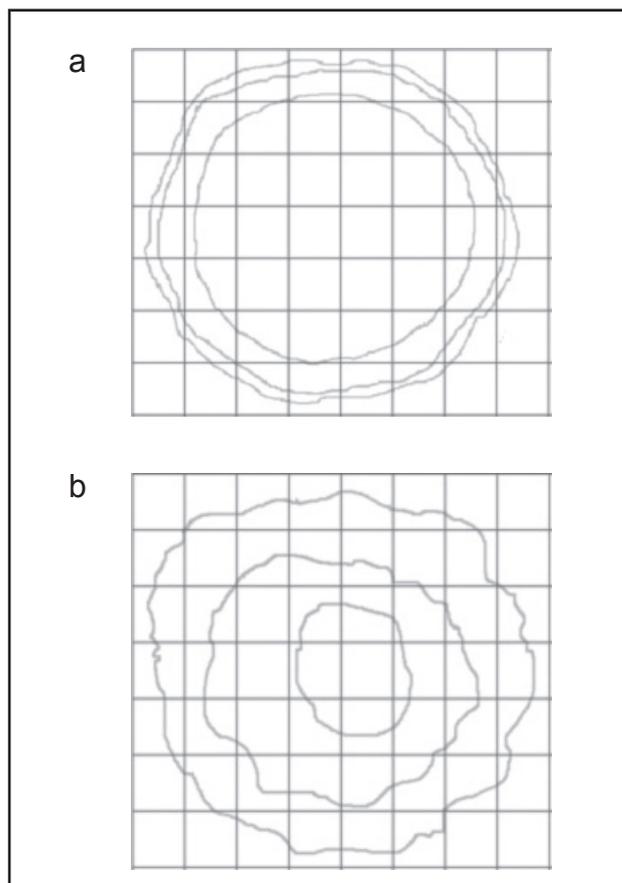


Figura 3. Superposición de una de las rejillas necesarias para el desarrollar el método de Box-counting sobre (a) arteria normal, (b) arteria reestenosada. Se nota la diferencia en que las islas, o sea las capas y la totalidad se auto organizan en el espacio de box-counting, diferenciando normalidad de restenosis y a partir de esta autorganización y con una mirada matemática, es decir, con los órdenes de magnitud de las dimensiones fractales se esperaba una diferenciación contundente de estas, experimento que fue hecho para confirmar lo que ya se sabía a priori, sin ninguna pregunta de investigación.

sible to know the occupied space by an irregular object. This shows the simplicity of complexity and that it is possible to create a methodology able to find the subjacent order into irregularity. This kind of methodology can be used in human body studies and in experimental models with animals, being able to obtain results with small samples, regardless statistical and epidemiological studies” (28).

Prigogine señala que para la evolución de procesos de la naturaleza la mayoría de las veces no contamos con información continua, sino que solamente tenemos “ventanas temporales”, entendidas como observaciones puntuales en el tiempo (8). Mediante el proceso descrito en el trabajo de arterias, se logra una simplificación del fenómeno y la determinación de la totalidad de ventanas temporales del fenómeno, que son los prototipos fractales arteriales.

También se desarrolló una caracterización geométricamatemática del proceso reestenótico pero con medidas euclidianas y fractales simultaneas de 10 arterias normales y 10 reestenosadas estableciéndose cuantitativamente el nivel de evolución de la reestenosis, así como la normalidad y enfermedad, cuya implementación permitirá la disminución de costos y recursos en procesos de experimentación animal; “*The generalization makes possible to determine a total of 44267 arteries: 36770 restenosed and 7497 normal.*”(29). La normalidad se caracteriza por valores menores a 100 en la superficie de sus tres islas, o sea capas arteriales, mientras que la reestenosis presenta valores iguales o mayores a 100 en al menos una de ellas, logrando una diferenciación completa, objetiva, cuantitativa y reproducible de ambos estados, trabajo también validado por revisores internacionales, confirmando los trabajos publicados con solo geometría fractal, que al igual que estos con sólo 1 arteria normal y 1 reestenosada se pueden diferenciar normalidad enfermedad y desarrollar una inducción con la cual se dedujo la totalidad de arterias.

Se han desarrollado diagnósticos de alteraciones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino, tanto con geometría fractal (30, 31) como con geometría fractal y euclidiana (32); este último establece diferencias cuantitativas entre normalidad, LEIBG y LEIAG de aplicabilidad clínica, encontrando 62 posibles prototipos celulares.

Todos estos trabajos que hemos mencionado, tienen en común una forma de pensamiento estricto de tipo inductivo, en el que se busca establecer un orden matemático subyacente a los fenómenos estudiados, que permita superar las dificultades del establecimiento de diferencias entre normalidad y enfermedad a partir de observaciones de tipo cualitativo y descriptivo, y que se ajusten a consideraciones estadísticas. En contraposición, se busca partir de unos pocos casos establecidos desde la perspectiva convencional como casos de normalidad y patología aguda sin ninguna duda diagnóstica, para encontrar las características matemáticas que dan cuenta de estas diferencias. Al observar el problema en el contexto de una o varias teorías físico-matemáticas, es posible tener una comprensión general del fenómeno, lo que

permite posteriormente el desarrollo de generalizaciones, donde es posible establecer todas las posibilidades físico-matemáticas posibles, que al ser contrastadas con hechos reales evidencian que contienen los casos particulares que se hallan en la clínica.

Siguiendo las metodologías inductivas fractales universalizadoras en dinámicas caóticas y en estructuras arteriales, se desarrolló el artículo “Diagnóstico fractal del ventriculograma cardíaco izquierdo, geometría fractal del ventriculograma durante la dinámica cardíaca” (4). Dicho diagnóstico se basó además en otro trabajo previo (3), en el que se pudo determinar que las múltiples patologías cardíacas implican alteraciones en la estructura geométrica de la totalidad del ventrículo no perceptibles desde metodologías convencionales, logrando establecer diferencias entre normalidad y compromiso ventricular severo. Desde allí, el método diagnóstico desarrollado (4) evalúa ventriculogramas izquierdos clasificados clínicamente como normales, leves, moderados y severos, estableciendo una cuantificación geométrica que cuantifica el nivel de gravedad de la alteración. Para lograr este resultado se tomaron 36 exámenes, los cuales fueron evaluados por el experto, de acuerdo con los estándares convencionales. Las imágenes se obtuvieron a través del sistema ACOM – TOP de Siemens. Para el cateterismo cardíaco se realizó una canalización de la arteria femoral vía percutánea, con el fin de insertar catéteres cinco o seis french, de 1.5 mm o 1.8 mm de diámetro, respectivamente. Para este tipo de estudios en adultos suelen inyectarse 30 a 45 mL de medio de contraste a presión en la cavidad ventricular izquierda, a una velocidad de 10 a 12 L/seg. Los ventrículos diagnosticados como severos tenían en todos los casos FE menor a 40%, lo que los diferenciaba completamente de los normales.

Como ya mencionamos, en el trabajo de arterias (26, 28) y en el trabajo de evaluación de la dinámica cardíaca con sistemas dinámicos y geometría fractal (14), a partir de la escogencia de casos completamente representativos de estados extremos evaluados tanto clínica como matemáticamente (normalidad/restenosis para el primer caso; normalidad/enfermedad aguda, para el segundo) es posible encontrar diferencias matemáticas objetivas entre estos estados, y deducir matemáticamente todas las posibilidades intermedias. Del mismo modo, en este trabajo (5) se parte de ventriculogramas representativos del estado de normalidad y enfermedad severa, sin dudas en su diagnóstico, y a partir del establecimiento de sus características físico-matemáticas fue posible deducir todos los estados intermedios, es decir, leves y moderados, sin necesidad de una pregunta de investigación, como se aclaró en la anterior editorial (27).

Convencionalmente una fracción de eyección (FE) entre 50% y 65% es considerada normal, aunque hay fuentes que establecen este rango de normalidad entre 55 y 75%. Tampoco existe unanimidad en la determinación de los valores de anormalidad. Algunas fuentes señalan que FE inferiores a 40% se consideran bajas y se presentan manifestaciones

sintomáticas constantes con una FE de 25%. En otros casos se establece que valores entre 40 y 55% indican lesión, mientras que en otros sitios se señala que la lesión leve oscila entre 50 a 45%, moderada entre 45 y 30% y grave, menos de este último valor (33-35). El mismo hecho de los rangos no presenten límites definidos estrictamente y que diferentes médicos puedan dar diferentes apreciaciones de lo que es normal muestra la necesidad de generar medidas objetivas y reproducibles sin importar la experticia del médico.

De hecho, el diagnóstico desarrollado y publicado previamente para ventriculogramas evidencia este problema al señalar que no existen diferencias matemáticas objetivas que permitan diferenciar lo que un médico denomina lesión leve de lesión moderada, y proporciona una medida cuantitativa y objetiva para establecer su estado de normalidad, anormalidad o evolución entre estos estados: *“los grupos leves y moderados no presentan características matemáticas diferenciales, lo que sugiere que estas clasificaciones cualitativas son estados de evolución entre la normalidad y la enfermedad. También evidencia la capacidad diagnóstica de la metodología propuesta, pues puede cuantificar qué tan leve o moderada es una disfunción ventricular; es decir, qué tanto dista el compromiso ventricular de la normalidad o del compromiso severo”* (4). Esto es posible precisamente porque se parte de un método de razonamiento diferente al de la mayoría de investigaciones en medicina, que establecen medidas de tipo estadístico y que por tanto no son aplicables a cada caso particular. En lugar de esto, desde la perspectiva físico-matemática lo importante es determinar unos órdenes matemáticos que den cuenta de la totalidad del fenómeno y que por tanto deben ser aplicables a cada caso específico.

Para desarrollar dicho trabajo se establecieron dimensiones fractales de tres regiones: sístole, diástole y totalidad o sea fractales en movimiento. Estas son evaluadas mediante el concepto de grados de similitud, para lo cual se comparan las dimensiones fractales de dos de las regiones matemáticas medidas, logrando así tres medidas: sístole-diástole, sístole-totalidad y diástole-totalidad. Para establecer los grados de similitud se asigna un valor para cada cifra de la dimensión fractal: a las unidades se les da un valor de 1, a las décimas 10, a las centésimas 100 y a las milésimas 1000. Con base en estos valores se ubica la primera cifra de izquierda a derecha que es diferente entre las dimensiones fractales comparadas, y se restan sus valores; después, el resultado de la resta es multiplicado por el valor asignado a la cifra de acuerdo con su ubicación (4). Esto significa que se creó una medida original para evaluar simultáneamente la estructura y el funcionamiento ventricular desde la geometría fractal.

Mediante este procedimiento se halló que la normalidad se caracteriza por grados de similitud menores o iguales a 90, en tanto que la enfermedad severa presenta valores entre 1 y 9000, con un valor como mínimo entre 100 y 900. La enfermedad leve y moderada se caracteriza por valores entre 1 y 900, con un grado de similitud entre 100 y 900 como mínimo. De manera simplificada, se puede observar que

todos los posibles grados de similitud se agrupan en cuatro conjuntos definidos así:

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

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

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

$$D = \{x \mid 1.000 \leq x \leq 9.000\}$$

De acuerdo con esta expresión los ventrículos normales tiene sus grados de similitud incluidos en los conjuntos A y B; los ventrículos con lesión leve y moderada tienen valores dentro de los conjuntos A, B y C, con un valor dentro del conjunto C como mínimo; y los ventrículos con lesión severa tienen grados de similitud incluidos en los conjuntos A, B, C y D, con un valor dentro del conjunto C o D como mínimo (4).

Mediante este método es posible diferenciar matemáticamente normalidad de enfermedad severa objetiva y reproduciblemente, logrando además evaluar cuantitativamente la evolución entre estos estados a nivel clínico.

En el trabajo publicado en Acta Médica y que es objeto de discusión en estas editoriales, 18 ventriculogramas fueron utilizados para confirmar los resultados del presente estudio, que corresponden a 9 con fracción de eyección (FE) mayor a 50% determinados como normales, y 9 con diagnóstico clínico de lesión leve, con FE entre 40 y 50%. Ahora bien, en ninguno de los trabajos que hemos desarrollado con ventriculogramas, incluido el que es objeto de esta editorial, hemos realizado medidas de sensibilidad o especificidad. En dicho trabajo se estableció que *“la totalidad de posibles prototipos de la estructura ventricular para normalidad y enfermedad leve son 1345; 551 corresponden a normalidad y 794 a enfermedad leve. Al comparar los grados de similitud de ventrículos previamente medidos, con los prototipos obtenidos, se encontró que sus medidas estaban incluidas en la generalización”* (5). Esto significa que en el trabajo el resultado obtenido es que la generalización teórica predice la existencia de ventriculogramas hallados en la clínica para todos los casos estudiados, evidenciando que hacen parte de la totalidad de posibilidades determinadas en la generalización, independientemente de medidas de sensibilidad o especificidad.

Los estudios realizados por el grupo Insight buscan establecer metodologías objetivas y reproducibles que permitan hacer predicciones y que no dependan de la experiencia del observador; este trabajo busca plantear una forma más efectiva de evaluar el ventriculograma, pues es una metodología que se puede sistematizar fácilmente por su fundamento matemático.

Los trabajos del grupo Insight están fundamentados en teorías físicas y matemáticas tales como la teoría de sistemas dinámicos, la mecánica estadística, la teoría de la probabilidad la geometría fractal y otras. Estas teorías permiten una descripción y predicción matemática objetiva de fenómenos que no pueden describirse directamente de forma determinista y regular, como ocurre por ejemplo con el sistema solar. Dentro de estos fenómenos “complejos”

se encuentran todos los fenómenos médicos, tanto a nivel morfológico como fisiológico. Precisamente desde teorías físicas y matemáticas como la mecánica cuántica, el caos, la teoría de la probabilidad, sistemas dinámicos y mecánica estadística se han planteado metodologías predictivas en campos muy diversos de la medicina, como en el trabajo que realizamos a partir de la mecánica estadística con la probabilidad y la combinatoria y la entropía para la predicción de unión de péptidos no ámeros al HLA clase II, mediante el cual fue posible establecer predicciones de unión de 100% para los péptidos evaluados, como se cita: “*De los 161 péptidos probados, la predicción de macroestados de unión y no unión acertó en un 100%.*” (36). También otros trabajos se han publicado en este tema (37-45).

En predicción de epidemias, se desarrolló una predicción con rangos de número de infectados con un porcentaje de acierto de 100% (46). También se desarrolló una metodología predictiva de brotes de malaria en 820 municipios de Colombia con un 99.86% de efectividad como lo muestra: “*Esto se confirmó con los datos de los 810 municipios de Colombia entre 2003 y 2007. En contraposición, en 99,86% de los grupos de semanas estudiadas con una dinámica normal de casos no se cumplió ninguna de estas relaciones*”, esta metodología permitió superar los periodos de tiempo de 5 a 7 en los que se realizan este tipo de predicciones, logrando disminuirlo a tres semanas; constituyendo un método más sencillo, práctico y eficiente que los canales epidemiológicos (47). Mediante el cálculo de probabilidades se ha logrado encontrar un orden matemático de la aparición y duración de brotes próximo a publicar.

Por otro lado la geometría fractal ha sido fundamento para el desarrollo de métodos originales de medición de diferentes exámenes imagenológicos, tales como ecocardiografías (48), angiografías (49) o radiografías de tórax (50,51), así como también ha permitido crear evaluaciones del estado eritrocitario (52).

Los trabajos del grupo Insight, muestran sensibilidad y especificidad del 100% pues en la escogencia de los prototipos para las inducciones realizadas se buscan exámenes que no presenten dudas en su diagnóstico y que se encuentren en los extremos de normalidad y enfermedad severa, de tal forma que las metodologías matemáticas permiten la total diferenciación entre estos estados, logrando esos valores para sensibilidad y especificidad. Por ejemplo para la dinámica cardíaca, a partir de los espacios de ocupación de los atractores (Figura 2) se diferencia completamente normalidad de enfermedad aguda (14), de igual forma, a partir de las proporciones de la entropía (17), se encuentra que una dinámica aguda presenta valores en las sumas de miles de mínimo 1, mientras que los normales presentan siempre 0 en este valor.

De igual forma, se ha mostrado que sí se pueden generalizar las metodologías matemáticas aplicadas a la medicina, encontrando todos los prototipos de atractores cardíacos respecto a su espacio de ocupación, 49.184 (14); o respec-

to a la ley caótica, 25 694; siendo 20 519 normales, 4699 crónicos y 476 con dinámica aguda (15), encontrando todas las posibles dinámicas caóticas cardíacas del universo, lo cual fue demostrado y contado; así como en la dinámica cardíaca neonatal, siendo 2541 posibles dinámicas entre normalidad y sepsis (25). También todos los prototipos de células de cáncer de cuello uterino, que fueron 62, mostrando la capacidad de las metodologías de universalizar los fenómenos en la medicina.

La versión divulgativa de la ciencia plantea que las teorías modernas como la relatividad, mecánica estadística y cuántica “muestran” que la mecánica newtoniana ya no tiene validez, sin embargo, esto suele ser una forma de llamar la atención del público, pues al acercarse al formalismo científico se puede observar que la física newtoniana sigue manteniendo su valor predictivo, incluso muchos de los cálculos que se plantean en diversos estudios se realizan con esta física, pues son más sencillos de hacer que con la física moderna, y es el caso de los cálculos astronómicos. La mecánica newtoniana sigue siendo válida en su nivel de escala, y esto es demostrado por las mismas teorías de la física moderna como la relatividad y la mecánica cuántica (53,54).

De igual forma el electromagnetismo tampoco invalida la mecánica newtoniana, pues sus objetos de estudio son muy diferentes, la primera teoría estudia los fenómenos eléctricos y magnéticos (55), mientras que la segunda estudia todo lo relacionado con los cuerpos masivos. Actualmente se está trabajando en una teoría (56) que busca la unificación de las teorías físicas más importantes; la relatividad general y la mecánica cuántica, la cual ha mostrado ser una gran candidata para unificar todas las fuerzas fundamentales, sino que desafortunadamente no puede ser comprobada o rechazada experimentalmente por dificultades tecnológicas.

En la tesis de grado dirigida por mí a una de mis investigadoras: “Conceptos filosóficos y la ley de la naturaleza probabilista como fundamentos comprensivos de la mecánica cuántica no relativista” (57), se desarrolla la demostración a partir del principio de imprecisión (54), en alemán *unscharf*, de Heisenberg calculando la distancia mínima a la que puede encontrarse un electrón alrededor del núcleo del átomo, que fue un valor totalmente determinado: 0.528 angstrom. Comento esto pues para la divulgación científica la cuántica es indeterminista y Newton es determinista y ya superado. Pero a partir del principio de imprecisión, se desarrolla la demostración matemática que logra determinar, no indeterminar, la distancia mínima del electrón al núcleo. En nuestros trabajos con el espacio generalizado del *box-counting* hemos logrado transformar la impredecibilidad del caos en predicciones específicas para cada paciente en el contexto del “juego de la física”, pues como he escrito (17) Einstein dice que el Altísimo no juega a los dados; Borh dice que sí, y yo he planteado que sí juega a los dados pero están cargados, es decir la determinación e indeterminación coexisten. Con esta perspectiva en otra de las tesis en la que trabajé y en la que se publicó un artículo titulado:

“Propiedades cosmológicas de universos sin Big-Bang”, se planteó matemática y físicamente la posibilidad de la existencia de universos sin que fuese necesaria la existencia de los agujeros negros (58).

Por último aprovecho la oportunidad para compartir con la comunidad médica, una de nuestras últimas publicaciones, el libro: “estrategias de éxito para la formación científica y la producción de artículos basada en la experiencia: recopilación basada en las prácticas pedagógicas de la línea de profundización e internado especial: *Teorías Físicas y Matemáticas aplicadas a la Medicina*” (59), donde se muestra como se dio la creación de una de nuestras metodologías, basada en las proporciones de la entropía aplicada a la cardiología, evidenciando el proceso inductivo desarrollado para lograrla.

También quiero disculparme públicamente con el Dr. Mora pues dos veces le he planteado que investiguemos y por la cantidad de cosas que hacemos –viajes, presentaciones en congresos, artículos–, le he quedado mal, espero que las disculpas sean aceptadas por la cantidad de trabajo, resultados y los próximos trabajos predictivos aplicados a la clínica en cardiología, en epidemias, monitoría fetal, neonatos y otros.

Finalmente agradezco al Dr. Mora y al Dr. Jaimes, así como a Acta Médica Colombiana, pues el silencio sobre mis trabajos fue de muchos años en nuestro país, y se ha roto; quedo abierto para trabajar con los médicos de mi país, así como lo hago en otros lugares del mundo; por ejemplo en Jerusalén, donde estoy desarrollando un proyecto en predicciones postoperatorias con sistemas dinámicos; también hemos desarrollado un trabajo con investigadores del *Neufeld Cardiac Research Institute* de la universidad de Tel Aviv en dinámica cardiaca respecto al ejercicio. De igual forma seguimos en contacto con investigadores que he conocido en San Francisco (USA), donde presenté mi diagnóstico fractal y euclidiano de cáncer de cuello uterino (32). En este momento también me han estado leyendo investigadores de China, Estados Unidos, México, España, Brasil y Chile, a través de *Research Gate* (60), con un total de 82 descargas semanales de mis artículos en promedio. Espero que así como se me dieron todos estos milagros en el difícil camino de la ciencia, se me dé el milagro más difícil, ser profeta en mi país y concretar muchas de mis mejores ideas aquí.

Referencias

- 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(suppl1): 2466–72.
- Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley H.E, Goldberger AL. Long-range anti-correlations and non-Gaussian behavior of the heartbeat. *Phys Rev Lett* 1993; 70: 1343–1346.
- Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Avilán N, Álvarez L, Correa C, Prieto I. Comportamiento fractal del ventrículo izquierdo durante la dinámica cardiaca. *Rev Colomb Cardiol* 2006; 13(3): 165–170.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Álvarez L, Forero G, et al. Diagnóstico fractal del ventriculograma cardiaco izquierdo. Geometría fractal del ventriculograma durante la dinámica cardiaca. *Rev Colomb Cardiol* 2012; 19(1):18–24.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Mora J, Forero M, Forero G. Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve. *Acta Med Colomb* 2014; 39: 131–136.
- A. Koestler, Kepler. Salvat S.A.; 1986.
- Houser N, Kloesel C. The essential Peirce. Selected philosophical writings. Vol 1. Indiana University Press. USA. 1992: 189
- Fernández-Rañada A. Movimiento caótico. En: Orden y Caos. Scientific American. Prensa Científica S.A.; 1990. p. 66, 77.
- Goldberger A, Rigney L, David R, West, Bruce J. Chaos and fractals in human physiology. *Sci. Am.* 1990; 262 (2): 43–49.
- Huikuri H, Mäkikallio T, Peng Ch, Goldberger A, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47–53.
- Mäkikallio TH, Koistinen M J, Jordaens L, Tulppo M P, Wood, N, Golosarsky, B., Peng, C.-K., Goldberger, A. L., Huikuri, H. V. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1999; 83, 880–884.
- Mäkikallio, TH, Høiber S, Køber, L., Torp-Pedersen, C., Peng, C.-K., Goldberger, A. L., Huikuri, H. V. and the TRACE Investigators. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83, 836–839.
- Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger A. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5 1995; 82–87.
- Rodríguez J, Prieto S, Avilán N, Correa C, Bernal P, Ortiz L, Ayala J. Nueva metodología física y matemática de evaluación del Holter. *Rev Colomb Cardiol* 2008; 15: 50–54.
- Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *J. Med. Med. Sci* 2011; 2(8): 1050–1059.
- Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, et al. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. *J Med Sci* 2013; 4(7): 291–300.
- Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol* 2010; 17: 115–129.
- Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, Soracipa. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca Predicciones de aplicación clínica. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina Desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XXI. Comunidad de Pensamiento complejo 2010: 247–264. En prensa.
- Rodríguez J. Proportional Entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. 7th International Meeting of Acute Cardiac Care, Tel Aviv-Israel. 2011.
- Rodríguez J. Proportional Entropy applied to the Clinic Prediction of Cardiac Dynamics. Innovations in Cardiovascular Interventions. ICI meeting, Tel Aviv-Israel. 2012.
- 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.
- 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. The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery. 2014.
- Rodríguez J. Dynamical systems theory and ZIPF – Mandelbrot Law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. XVIII FIGO World Congress Of Gynecology And Obstetrics. Kuala Lumpur, MALAYSIA. November 2006.
- Borgatta L, ShROUT PE, Divon MY. Reliability and reproducibility of nonstress test readings. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 554–8.
- Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Morales L, et al. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis : predictions of clinical application. *Int J Med Med Sci.* 2014;5(5):102–8.
- Rodríguez J, Mariño M, Avilán N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de reestenosis: Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. *Rev Col Cardiol.* 2002: 10; 65–72.
- Rodríguez J. Respuesta de los autores a la editorial: ¿Un traje nuevo para un nuevo emperador? *Acta Med Colomb* 2014; 39(3):301–304.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, Soracipa Y, Muñoz D. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Med Phys* 2010;10:1–6.

29. **Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Polo F, Soracipa S, Blanco V, et al.** Fractal and euclidean geometric generalization of normal and restenosed arteries: fractal and euclidean geometric generalization of arteries. *J Med Med Sci* 2013; 4(4): 174-180.
30. **Rodríguez J.** Nuevo método de ayuda diagnóstica con geometría fractal para células preneoplásicas del epitelio escamoso cervical. *Rev UDC Act & Div Cient* 14(1): 15-22, 2011.
31. **Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, Vitery S, Rojas I.** Generalización Fractal de Células Preneoplásicas y Cancerígenas del Epitelio Escamoso Cervical. Una Nueva Metodología de Aplicación Clínica. *Rev Fac Med* 2010; 18 (2) 33-41.
32. **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.
33. **O'Connor S.** Examination Medicine (The Examination). Edinburgh: Churchill Livingstone. 2009; p. 41
34. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/SymptomsDiagnosisofHeartFailure/Ejection-Fraction-Heart-Failure-Measurement_UCM_306339_Article.jsp
35. http://docsetools.com/articulos-de-todos-los-temas/article_33128.html
36. **Rodríguez J.** Teoría de unión al HLA clase II teorías de Probabilidad Combinatoria y Entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología* 2008; 27(4): 151-66.
37. **Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Vitery S, Puerta G, Muñoz D, Rojas I, Soracipa Y.** Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de Plasmodium Falciparum al HLA clase II. *Inmunología* 2009; 28 (3):115-124.
38. **Rodríguez J, Bernal P, Álvarez L, Pabón S, Ibáñez S, Chapuel N, Pérez H, Correa A, Salazar LC, Walteros R.** Predicción de unión de péptidos de MSP-1 y EBA-140 de plasmodium falciparum al HLA clase II Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología* 2010; 29 (1): 7-19.
39. **Rodríguez J.** Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. *AAEIC*. 2008; 39 (2): 74-82.
40. **Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Puerta G, Vitery S, Bernal P, Soracipa Y, Botero D.** Aplicación de la probabilidad y la entropía a la proteína EBA-140. Caracterización matemática de péptidos de alta unión. *Inmunología* 2009;28(2):65-73
41. **Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Cardona D, Vitery S, Puerta G, Soracipa Y, Bernal P.** Caracterización Física y Matemática de Péptidos de Alta Unión de MSA-2. Aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. *Rev Acad Colomb Cienc* 2009;33(129):549-557.
42. **Rodríguez J.** Teoría de conjuntos aplicada a la caracterización matemática de unión de péptidos al HLA clase II. *Rev Cienc Salud* 2008; 1:9-15.
43. **Rodríguez J.** Diferenciación matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de conjuntos. *Inmunología* 2008; 27(2): 63-68.
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, Bernal P, Prieto P, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, et al.** Predicción de unión de péptidos de Plasmodium falciparum al HLA clase II. Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. *Archivos de alergia e inmunología clínica* 2013; 44(1): 7-14.
46. **Rodríguez J.** Dinámica probabilista temporal de la epidemia de malaria en Colombia. *Rev Fac Med* 2009; 17 (2): 214-22.
47. **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.
48. **Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Ronderos M, Correa C.** Diagnóstico matemático de ecocardiografías pediátricas con medidas de dimensión fractal evaluadas con armonía matemática intrínseca. *Rev Colomb Cardiol* 2010; 17: 79-86.
49. **Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Tapia D, Álvarez L, et al.** Diagnóstico fractal de disfunción cardiaca severa. Dinámica fractal de la ramificación coronaria izquierda. *Rev Colomb Cardiol* 2012; 19(5):225-232.
50. **Rodríguez J, Lemus J, Serrano J, Casadiego E, Correa C.** Medidas fractales cardioráxicas en radiografía de tórax. *Rev Col Cardiol* 2005; 12(3): 129-134.
51. **Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Avilán N, Ulloa H, Caicedo R.** Medidas fractales de radiografías de tórax de pacientes con diferentes patologías. *Rev Cienc Salud*. Bogotá 2006; 4(1):31-38.
52. **Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al.** Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology. *J Med Sci* 2012; 3(11): 715-720.
53. **Feynman RP, Leighton RB, Sands M.** Teoría especial de la relatividad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. 1.a ed. México, D.F.: Wilmington Addison-Wesley Iberoamericana; 1998. Pp. 37.1-15.
54. **Feynman RP, Leighton RB, Sands M.** Comportamiento cuántico. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. 1.a ed. México, D.F.: Wilmington Addison-Wesley Iberoamericana; 1998. P.1-15.
55. **Feynman R.** The Feynman Lectures on Physics. Addison-Wesley 1964; Vol 2.
56. **Greene B.** El universo elegante: supercuerdas, dimensiones ocultas y la búsqueda de una teoría final. Planeta; 2001.
57. **Soracipa Y.** Conceptos Filosóficos Y La Ley De La Naturaleza Probabilista Como Fundamentos Comprensivos De La Mecánica Cuántica No Relativista. Tesis de Grado. Universidad Pedagógica Nacional. 2012.22.
58. **Avilán N, Rodríguez J, Tejeiro JM.** Propiedades cosmológicas de universos sin Big-Bang. *Revista Colombiana de Física* 2006; 38(1): 407-10.
59. **Cuesta J, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y, Prieto S.** Estrategias de Éxito para la formación científica y la producción de Artículos basada en la experiencia: recopilación basada en las prácticas pedagógicas de la Línea de Profundización e Internado Especial "Teorías Físicas y Matemáticas aplicadas a la Medicina" Ed. Universidad Militar Nueva Granada-Digiprint Editores S.A.S.; 2014.
60. https://www.researchgate.net/profile/Javier_Oswaldo_Rodriguez_Velasquez