

Caracterización matemática de dinámicas cardíacas neonatales normales a partir de la teoría de la probabilidad *

Mathematical Characterization of Normal Neonatal Cardiac Dynamics Based on Probability Theory

Fecha de recepción: 01/08/2016 | Fecha de aprobación: 28/11/2016 | 04/11/2016

JAVIER RODRÍGUEZ¹

Grupo Insight, Colombia

ANA BERTOLOTTI²

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

OLGA OSPINA³

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RESUMEN

Introducción: la dinámica cardíaca se ha evaluado desde teorías físico-matemáticas como la probabilidad y los sistemas dinámicos, lo que ha permitido desarrollar diagnósticos y predicciones de aplicación clínica.

Objetivo: medir la probabilidad de distribuciones de frecuencias cardíacas (FC) neonatales normales, para hacer una caracterización matemática, objetiva y reproducible. **Metodología:** se analizaron diez dinámicas normales mediante registros continuos y holters, tomando los máximos y mínimos de FC por hora durante 21 horas. Se generaron rangos de 5 lat/min, y se estableció cuántas frecuencias pertenecen a cada rango. Se analizaron las distribuciones obtenidas en el espacio de probabilidades para las frecuencias cardíacas, en busca de características matemáticas de normalidad para la dinámica cardíaca neonatal. **Resultados:** las probabilidades de los rangos evaluados variaron entre 0,02272 y 0,2826; y en tres de los rangos, todas las dinámicas presentaron probabilidad mínima o cero. **Conclusiones:** se desarrolló una caracterización general de la dinámica cardíaca neonatal normal, objetiva y reproducible.

Palabras clave

neonato; dinámica cardíaca; frecuencia cardíaca; probabilidad.

ABSTRACT

Background: Cardiac dynamics have been evaluated from physical-mathematical theories like probability and dynamical systems, allowing to developing diagnosis and clinical application predictions. **Objective:** To measure the probability of normal neonatal heart rates distribution, for doing a mathematical characterization, objective and reproducible. **Methods:** It have been analyzed 10 normal dynamics through continuous records and holters, taking maximum and minimum values of heart rates per hour during 21 hours. Ranges of 5 beats/min were generated; obtained distributions in probability space for heart rates were analyzed, to search normality mathematical characteristics for neonatal cardiac dynamics. **Results:** The probabilities of the evaluated ranges varied between 0.02272 and 0.2826; also, in three of the ranges, all the dynamics showed a minimum probability or zero. **Conclusions:** A general characterization,

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, Bogotá, Colombia.

² Médico, Unidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San Ignacio. Docente e investigador del Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

³ Física. Docente e investigadora del Grupo de Biofísica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Rodríguez J, Bertolotto A, Ospina O. Caracterización matemática de dinámicas cardíacas neonatales normales a partir de la teoría de la probabilidad. Univ Med. 2017;58(1):1-8. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed58-1.cmdc>

objective and reproducible, of normal neonatal cardiac dynamics, was developed.

Keywords

newborn; heart dynamics; heart rate; probability.

Introducción

El riesgo de muerte en el periodo neonatal es seis veces mayor en los países en vías de desarrollo que en los países desarrollados. En primer lugar, está África, seguido por la zona centro-sur de Asia y por Latinoamérica [1]. En los últimos años se ha incrementado la mortalidad perinatal, que es una de las primeras causas de mortalidad en menores de cinco años que va en aumento en todo el mundo. Según reportes de los últimos años, cuatro millones de neonatos mueren en las primeras cuatro semanas de vida y el 98 % de dichas muertes ocurre en los países en vías de desarrollo.

La probabilidad matemática es una medida adimensional de la posibilidad de que ocurra un evento en un tiempo futuro [2]. Dado un experimento que presenta varios resultados posibles o eventos, la frecuencia relativa de un evento particular es el cociente entre la cantidad de veces que se presenta ese resultado respecto al total de repeticiones [3]. Axiomáticamente, es una función definida sobre un espacio muestral, el cual está constituido por todos los posibles resultados del experimento. Esta función debe cumplir tres características [4]: que sea mayor a cero y menor o igual a uno, este último caso corresponderá a la función evaluada en todo el espacio muestral; además, para eventos no asociados, la probabilidad de que se den conjuntamente es el producto de las probabilidades aisladas de cada uno de los eventos.

A partir de la teoría de la probabilidad se desarrolló una metodología en la que se obtuvieron diferencias matemáticas cuantitativas entre normalidad y enfermedad, útil como herramienta de ayuda diagnóstica [5], pues toma los valores de la frecuencia cardiaca máxima, mínima y promedio, así como el número total de latidos por hora durante mínimo veintiuna horas de monitoreo. Esos valores se distribuyeron en

rangos. Luego se cuantificó la probabilidad tanto para los valores de frecuencia cardiaca como el número de latidos dentro de los rangos evaluados. Se cuantificó el número de rangos para cada registro, se halló la suma y la diferencia entre los dos rangos con mayor valor de probabilidad y se determinó el número de latidos máximo y mínimo de cada Holter.

Así, se desarrolló una inducción con prototipos de enfermedad y normalidad, para luego comparar los hallazgos matemáticos encontrados en estos respecto a otros registros Holter. Finalmente, con tres parámetros, se establecieron diferencias matemáticas cuantitativas entre normalidad y enfermedad, útiles como herramienta de ayuda diagnóstica [5]. Esta metodología analiza arritmias [6] y dinámicas de pacientes con marcapasos [7] y fue aplicada a 115 casos [8], a fin de obtener valores de sensibilidad y especificidad del 100 %.

Gracias a la teoría de los sistemas dinámicos, es posible estudiar el estado y la evolución de un sistema a partir de atractores caóticos [9,10]. La aplicación de esta teoría a la dinámica cardiaca del adulto llevó a una nueva concepción normalidad-enfermedad, donde dinámicas cardíacas periódicas, estables y cíclicas se asocian con estados patológicos, al igual que con dinámicas excesivamente aleatorias; entre tanto, la normalidad se relaciona con estados intermedios entre los extremos de regularidad y aleatoriedad [11], lo que es contrario a los postulados homeostáticos de la fisiología.

A partir de teorías físicas y matemáticas, como la de los sistemas dinámicos, la de probabilidad y el concepto de entropía, se han desarrollado diferentes metodologías de evaluación de la dinámica cardiaca [12,13,14], que han mostrado su aplicabilidad clínica [15,16,17,18]. Su aplicabilidad se ha confirmado, incluso, para el seguimiento de pacientes con patologías cardíacas agudas en la unidad de cuidados coronarios [19] y ha permitido disminuir la evaluación de la dinámica a dieciséis horas [20], además de detectar procesos de agudización antes de ser diagnosticados de acuerdo con los procedimientos convencionales.

También se han desarrollado metodologías para evaluar la monitoria cardiaca fetal [21,22] y la dinámica cardiaca neonatal [23,24].

El espacio generalizado de Box Counting, desarrollado originalmente para evaluar atractores cardiacos de adultos, es un espacio matemático que permite construir atractores en un mismo espacio fractal para comparar sus magnitudes. Dicho espacio permitió diferenciar atractores normales y crónicos de agudos en adultos [25] y en neonatos [23,24]. Mediante este procedimiento, se diferenciaron de manera cuantitativa cuatro estados comportamentales normales neonatales: dormido quieto, dormido activo, despierto quieto y despierto activo [24]. Del mismo modo, hace poco se desarrolló una metodología para evaluar las alteraciones de la dinámica cardiaca neonatal antes de la aparición de sepsis y se han logrado establecer diferencias en dinámicas entre tres y seis horas antes del desarrollo de la sepsis, lo que constituye una medida preventiva de aplicación clínica [23].

Los atractores cardiacos neonatales se evaluaron en el espacio generalizado de Box Counting y así permitieron comparar la configuración geométrica de los atractores y visualizar en un mismo espacio la evolución de la dinámica cardiaca neonatal normal entre tres y seis horas antes del episodio de sepsis. La presente investigación tuvo como propósito establecer medidas de probabilidad de las distribuciones de frecuencias cardiacas neonatales normales en el espacio general de probabilidad, en busca de una caracterización matemática objetiva y reproducible.

Métodos

Definiciones

Rangos de frecuencias cardiacas neonatales: rango de 5 latidos/minuto que contiene el valor máximo y mínimo de la frecuencia cardiaca.

$$P(R) = \frac{\text{Repetición es del rango } R}{\text{Total de repetición es de los rangos medidos}} = \frac{N_R}{N} \quad (1)$$

Ecuación 1: el número de repeticiones de un rango medido (N_R) sobre el total de repeticiones de los rangos medidos (N) define la probabilidad del rango.

Procedimiento

Este es un estudio exploratorio descriptivo, en el que se analizaron diez registros Holter de la dinámica cardiaca neonatal provenientes de bases de datos del grupo Insight durante mínimo veintiuna horas de neonatos entre cero y diez días de nacidos (tabla 1). Se tomaron los valores de las frecuencias cardiacas máximas y mínimas de cada hora para cada uno de los neonatos; posteriormente, se analizó la frecuencia de aparición de cada una de las frecuencias cardiacas en rangos de 5 lat/min, desde la mínima hasta la máxima frecuencia presentada en los Holvers estudiados, para luego analizar el comportamiento probabilista de estas dinámicas.

Tabla 1. Indicaciones clínicas de los Holvers

N1	1 día	Control
N2	1 día	Control
N3	10 días	Control
N4	0 días	Control
N5	7 días	Control
N6	0 días	Control
N7	0 días	Control
N8	0 días	Control
N9	0 días	Control
N10		Control

Con estos valores de frecuencias de aparición, se obtuvieron las probabilidades de los rangos para cada registro a partir del cociente entre las frecuencias de aparición de cada uno de los rangos en el registro y la totalidad de frecuencias de aparición (ecuación 1). Las distribuciones de probabilidades obtenidas se analizaron en busca de las características matemáticas comunes.

Aspectos éticos

Este trabajo cumple con las normas éticas, científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, basada en la Resolución

008430 de 1993 [26], 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, que protegen la integridad y el anonimato de las participantes. También se fundamenta en 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.

Resultados

Los rangos de frecuencias cardíacas neonatales oscilaron entre el rango de 50 y el de 210. Las frecuencias de aparición de los rangos estuvieron entre 1 y 13; mientras que el total de frecuencias de aparición osciló entre 44 y 48. Las probabilidades de los rangos estuvieron entre 0,02272 y 0,2826 (tabla 2). También se observó que las dinámicas cardíacas neonatales normales se caracterizan por presentar ausencia o el mínimo valor de probabilidad en los rangos correspondientes a 125, 130 y 135. La evaluación probabilista de los rangos se desarrolló en un mismo espacio total de probabilidad, dado por los rangos de las frecuencias cardíacas.

Tabla 2. Espacio general de probabilidad para la dinámica cardíaca neonatal. Distribuciones de probabilidad de los registros electrocardiográficos continuos y Holters de neonatos normales calculados

Rango	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10
50	0	0	0	0	0	0	0	0,04166667	0	0
55	0	0	0	0	0	0	0	0,04166667	0	0
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	0	0	0	0	0,04166667	0	0	0,02083333	0,04347826	0
75	0	0	0	0,04545455	0,125	0	0,02173913	0	0,04347826	0
80	0	0,02272727	0,04545455	0,10416667	0	0	0,08521739	0	0,08521739	0
85	0,02173913	0,04347826	0,02272727	0,09090909	0,08333333	0,02173913	0,04347826	0,0625	0,02173913	0,04545455
90	0,13043478	0,10869565	0,02272727	0,13636364	0,125	0,08521739	0,08695652	0,04166667	0,08521739	0,04545455
95	0,2826087	0,17391304	0,04545455	0,09090909	0	0,04347826	0,10869565	0,0625	0,08521739	0,13636364
100	0,02173913	0,08695652	0	0,06818182	0,02083333	0,13043478	0,02173913	0,125	0,02173913	0,09090909
105	0,04347826	0,08521739	0,04545455	0,02272727	0	0,13043478	0,08695652	0,10416667	0,08521739	0,11363636
110	0	0,02173913	0,15909091	0	0	0,04347826	0,04347826	0	0,08521739	0,08318182
115	0	0	0,09090909	0	0	0	0	0	0,02173913	0
120	0	0	0,09090909	0	0	0	0	0	0,02173913	0
125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130	0	0	0	0	0	0	0	0,02083333	0	0
135	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
140	0	0,04347826	0	0,02272727	0	0	0,02173913	0	0	0
145	0	0,04347826	0	0,04545455	0	0,08695652	0	0,04166667	0	0,02272727
150	0,04347826	0	0,02272727	0,04545455	0	0,15217391	0,08521739	0,0625	0,04347826	0,02272727
155	0,15217391	0,08695652	0	0,06818182	0	0,13043478	0,04347826	0,0625	0,02173913	0,02272727
160	0,08521739	0,13043478	0,09090909	0,18181818	0,0625	0,08695652	0,15217391	0,0625	0	0,08318182
165	0	0,02173913	0,15909091	0	0,04166667	0,04347826	0,08695652	0,02083333	0,02173913	0,04545455
170	0,02173913	0,08521739	0,11363636	0,09090909	0,0625	0	0,13043478	0,125	0,04347826	0,02272727
175	0,02173913	0,02173913	0	0	0,02083333	0	0	0,0625	0,02173913	0,04545455
180	0	0,02173913	0,04545455	0,04545455	0	0	0	0,04347826	0,04545455	0
185	0,02173913	0,02173913	0,02272727	0	0,02083333	0	0	0,08695652	0,02272727	0
190	0,08521739	0,04347826	0,04545455	0	0,04166667	0	0	0,08695652	0,08318182	0
195	0,02173913	0	0	0	0,02083333	0	0,02083333	0,02173913	0,04545455	0
200	0,04347826	0	0	0	0,125	0	0	0	0,08521739	0,08318182
205	0,04347826	0	0	0	0,0625	0	0	0,02083333	0,04347826	0
210	0	0	0	0	0,04166667	0	0	0	0	0

Discusión

Este es el primer trabajo en el que, a partir de la evaluación probabilista de Holter de neonatos, se analiza la dinámica cardíaca neonatal y se encuentra que las dinámicas normales presentan características matemáticas que podrían ser diferenciables con las dinámicas patológicas, lo cual podría constituir un posible diagnóstico de aplicación clínica. Las dinámicas evaluadas se analizan en el contexto del espacio universal para todas las dinámicas cardíacas, en el que se puede evaluar cualquier dinámica cardíaca neonatal normal.

Esta caracterización matemática de las dinámicas cardíacas neonatales se halla a partir de la evaluación de este espacio general de probabilidad, el cual encuentra que todas las dinámicas cardíacas presentan valores de probabilidad de cero o la mínima probabilidad en los rangos de 125 lat/min, 120 lat/min y 135 lat/min. De manera simultánea, estos rangos están ausentes en las distribuciones de probabilidad o, a lo sumo, presentan el mínimo valor de probabilidad, correspondiente a una frecuencia de aparición de uno.

Previamente, desde la teoría de los sistemas dinámicos, se creó un diagnóstico objetivo y reproducible [23] que detecta alteraciones entre tres y seis horas antes del desarrollo de dinámicas asociadas a sepsis neonatal; también se han logrado establecer diferencias entre dinámicas normales y patológicas a partir de la ocupación de los atractores en el espacio fractal de Box Counting [24]. Igualmente, gracias a la teoría de la probabilidad, se logró establecer una metodología diagnóstica de evaluación de la dinámica cardíaca del adulto, al establecer tres parámetros cuantitativos que permiten diferenciar la normalidad de la enfermedad [5]. A partir de los hallazgos hechos en este trabajo y del estudio de dinámicas anormales, podría desarrollarse un diagnóstico de aplicación clínica.

Uno de los parámetros de evaluación de la dinámica cardíaca más utilizados en cardiología es la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) [27,28,29,30,31,32,33,34,35,36]. La disminución de su valor se ha asociado a

enfermedad [27], tanto para la dinámica cardíaca adulta como para la neonatal [37,38,39,40]. También se ha analizado su comportamiento en el registro de frecuencias cardíacas fetales; sin embargo, la VFC es una variable cuya aplicación se sigue discutiendo. En este trabajo no se analizó la dinámica cardíaca desde un supuesto de regularidad que daría contexto a la VFC, sino que se analizó desde su análisis global con la teoría de la probabilidad, que es predictiva, a diferencia de la VFC.

Otros trabajos basados en esta línea de investigación han dado lugar a nuevos diagnósticos y predicciones en diversos campos de la medicina, como la morfofisiología de células de cuello uterino [41,42] y arterial [43], en inmunología [44], en la predicción de brotes de malaria [45], en el análisis de la dinámica cardíaca con la ley de Zipf [46], en predicciones de mortalidad en la unidad de cuidado intensivo [47] y en infectología [48]. Estas metodologías, así como la presente investigación, proporcionan soluciones para estas áreas de la medicina.

Dedicatoria

A nuestros hijos.

Agradecimientos

Agradecemos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a los doctores Tito Tulio Roa, director de Educación Médica; a Jorge Ospina, director médico; a Alfonso Correa, director del Centro de Investigaciones; a Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga y doctora del Centro; a Silvia Ortiz, enfermera jefe; a Sandra Rodríguez, enfermera, y a Camilo Benítez, bacteriólogo, por el apoyo a nuestro grupo.

Referencias

1. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: Country, regional and global estimate. Geneva: WHO Press; 2006.
2. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M, editores. Física. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana; 1964. p. 6-16.
3. Laplace P. Ensayo filosófico sobre las probabilidades. Barcelona: Altaya; 1995.
4. Blanco L. Probabilidad: notas de clase. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1996.
5. 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):183-9.
6. Rodríguez J, Álvarez L, Tapia D, López F, Cardona M, Mora J, et al. Evaluación de la dinámica cardíaca de pacientes con arritmia con base en la teoría de la probabilidad. Med (Bogotá). 2012;1(34)96:7-16.
7. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Vitery S, Álvarez L, et al. Diagnóstico cardíaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos. Med (Bogotá). 2012;37(4):183-91.
8. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Bernal P, Forero G, Salazar G, et al. Confirmación del método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardíaca de aplicación clínica desarrollado con base en la teoría de la probabilidad. Rev Fac Med. 2011;19(2):167-77.
9. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading, Mass.: Addison-Wesley; 1992.
10. 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. p. 655-768.
11. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng Ch, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. PNAS 2002;99:2466-72.
12. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. J Med Sci. 2011;2(8):1050-9.
13. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos: predicciones físicas y matemáticas de la dinámica

- cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17(3):115-29.
14. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez D, Prieto S, Cardona DM, Soracipa Y, Mora J. Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application. *J Med Med Sci*. 2013;4(2):79-84.
15. Rodríguez J. 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):370-81.
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. Documento procedente de The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery; Tel Aviv; 2014.
18. Rodríguez J. Proportional entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. Documento procedente del 7th International Meeting of Acute Cardiac Care, Tel Aviv, Israel; 2011.
19. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, Soracipa Y. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardiaca: predicciones de aplicación clínica. En: *La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina*. Buenos Aires: Comunidad de Pensamiento Complejo (CPC); en prensa.
20. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Oliveros H, Soracipa Y, Méndez L, Velasco A, Valero L, Hoyos N, Bernal H. Diagnóstico físico-matemático de la dinámica cardiaca a partir de sistemas dinámicos y geometría fractal: disminución del tiempo de evaluación de la dinámica cardiaca de 21 a 16 horas. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2016;16(1):15-22.
21. Rodríguez J. Dynamical systems theory and ZIPF-Mandelbrot law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. Documento procedente de XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; Kuala Lumpur, Malaysia; november 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, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, Morales L, Lima L, Méndez L. Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J Med Med Sci*. 2014;5(5):102-8.
24. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón M, López R, Aguirre G, Pinilla L, Rovira O, Méndez L. Sistemas dinámicos cardiacos en neonatos normales: ley caótica cardiaca neonatal. *Revista Científica Salud Uninorte*. 2014;30(3):359-68.
25. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, Cruz LE, Correa C. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardiaca dinámica cardiaca caótica del holter. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2011;35(134):5-12.
26. Resolución 8430/1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. República de Colombia, Ministerio de Salud.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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;2008:557-60.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, Flanagan S, McDiarmid 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.
36. Buchan C, Bravi A, Seely A. Variability analysis and the diagnosis, management, and treatment of sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:512-21.
37. Fairchild KD, O'Shea TM. Heart rate characteristics: Physiomarkers for detection of late-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(3):581-98.
38. 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.
39. 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 Mar;32(2-3):183-95.
40. Griffin MP, Lake DE, Moorman JR. Heart rate characteristics and laboratory tests in neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2005;115:937-41.
41. Prieto Bohórquez S, Velásquez JO, Correa Herrera SC, Soracipa Muñoz MY. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic geometric cellular organization. *BMC Med Phys*. 2014;14(2):1-9. doi: 10.1186/1756-6649-14-2
42. Velásquez JO, 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. doi: 10.4103/0973-1482.148704
43. 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.
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):211-8.
46. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weiz G, Soracipa Y, Velásquez N, Pardo J, Martínez M, Barrios F. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf-Mandelbrot law.

- J Modern Phys. 2015;6:1881-8. <http://dx.doi.org/10.4236/jmp.2015.613193>
47. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU): Physical and mathematical mortality predictions on ICU. J Med Med Sci. 2015;6(8):102-8.
48. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, Soracipa Y, Álvarez L. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. BMC Med Phys. 2013;13:3.

Notas

- * Este trabajo hace parte de los productos alcanzados para el Proyecto 7032, financiado por la Pontificia Universidad Javeriana.