

## CARDIOLOGIA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

# Medidas fractales de arterias coronarias en un modelo experimental de reestenosis

## Armonía matemática intrínseca de la estructura arterial

JAVIER RODRIGUEZ, MD.; MARTHA E. MARIÑO; NICOLAS AVILAN; DARIO ECHEVERRI, MD.

*Bogotá DC., Colombia*

La geometría fractal es una teoría matemática capaz de medir la irregularidad de objetos naturales; las medidas adecuadas para caracterizar las formas del cuerpo humano son las dimensiones fractales.

La eficacia de la intervención biomolecular específica ligando-receptor con octreótido de somatostatina, en el desarrollo de la reestenosis coronaria en porcinos, es evaluada con medidas de dimensión fractal. Se examinaron 17 imágenes de arterias coronarias de porcinos. 14 animales se sometieron a barotrauma: 11 tratados con el péptido-11 imágenes- y tres (grupo control) sometidos a placebo-tres imágenes. También se examinaron arterias coronarias sanas-tres imágenes. Los animales se sacrificaron a las cuatro semanas para el estudio. Por último, haciendo uso del procedimiento de Box-Counting, se midió la dimensión fractal de los objetos significativos: la luz arterial, la arteria en su totalidad y los objetos irregulares que la componen.

Las medidas de la dimensión fractal de los objetos irregulares componentes de las arterias sanas, resultaron semejantes a la medida de la totalidad de la arteria, presentando diferencias en la tercera cifra significativa; es decir, igualdades en un orden de magnitud 1000 veces mayor en la similitud entre las partes y el todo en las arterias sanas con respecto a las enfermas. En el resto de las arterias, tanto las tratadas con octreótido como las tratadas con placebo, la diferencia entre las partes y la totalidad se hizo manifiesta desde la primera cifra significativa e incluso en la unidad; determinando la diferencia entre arterias sanas y enfermas.

Las dimensiones fractales de las arterias del grupo tratado con octreótido de somatostatina mostraron similitudes, entre las relaciones matemáticas de las islas, con las del grupo control, de lo que podría inferirse que el octreótido de somatostatina no fue efectivo en la prevención de la reestenosis luego de trauma en un modelo experimental en porcinos.

Fractal geometry is a mathematical theory capable of measuring the irregularity of natural objects; the adequate measurements in order to characterize the human body forms are the fractal dimensions.

The efficacy of the specific biomolecular intervention by binding the receptor with somatostatin octreotide in the development of coronary re-stenosis in porcine is evaluated by means of measurements of fractal dimension. Seventeen porcine coronary arteries's images were examined. Fourteen animals underwent barotrauma: 11 treated with the peptide -11 images- and three (control group) treated with placebo -3 images-. The animals were sacrificed for the study after four weeks. Finally, using the Box-Counting procedure, the fractal dimension of the significant objects was measured: arterial lumen, the whole artery and the irregular objects that form it.

Measurements of the fractal dimension of the irregular objects that form the healthy arteries turned out to be similar to the whole artery measurement showing differences in the third significant cipher, meaning equality in a magnitude order 1000 times greater in the similitude between the parts and the total in the healthy arteries in relation to the sick ones. In the rest arteries, the ones treated with octreotide, as much as those treated with placebo, the difference between the parts and the totality was obvious from the first significant cipher and inclusively in the unit, thus determining the difference between healthy and sick arteries.

The arterial fractal dimensions of the group treated with somatostatin octreotide, showed similarities between the mathematical relations of the isles, with the control group. This would imply that the somatostatin octreotide had no effect in the prevention of the re-stenosis after trauma in an experimental porcine model.

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Javier Rodríguez, MD.; Darío Echeverri, MD.; Laboratorio de Investigación en Función Vascular, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Calle 163A No. 28-60, Tel. 6672727 - Bogotá, DC., Colombia.

(Rev. Col. Cardiol. 2002; 10: 65-72)

## Introducción

La teoría fractal describe los objetos irregulares de la naturaleza (1-3). El cuerpo humano tiene forma y estructura irregulares; no obstante, tradicionalmente se ha caracterizado con la geometría de los objetos regulares y homogéneos -la geometría euclidiana que mide longitudes, áreas y volúmenes, correspondientes a dimensiones uno, dos y tres respectivamente (4, 5). La medida dimensional de un objeto irregular es diferente; por ejemplo, el trazado seguido por la línea de una costa no es ni una recta ni un plano; se puede esperar, intuitivamente, que la dimensión de la costa tenga un valor entre uno y dos, por ejemplo 1,26. La determinación precisa de esta medida se hace por medio de la geometría fractal (4, 5).

Para ilustrar lo inadecuado que resulta medir objetos irregulares con geometría euclidiana se puede tomar el ejemplo de la costa de Gran Bretaña (Figura 1) (4, 5). Con ayuda de mapas a escala, se escoge una longitud de medida; inicialmente de 500 km. La aplicación sucesiva de esta regla euclidiana de medida al contorno de la costa genera como resultado una longitud total de 2600 km. Después, utilizando como longitud de medida una regla de 100 km. se obtiene una longitud de la costa de 3800 km. etc. La Tabla 1 muestra, para diferentes escalas de medida, las longitudes totales obtenidas (1-5).

De este experimento tan simple, cambiando la medida de longitud se hallaron resultados sorprendentes. Primero: las longitudes totales varían radicalmente dependiendo de la escala escogida. Segundo: mientras la escala de medida disminuye la longitud total aumenta. De donde se deduce una paradoja: si la longitud de medida tiende a cero, la longitud de la costa tiende a infinito (1-3). Esto muestra que si se miden objetos irregulares, por ejemplo arterias, con medidas euclidianas no se obtienen medidas confiables (1-3). Cuando a un objeto regular como un círculo se le aplica el mismo procedimiento la longitud converge a un valor finito, ver Tabla 2 (4, 5).

Análisis matemáticos de estas escalas, como de la costa de Gran Bretaña, condujeron al desarrollo de la *dimensión fractal*, «una medida numérica adimensional que caracteriza el grado de irregularidad de los objetos» (1-3). La dimensión fractal de objetos matemáticos como la curva de Koch, el conjunto de Cantor, el triángulo de Sierpinski, etc., se calcula con la definición



**Figura 1.** Mediciones euclidianas de Gran Bretaña con diferentes escalas.

**Tabla 1**  
**MEDICIONES EUCLIDIANAS DE LA COSTA**  
**DE GRAN BRETAÑA**

Apertura del compás	Longitud de la Costa
500 km	2600 km
100 km	3800 km
54 km	5770 km
17 km	8640 km

matemática utilizada por Mandelbrot (4, 5). Cuando se tienen objetos abstractos, naturales o en general fractales salvajes, con superposición de las partes, se necesita otra manera de calcular la dimensión fractal. El método más usado en estos casos es el de Box-Counting (4, 5).

Con base en lo anterior las arterias coronarias pueden ser descritas por los objetos irregulares que las componen; la misma neointima de la arteria coronaria es un objeto fractal al igual que la totalidad de la arteria intervenida. En la reestenosis coronaria post-angioplastia se da el proceso de crecimiento neointimal; en el estudio actual las intervenciones biológico-moleculares, como el tratamiento con octreótido de somatostatina, buscan evitar este crecimiento y los efectos relacionados con él. Por tratarse de objetos irregulares se pueden medir apropiadamente con el uso de la geometría fractal y a través de ésta evaluar la eficacia de la intervención.

## Material y métodos

### Población a estudio

El modelo experimental de reestenosis coronaria en porcinos que se implementa en el Laboratorio de Hemodinamia se ha descrito en publicaciones previas (6-

**Tabla 2**  
**MEDICIONES EUCLIDIANAS EN UN CIRCULO**

Apertura del compás	Longitud
500,00 km	3000 km
258,82 km	3106 km
130,53 km	3133 km
65,40 km	3139 km
32,72 km	3141 km
16,36 km	3141 km

31). En este caso en particular (18), se hizo una observación experimental de porcinos sanos raza Landrace-York Shire, de tres meses de edad y entre 28 y 32 kg. Los animales se mantuvieron en ayuno por un tiempo mínimo de seis horas. Posteriormente se realizó un barotrauma con balón en las arterias coronaria con técnica estéril, aplicando las medidas relativas a la Investigación Biomédica con Animales -según lo establecido por la Guide for Care and Use of Laboratory Animals of Public Health Service to National Institutes of Health, y en investigación de la Fundación CardioInfantil acogiéndose a las políticas de investigación del Ministerio de Salud en la República de Colombia, 1993. Según el diseño, se utilizó un catéter balón con una relación balón:arteria 1,3:1. Los animales se dividieron en dos grupos. Un grupo control, al cual se le administró placebo. Y otro grupo, al cual se le administró octreótido de somatostatina 100 mg, por vía subcutánea cinco días antes del procedimiento de trauma vascular. Cinco semanas más tarde se sacrificaron, se disecaron las arterias intervenidas y se prepararon placas histológicas para el análisis histomorfométrico.

### Justificación

Después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) entre un 17% y un 55% de los pacientes se reestenosan. Diseñar terapias para evitar este proceso y la evaluación adecuada de estas es de importancia clínica fundamental en la cardiología actual. Es por esto que buscar métodos de evaluación más exactos, en este caso medidas histomorfométricas, para terapias como la del octreótido de somatostatina resultan útiles y necesarias.

Las arterias coronarias, reestenosadas o no, son objetos irregulares que no se pueden describir de manera objetiva utilizando la geometría euclidiana ya que este tipo de procedimientos no dan resultados concretos; este tipo de objetos se pueden caracterizar de manera precisa utilizando la geometría fractal. Así, para evaluar de

manera objetiva el impacto de la intervención con el octreótido de somatostatina, en el proceso de reestenosis coronaria, las medidas adecuadas son las dimensiones fractales.

### Hipótesis

Las relaciones entre las medidas de dimensiones fractales de las partes, islas, y el todo de las arterias coronarias permiten diferenciar las arterias sanas de las enfermas y evaluar la efectividad del péptido, comparando las mismas relaciones entre las placas de los animales del grupo placebo y del grupo tratado con octreótido.

Si las relaciones matemáticas entre las dimensiones fractales de las islas de las arterias tratadas tienden a parecerse a las de las arterias sanas, el octreótido probablemente serviría. Así, mientras más cerca esté, más eficacia probable tendría.

### Objetivos del estudio

Desarrollar una nueva medida histomorfométrica aplicando la teoría fractal, describir matemáticamente la armonía intrínseca de las arterias sanas, encontrar la diferencia entre arterias sanas y enfermas y evaluar el impacto del péptido con base en las relaciones matemáticas buscadas.

### Metodología

Para esta investigación se utilizaron 17 placas histológicas de cortes transversales de arterias coronarias de porcinos, 11 tratados con octreótido, tres con placebo y tres sanas. Las fotografías se importaron a un editor de imágenes para superponerles cuadrículas y hacer el correspondiente conteo de cuadros requerido para llevar a cabo la medición de la dimensión fractal. La construcción de la cuadrícula utilizada en las primeras medidas se hizo con cuadrados de 40 píxeles de lado, de donde resultan 20 divisiones verticales en la imagen; luego se duplicó el tamaño de los cuadrados, resultando 10 divisiones. Teniendo las medidas de la cantidad de cuadros pisados por el contorno de cada objeto definido y de las divisiones de la cuadrícula, se calcularon las dimensiones fractales según el método de Box-Counting (4, 5).

La evaluación de la eficacia del péptido se hizo analizando los valores numéricos -igualdad o diferencia en la unidad y las cifras significativas- de las dimensiones

fractales calculadas en las dos islas y la totalidad, en cada arteria comparando luego las del grupo tratado con octreótido con las del grupo placebo.

### Definiciones

**Fractal:** del latín fractus, interrumpido. Objeto irregular. Término que se define como sustantivo: objeto irregular, y como adjetivo: irregularidad.

**Dimensión fractal:** medida numérica adimensional del grado de irregularidad de un fractal. La definición de dimensión fractal más usada es la dimensión fractal de Box-Counting.

#### Dimensión fractal de Box-Counting

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

Donde: N: número de cuadros que contiene el contorno del objeto.

**K:** grado de partición de la cuadrícula.

**D:** dimensión fractal.

**Unidad y cifra significativa:** en un número decimal, periódico, entero, o aperiódico, irracional, los números anteriores a la coma se denominan unidades y los posteriores se denominan cifras significativas, así, el primer número posterior a la coma es la primera cifra significativa, el segundo la segunda cifra significativa, etc.

**Isla:** objeto fractal definido por los contornos escogidos.

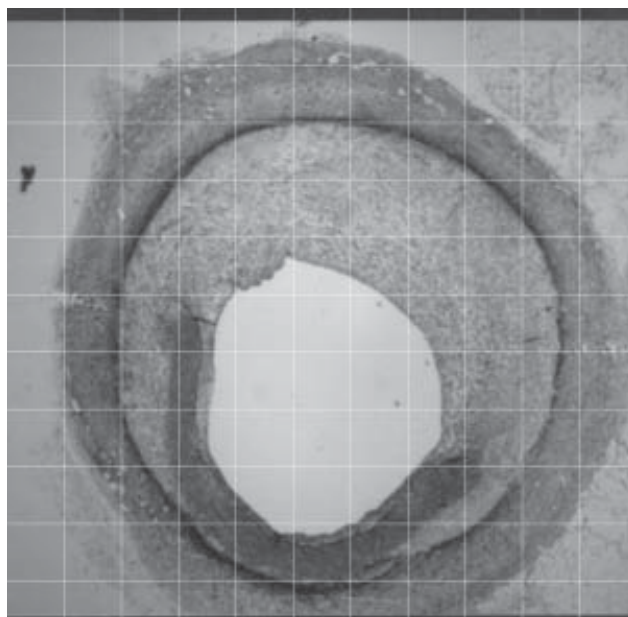
**Isla 1:** objeto fractal limitado por el contorno de la luz y el de la lámina elástica externa.

**Isla 2:** objeto fractal limitado por el contorno de la lámina elástica externa y la adventicia.

**Isla total:** objeto fractal total. Arteria coronaria. Desde el contorno de la luz hasta la adventicia.

**Armonía matemática intrínseca arterial<sup>1</sup>:** Grado de similitud o diferencia entre las unidades y las cifras significativas de las dimensiones fractales de las partes, islas, con la totalidad de la arteria.

**Estenosis arterial.** En las placas escogidas se consideraron estenosis las arterias con lesiones con puntajes grado 2 y 3, definiendo los grados de lesión como:



**Figura 2.** Corte de una arteria coronaria de porcino sometida a barotrauma, cuatro semanas de seguimiento. 2X. Cuadrícula para medir la dimensión fractal por el método de Box counting.

Grado 0: lámina elástica interna intacta; endotelio típicamente denudado.

Grado 1: lámina elástica interna lacerada; túnica media típicamente comprimida pero no lacerada.

Grado 2: lámina elástica interna lacerada; túnica media visiblemente lacerada, lámina elástica externa intacta.

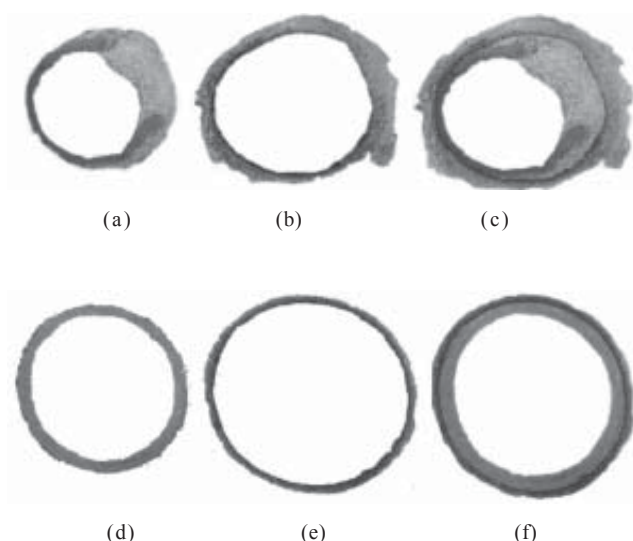
Grado 3: grandes laceraciones de la túnica media que se extienden a la lámina elástica externa.

### Resultados

Se calculó la dimensión fractal de las partes señaladas en 17 arterias coronarias, 11 intervenidas con el péptido, 3 del grupo control y 3 sanas. Las dimensiones fractales del contorno de la luz oscilaron entre 0,3219 y 1,3479; las de la lámina elástica externa oscilaron entre 0,8339 y 1,1096; y los del adventicia, entre 0,8073 y 1,1926. Las dimensiones fractales de la Isla 1 estuvieron entre 0,8073 y 1,0919; las de la Isla 2, entre 0,8821 y 1,0809; y para la Isla total, entre 0,9068 y 1,3599. Estos resultados se describen en la Tabla 3.

<sup>1</sup> Definición hecha por el primer autor.





**Figura 3.** Composición de las islas en arterias coronarias de porcinos sanas y luego de cuatro semanas de barotrauma con balón (a) Isla 1 de una arteria coronaria de porcino enferma, sometida a barotrauma. 2x. (b) Isla 2 de la arteria coronaria enferma. 2x. (c) Isla total de una arteria coronaria enferma. 2x. (d) Isla 1 de una arteria coronaria sana. 2x. (e) Isla 2 de una arteria coronaria sana. 2x. (f) Isla total de una arteria coronaria. 2x.

Las dimensiones fractales de las arterias del grupo tratado con octreótido no se diferencian de las del grupo control; valores mayores y menores de dimensiones fractales se encuentran en ambos grupos indistintamente.

Las dimensiones fractales calculadas para la luz, la lámina elástica externa y el adventicia no muestran ningún grado de relación entre ellas, a diferencia de las dimensiones fractales de los objetos componentes de la arteria, islas, y la totalidad. Las dimensiones fractales calculadas para las islas componentes de las arterias y la isla total, de las arterias sanas muestran que los grados de irregularidad difieren sólo en el orden de la segunda y tercera cifra significativa -por ejemplo, la arteria 17 presenta una máxima diferencia en la tercera cifra significativa del valor de la dimensión fractal de sus islas 1, 2 y total- en contraste con lo calculado para las arterias tratadas y control que presentan diferencias en el orden de la primera cifra significativa e incluso en la unidad -tal el caso de la arteria 2.

Cada arteria sana se diferencia en dimensiones fractales de las Islas 1 y 2 con la totalidad, máximo en la segunda cifra significativa. En las demás arterias se

puede dar similitud en las medidas de dos de las tres Islas, sin presentarse en las tres. Así, al comparar órdenes de magnitud utilizando la función exponencial en base 2 [ $2^x$ ], por ser ésta la función inversa a la función logaritmo, se encuentra que el grado de similitud entre las partes y la totalidad, en las arterias sanas, oscila en órdenes entre  $2^{10} = 1024$  y  $2^{100} = 1,26765 \times 10^{30}$ ; mientras que en las enfermas es de sólo  $2^1 = 2$ . Es decir que el grado de similitud entre las partes componentes y la totalidad en las arterias llega incluso a ser  $10^{30}$  veces mayor que en las arterias enfermas.

Por ejemplo para la arteria dos, la dimensión fractal de la Isla 1 es 0,9625 y la de la Isla 2 es 0,8821, encontrando diferencia en la primera cifra significativa. En la arteria tres, la dimensión fractal de la Isla 1 es 1,0752 y la de la Isla 2 es 0,9818, diferenciándose en la unidad. Para la arteria 17 la dimensión fractal de la Isla 1 es 1,0524 y de la Isla total 1,0544 diferenciándose en la tercera cifra significativa.

En la Tabla 4, se comparan las dimensiones fractales de las islas uno y dos, dos y total y uno y total, cuando la diferencia en las dimensiones fractales está en la unidad se denota con cero, cuando es en la primera cifra significativa con uno, en la segunda con dos y en la tercera con tres.

En las arterias sanas, las diferencias se encuentran máximo en la segunda cifra significativa y las diferencias entre las islas y la totalidad guardan relación. Por ejemplo en la arteria 17 las diferencias de las dimensiones fractales de las Islas 1, 2 y total, están en la tercera cifra significativa. No siendo así para las del grupo placebo y el grupo octreótido, los cuales no se pueden diferenciar, por ejemplo, en la arteria tres, perteneciente al grupo placebo, las diferencias entre las dimensiones fractales de las islas están en la unidad, para la arteria dos, del grupo octreótido, las diferencias encontradas están en la unidad y la primera cifra significativa. Sólo en las arterias sanas las diferencias en las cifras significativas para las islas están mínimo en la segunda cifra significativa, en las tres comparaciones.

## Discusión

Este es el primer trabajo en el que se utiliza la teoría fractal para hacer medidas histomorfométricas en un modelo experimental de reestenosis coronaria con

**Tabla 3**  
**DIMENSIONES FRACTALES DE LAS ARTERIAS EXAMINADAS**

Arteria No	Grupo	Luz	Lámina elástica externa	Adventicia	Isla 1	Isla 2	Isla Total
1	Octreótido	1,0000	1,1096	0,9205	1,0681	1,0000	1,3599
2	Octreótido	0,9593	0,8339	0,9265	0,9625	0,8821	1,0000
3	Placebo	1,1699	1,0356	0,9455	1,0752	0,9845	1,0000
4	Octreótido	1,0473	1,0671	0,8930	1,0588	0,9702	0,9487
5	Octreótido	1,0703	0,9668	0,9510	1,0000	0,9577	0,9818
6	Octreótido	1,1375	0,9652	0,9475	1,0230	0,9551	1,0000
7	Octreótido	1,1154	0,8479	1,0274	0,9541	0,9521	1,0558
8	Octreótido	0,7369	0,9434	0,9593	0,8813	0,9526	0,9068
9	Placebo	1,0780	1,1043	0,8969	1,0919	0,9852	0,9689
10	Placebo	1,3479	0,8479	1,0671	1,0458	0,9643	1,1699
11	Octreótido	1,1255	1,0000	0,9434	1,0443	0,9689	1,0000
12	Octreótido	1,0995	1,0000	0,9027	1,0418	0,9487	0,9803
13	Octreótido	0,3219	0,9385	1,1926	0,8073	1,0809	1,0395
14	Octreótido	0,9593	0,9027	0,8826	0,9278	0,8910	0,9107
15	Sana	0,9175	0,9615	1,0000	0,9403	0,9814	0,9615
16	Sana	1,0000	0,8930	0,8073	0,8434	0,8479	0,8930
17	Sana	1,0588	1,0544	1,0506	1,0565	1,0524	1,0544

porcinos. A partir de cálculos de dimensiones fractales y la definición de armonía matemática intrínseca, se ha encontrado una nueva medida histomorfométrica capaz de diferenciar de manera objetiva y precisa, arterias sanas de enfermas. Con los mismos argumentos se mostró que el octreótido de somatostatina no es eficaz para evitar la reestenosis coronaria. No se observó una tendencia a la armonía de las arterias sanas en el grupo tratado con octreótido, además las diferencias entre las Islas muestran el mismo comportamiento tanto en el grupo octreótido como en el placebo. Las dimensiones fractales de las islas se diferencian máximo en la segunda cifra significativa en las arterias sanas, mientras que estas diferencias se presentan incluso en la unidad en las arterias enfermas.

Independientemente de si las arterias enfermas siguen un proceso de remodelación constrictivo o de alargamiento, la conservación en las relaciones de las dimensiones fractales es probablemente la medida histomorfométrica más adecuada para hacer comparaciones entre arterias sanas y enfermas. Por lo tanto, la conservación de relaciones de las dimensiones fractales de las islas puede ayudar a definir si intervenciones biológico-moleculares con impacto en los tejidos arteriales son adecuadas o no.

En investigaciones en fisiología, donde es aplicada la teoría fractal, se suele asociar un mayor grado de irregularidad a la salud y uno menor a la enfermedad. En trabajos hechos por Goldberger (33), se encontró mayor dimensión fractal asociada a mayor variabilidad cardíaca

**Tabla 4**  
**COMPARACION DE LAS CIFRAS SIGNIFICATIVAS DE LAS ISLAS**

Arteria No.	Grupo	Isla 1 y 2	Isla 2 y Total	Isla 1 y Total
1	Octreótido	2	1	1
2	Octreótido	1	0	0
3	Placebo	0	0	2
4	Octreótido	0	2	0
5	Octreótido	0	2	0
6	Octreótido	0	0	2
7	Octreótido	3	0	0
8	Octreótido	1	2	1
9	Placebo	0	2	0
10	Placebo	0	0	1
11	Octreótido	0	0	2
12	Octreótido	0	2	0
13	Octreótido	0	2	0
14	Octreótido	1	1	2
15	Sana	2	2	2
16	Sana	3	2	2
17	Sana	3	3	3

en pacientes sanos y menor dimensión fractal asociada a menor variabilidad en pacientes enfermos. Sin embargo, muchas veces no es posible establecer estas diferencias, pues dimensiones fractales de mayor y menor complejidad se pueden presentar en pacientes sanos y enfermos indistintamente, tal es el caso de los trabajos basados en análisis de monitoreos fetales preparto (34). Aun así, muchas de las medidas hechas en investigaciones cardiovasculares con estas teorías de la física y la matemática, arrojan respuestas concluyentes a problemas clínicos. Este es el caso del trabajo realizado por Huikuri y cols., en el DIAMOND Study Group (35) utilizando la dimensión fractal como medida más eficaz, comparada con los parámetros clínicos convencionales,

para evaluar mortalidad después del infarto agudo al miocardio. Los índices de remodelación vascular utilizados por Lanfont y cols. (36), al igual que las medidas hechas para evaluar la respuesta arterial ante el barotrauma y la eficacia de las intervenciones, se definen con base en la geometría euclidiana. En aquel artículo, se afirma que la arteria no puede ser tomada como un tubo rígido; sin embargo, se utiliza el área transversal de un cilindro para formular el índice de remodelación.

En nuestra investigación, no es posible asociar medidas de mayor o menor dimensión fractal a arterias sanas o enfermas pues las mediciones obtenidas no permiten hacer una discriminación entre ellas. Es por esto que el concepto de armonía intrínseca arterial fue desarrollado. Esta medida es la que permite realmente diferenciar arterias sanas de enfermas de una manera objetiva y precisa, lo que muestra que la aplicación de cálculos matemáticos necesita de la creación de conceptos adicionales para llegar a resultados concluyentes. Trabajamos con el objeto de estudio y no con modelos de aproximación a este como los cilindros circulares. No se buscan rangos ni medidas estadísticas, sino que con cálculos particulares, basados en una teoría general -la *teoría fractal*- y con la definición de conceptos se da solución al problema.

Este trabajo es una aplicación de una teoría matemática, *teoría fractal*, y de la definición de la armonía matemática intrínseca, a un campo de investigación donde se utilizan modelos estadísticos, por ejemplo (20, 36). No resulta necesaria la medición de muchas arterias, basta comparar una sola arteria sana con las arterias enfermas tratadas o no para encontrar las diferencias de orden de magnitud; de esta forma se comparan las arterias del grupo placebo y del grupo tratado con octreótido sin necesidad de la medición de un gran volumen de muestra.

Este estudio propone una nueva manera histomorfológica de evaluación -basada en las perspectivas de vanguardia de la física y la matemática- que consiste en caracterizar, de manera precisa, tanto estructuras estáticas como estructuras obtenidas a través del estudio de sistemas dinámicos. En el estudio de sistemas dinámicos (37) se construyen gráficos, diagramas de fase, a partir de los cuales se obtiene información acerca de la evolución del sistema. En sistemas cardiacos se construyen diagramas de fase con las mediciones de sístoles en el

tiempo, que al ser caracterizado con dimensiones fractales muestra el comportamiento caótico del sistema con importancia clínica.

La naturaleza del cuerpo humano es descrita por la *teoría fractal* (1-5), lo que la hace apropiada para definir criterios de evaluación de eficacia de terapias o procedimientos. En próximas investigaciones se aplicará la manera de medir arterias con distintos tipos de lesión, sometidas a otros medicamentos o con otro tipo de enfermedades, se reproducirá la dinámica caótica cardiaca, buscando implicaciones en el área clínica y en la investigación farmacológica.

Este estudio pretende promover una nueva visión en la medicina, mostrando que así como en la física y la matemática la aplicación de teorías lleva a resultados objetivos y deterministas, es posible en medicina aplicar teorías para llegar a resultados del mismo nivel. De la misma forma como por medio de la teoría de gravitación universal se puede predecir de manera objetiva y absolutamente determinista un eclipse, la aplicación de la teoría fractal y el concepto de armonía empleado nos ha permitido diferenciar arterias sanas de enfermas. Nuestro estudio no necesita del uso de la estadística ya que esta solo se utiliza para validar modelos, la aplicación de una teoría permite la evaluación objetiva y precisa del problema en cuestión.

**Aplicaciones futuras:** la aplicación de la teoría fractal permitirá predecir eventos clínicos, evaluar y proponer terapias y procedimientos, ya que es posible con la aplicación de la teoría conocer la evolución de los sistemas del cuerpo humano.

## Conclusiones

La dimensión fractal constituye una nueva caracterización matemática que permite medir objetivamente las arterias; por definirse a partir de su geometría natural, podría ser la ideal.

Una arteria sana se reconoce al comparar las dimensiones fractales de los objetos componentes -Islas 1 y 2- con la totalidad de la misma Isla total. Los resultados obtenidos en esta investigación diferencian arterias sanas de enfermas con un orden de magnitud de similaridad de  $10^{30}$  en las relaciones armónicas entre las partes y la totalidad.

Puesto que la dimensión fractal es el recurso adecuado para caracterizar arterias sanas y patológicas, su uso permitiría evaluar la eficacia de intervenciones con una altísima precisión matemática.

Los resultados de esta investigación muestran que el octreótido de somatostatina no tiene efecto alguno en la remodelación y formación neointimal.

Caracterizar arterias objetivamente con esta metodología permite dar resultados precisos sin necesidad de un gran volumen de muestra, lo que optimiza esfuerzos y recursos.

## Bibliografía

- Mandelbrot B. The Fractal Geometry of Nature. Freeman Ed. San Francisco, 1972, 341-348.
- Mandelbrot B. Introducción. En: Los Objetos Fractales. Tusquets Eds S.A. Barcelona. 2000:13-26.
- Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? En: Los Objetos Fractales. Tusquets Eds S.A. Barcelona. 2000:27-50.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Limits and self similarity. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. Springer-Verlag. New York. 1992. p.135-182.
- Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Length, area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. In: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. Springer-Verlag. New York. 1992. p.183-228.
- Echeverri D, Corzo O, Pineda M, et al. Comportamiento arterial ante el barotrauma en un modelo experimental en cerdos. Resúmenes Primeras Jornadas Latinoamericanas de Cardiología intervencionista. Agosto 1996.
- Echeverri D, Corzo O, Pineda M, et al. Modelo experimental de barotrauma coronario en cerdos: Informe preliminar. Acta Med Colomb (Resumen) 1996; (4) (Supl.):24.
- Echeverri D, Briceño JC, Martínez J, et al. El Cerdo de Hoy. El Cerdo: de villano a gran amigo del hombre. Rev Colomb de Cardiol 1997;5 (8):355-361.
- Echeverri D, Corzo O, Pineda M, et al. Experiencia con porcinos como modelo experimental de reestenosis coronaria. Rev Col Cardiol (Resumen) 1997;5 (10):71.
- Echeverri D, Corzo O, Pineda M, et al. Relación entre el diámetro del balón y el grado de trauma vascular en un modelo experimental en porcinos. Rev Col Cardiol (Resumen) 1997;5 (10):75.
- Echeverri D, Pineda M, Corzo O, Arias M, Hernández C, Muñoz C. Modelo experimental de reestenosis coronaria post-angioplastia en porcinos. Rev Col Cardiol (Resumen) 1997;5 (10):46.
- González D, Briceño JC, Echeverri D. Análisis de modelaje computacional de los esfuerzos generados sobre cavidades de las arterias coronarias post angioplastia realizada en porcinos. Rev Col Cardiol (Resumen) 1997;5 (10):53.
- Echeverri D, Pineda M, Corzo O, Arias ML, Hernández C, Muñoz C. Modelo experimental de reestenosis coronaria post angioplastia en porcinos. Acta Med Colomb 1998;24 (4) (Resumen).
- Echeverri D, Pineda M, Corzo O, et al. Remodelación vascular: Comportamiento arterial para tener en cuenta. Rev Col Cardiol 1999;7(2):56-68.
- Pineda M, Echeverri D, Corzo O, et al. Uso de anticuerpos antiendotelina-1 en la prevención de la estenosis coronaria secundaria a barotrauma. Resúmenes de Conferencias y Trabajos Libres. III Congreso Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista. Santiago de Chile, Chile. 1999. p.22.
- Echeverri D, Pineda M, Corzo O, et al. Estudio de la remodelación vascular en un modelo experimental de reestenosis coronaria en porcinos. Resúmenes de Conferencias y Trabajos Libres. III Congreso Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista. Santiago de Chile, Chile. 1999. p.23.
- Echeverri D. Reestenosis coronaria: «Iatrogenia de fin de siglo?». Cardiol Día. 1999; (2):665-74.
- Pineda M, Echeverri D, Corzo O, et al. Impacto del uso de anticuerpos antiendotelina 1 sobre la estenosis arterial coronaria secundaria a barotrauma con balón en porcinos. Rev Col Cardiol 1999;7(5):394-403.
- Echeverri D. Reestenosis Post - Revascularización. En: Cardiología. Rozo R, Merchán A, Calderón J, Blanco M, Pineda M, Charria D, Vélez S, editores. Ediciones Médicas Latinoamericanas. 1 Ed. 1999. p. 523-526.
- Echeverri D, Pineda M, Corzo O, et al. Comportamiento arterial ante el barotrauma coronario en un modelo experimental de reestenosis coronaria: Intervención con octreótido de somatostatina. Rev Col Cardiol 2000; 8(2):49-61.
- Granada J, Meda J, Pineda M, Joaen W, Echeverri D. Correlation of injury score with percent area of stenosis in stented coronary arteries at 4 weeks. A phase II study in a swine model. SOLACI 2000 - 33
- Granada J, Meda J, Pineda M, Joaen W, Echeverri D. The new third generation Gryphus coronary stent: morphometric analysis in a swine model - A phase II study. SOLACI 2000 - 34.
- Granada J, Meda J, Pineda M, Joaen W, Echeverri D. In-vivo trauma response following deployment of the new third generation Gryphus coronary stent - a phase II study. SOLACI 2000 - 35.
- Echeverri D. Reestenosis coronaria: «Iatrogenia de fin de siglo?». Segunda parte. Cardiología al día. 2000;3(2):61-65
- Echeverri D. Endotelio y reestenosis coronaria. Acta Med Colomb 2001;26(4):179-182.
- Echeverri D, Pineda M. Clinicas Colombianas de Cardiología. Tópicos Selectos en Reestenosis 2001 4 (2).
- Granada JF, Echeverri D, Pineda M, Corzo O. Desarrollo del stent coronario Gryphus en Colombia. Evaluación estructural y biológica en diferentes modelos vasculares. Rev Col de Cardiol 2001;9 (2):11.
- Echeverri D, Corzo O, Pineda M, Moncada M, Real E, Arias ML. Cuando se recupera la función endotelial coronaria luego de un trauma con balón. Rev Col Cardiol 2001; 9 (2):137.
- Echeverri D, Fontanilla M, Santamaria G, Corzo O, Pineda M. Medición del antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) en neointimas de coronarias. Rev Col de Cardiol 2001;9 (2):138.
- Guide for the care and use of laboratory animals. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institutes of Health. Publication N°86-23. Revised 1985.
- Normas científicas, técnicas, y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de Salud de Colombia, Dirección de desarrollo científico y tecnológico. Resolución N° 008430. 1993.
- Chialvo Dante R, Jalife J. Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation. Nature 1987; 330:24-31.
- Goldberger AL, West BJ. Fractals in physiology and medicine. Yale Journal of Biol 1987;60:421-435.
- Saldarriaga C, Farbiarz J, Alvarez D, Ospina C. Análisis de monitoreos fetales anteparto con atractores y dimensiones fractales.
- Huikuri H, Mäkilä 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.
- Lafont A, Durand E, Drechsel S, Bougrini K, Desnos M, Guérot C. Experimental evidence of remodeling after angioplasty. En: Arterial remodeling: a critical factor in restenosis. Lafont A and Topol EJ. Eds. Kluwer Academic Publishers 1997. p51-68.
- Fernández Ranada A. Orden y caos. Editor. Prensa Científica. Barcelona 1990: paginas.
- Garfinkel A, Spano ML, Ditto WL, Weiss JN. Controlling cardiac chaos. Science 1992;257: 1230-1235.
- Von Essen R, Oster M, et al. For the VERAS investigators. Effects of octreotide treatment. On reestenosis after coronary angioplasty. Results of the VERAS study. Circulation 1997; 96: 1482-1487.
- Yumi Fagin JA. Direct inhibitory effects of somatostatin analog octreotide on insulin-like growth factor- I in the arterial wall. Clinical Research 1994;42:307A.