

# DIFERENCIACIÓN GEOMÉTRICA FRACTAL Y EUCLIDIANA DE ARTERIAS NORMALES Y REESTENOSADAS

## ARMONÍA MATEMÁTICA ARTERIAL

Javier Rodríguez Velásquez MD\*, Signed Prieto Bohórquez\*\*, Fernando Polo Nieto MD\*\*\*, Catalina Correa Herrera\*\*, Yolanda Soracipa Muñoz\*\*, Vanessa Blanco\*\*\*\*, Andrés Camilo Rodríguez\*\*\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** se desarrolló una metodología que diferencia normalidad de reestenosis coronaria en un modelo de experimentación con porcinos, basada en geometría fractal y el concepto de armonía matemática intrínseca (AMI). **Objetivo:** desarrollar una metodología que permita la diferenciación matemática de arterias normales y reestenosadas a través de la aplicación simultánea de geometría euclidiana y fractal. **Materiales y métodos:** se midieron imágenes de placas histológicas de tres arterias normales y tres reestenosadas, calculando la dimensión fractal mediante el método de *box-counting* de tres islas delimitadas por las capas arteriales y después se calculó la AMI; al mismo tiempo se calculó el número de cuadros que ocupa la superficie de las tres islas definidas y se establecieron diferencias entre grupos. **Resultados:** la dimensión fractal de las arterias normales estuvo entre 1.0184 y 1.2578 y en las reestenosadas entre 0.6881 y 1.1651; los valores del número de cuadros ocupados por la superficie de las arterias oscilaron entre 34 y 76 para las arterias normales y para las reestenosadas entre 91 y 162, así pues las islas de las arterias normales tuvieron siempre valores de ocupación menores a 100, mientras que las reestenosadas presentaron siempre un valor mayor o igual en al menos una de sus islas. **Conclusiones:** se reveló una autoorganización matemática fractal y euclidiana del proceso de reestenosis arterial que permite establecer diferencias entre dichos estados, cuantificando el avance de la oclusión arterial.

**Palabras clave:** geometría fractal, geometría euclidiana, armonía matemática intrínseca, arterias coronarias, reestenosis arterial.

**Abreviaturas:** AMI, armonía matemática intrínseca; EAC, enfermedad arterial coronaria.

## FRactal AND EUCLIDIAN GEOMETRICAL DIFFERENTIATION OF NORMAL AND RESTENOSSED ARTERIES: ARTERIAL MATHEMATICAL HARMONY

### Abstract

**Antecedents:** a methodology, based on fractal geometry and Intrinsic Mathematical Harmony (IMH) concept was developed in a pig experiment model to differentiate normal and restenosed coronary arteries. **Objective:** to develop

Fecha recibido: abril 29 de 2013 - Fecha aceptado: marzo 7 de 2014

\* Director Grupo Insight, Investigador de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

\*\* Investigadora Grupo Insight - Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\* Líder del grupo de Investigación en Patología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

\*\*\*\* Estudiante de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

a methodology which allows mathematical differentiation of normal and restenosed arteries, applying simultaneous fractal and Euclidian geometry. *Materials and Methods:* images of three normal and three restenosed arteries histologic slides were measured, calculating the fractal dimension using the *box-counting* method of three islands or arterial layers and IMH subsequent calculation; concurrently, the number of squares occupying the surface of the three defined islands was calculated and differences between groups was established. *Results:* fractal dimension of normal arteries ranged between 1.0184 and 1.2578, and between 0.6881 and 1.1651 for restenosed arteries; values of the number of squares occupied by the surface of the arteries ranged between 34 and 76 for normal arteries and between 91 and 162 for restenosed arteries, thus the islands of normal arteries always produced values below 100, while restenosed arteries produced values always greater or equal to at least one of their islands. *Conclusions:* a fractal and Euclidian mathematical self-organization of the arterial restenosis process was revealed allowing differences between said stages to be established, quantifying arterial occlusive disease progression.

*Key words:* fractal geometry, Euclidian geometry, Intrinsic Mathematical Harmony, coronary arteries, arterial restenosis.

## Introducción

La geometría euclidiana tiene como objeto de estudio los objetos conformados por rectas y curvas suaves, es decir los objetos regulares. En contraposición la geometría fractal mide objetos irregulares, tales como el cuerpo humano<sup>1,2</sup>, esta geometría nace ante la imposibilidad de medir este tipo de objetos con medidas euclidianas.<sup>3,4</sup> Existen varios tipos de fractales, entre ellos se encuentra el fractal abstracto<sup>5</sup>, cuya principal característica es la sibi semejanza o auto similaridad entre las partes y la totalidad, y se mide mediante la dimensión de Hausdorff; el fractal estadístico se caracteriza por distribuciones hiperbólicas de frecuencias y su grado de complejidad es calculado mediante la ley de Zipf y Mandelbrot<sup>6</sup>; y el fractal salvaje se caracteriza principalmente por la superposición entre sus partes y su dimensión fractal se mide mediante el método de *box-counting*.<sup>7,8</sup>

En la clínica y en la medicina experimental la utilización de dimensiones fractales ha facilitado el desarrollo de nuevas metodologías, a partir del establecimiento de mediciones acordes con las formas irregulares del cuerpo humano y animal.<sup>2</sup> Estas nuevas metodologías han logrado diferenciar estados de normalidad-enfermedad tanto a nivel morfológico como fisiológico; tal es el caso de los trabajos de Pohlman y col.<sup>9</sup> y Lefebvre y Benali<sup>10</sup> en donde la diferenciación en-

tre estados neoplásicos y no neoplásicos de imágenes mamográficas logran disminuir los falsos positivos. Huikuri y col.<sup>11</sup> realizaron una caracterización de la dinámica cardíaca con una aplicación de geometría fractal, trabajo que logró superar los demás predictores de muerte súbita cardíaca convencionales. No obstante, tomar la dimensión fractal como único parámetro de evaluación puede ser insuficiente para establecer diferencias diagnósticas.<sup>12,13</sup>

Por otro lado se ha evidenciado que la aplicación simultánea de la geometría fractal y euclidiana también puede ser de utilidad para desarrollar metodologías objetivas y de utilidad clínica para distinguir entre normalidad y enfermedad. Tal es el caso del trabajo desarrollado por Correa y col.<sup>14</sup>, quienes establecieron parámetros matemáticos que permiten diferenciar entre eritrocitos normales y patológicos, de utilidad tanto para muestras de pacientes como para bolsas de transfusión, lo que permite determinar su viabilidad, demostrando en forma matemática que los cambios en la estructura geométrica de los glóbulos rojos tienen relación directa con su funcionalidad.

Uno de los tipos de afecciones cardiovasculares más comunes es la enfermedad arterial coronaria (EAC). Los principales tratamientos para tratarla son los medicamentos y la cirugía de revascularización o derivación.<sup>15</sup> Sin embargo, en el 10% de las cirugías

practicadas, después de 10 años o más, aparece de nuevo la obstrucción. En la actualidad para tratar la EAC, se realizan intervenciones biológico-moleculares mediante las cuales se busca disminuir el crecimiento neointimal y los efectos de la reestenosis coronaria posangioplastia. Para la selección de los mejores tipos de intervención se hace necesario el desarrollo de modelos experimentales de reestenosis, que incluyan para su evaluación parámetros cualitativos; a raíz de esto se hace necesario proponer metodologías que caractericen la fisiología coronaria de forma objetiva.<sup>12</sup>

Rodríguez y col. al caracterizar las partes y la totalidad de arterias de porcinos en un modelo experimental de reestenosis, establecieron diferencias matemáticas entre arterias normales y reestenosadas mediante el concepto de armonía matemática intrínseca (AMI)<sup>12</sup> entre las partes y la totalidad de una arteria. Después, mediante los parámetros matemáticos encontrados se generalizó el espacio de *box counting* en el que se miden las dimensiones fractales de las arterias, encontrando que existen un total de 69.249 posibles prototipos arteriales incluyendo normalidad y reestenosis<sup>16</sup>; estos resultados matemáticos objetivos y reproducibles hacen innecesario el uso de grandes muestras.

Dentro de este contexto el propósito de esta investigación es aplicar en forma simultánea la geometría fractal y euclidiana, así como el concepto de AMI<sup>12</sup>, con el fin de realizar una diferenciación matemática entre arterias coronarias normales y reestenosadas, de aplicación clínica y de ayuda diagnóstica, útil para la evaluación de medicamentos en un modelo experimental de reestenosis.

## Metodología

### Definiciones

**Ecuación 1.** *Dimensión fractal de box-counting* empleada para objetos salvajes. Donde **N**: número de cuadros que contiene el contorno del objeto; **K**: grado de partición de la cuadrícula y **D**: dimensión fractal.

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(K+1)}) - \text{Log}N(2^{-K})}{\text{Log}2^{K+1} - \text{Log}2^K} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})}$$

Con base en la metodología antes desarrollada<sup>12</sup>, en la que desde la geometría fractal y a partir de una analogía entre una isla y las capas arteriales, se analizaron las variaciones en la estructura arterial para el proceso reestenótico en un modelo experimental. Se definieron tres objetos fractales, denominados islas, limitados por los contornos de las capas arteriales, así: *isla 1* limitada por los contornos de la luz y de lámina elástica externa; *isla 2* por los contornos de la lámina elástica externa y la adventicia y la *isla total* por los contornos de la luz y de la adventicia.

Se midieron las dimensiones fractales de las islas de seis arterias tomadas del archivo del grupo Insight, mediante la superposición de dos rejillas; una de cuadros de 20 píxeles de lado y otra de 40 píxeles. Mediante el concepto matemático de **AMI** se mide el 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.<sup>12</sup>

Para medir la *superficie del objeto* desde la geometría euclidiana se mide en el espacio generalizado de *box-counting* el número de cuadros interiores y del contorno de cada uno de los objetos medidos (isla 1, isla 2 e isla total). Para esto se superpuso una rejilla de cuadros cuyos lados miden 20 píxeles. Una vez realizadas las medidas de dimensión fractal, AMI y superficie, se buscaron parámetros diferenciadores entre normalidad y reestenosis para las arterias estudiadas.

## Resultados

Las dimensiones fractales de las islas de las arterias oscilaron entre 0.6881 y 1.2578, estando entre 1.0184 y 1.2578 para las arterias normales (**Tabla 1**) y entre 0.6881 y 1.1651 (**Tabla 2**) para las arterias reestenosadas. Los valores de la AMI para las arterias enfermas osciló entre 0 y 2 (**Tabla 2**), mientras que para las

normales estuvieron entre 2 y 3 (**Tabla 1**). Esto significa que en las arterias enfermas las diferencias en las cifras significativas fue máximo hasta en la segunda cifra, presentándose solo en una de las comparaciones como se puede observar en el caso E1 de la **Tabla 2**, mientras que en las arterias normales las diferencias se presentaron mínimo en la segunda cifra significativa para las tres comparaciones (**Tabla 1**), esto está de acuerdo con los resultados obtenidos en el trabajo previo.<sup>12</sup>

Las medidas de las superficies de las islas arteriales se encontraron entre 34 y 162, presentando valores entre 34 y 76 para la normalidad y entre 91 y 162 para la enfermedad. De esta forma se observó que los rangos de las medidas de superficie para la normalidad y la enfermedad son disyuntos, encontrando que estos rangos diferenciarían las arterias normales de las enfermas. También se anotó que para cada una de las arterias reestenosadas se presentó siempre un valor de la superficie mayor o igual a 100 (**Figuras 1 y 2**), mientras que en las arterias normales nunca ocurrió.



Figura 1. Arteria reestenosada.



Figura 2. Arteria normal.

**Tabla 1. Medida fractal y euclidiana de las tres islas de las arterias normales y la AMI arterial**

Arteria	ÁREAS			Dimensión fractal			AMI		
	ISLA			ISLA			ISLA		
	1	2	T	1	2	T	1 y 2	1 y T	2 y T
N1	55	60	76	1,0385	1,0356	1,0365	3	3	3
N2	34	40	55	1,2578	1,2538	1,2388	3	2	2
N3	52	57	72	1,0199	1,0184	1,0385	3	2	2

**Tabla 2. Medida fractal y euclidiana de las tres islas de las arterias enfermas y la AMI arterial**

Arteria	ÁREAS			Dimensión fractal			AMI		
	ISLA			ISLA			ISLA		
	1	2	T	1	2	T	1 y 2	1 y T	2 y T
E1	103	101	162	1,0000	0,9846	1,0211	0	2	0
E2	91	100	145	1,1651	0,9696	1,0000	0	1	0
E3	99	93	156	0,6881	0,7947	0,8026	1	1	1

## Discusión

Este es el primer trabajo en el que a partir de medidas fractales y euclidianas simultáneas se logra diferenciar de manera objetiva y reproducible la normalidad de la reestenosis en un modelo experimental en porcinos, aplicable a modelos experimentales y farmacológicos. Se encontraron órdenes matemáticos con ambas geometrías que caracterizan el proceso de reestenosis arterial, permitiendo desarrollar medidas objetivas para modelos de experimentación.

El fenómeno reestenótico ha sido muy estudiado, desarrollándose medidas que no toman en cuenta la irregularidad de la estructura arterial, pues se hacen aproximaciones de dicha estructura a figuras euclidianas como el cilindro o el círculo, tal es el caso del índice de remodelación vascular utilizado por Lafont y cols.<sup>17</sup>, así como las medidas de la respuesta arterial a diferentes intervenciones como el barotrauma. También se desarrolló una metodología que logró diferenciar de manera cuantitativa arterias normales de reestenosadas a partir de la geometría fractal y el concepto de AMI<sup>12</sup>, esta metodología fue después generalizada en el contexto de la universalización del espacio de *box-counting*<sup>16</sup>, permitiendo encontrar todos los posibles prototipos arteriales. Estos trabajos lograron establecer en forma cuantitativa diferencias entre normalidad y enfermedad, sin embargo las dimensiones que han mostrado ser importantes en la descripción del proceso de remodelación arterial, tales como las longitudes y áreas de las capas arteriales, no fueron tenidas en cuenta.

En el presente trabajo se superan estas limitaciones pues se tienen medidas fractales que consideran la irregularidad del objeto y euclidianas que dan cuenta de las áreas mencionadas. Así, para una arteria enferma el área de al menos una de sus tres islas presenta un valor mayor o igual a 100 y el área de cada una de sus islas es mayor a 91, mientras que en las normales el mayor valor encontrado para el área es de 76. El rango entre 76 y 91 podría corresponder a arterias que están en evolución hacia normalidad o enfermedad, aunque sería necesario realizar más estudios. La AMI de las dimensiones fractales concordaron con la encontrada

en el trabajo previo<sup>12</sup>, de esta forma se establecieron diferencias entre normalidad y enfermedad que pueden ser aplicables a la evaluación de intervenciones en modelos experimentales. La capacidad de diferenciación de los resultados obtenidos evidencia una autoorganización subyacente al fenómeno de remodelación arterial.

Las estructuras anatómicas de los organismos biológicos, en particular del cuerpo humano<sup>18</sup>, han mostrado ser irregulares. La aplicación de la geometría fractal en distintos campos de la medicina ha proporcionado nuevas herramientas de medida y ha permitido desarrollar metodologías apropiadas para caracterizar estados de normalidad o enfermedad.<sup>19-25</sup> En general, la aplicación de teorías físicas y matemáticas a la solución de problemas de la práctica médica actual ha permitido generar metodologías objetivas y reproducibles en diferentes áreas de la medicina como cardiología<sup>26,27</sup>, infectología<sup>28</sup>, inmunología<sup>29</sup>, biología molecular<sup>30</sup> y epidemiología.<sup>31</sup>

Este trabajo se desarrolló desde el método de la física teórica<sup>32</sup> en el que a partir de pocos casos se realizan inducciones que después se confirman con experimentos y luego se universalizan para obtener la totalidad de los casos. En esta investigación solo se utilizaron seis arterias y a partir de estas se encuentran los parámetros generales para caracterizar cualquier arteria del universo. Al tomar más arterias se podrían refinar los rangos obtenidos, pero el número de casos no afectaría la generalidad y aplicabilidad de la metodología. Es por esto también que así como en la física teórica no se necesitan tratamientos estadísticos para predecir un eclipse, no son necesarias validaciones estadísticas de los resultados y predicciones de esta metodología.

De manera general al desarrollar una diferenciación objetiva y reproducible entre arterias normales y reestenosadas, permite en la práctica médica utilizar menos tiempo y recursos y evita el sacrificio innecesario de animales. Este tipo de metodologías constituye una herramienta de gran utilidad en la evaluación de la eficacia de medicamentos y terapias en modelos de experimentación en animales.

## Conclusiones

- Las medidas de AMI entre las dimensiones fractales, junto con las medidas de áreas de las islas definidas para las arterias, constituyen una caracterización matemática objetiva que permite diferenciar normalidad de enfermedad en el proceso de la reestenosis.
- Una arteria normal se caracterizará porque su AMI presentará valores de 2 a 3 en cada una de las comparaciones hechas para las dimensiones fractales de las islas. También el valor de las áreas de sus islas siempre será menor de 76.
- Una arteria reestenosada será caracterizada por presentar valores de AMI de 0 a 2, presentándose este último valor a los sumo en una de las tres comparaciones y por presenta valores mayores o iguales a 100 en al menos una de las áreas de sus tres islas.
- Caracterizar en forma matemática y objetiva el proceso de reestenosis arterial mediante la geometría fractal y euclidiana permite obtener resultados más precisos, pues se considera la irregularidad así como las áreas del objeto aspectos que son de utilidad en la evaluación de tratamientos en modelos experimentales.
- Es necesario aclarar en próximos estudios la correspondencia del rango de áreas entre 76 y 91 con evolución entre normalidad y enfermedad.

## Referencias

1. Bassingthwaite J, Liebovitch L, West B. *Fractal Physiology*. New York: Oxford University Press; 1994.
2. West JW. *Fractal physiology and chaos in medicine*. Singapore: World Scientific; 1990.
3. Mandelbrot B. Introducción. En: Mandelbrot B. *Los Objetos Fractales*. Barcelona: Tusquets Eds; 2000.p.13-26.
4. Mandelbrot B. How long Is the Coast of Britain? *Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension*. *Science*. 1967; 156 (3775): 636-38.
5. Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Classical fractals and self similarity. In: *Chaos and fractals: new frontiers of science*. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 63-132.
6. Mandelbrot B. *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: Freeman; 1972. p. 341-48.
7. Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Limits and self similarity. In: *Chaos and fractals: new frontiers of science*. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 135-82.
8. Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Length área and dimensión. *Measuring complexity and scaling properties*. In: *Chaos and Fractals*. New frontiers of science. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 183-228.
9. Pohlman S, Powell K, Obuchowski N A. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med. Phys.* 1996 Aug; 23: 1337-45.
10. Lefebvre F, Benali H. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med. Phys.* 1995 Apr; 22(4): 381-90.
11. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng Ch, Goldberger AL, 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 Jun; 101(1): 47-53.
12. Rodríguez J, Marino M, Avilan N, Echeverri D. Medidas fractales de arterias coronarias, un modelo experimental en reestenosis armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. *Rev. Col. Cardiología*. 2002 Sep; 10: 65-72.
13. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application. *J Medicine & Med. Sci.* 2011 Aug; 2(8): 1050-9.
14. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte. *JMMS*. 2012 Oct; 3(11): 715-20.
15. GoeSalud. Enfermedades de las arterias Coronarias preguntas frecuentes [monografía en Internet]. San José, Costa Rica: Geosalud [citado 29 abr 2014]. Disponible en: <http://geosalud.com/Enfermedades%20Cardiovasculares/arteriascoronarias.htm>.
16. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Med Phys*. 2010;10:1.
17. Lafont A, Topol EJ. Experimental evidence of remodeling after angioplasty. In: *Arterial remodeling: a critical factor in restenosis*. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers; 1997. p. 51-68.
18. Goldberger A, Rigney D, West B. Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am*. 1990 Feb; 262:42-9.
19. 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.
20. Cheng SC, Huang YM. A novel approach to diagnose diabetes based on the fractal characteristics of retinal images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2003 Sep; 7(3):163-70.
21. Sankar D, Thomas T. A new fast fractal modeling approach for the detection of microcalcifications in mammograms. *J Digit Imaging*. 2010 Oct; 23(5): 538-46.
22. Stępień R, Stępień P. Analysis of contours of tumor masses in mammograms by Higuchi's fractal dimension. *Biocybern Biomed Eng*. 2010; 30(4): 49-56.
23. Vasiljevic J, Reljin B, Sopta J, Mijucic V, Tulic G, Reljin I. Application of multifractal analysis on microscopic images in the classification of metastatic bone disease. *Biomed Microdevices*. 2012 Jun; 14:541-48.
24. Stehlik M, Mrkvička T, Filus J, Filus L. Recent developments on testing in cancer risk: a fractal and stochastic geometry. *J Reliability Stat Stud*. 2012 Apr; 5:83-95.
25. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Vitery S, et al. Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical. Una nueva metodología de aplicación clínica. *Rev Fac Med*. 2010 Jul-Dic; 18 (2) 33-41.
26. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos: predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010 May-Jun;17:115-129.
27. Rodríguez J. Proportional entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. 7th International Meeting of Acute Cardiac Care, Tel Aviv-Israel. 2011.
28. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Álvarez L, et al. Predicción de la concentración de linfocitos T CD4 en sangre periférica con base en la teoría de la probabilidad. Aplicación clínica en poblaciones de leucocitos y CD4 de pacientes con VIH. *Infectio*. 2012 Mar; 16(1): 15-22.
29. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II: teoría de probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*. 2008 Oct-Dic; 27(4):151-66.
30. 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 Ene-Mar; 29(1):7-19.
31. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2010 Mar; 27(3):211-8.
32. Einstein A. Sobre el método de la física teórica. En: *Sobre la teoría de la relatividad y otras aportaciones científicas*. Madrid: Sarpe; 1983. p. 78-84.