

Análisis probabilista de la dinámica cardíaca durante 20 horas en pacientes diabéticos

Probabilistic analysis of cardiac dynamics for 20 hours in diabetic patients.

Javier Oswaldo Rodríguez-Velásquez,¹ Sandra Catalina Correa-Herrera,¹ Jorge Salazar-Flórez,² Signed Esperanza Prieto-Bohórquez,¹ Cesar Alejandro Valdés-Cadena¹

Resumen

OBJETIVO: Comprobar el rendimiento diagnóstico de una metodología basada en la teoría de la probabilidad aplicada durante 20 horas para analizar registros Holter de sujetos diabéticos y confirmar su validez clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo, observacional, en el que de diciembre de 2019 a junio de 2020 se recolectaron registros Holter. Se extrajeron los valores de frecuencia cardíaca mínima y máxima, al igual que la cantidad de latidos por hora para aplicar los criterios diagnósticos de la metodología probabilista mediante un estudio ciego. Se calcularon valores de sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS: Se recolectaron 48 registros Holter, que comprendieron 30, 14 y 4 registros de sujetos con enfermedad cardiovascular sin diabetes, con enfermedad cardiovascular y diabetes y con diabetes sin enfermedad cardíaca, respectivamente. Las dinámicas cardíacas de pacientes diabéticos mostraron un comportamiento matemático que varió entre la enfermedad y la evolución a la enfermedad, similar a las dinámicas cardíacas de sujetos con enfermedad cardiovascular. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 97 y 100%, respectivamente.

CONCLUSIONES: Se confirmó la aplicabilidad clínica de una metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca en el contexto de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, lo que sugiere que este método es válido para describir el riesgo cardíaco en esta población.

PALABRAS CLAVE: Frecuencia cardíaca; diabetes mellitus; enfermedad cardiovascular; probabilidad.

Abstract

OBJECTIVE: To test the diagnostic performance of a methodology based on probability theory applied for 20 hours analyzing Holter records of diabetic subjects and to confirm its clinical applicability.

MATERIALS AND METHODS: A prospective observational study was made in which Holter records were collected from December 2019 to June 2020. The minimum and maximum heart rate values were extracted as well as the number of beats per hour to apply the diagnostic criteria of the probabilistic methodology through a blinded study. Sensitivity and specificity values were calculated.

RESULTS: A total of 48 Holter records were collected, which included 30, 14 and 4 records of subjects with cardiovascular disease without diabetes, with cardiovascular disease and diabetes, and with diabetes without heart disease, respectively. The cardiac dynamics of diabetic patients exhibited a mathematical behavior that varied between the disease and the evolution to the disease, similar to the cardiac dynamics of subjects with cardiovascular disease. The sensitivity and specificity values were 97% and 100%, respectively.

CONCLUSIONS: The clinical applicability of a diagnostic methodology of cardiac dynamics in the context of diabetes mellitus and cardiovascular disease was confirmed, suggesting that this method is applicable to describe cardiac risk in this population.

KEYWORDS: Heart rate; Diabetes mellitus; Cardiovascular disease; Probability.

¹ Grupo Insight. Insight Research Group SAS, Bogotá, Colombia.

² Epidemiología de Enfermedades Infecciosas y Crónicas, Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta, Colombia.

Recibido: 22 de julio 2021

Aceptado: 22 de febrero 2022

Correspondencia

Javier Rodríguez Velásquez
grupoinight2025@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Velásquez JO, Correa-Herrera SC, Salazar-Flórez J, Prieto-Bohórquez SE, Valdés-Cadena CA. Análisis probabilista de la dinámica cardíaca durante 20 horas en pacientes diabéticos. Med Int Méx 2022; 38 (6): 1147-1154.

ANTECEDENTES

Una de las enfermedades que causa mayor preocupación en salud pública es la diabetes mellitus por su elevada prevalencia, documentándose al menos 346 millones de individuos con esta enfermedad en todo el mundo. Asimismo, es preocupante su alta morbilidad y mortalidad, pues según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, cada vez se reporta mayor número de fallecimientos como consecuencia de la hiperglucemia y sus complicaciones.¹ Es importante destacar que la mayor parte de las muertes causadas por la diabetes mellitus se registra con mayor proporción en países catalogados como de bajos y medianos ingresos, donde la mortalidad representa más del 80% de las defunciones por esta causa en todo el mundo, afectando con una leve mayor proporción a las mujeres, pues representan aproximadamente el 55% de las personas con este desenlace y también a la población adulta, pues cerca del 50% es mayor a 70 años.^{1,2}

A través de algunas investigaciones en enfermedad cardiovascular y diabetes, se ha observado que existe un beneficio importante si se alcanza un control estricto glucémico para prevenir las primeras complicaciones cardiovasculares que suelen manifestarse en forma de enfermedad aterosclerótica, que consiste en afectación de los vasos sanguíneos al formarse cúmulos de grasa en sus paredes, ocasionando la disminución del flujo sanguíneo arterial normal. Así, las manifestaciones de las complicaciones dependerán de la ubicación de los vasos sanguíneos afectados, donde se incluye al corazón.^{3,4} Por lo anterior, se ha propuesto explorar el efecto clínico de la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular.

Ejemplo de ello es la investigación clásica de Haffner y su grupo,⁵ quienes concluyeron que la mortalidad de los pacientes diabéticos a causa de una enfermedad cardiovascular, cercana al 15%,

es semejante a la de pacientes no diabéticos que han tenido un infarto de miocardio con anterioridad. De manera alarmante, se ha descrito que en el caso de pacientes diabéticos que han tenido previamente un infarto de miocardio, la mortalidad puede ser tres veces mayor.⁵ Con base en este contexto, se ha hecho necesario explorar métodos que permitan conocer con antelación el riesgo cardiaco de los sujetos con diabetes mellitus.

Una de las estrategias implementadas para detectar y estratificar el riesgo cardiaco se relaciona con el monitoreo Holter, a través del cual pueden obtenerse datos posibles de la variación del funcionamiento cardiaco.⁶ A través de este examen pueden detectarse cambios del segmento ST que pueden sugerir isquemia, cambios en el intervalo QT y en los intervalos R-R que reflejan variabilidad de la frecuencia cardiaca.⁷ Hace poco se asoció la posibilidad de predecir mortalidad frente al análisis de este último parámetro en el contexto de muerte súbita por arritmias⁸ y otras enfermedades.^{9,10} A pesar de esto, el carácter predictivo de las variables no alcanza la precisión clínica necesaria, por lo que es válido explorar alternativas basadas en teorías universales como la probabilidad, que potencialmente simplifiquen el enfoque diagnóstico actual.

La probabilidad se define como una medida predictiva de la posible ocurrencia de un evento y tiene un valor en el intervalo real [0, 1]. La función de probabilidad según Kolmogorov es la que cumple con tres axiomas fundamentales: cualquier elemento del grupo muestral tiene una probabilidad mayor o igual a 0, la suma de las probabilidades de todos los componentes del grupo muestral es igual a 1 y la probabilidad de unión de dos eventos disyuntos es igual a la suma de sus probabilidades.^{11,12}

A partir de esta teoría, se desarrolló un método diagnóstico de la dinámica cardiaca que analiza

rangos de aparición del número de latidos y de la frecuencia cardiaca mediante los cuales se establecieron tres criterios numéricos que permiten encontrar diferencias matemáticas entre normalidad y enfermedad, cuya aplicabilidad se ha confirmado en registros Holter de 21 y 19 horas y en sujetos con marcapasos.^{13,14,15}

Sin embargo, es importante comprobar la aplicabilidad clínica del método anteriormente mencionado en otros contextos,^{13,14,15} como la diabetes mellitus, por lo que se propone en esta investigación diagnosticar la dinámica cardiaca de sujetos con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular mediante un método basado en la teoría de la probabilidad a partir de registros Holter durante 20 horas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Definiciones

Rango del número de latidos: intervalo de 250 latidos donde se encuentra el número de latidos por hora.

Probabilidad del rango: número de repeticiones de un rango medido (R), sobre el total de repeticiones de los rangos medidos N:

$$P(A) = \frac{\text{Repetición del rango } R}{\text{Total de repeticiones}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Población

Los registros Holter fueron grabados y procesados con equipos Mortara Instrument H-Scribe®. Los diagnósticos fueron enmascarados tras su validación por un especialista en cardiología o electrofisiología. De estos registros, se extrajeron valores de frecuencia cardiaca mínima y máxima, al igual que la cantidad de latidos por hora durante 20 horas. Todos los sujetos tenían edad

mayor a 21 años y no se hizo discriminación por sexo. Los datos habían sido previamente compilados en una base de datos del grupo Insight.

Procedimiento

Inicialmente se tomaron los valores de frecuencia cardiaca mínima y máxima de los registros Holter. Luego se establecieron rangos de 5 latidos/minuto, con el fin de calcular la ocurrencia de las frecuencias obtenidas. Así, los valores iguales o superiores a 17 son indicativos de normalidad, mientras que los valores menores a 14 son sugerentes de enfermedad. Por su parte, para los valores intermedios debe determinarse el diagnóstico mediante los siguientes parámetros:

1. Diferencia mayor o igual a 15 entre los rangos de los dos valores de frecuencia que tuvieron los valores más elevados de probabilidad, se establece el diagnóstico de enfermedad.
2. Obtención de valores de probabilidad iguales o menores a 0.217 o mayores iguales a 0.304 con respecto a las máximas probabilidades del número de latidos indica enfermedad.

Si solo se presenta el parámetro 1 o el 1 y el 2 simultáneamente, o el 2 en asociación con el número de latidos inferior a 3000 o mayor a 6250 se diagnostica enfermedad; si únicamente se presenta el parámetro 2, se diagnostica evolución hacia la enfermedad.

Análisis estadístico

Posteriormente se compararon los diagnósticos fisicomatemáticos con el diagnóstico según el análisis convencional que se tomará como patrón de referencia, calculando la especificidad y la sensibilidad. Estas medidas se realizarán a través de una clasificación binaria donde

los verdaderos positivos es el número de pacientes diagnosticados dentro de los límites de anormalidad y que se encuentran dentro de los valores matemáticos correspondientes al mismo diagnóstico; falsos positivos es el número de registros Holter que matemáticamente se comportan como estudios dentro de la anormalidad y cuyo diagnóstico clínico es normal; falsos negativos es el número de registros Holter diagnosticados clínicamente como anormales, pero cuyos valores matemáticos corresponden con pacientes sanos, y finalmente verdaderos negativos definidos como el número de registros Holter diagnosticados clínicamente como normales y cuyos valores matemáticos también se corresponden con normalidad.

Aspectos éticos

Este trabajo cumple con los lineamientos administrativos, científicos y técnicos para las investigaciones en el área de la salud, de acuerdo con lo descrito en la resolución Núm. 008430 de 1993, especialmente para lo descrito en el título 11 que hace alusión a la investigación en seres humanos. Esta investigación se clasifica como investigación sin riesgo pues se realizan cálculos sobre resultados de exámenes prescritos por médicos tratantes y que no afectan a los pacientes; de igual manera, se respeta el anonimato de los pacientes ocultando sus nombres y encriptando la información para que solo los investigadores que forman parte del estudio puedan acceder a estos datos. De igual manera, el presente estudio cumple con los lineamientos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

Los registros Holter recolectados fueron en total 30, 14 y 4 de sujetos con enfermedad cardiovascular sin diabetes mellitus tipo 2, con enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus

tipo 2, y con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedad cardíaca, respectivamente. Los valores de los rangos de probabilidad para todas las dinámicas cardíacas variaron entre 7 y 16, mientras que las sumatorias de las frecuencias cardíacas más presentadas se encontraron entre 0 y 0.60. La diferencia entre los rangos varió de 5 hasta 70. Por su parte, el número de latidos mostró máximos valores de probabilidad de hasta 0.6 (**Cuadros 1 y 2**). A manera de representación, en la **Figura 1** se encuentra un trazo de la variación de las frecuencias cardíacas observadas en un registro Holter de 20 horas de duración.

En cuanto a las dinámicas cardíacas de pacientes con arritmias, se encontraron casos con 7 a 17 rangos y diferencias entre los rangos de hasta 55 con una máxima probabilidad de latidos de 0.6. De los 30 casos analizados, la metodología detectó una dinámica cardíaca clínicamente anormal como normal, mientras que las 29 restantes fueron diagnosticadas entre la evolución y la enfermedad, lo que sugiere que el método es altamente preciso para diagnosticar alteraciones cardíacas. **Cuadro 3**

De manera complementaria, entre las dinámicas cardíacas de pacientes diabéticos, se consideraron dos cohortes de pacientes, una de cuatro sujetos con diabetes mellitus tipo 2 sin enfermedades cardíacas y 14 con diabetes mellitus tipo 2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Para el primer caso, dos de las dinámicas se diagnosticaron matemáticamente como enfermas y dos en evolución hacia la enfermedad, mientras que en el segundo caso, tan solo se encontró una en evolución y las 13 restantes se diagnosticaron como anormales. **Cuadro 3**

De esta manera, estos datos sugieren que la metodología puede usarse como método de estratificación de la dinámica cardíaca, puesto que los datos sugieren que el 50% de los casos de sujetos diabéticos sin antecedentes se encon-

Cuadro 1. Valores de probabilidad de las frecuencias cardiacas de 5 pacientes representativos

Rangos de frecuencia cardiaca	Casos				
	1	2	3	4	5
35	0	0	0	0	0.17073
40	0	0	0	0	0.09756
45	0.08695	0	0	0.02173	0.09756
50	0.34782	0.02173	0	0.15217	0.04878
55	0.02173	0.06521	0.24444	0.15217	0
60	0.26087	0.08695	0.11111	0.06522	0
65	0.21739	0.13043	0.08889	0	0
70	0.04348	0.04348	0.04444	0.04348	0.02439
75	0.02174	0.02174	0	0.08696	0.07317
80	0	0.08696	0.02222	0.04348	0.12195
85	0	0.04348	0.02222	0	0.07317
90	0	0	0	0.04348	0.07317
95	0	0	0.15556	0.02174	0.04878
100	0	0	0.08889	0.1087	0.09756
105	0	0	0.08889	0.08696	0.02439
110	0	0.04348	0.06667	0.04348	0.02439
115	0	0	0.06667	0.06522	0.02439
120	0	0.08696	0	0	0
125	0	0.06522	0	0	0
130	0	0.06521	0	0	0
135	0	0.04348	0	0	0
140	0	0.06522	0	0	0
145	0	0.04348	0	0	0
150	0	0.02173	0	0	0
155	0	0	0	0	0

traron entre la enfermedad o la evolución hacia la enfermedad, mientras que en el otro caso, el 93% de los casos ya se encontraba en los rangos de enfermedad cardiaca.

Tras el análisis estadístico se encontró que la sensibilidad de la metodología fue del 97% y la especificidad del 100%.

DISCUSIÓN

Ésta es la primera investigación en la que se aplica una metodología diagnóstica de la dinámica cardiaca basada en la teoría de la probabilidad para analizar y diagnosticar registros Holter con duración superior a 20 horas continuas de 53 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y diversas

Cuadro 2. Valores de probabilidad de los rangos de latidos analizados en intervalos de 250 latidos

Rangos de número de latidos por hora	Casos				
	1	2	3	4	5
2750	0	0.05	0	0	0.45
3000	0.05	0	0	0	0.1
3250	0.6	0	0	0	0.1
3500	0.2	0	0	0.21	0.1
3750	0.15	0	0	0.157	0.15
4000	0	0	0.35	0.052	0.1
4250	0	0	0.2	0.21	0
4500	0	0	0.1	0.105	0
4750	0	0.2	0.1	0.052	0
5000	0	0.2	0.1	0.21	0
5250	0	0.15	0.1	0	0
5500	0	0.1	0.05	0	0
5750	0	0.1	0	0	0
6000	0	0.05	0	0	0
6250	0	0.1	0	0	0
6500	0	0	0	0	0
6750	0	0	0	0	0
7000	0	0.05	0	0	0
7250	0	0	0	0	0

enfermedades cardiovasculares. Los resultados de esta investigación revelan que existen órdenes matemáticas probabilistas que permiten encontrar alteraciones de la dinámica cardiaca, sugiriendo el papel de este método como posible herramienta de estratificación de la dinámica cardiaca.

Uno de los exámenes clínicos más comúnmente implementados para identificar alteraciones cardiacas es la electrocardiografía Holter, puesto que esta prueba permite registrar la actividad eléctrica del corazón en intervalos de tiempo superiores que los del electrocardiograma, lo que posibilita la detección de arritmias, especialmente de naturaleza transitoria. Sin embargo, con este examen también se ha logrado identi-

ficar alteraciones distintas a los trastornos del ritmo, como la isquemia silente, además de que permite realizar seguimiento a algunos tipos de enfermedades de los canales iónicos que inician con alteraciones del intervalo QTc.^{16,17}

Hace poco se propuso que la electrocardiografía Holter puede ser el sustrato de información para valorar los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, de la que se ha sugerido un posible papel de estratificación a partir de distintos métodos que establecen parámetros a través de ella,¹⁸ incluyendo la diabetes mellitus tipo 2, donde se ha encontrado menor magnitud de los índices lineales y no lineales de la variabilidad cardiaca.¹⁹ A pesar de que los hallazgos observados en estos estudios son prometedores

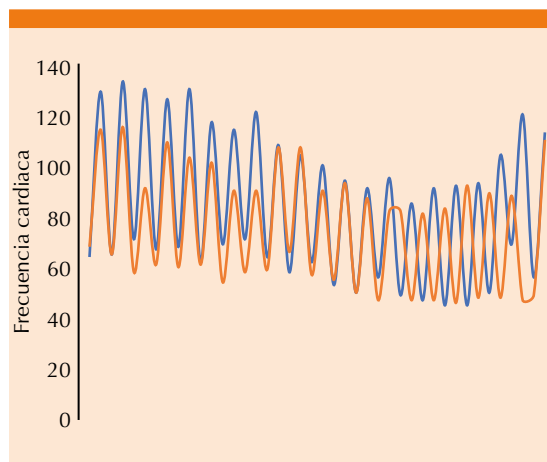


Figura 1. Trazados de frecuencias cardíacas mínimas y máximas de registros Holter de 20 horas. Azul: caso normal; naranja: caso anormal.

en medicina de estratificación cardiovascular, puesto que el hallazgo de valores disminuidos de variabilidad sugeriría enfermedad cardíaca aun en ausencia de otros signos, estos resultados aún permanecen controvertidos.²⁰

Al analizar los diagnósticos de los sujetos con registros Holter se encontró que los casos considerados clínicamente normales, con esta metodología fueron diagnosticados como anormales, lo que sugiere que dentro de esta población pueden estar ocurriendo alteraciones subclínicas no diagnosticadas oportunamente mediante los registros Holter. Por otro lado, se encontró que las dinámicas cardíacas de los pacientes diabéticos en ninguna ocasión mostraron un diagnóstico matemático de normalidad,

incluyendo los casos de pacientes con un único antecedente de diabetes mellitus, lo que también sugiere que esta enfermedad, aunque de origen metabólico, puede estar repercutiendo en la dinámica cardíaca subclínicamente, pero de manera significativa desde el diagnóstico matemático.

De manera complementaria, es importante destacar que este método ofrece una perspectiva netamente cuantitativa del análisis de la dinámica cardíaca, lo que facilita la obtención de un diagnóstico de manera objetiva y reproducible, independiente de criterios que pueden depender de la experticia del evaluador o de aspectos poblacionales frente a los cuales deban interpretarse los hallazgos. Este contexto diagnóstico y predictivo acausal lo permiten las teorías físicas y matemáticas de aplicación universal, como la teoría de la probabilidad.

Siguiendo esta línea de investigación teórica, se han desarrollado otras investigaciones en cardiología, donde se ha logrado establecer un método de diagnóstico y predicción de la dinámica cardíaca a partir de las proporciones de la entropía.²¹ Con base en la misma teoría, se ha predicho el fenómeno de unión molecular al HLA clase II²² y el comportamiento de epidemias como la malaria en municipios de Colombia.²³ Por último, a través de la teoría de conjuntos y la teoría de la probabilidad, se ha predicho mortalidad en la unidad de cuidados intensivos,²⁴ lo que evidencia el gran rango de aplicabilidad de la física teórica para abordar temáticas biomédicas de interés.

Cuadro 3. Diagnóstico matemático de los grupos analizados

Diagnóstico fisicomatemático	Arritmias	Diabetes sin enfermedad cardiovascular	Diabetes con enfermedad cardiovascular
Normales	1	0	0
Evolución a enfermedad	9	2	1
Enfermos	20	2	13

Agradecimientos

Producto derivado del proyecto “Aplicación de un diagnóstico fisicomatemático de la dinámica cardiaca con teoría de la probabilidad en pacientes diabéticos” financiado por la Fundación Universitaria San Martín, a quienes agradecemos por su apoyo.

Extendemos nuestro agradecimiento a Insight Research Group SAS por su apoyo a nuestras investigaciones.

REFERENCIAS

1. OMS. Datos y Cifras. 10 datos sobre la diabetes. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/es/index.html>.
2. OMS. Centro de Prensa. Nota descriptiva N°312. Septiembre de 2011. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
4. Asociación Colombiana de Diabetes. HbA1c y riesgo cardiovascular. Diabetes al día. 27 de enero de 2012. Disponible en: http://www.asodiabetes.org/novedades_boletin.php?Id_Noticia=163&Id_Categoria=8.
5. Haffner SM, Lheto S, Ronnema T, Pyorala K, Laaloo M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in no diabetes subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
6. Pineda M, Matiz H, Rozo R. Enfermedad coronaria. Bogotá: Editorial Kimpres Ltda; 2002.
7. Bode F, Burgdorf C, Schunkert H, Kurowski V. 24 hour ST segment analysis in transient left ventricular apical ballooning. *PLoS One* 2013; 8 (3): e58349. doi: 10.1371/journal.pone.0058349.
8. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)*. 2018; 10 (2): 166-177. doi: 10.18632/aging.101386.
9. Choi KW, Jeon HJ. Heart rate variability for the prediction of treatment response in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2020; 11: 607. doi: 10.3389/fpsy.2020.00607.
10. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sluman J. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aus* 1978; 2: 52-53.
11. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, SA. 1964: 6-1, 6-16.
12. Mood A, Graybill F, Boes D. Introduction to the theory of statistics. 3rd ed. Singapore Mc. Graw-Hill, 1974.
13. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Vitery S, Álvarez L, et al. Diagnóstico cardiaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos. *Acta Med Colomb* 2012; 37 (4): 183-191. <https://doi.org/10.36104/amc.2012.177>.
14. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. Evaluación matemática de la dinámica cardiaca con la teoría de la probabilidad. *Rev Mex Cardiol* 2009; 20 (4): 183-9.
15. Rodríguez J, Prieto S, Paéz J, Correa C, Montenegro C, Cortés J, et al. Evaluación de registros Holter durante 19 horas en el contexto de la teoría de la probabilidad. *Rev Chil Cardiol* 2019; 38 (1): 20-28.
16. Cabrales M, Vanegas D. Manual de métodos diagnósticos en electrofisiología cardiovascular. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2006.
17. Palma J, Jiménez A, González J, Marín E, Martín E. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Revista Española de Cardiología* 2000; 53 (1): 91-109.
18. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56 (2): 153-9. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003.
19. Silva-E-Oliveira J, Amélio PM, Abranches ILL, Damasceno DD, Furtado F. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. *Einstein (Sao Paulo)* 2017; 15 (2): 141-147. doi: 10.1590/S1679-45082017AO3888.
20. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health* 2017; 5: 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
21. Rodríguez J, Ramírez L. Confirmación diagnóstica de la metodología diseñada para evaluar los registros Holter durante 18 horas mediante la entropía proporcional. *Rev Colomb Cardiol* 2021; 28: 136-145. <https://doi.org/10.24875/rccar.m21000027>.
22. 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. doi: 10.1016/S0213-9626(08)70064-7.
23. 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.
24. 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): 209-220. DOI: <http://dx.doi.org/10.14303/jmms.2015.115>.