

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, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH

T CD4 Lymphocytes Prediction Based on the Theory of Probability. Clinical application on leukocytes, lymphocytes and CD4 populations of HIV patients

Javier Rodríguez¹, Signed Prieto¹, Pedro Bernal¹, Carlos Pérez², Catalina Correa¹, Luisa Álvarez¹, Juan Bravo², Natalia Perdomo², Álvaro Faccini³

Resumen

Introducción. Se han desarrollado modelos para la predicción de la tasa de disminución de células CD4 en pacientes con VIH/sida con base en redes neurales y, también, en la variabilidad de la disminución de los recuentos de CD4 en pacientes seropositivos y seronegativos, con el recurso de métodos epidemiológicos.

Objetivo. Predecir la población de linfocitos T CD4, a partir de la información del cuadro hemático sobre leucocitos y linfocitos, mediante la teoría de la probabilidad.

Métodos. Se evaluaron los cuadros hemáticos de siete casos particulares, determinando la cantidad total de leucocitos y linfocitos, y la cantidad de linfocitos CD4 por medio de citometría de flujo. A partir de un trabajo previo, se desarrolló una inducción con la que se determinaron los conjuntos A, B, C y D, con base en los cuales se calculó la probabilidad de aparición de combinaciones específicas de valores de leucocitos, linfocitos y CD4, en rangos de 1.000 leucocitos para 128 casos.

Resultado. Se predice que los rangos de leucocitos inferiores a 5.000 y 4.000 por mm³ de sangre periférica se asocian a menos de 570 linfocitos CD4 por µl con una probabilidad de 0,92 y 1, respectivamente. A medida que disminuye la cantidad de las poblaciones de leucocitos, el porcentaje de aciertos entre las tres medidas es más efectivo.

Conclusión. La teoría de la probabilidad reveló una autoorganización matemática de las poblaciones celulares estudiadas, que permitió desarrollar predicciones clínicas para el número de células CD4 a partir del cuadro hemático, disminuyendo los costos y deduciendo los resultados de la citometría de flujo.

Palabras clave: probabilidad, VIH, sida, CD4, cuadro hemático, citometría de flujo.

Abstract

Background: Models for the prediction of the CD4 decrease rate in VIH/AIDS patients have been developed with neural networks, and also for the prediction of the variability in CD4 counts decrease in seropositive and seronegative patients with epidemiological models.

Objective: to predict the TCD4 lymphocyte population, beginning with the Complete Blood Count (CBC) information of leucocytes and lymphocytes, through probabilistic theories.

Methods: Seven CBC of particular cases were evaluated, by determining the total count of leucocytes and lymphocytes, and the proportion of CD4 Lymphocytes by flow cytometry. Based on a previous work an induction was developed; with that induction the sets A, B, C and D were determined. Based on that sets we established the probability of aparition of specific combinations of leucocytes, Lymphocytes ans CD4 values, in ranges of 1.000 leucocytes, in 128 cases.

Results: it is predicted that the leucocytes ranges lower than 5,000 and 4,000 per cubic milimeter of peripheral blood are associated with less than 570 CD4 per microliter with a probability of 0.92 and 1 respectively. As the quantity of populations diminishes, the success percentage between the three measures is more effective.

Conclusion: The probability theory revealed a mathematical self-organization of the studied cellular populations, allowing the development of predictions in a clinical level for the CD4 number from the CBC, diminishing costs and deducting the results of the flow cytometry.

Key words: Probability, VIH, AIDS, CD4, CBC, flow cytometry.

1. Grupo Insight: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones, Clínica del Country. Bogotá, D.C., Colombia
2. Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
3. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 10/10/2011; Aceptado: 08/02/2012
Correspondencia: Javier Rodríguez, Grupo Insight: Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones, Clínica del Country. Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: 313 405 7252. Dirección electrónica: grupoinight2025@yahoo.es

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad caracterizada por una inmunosupresión progresiva producida por el retrovirus VIH, el cual afecta básicamente a las células T y los macrófagos que expresan el CD4, además de los ganglios linfáticos y las células dendríticas foliculares ⁽¹⁾.

Se le puede hacer seguimiento al avance de la enfermedad por el número total de linfocitos, y con el número de linfocitos CD4 presentes en la sangre. Los valores totales de leucocitos y linfocitos se obtienen fácilmente, por su bajo costo, a partir del cuadro hemático. Sin embargo, para establecer la población de linfocitos CD4 se requiere un examen diferente, la citometría de flujo, de alto costo tanto por los equipos y reactivos necesarios como por el personal necesario para llevarlo a cabo, lo que lo convierte en un examen de muy baja cobertura en los países en desarrollo ⁽²⁾.

Para el año de 2009, 33,3 millones de personas estaban infectadas por el VIH, y se reportaron 1,8 millones de muertes por sida. Estados Unidos es uno de los países que ha reportado mayor número de casos de VIH, según el informe epidemiológico de ONUSIDA, con 1'500.000 personas en promedio y con 26.000 casos de muertes por la misma causa para el 2009 ⁽³⁾. Sin embargo, el África subsahariana ha permanecido como la región más afectada del mundo; en la actualidad tiene cerca de 24,2 millones de personas infectadas.

Se ha observado que los pacientes con menos de 1.500 linfocitos en total suelen tener menos de 500 linfocitos CD4/ μ l y que los que tienen más de 1.500 linfocitos en total suelen tener más de 200 linfocitos CD4/ μ l. Se han desarrollado modelos automatizados para la predicción de la tasa de disminución de linfocitos T CD4, con base en algoritmos específicos que parten del valor de la carga viral y el número de semanas respecto al inicio del conteo de células CD4, que logran el 83 % de exactitud en sus predicciones ⁽⁴⁾.

Williams estableció patrones de variación de los recuentos de CD4 para individuos y para poblaciones, con base en un modelo epidemiológico desarrollado en casos con VIH/sida y sin él ⁽⁵⁾, los cuales, al ser aplicados en Zambia y Sudáfrica, presentaron una precisión de 76 % y 82 %, respectivamente. Esta metodología se aplicó a otros datos publicados posteriormente, para predecir la distribución de la tasa de disminución del conteo de células CD4 con los valores de tres cohortes de personas con VIH en Estados Unidos; se encontró que la distribución del conteo de células CD4 y la distribución de tiempos de supervivencia tenían 87 % de la variabilidad en la tasa de disminución de dichas células observada entre individuos ⁽⁶⁾.

Se han desarrollado algoritmos en aprendizaje de máquinas con redes neurales, con predicciones de la carga viral de pacientes con VIH basadas en el genotipo y datos del tratamiento, y se ha obtenido una exactitud de 75 % ⁽⁷⁾ y 69 % ⁽⁸⁾. Del mismo modo, se ha predicho el éxito o el fracaso de tratamientos mediante algoritmos que incluyen la respuesta dicotómica del virus ⁽⁹⁾, con una precisión de 80 %, así como las características genotípicas del VIH en respuesta al tratamiento antirretroviral combinado ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, el objetivo de estos modelos desarrollados no es la predicción del conteo de células CD4.

Recientemente, se estableció un método predictor con base en la teoría de los conjuntos, actualmente en proceso de publicación ⁽¹¹⁾, mediante el cual se obtuvo un porcentaje de acierto entre 90 % y 100 % para rangos inferiores a 6.000, lo que evidencia que, a medida que disminuye la cantidad de leucocitos, el porcentaje de aciertos de la predicción de linfocitos CD4 es más efectiva.

La teoría de la probabilidad evalúa la posible presentación de eventos ⁽¹¹⁾ mediante la medida de probabilidad que, en algunos casos, corresponde a la frecuencia relativa ⁽¹²⁾; ésta se calcula teniendo en cuenta el número de veces que se presenta un resultado en particular de un experimento y dividién-

dolo por el número de veces que se repitió el experimento. Esta razón tendrá valores entre 0 y 1⁽¹³⁾; una probabilidad de cero indica que ese resultado específico no se presentará, mientras que el 1 indica que se presentará con toda seguridad. La aplicación de la teoría de la probabilidad a casos clínicos específicos, permitirá cuantificar de forma objetiva y reproducible la probabilidad de predecir el conteo de linfocitos CD4, lo cual tiene un impacto clínico muy alto, especialmente en los países en desarrollo.

El propósito de este trabajo fue desarrollar una predicción matemática del número de linfocitos T CD4 con los datos totales de leucocitos y linfocitos del cuadro hemático, con base en la teoría de la probabilidad.

Metodología

Definiciones

Tripletas de valores: organización numérica representada por (x, y, z) en donde x representa el número de leucocitos; y, el número de linfocitos, y z, el conteo de células CD4 para un determinado paciente⁽¹¹⁾.

Probabilidad de un conjunto para un rango de leucocitos: la probabilidad de un conjunto A para un rango determinado de leucocitos, se define como la razón entre la cantidad de tripletas de valores de ese rango de leucocitos contenidas en el conjunto y el total de tripletas estudiadas en ese rango, tal y como aparece en la ecuación 1:

$$P(A) = \frac{\text{Número de tripletas de un rango de leucocitos que pertenecen al conjunto A}}{\text{Todas las triplas del rango}}$$

Rangos de leucocitos: rangos de 1.000 leucocitos, iniciando con 4.000 hasta 10.000; los valores mayores de 10.000 corresponden a un solo rango, y los valores menores de 4.000 constituyen otro rango⁽¹¹⁾.

Conjuntos:

A: $\{(x,y,z)/x \geq 6.800 \wedge y \geq 1.800\}$

B: $\{(x,y,z)/x \geq 6.800 \wedge z \geq 300\}$

C: $\{(x,y,z)/x < 6.800 \wedge y < 2.600\}$

D: $\{(x,y,z)/x < 6.800 \wedge z < 570\}$

Donde (x, y, z) se define como una tripleta de valores donde x representa el número de leucocitos; y, el número de linfocitos, y z el conteo de linfocitos T CD4.⁽⁷⁾

Procedimiento

Inicialmente se obtuvieron los datos del cuadro hemático y de la citometría de flujo de 135 pacientes del archivo personal de un infectólogo experto; posteriormente, teniendo en cuenta las distribuciones de las tripletas de valores, los valores de leucocitos/mm³, linfocitos/mm³ y células CD4/μl y las características numéricas representativas de todas distribuciones, se escogieron siete casos como prototipos para desarrollar una inducción en busca de parámetros matemáticos predictores de estas distribuciones.

Con base en un estudio previo⁽¹¹⁾, a partir de esta inducción y de acuerdo con las observaciones hechas de los casos escogidos, se definieron los rangos de leucocitos y se generaron cuatro conjuntos que reunían características específicas del número de leucocitos/mm³ respecto a linfocitos/mm³ y respecto a células CD4/μl; éstas, analizadas con la teoría de la probabilidad, permiten establecer relaciones matemáticas entre las poblaciones celulares.

Específicamente para hallar las relaciones entre las cantidades de linfocitos/mm³ y células CD4/μl respecto a leucocitos/mm³, se realizaron las operaciones AUC y BUD, respectivamente, y se estableció la intersección de estos dos últimos conjuntos. Posteriormente, en los 128 casos restantes se evaluó la probabilidad de hallar una tripleta de valores en los conjuntos AUC y BUD y en su intersección, para cada uno de los ocho rangos de leucocitos, permitiendo hallar los valores predictores probables del comportamiento

estudiado. Posteriormente, se estudió qué tan desviado estaba el comportamiento del fenómeno respecto a un fenómeno con comportamiento de probabilidades equivalentes, determinando la desviación de cada probabilidad medida respecto a 0,5, que es el valor de probabilidad que indica la igualdad en la posibilidad de ocurrencia de eventos, considerando que los valores de probabilidad con una desviación media cuadrática del orden de 10^{-2} se asocian a probabilidades equivalentes, mientras que los que presenten una desviación media cuadrática del orden a de 10^{-1} se consideran comportamientos cargados de la probabilidad.

Este trabajo cumple con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, basada en la Resolución No. 008430 de 1993, y 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 matemáticos sobre resultados de exámenes de la práctica clínica que han sido prescritos médicamente y que, obviamente, no afectan a los pacientes; también, se respetan su integridad y anonimato.

Resultados

En los 135 pacientes evaluados, los valores de leucocitos en sangre periférica se encontraron entre 13.180 y 1.370 por mm^3 , los valores totales de linfocitos oscilaron entre 5.264 y 410 por mm^3 , y los recuentos de células CD4 variaron entre 1.039 y 4 por μl (tabla 1).

Las probabilidades para todos los casos fueron de 0,9 para el conjunto AUC, de 0,81 para el conjunto BUD y de 0,76 para el conjunto $(\text{AUC}) \cap (\text{BUD})$ (tabla 2).

Al evaluar las probabilidades de los conjuntos establecidos para cada rango, se encontró que presentaban valores entre 0,47 y 1. Para el conjunto AUC, que describe el comportamiento de los linfocitos, se encontró que las probabilidades se encontraban entre 0,78 y 1; para el conjunto BUD,

Tabla 1. Recuentos de leucocitos y linfocitos por mm^3 de sangre periférica y de linfocitos T CD4/ μl , de 20 de los 135 pacientes evaluados, ordenados según el número de leucocitos. Se han sombreado en gris los valores que no corresponden a ninguno de los conjuntos establecidos.

N°	Total de leucocitos	Total de linfocitos	Conteo de células CD4	Carga viral (log)
122	10.400	2.246	306	0
128	9.400	5.264	640	3,07
130	7.790	1.670	212	3,67
118	7.400	2.480	484	4,31
116	7.200	1.700	218	5,04
125	6.790	2.850	613	4,85
133	5.850	2.922	519	1,69
135	5.830	1.930	699	2,79
117	5.390	780	20	4,71
126	5.100	1.815	435	2,16
124	4.980	830	33	5,44
127	4.700	2.035	380	4,09
131	4.700	2.585	92	0
134	4.570	2.070	247	4,7
120	4.500	770	62	0
132	4.300	666	100	3,67
121	4.060	1.560	246	3,55
119	4.000	1.400	56	5,25
123	3.320	1.250	398	3,76
129	3.130	602	38	5,41

que describe el comportamiento de los linfocitos T CD4, se encontraba entre 0,52 y 1, mientras que la probabilidad de las condiciones establecidas para linfocitos y células CD4 conjuntamente, evaluada en el conjunto $(\text{AUC}) \cap (\text{BUD})$, osciló entre 0,47 y 1, con valores superiores a 0,75 en cinco de los ocho rangos evaluados. Se observó un aumento progresivo en las probabilidades de pertenencia al conjunto $(\text{AUC}) \cap (\text{BUD})$ desde los rangos inferiores a 6.000, de tal modo que para los rangos inferiores a 5.000 y 4.000 se predicen valores inferiores a 570 células CD4, con un porcentaje de efectividad de 90 % y 100 %, respectivamente.

Tabla 2. Frecuencia y probabilidad de elementos que pertenecen a los conjuntos establecidos, para cada rango y para todos los pacientes.

Leucocitos	Casos (n)	AUC		BUD		(AUC) \cap (BUD)	
		No.	P	No.	P	No.	P
10.000 o más	8	8	1	6	0,75	6	0,75
9.999 a 9.000	6	5	0,83	5	0,83	4	0,66
8.999 a 8.000	6	6	1	5	0,83	5	0,83
7.999 a 7.000	19	15	0,78	10	0,52	9	0,47
6.999 a 6.000	19	15	0,78	12	0,63	11	0,57
5.999 a 5.000	29	25	0,86	26	0,89	22	0,75
4.999 a 4.000	28	28	1	26	0,92	26	0,92
3.999 o menos	19	19	1	19	1	19	1
Total	134	121	0,90	109	0,81	102	0,76

Los valores de la desviación media cuadrática para el conjunto AUC se encontraron entre 0,28 y 0,5, para el conjunto BUD, entre 0,02 y 0,5, y para el conjunto (AUC) \cap (BUD), entre -0,03 y 0,5. Se presentaron valores asociados a un comportamiento de la misma probabilidad en los conjuntos BUD y (AUC) \cap (BUD) del rango de 7.999 a 7.000 leucocitos, y en el conjunto (AUC) \cap (BUD), del rango de 6.999 a 6.000, mientras que los valores restantes presentaron un comportamiento cargado, donde los valores más altos se encontraron en el rango de 3.999 o menos leucocitos. Estos valores evidenciaron el comportamiento cargado para la aparición tanto de linfocitos como para células CD4, en los rangos de leucocitos evaluados (tabla 3).

Discusión

Este es el primer trabajo en el cual se hace una predicción basada en la teoría de la probabilidad que establece un número de células CD4/ μ l con base en los recuentos de leucocitos y linfocitos, con probabilidades superiores a 0,75 en cinco de los ocho rangos evaluados, que aumentan progresivamente en los rangos inferiores a 5.000 y 4.000 por mm³ de sangre periférica, y logrando establecer predicciones con probabilidades de 0,92 y 1, respectivamente. Las predicciones logradas constituyen una abstracción que simplifica la variabilidad

del problema; es aplicable a la clínica, independientemente de consideraciones de edad, sexo, tipo de tratamiento, carga viral o hemoglobina, un resultado de alto impacto en el aspecto clínico, por su necesidad en países en desarrollo.

La teoría de la probabilidad permite analizar y comparar el comportamiento de los conjuntos establecidos en la inducción, estableciendo que en todos los rangos las muestras evaluadas presentan mayores probabilidades de pertenecer a los conjuntos A y C, que establecen el comportamiento de los linfocitos; mientras que estos valores disminuyen al evaluar los conjuntos B y D, de tal modo

Tabla 3. Valores de las desviaciones cuadráticas medias respecto a las probabilidades de un comportamiento de probabilidades equivalentes. Se evidencia que el comportamiento del fenómeno presenta diversos valores de probabilidad, no equivalentes.

Leucocitos	AUC	BUD	(AUC) \cap (BUD)
	Desviación	Desviación	Desviación
10.000 o más	0,5	0,25	0,25
9.999 a 9.000	0,33	0,33	0,16
8.999 a 8.000	0,5	0,33	0,33
7.999 a 7.000	0,28	0,02	-0,03
6.999 a 6.000	0,28	0,13	0,07
5.999 a 5.000	0,36	0,39	0,25
4.999 a 4.000	0,5	0,42	0,42
3.999 o menos	0,5	0,5	0,5

que, gracias a las leyes de la probabilidad y la evaluación conjunta del comportamiento de leucocitos y linfocitos, asociada a la evaluación de los linfocitos T CD4 en los diferentes rangos, puede establecerse una predicción del comportamiento de los linfocitos T CD4, que indica que se encontrarán menos de 570 células CD4/ μ l con una probabilidad 0,92 y 1 en los rangos inferiores a 5.000 y 4.000 por mm^3 de sangre periférica, respectivamente; así, es posible establecer predicciones totalmente efectivas para valores inferiores a 4.000 leucocitos/ mm^3 . El análisis desarrollado con la desviación cuadrática media evidencia que la distribución de estas poblaciones y subpoblaciones es un fenómeno que no tiene la misma probabilidad, encontrándose un comportamiento asociado a la misma probabilidad solamente en tres de los 24 conjuntos evaluados, dos de ellos en el rango de 7.999 a 7.000. Es necesario hacer más medidas para profundizar en la forma de comportamiento de los rangos con valores menores de probabilidad, para perfeccionar la aplicación clínica.

Este trabajo se basa en una investigación previa en la cual se desarrolló una predicción de poblaciones de células CD4 fundamentada en la teoría de conjuntos⁽¹¹⁾, con porcentajes de exactitud de 90 % y 100 % en rangos de leucocitos inferiores a 6.000 y 5.000, respectivamente; es aplicable a cada caso particular, independientemente de consideraciones de carácter estadístico. El presente trabajo parte de la conceptualización del fenómeno con base en los conjuntos previamente definidos, pero es más riguroso y más específico, pues se hacen predicciones cuantitativas de todos los posibles recuentos de linfocitos CD4, estableciendo los rangos de mejores predicciones con la teoría de la probabilidad y se evalúa el comportamiento de las probabilidades por medio de la desviación media cuadrática. Además, fue aplicado a un mayor número de casos, con lo cual se obtuvo un resultado predictor de aplicación clínica.

La pandemia de VIH/sida constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo. Actual-

mente, uno de los problemas para la toma de decisiones de la administración del tratamiento antirretroviral, así como el seguimiento de los pacientes en estos países, es el alto costo de la citometría de flujo, ya que el recuento de células CD4 es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas y para evaluar la evolución de los pacientes. Paradójicamente, la poca cobertura de este análisis en los países que más lo necesitan disminuye la posibilidad de administración de antirretrovirales⁽²⁾, a pesar de los programas de la OMS^(15,16), y de la disminución de los costos de estos últimos gracias a la producción de medicamentos genéricos⁽²⁾.

Resulta, entonces, de gran utilidad contar con métodos que permitan la predicción del número de células CD4 con base en los recuentos de leucocitos y linfocitos hallados en el hemograma, pues este examen es de mucho menor costo y mayor disponibilidad a nivel mundial. En este trabajo se logra una predicción de este tipo, de utilidad clínica para el seguimiento de pacientes con VIH/sida.

Los modelos desarrollados para la predicción de la disminución de poblaciones de células CD4 con base en métodos epidemiológicos o redes neurales⁽⁵⁻⁸⁾ son característicos de la forma de pensamiento usada tradicionalmente en inmunología, en la cual los fenómenos suelen analizarse mediante un método estadístico o empírico, del mismo modo que los fenómenos de la biología molecular y los de la salud pública. En los dos últimos campos mencionados, la teoría de la probabilidad se ha aplicado exitosamente para hacer predicciones.

En biología molecular, para casos de malaria, se desarrolló una teoría que predice el fenómeno de unión de péptidos al glóbulo rojo, con una sensibilidad y una especificidad de 92 % y 95 %, respectivamente, en relación con los resultados experimentales⁽¹⁴⁾.

En el campo de la inmunología, se ha desarrollado una teoría predictora del fenómeno de

unión al HLA de clase II con base en medidas de probabilidad, combinatoria y entropía ⁽¹⁵⁾. Los hallazgos de estos trabajos señalan que estos fenómenos obedecen a órdenes físico-matemáticos que permiten su caracterización y predicción efectiva, con aplicaciones clínicas y experimentales, sin necesidad de metodologías estadísticas o epidemiológicas.

Específicamente, la gran variabilidad en la tasa de disminución de células CD4 en VIH, hace que su predicción sea un reto en la ciencia actual, tanto para poblaciones como para individuos ⁽⁵⁾. No se trata de reemplazar la cuantificación de los recuentos de células CD4 que están disponibles, incluso con menores precios, sino de permitir una aproximación terapéutica en cualquier momento de la atención médica de los pacientes con VIH, que permitiría dirigir tratamientos antibióticos contra patógenos oportunistas cuando el recuento esté por debajo del margen de seguridad.

Otros trabajos en esta línea de predicción a partir de teorías físicas y matemáticas, han permitido obtener un diagnóstico de aplicación clínica del examen Holter, diferenciando normalidad, enfermedad aguda, enfermedad crónica y evolución entre estados, con base en proporciones de la entropía ⁽¹⁶⁾, posteriormente aplicada a la evolución de pacientes en la unidad de cuidados coronarios ⁽¹⁷⁾. También se obtuvo una ley exponencial de la dinámica cardíaca caótica, mediante la cual se calculan todos los posibles atractores cardíacos posibles del universo ⁽¹⁸⁾, y una generalización de todas las arterias fractales en el proceso de estenosis y reestenosis ⁽¹⁹⁾.

En salud pública, se desarrolló una predicción de brotes de malaria en 820 municipios de Colombia a partir de datos de tres semanas epidemiológicas, con un porcentaje de exactitud del 99,86 % ⁽²⁰⁾. En la tamización del cáncer de cuello uterino, Rodríguez, *et al.*, aportaron una nueva metodología, mediante el cálculo de la dimensión fractal y la aplicación de los conceptos de variabilidad y armonía matemática intrínseca,

con la cual se logra diagnosticar objetivamente células preneoplásicas del epitelio cervicouterino, entre ellas las células ASCUS, conocidas por presentar anormalidades histológicamente no concluyentes ⁽²¹⁾. Esta metodología se generalizó a células normales, preneoplásicas y cancerígenas en un estudio posterior, obteniéndose, mediante permutaciones estructurales fractales, los patrones geométricos que representan a todas las posibles células que se pueden encontrar en una citología ⁽²²⁾; estos avances son de aplicación diagnóstica en la clínica. Estos trabajos evidencian que la comprensión acausal de fenómenos de la medicina mediante la utilización de teorías físicas y matemáticas, revela órdenes subyacentes de aplicación práctica.

En este caso, haciendo uso únicamente de la probabilidad evaluada en rangos, se obtiene una simplificación que obvia las consideraciones multicausales, y permite abstraer datos y obtener una predicción directa.

Agradecimientos

A la Universidad Militar Nueva Granada, especialmente a la Vicerrectora Académica, Martha Bahamón; a Esperanza Fajardo, directora de Investigaciones de la Facultad de Medicina; a Juan Miguel Estrada, decano de la Facultad de Medicina, y a la Vicerrectoría de Investigaciones, en especial, a Ricardo Cure Hakim, vicerrector, y a Henry Acuña, jefe de la División de Investigación Científica, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Este trabajo es resultado del proyecto de Investigación MED-841, financiado por el Fondo de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada, por lo cual agradecemos su apoyo a nuestras investigaciones.

Al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a todas las personas que trabajan en el mismo, por su apoyo efectivo. A Andrés Rodríguez, director del Centro de Investigaciones de la Clínica del Country; a Adriana

Lizbeth Ortiz y a Natalia Malaver, por el apoyo a nuestro trabajo.

Dedicamos este trabajo a nuestros hijos.

Referencias

1. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Inmunología celular y molecular*. 4ª edición. Madrid: McGraw Hill; 2002. p. 478
2. Zijenah L, Kadzirange G, Madzime S, Borok M, Mudiwa Ch, Tobaiwa O, *et al*. Affordable flow cytometry for enumeration of absolute CD4+ T-lymphocytes to identify subtype C VIH-1 infected adults requiring antiretroviral therapy (ART) and monitoring response to ART in a resource-limited setting. *J Transl Med*. 2006;4:33. Fecha de consulta: 21/09/2011. Disponible en: <http://www.translational-medicine.com/content/4/1/33>.
3. WHO, UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: *Report on the Global AIDS epidemic 2010*. p.18. Fecha de consulta: 28/04/2012. Disponible en: <http://www.UNAIDS.org>
4. Singh Y, Mars M. Support vector machines to forecast changes in CD4 count of VIH-1 positive patients. *Scientific Research and Essays*. 2010;5:2384-90.
5. Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Schmid GP, Auvert B, Dye C. VIH infection, antiretroviral therapy, and CD4+ Cell count distributions in African populations. *Journal of Infectious Diseases*. 2006;194:1450-8.
6. Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Dye C. The rate of decline of CD4 T-cells in people infected with VIH. Cornell University Library, 2009; arcVIHe in arXiv:0908.1556v1.
7. Wang D, DeGruttola V, Hammer S, Harrigan R, Larder B, Wegner S, *et al*. A collaborative VIH resistance response database initiative: Predicting virological response using neural network models. Poster presentation, XI International VIH Drug Resistance Workshop, Seville, Spain, 2002
8. Larder B, Wang D, Revell A, Montaner J, Harrigan R, De Wolf F, *et al*. The development of artificial neural networks to predict virological response to combination VIH therapy. *Antivir Ther*. 2007;12:15-24.
9. Altmann A, Rosen-Zvi M, Prosperi M, Aharoni E, Neuvirth N, Schülter E, *et al*. Comparison of classifier fusion methods for predicting response to anti VIH-1 therapy. *PLoS ONE*. 2008;3:e3470.
10. Altman A, Däumer M, Beerenwinkel N, Peres Y, Schülter E, Büch J, *et al*. Predicting the response to combination antiretroviral therapy: Retrospective validation of geno2pheno-THEO on a large clinical database. *J Infect Dis*. 2009;199:999-1006.
11. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Probabilidad*. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. *Física*. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A. 1964; p. 6-1 - 6-16.
12. Laplace P. *Ensayo filosófico sobre las probabilidades*. Barcelona: Altaya 1995.
13. Obregón I. La magia y belleza de las probabilidades. En I. Obregón. *Magia y belleza de las matemáticas y algo de su historia*. Bogotá, 2007: Intermedio Editores. p. 113-128.
14. 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.
15. Rodríguez J, Bernal P, Correa C, Prieto S, Benítez L, Vitery S, *et al*. Predicción de unión de péptidos de MSA-2 y AMA-1 de Plasmodium Falciparum al HLA clase II. *Inmunología* 2009; 28(3): 115-124.
16. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010; 17(3):115-129.
17. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, *et al*. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca. Predicciones de aplicación clínica. *Comunidad de Pensamiento Complejo (CPC)*, editor. Argentina: La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina: desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XX; En Prensa.
18. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci*. 2011; 2(8): 1050-1059.
19. 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;10:1-6. <http://www.biomedcentral.com/1756-6649/10/1>
20. 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):211-218
21. Rodríguez J. Nuevo método fractal de ayuda diagnóstica para células preneoplásicas del epitelio escamoso cervical. *Rev UDCA Act & Div Cient*. 2011; 14(1):15-22
22. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, Vitery S, Rojas I. Generalización Fractal de Células Preneoplásicas y Cancerígenas del Epitelio Escamoso Cervical. Una Nueva Metodología de Aplicación Clínica. *Rev Fac Med*. 2010; 18(2):173-181.