



## Original

# Teoría de conjuntos aplicada al recuento de linfocitos y leucocitos: predicción de linfocitos T CD4 de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Javier Rodríguez<sup>a,\*</sup>, Signed Prieto<sup>b</sup>, Catalina Correa<sup>a</sup>, María Fernanda Forero<sup>b</sup>, Carlos Pérez<sup>c</sup>, Yolanda Soraciya<sup>b</sup>, Jessica Mora<sup>a</sup>, Nichole Rojas<sup>a</sup>, Diana Pineda<sup>a</sup> y Fredy López<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Grupo Insight, Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC, Colombia

<sup>b</sup> Grupo Insight, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC, Colombia

<sup>c</sup> Servicio de Infectología, Hospital Militar Central, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 21 de octubre de 2012

Aceptado el 3 de enero de 2013

On-line el 11 de marzo de 2013

### Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Leucocitos

Linfocitos T CD4

Hemograma

Citometría de flujo

Predicción

## R E S U M E N

Basados en la teoría de conjuntos se desarrolló una metodología de predicción del recuento de linfocitos T CD4 (LT-CD4) a partir del número de leucocitos y linfocitos totales. Se aplicó esta metodología a 500 muestras provenientes de pacientes con VIH con el fin de confirmar la capacidad predictiva de la metodología. Las triplas de datos de leucocitos/ml<sup>3</sup>, linfocitos/ml<sup>3</sup> y CD4/μl de cada paciente fueron organizadas de mayor a menor según el número de leucocitos, y separados en rangos de 1.000 leucocitos. Las triplas se organizaron en los conjuntos A, B, C y D y se estableció AUC, BUD y la intersección entre ambas uniones. Posteriormente se cuantificaron los elementos de cada conjunto, y se determinó su porcentaje de pertenencia para cada rango de leucocitos.

De los 9 rangos de leucocitos medidos, 5 presentaron un porcentaje de acierto igual o superior al 80,39%, obteniendo porcentajes de 92,54 y 100% para los rangos inferiores a 4.000/ml<sup>3</sup> y 3.000/ml<sup>3</sup>, respectivamente. Los resultados confirman que la metodología es efectiva para ser aplicada a la clínica, independientemente de medidas estadísticas, disminuyendo recursos y costes.

© 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Set theory applied to white cell and lymphocyte counts: prediction of CD4 T lymphocytes in patients with human immunodeficiency virus/aids

### A B S T R A C T

Based on set theory a predictive method of LT-CD4 count was developed based on the number of white blood cells and total lymphocytes. The method was applied to 500 samples, in order to confirm the method's predictive capacity. The data triplets of WBC/ml<sup>3</sup>, lymphocytes/ml<sup>3</sup> and CD4/μl for each patient were organized in descending order according to the number

### Keywords:

Human immunodeficiency

virus/aids

White cells

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [grupoinsight2025@yahoo.es](mailto:grupoinsight2025@yahoo.es) (J. Rodríguez).

0213-9626/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2013.01.003>

CD4 T lymphocytes  
Full blood count  
Flow cytometry  
Prediction

of white blood cells and separated in groups of 1.000. Triplets were organized in sets A, B, C and D, and then AUC, BUD, and their intersections were established. Finally, the elements of each group were calculated and their corresponding percentage for each group of WBC was determined.

As a result it was found that five of the nine groups of WBC showed an assertive percentage of 80.39% or above, and percentages of 92.54% and 100% were obtained for groups of values below 4.000/ml<sup>3</sup> and 3.000/ml<sup>3</sup>, respectively. Results confirm that the method can be effectively applied in a clinical setting regardless of statistical measurements, and will reduce human and economic resources.

© 2012 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Para el año 2.009 según reportes de la OMS había en el mundo aproximadamente 33 millones de infectados por VIH, de los cuales aproximadamente 1,4 millones se encuentran en América Latina, en donde la prevalencia es del 0,5%<sup>1</sup>. En Colombia se ha calculado una prevalencia de 0,7%, con un total de 71.653 casos reportados para el periodo comprendido entre 1983 y 2009<sup>2</sup>, y un total de muertes por sida de 14.000 reportadas para el año 2009<sup>1</sup>. De acuerdo con los criterios de clasificación en el mundo, la situación de la epidemia en Colombia es concentrada, su tendencia es creciente y la población de mayor afectación por edad está entre el grupo de 25 a 35 años<sup>3</sup>. Bogotá es el lugar de procedencia con mayor número de casos reportados, con un total de 718 para el primer semestre de 2011<sup>4</sup>.

La entrada del VIH-1 a las células se inicia por la interacción entre las proteínas de envoltura en la superficie del virus, principalmente la glucoproteína 120, con 2 componentes de superficie de las células diana, a saber, CD4 y un correceptor de quimiocina: CXCR4 para virus con tropismo por células T o CCR5 para cepas con tropismo por macrófagos<sup>5-7</sup>. El tiempo óptimo para iniciar el tratamiento con antirretrovirales aún se encuentra en debate, pero aunque las guías para el tratamiento de pacientes con VIH varíen en todo el mundo, todas se apoyan en el recuento total de LT-CD4. A la fecha, la citometría de flujo se considera la tecnología más aceptada para la determinación del porcentaje y el recuento total de LT-CD4 por su exactitud, precisión y reproducibilidad, sin embargo es un método costoso, complejo y técnicamente exigente<sup>8,9</sup>.

El hemograma, un estudio de bajo coste disponible en países en vía de desarrollo y accesible a poblaciones de bajos recursos, permite cuantificar los valores de las poblaciones y subpoblaciones leucocitarias basándose en su concentración, pero no determina el recuento de LT-CD4. Debido a que los costes de los antirretrovirales han disminuido significativamente, pero no ha ocurrido lo mismo con los métodos de monitorización de pacientes con sida<sup>10</sup>, diferentes grupos de investigación han planteado metodologías predictivas asociadas al recuento de LT-CD4 basándose en diversos parámetros<sup>11-15</sup>. Se ha documentado que pacientes con recuentos de linfocitos inferiores a 1.500 suelen tener un recuento de CD4 inferior a 500/μl dado que existen relaciones entre los valores de linfocitos totales por milímetro cúbico y el valor obtenido de CD4<sup>16</sup>. Sin embargo, dada la complejidad de este proceso, no ha sido posible predecir valores precisos

de LT-CD4<sup>12-14</sup>, y es necesario mejorar los valores de sensibilidad y especificidad<sup>14,15,11,17</sup>.

Afortunadamente, la aplicación de teorías matemáticas y físicas al campo de la inmunología brindan un panorama esperanzador al proporcionar herramientas diagnósticas objetivas y reproducibles. Es así como, por ejemplo, a través de la aplicación de la ley de Zipf-Mandelbrot, se ha logrado caracterizar el sistema inmunitario, estableciendo el comportamiento matemático del patrón Th2 y sus respectivas diferencias en las dimensiones fractales en presencia y ausencia de Interferón α, al igual que el comportamiento del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9<sup>18</sup>. Se ha logrado también desarrollar una teoría predictiva del fenómeno de unión de péptidos al HLA clase II aplicando la probabilidad, combinatoria y entropía, mediante la cual fue posible predecir los estados de unión o no unión de la totalidad de péptidos estudiados, incluyendo péptidos teóricos, naturales y sintéticos<sup>19</sup>.

La teoría de conjuntos permite distinguir elementos particulares partiendo de conjuntos generales basándose en nociones como la de pertenencia. Es así como define relaciones matemáticas entre elementos por medio de la realización de operaciones como la unión o la intersección<sup>20</sup>. Esta teoría fue utilizada recientemente para el desarrollo de una metodología predictiva del recuento de CD4/μl, según el recuento de leucocitos y linfocitos. Dicha teoría fue aplicada a 103 muestras de pacientes con VIH, encontrando porcentajes de acierto superiores al 80% para 5 de los 8 rangos medidos y de 90 y 100% para los valores inferiores a 5.000 y 4.000 leucocitos/ml<sup>3</sup>, respectivamente<sup>21</sup>. Estos valores, al ser independientes de la carga viral, hemoglobina, edad, sexo o medicamentos, permiten una abstracción general de fácil aplicación en la práctica clínica que puede reducir costes en el seguimiento de pacientes con VIH/sida.

El propósito de este trabajo es aplicar la metodología desarrollada previamente por Rodríguez et al. basada en la teoría de conjuntos<sup>21</sup> a un mayor número de muestras, para confirmar su aplicabilidad clínica.

## Material y método

### Definiciones

Conjuntos definidos para la evaluación de las poblaciones de leucocitos/ml<sup>3</sup>, linfocitos/ml<sup>3</sup> y CD4/μl:

A : {(x,y,z)/x ≥ 6.800 y ≥ 1.800}

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

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

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

Donde  $(x, y, z)$  se define como una tripla de valores en donde  $x$  representa el número de leucocitos, y el número de linfocitos y  $z$  el recuento de LT-CD4.

### Procedimiento

Partiendo de registros de 500 pacientes con VIH procedentes de una base de datos de un infectólogo experto en el tema, se recopilamos los recuentos de leucocitos/ml<sup>3</sup> y linfocitos/ml<sup>3</sup> del cuadro hemático, así como el valor de la subpoblación de CD4/ $\mu$ l de la citometría de flujo (tabla 1), obteniendo una tripla de valores por paciente. Los datos de la carga viral, hemoglobina, edad, sexo o medicamentos utilizados por los pacientes no fueron tenidos en cuenta, dado el carácter simplificador de la metodología.

Con el fin de aplicar el método predictivo desarrollado previamente<sup>21</sup> se establecieron rangos de a 1.000 de acuerdo con el número de leucocitos/ml<sup>3</sup>; los valores mayores a 10.000/ml<sup>3</sup> constituyeron un solo rango y valores menores a 3.000/ml<sup>3</sup> constituyeron otro, con lo cual se obtuvieron en total 9 rangos. Las triplas fueron organizadas de acuerdo con estos rangos, estableciendo el número de triplas obtenidas para cada rango.

Partiendo de los conjuntos A, B, C y D establecidos previamente (véanse definiciones), se evaluó la pertenencia o no pertenencia a estos conjuntos de las triplas evaluadas. A continuación se estableció la unión entre los conjuntos A y C, y entre los conjuntos B y D, en función de las cuales se determinó la pertenencia de cada tripla a la intersección entre AUC y BUD. La pertenencia a la intersección entre AUC y BUD establece que el número de linfocitos T CD4 es superior a 300 en el caso de que el número de linfocitos sea mayor o igual a 1.800 y el número de leucocitos sea mayor o igual a 6.800, o bien que el número de CD4 es inferior a 570 cuando el número de linfocitos es inferior a 2.600 y el número de leucocitos es menor a 6.800. Para esto se utilizó un *software* previamente desarrollado en lenguaje C++ basado en el álgebra de conjuntos, que permite la aplicación de la metodología predictiva, permitiendo predecir el rango de CD4 a partir del número de leucocitos y de linfocitos del cuadro hemático para cada caso particular, de acuerdo con los conjuntos establecidos.

Finalmente se estableció el número de elementos que pertenecen a cada conjunto los 9 rangos estudiados, y el porcentaje al que corresponden con respecto al total de elementos de cada rango.

Este trabajo cumple con las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud, estipuladas en la resolución n.º 008430 de 1993, y específicamente en el título 11 referente a la investigación en seres humanos. Pertenecen a la categoría de investigación sin riesgo dado que se realizan cálculos matemáticos sobre resultados de exámenes paraclínicos que han sido prescritos médicamente, sin afectar al diagnóstico o tratamiento de los pacientes y respetando la integridad y anonimato de los mismos.

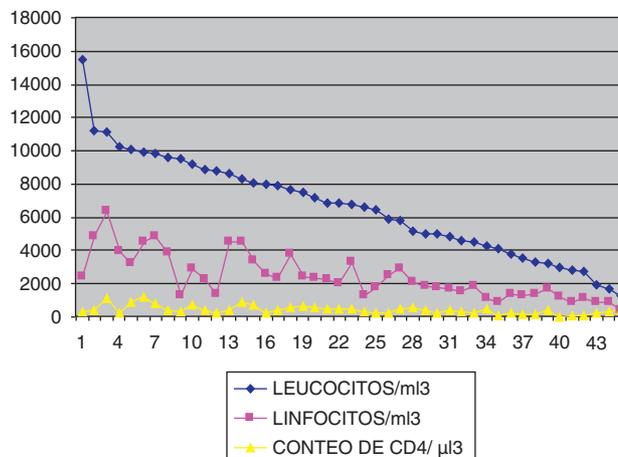


Figura 1 – Valores de triplas de leucocitos/ml<sup>3</sup>, linfocitos/ml<sup>3</sup> y CD4/ $\mu$ l de los pacientes de la tabla 1.

### Resultados

Se encontraron valores de leucocitos/ml<sup>3</sup> entre 15.530 y 1.320, los valores de linfocitos/ml<sup>3</sup> se encontraron entre 6.410 y 372, mientras que los de CD4/ $\mu$ l entre 1.173 y 35 (tabla 1 y fig. 1).

El porcentaje de pertenencia al conjunto AUC presentó valores entre 71,79 y 100% para el total de rangos evaluados, en tanto que para el conjunto BUD presentó valores entre 62,96 y 100%, y para la intersección  $(AUC) \cap (BUD)$  entre 58,97 y 100% (tabla 2), de los cuales 5 de los 9 rangos evaluados presentaron valores iguales o mayores a 80,39%. Los porcentajes de los rangos entre 3.999 y 3.000, e inferiores a 3.000 se encontraron entre 92,54 y 100%, respectivamente, valores que confirman la capacidad predictiva de la metodología en estos rangos.

### Discusión

Este es el primer trabajo en el que se confirma la aplicabilidad de la metodología desarrollada basándose en la teoría de conjuntos para la predicción de LT-CD4 a partir del recuento de leucocitos y linfocitos, aplicándola a una muestra de 500 pacientes. Los porcentajes de predicción obtenidos fueron iguales o superiores al 80,39% para 5 de los 9 rangos medidos. Adicionalmente, con el fin de precisar las predicciones en los rangos clínicamente más importantes, se dividió el rango de leucocitos inferior a 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> en 2: uno con valores entre 3.999 y 3.000 y otro con valores inferiores a 3.000. Los porcentajes de predicción obtenidos fueron de 92,54 y 100%, respectivamente, confirmando la capacidad predictiva de la metodología en estos rangos, independientemente de los valores de la carga viral, hemoglobina, edad, sexo o medicamentos, demostrando que existe un orden subyacente a la distribución de las poblaciones celulares de los glóbulos blancos.

Los valores límite de cada uno de los conjuntos establecidos se definió en función de una inducción, realizada a partir de 7 muestras, que fueron escogidas basándose en la observación de las distribuciones clínicas de leucocitos/ml<sup>3</sup>, linfocitos/ml<sup>3</sup> y CD4/ $\mu$ l de 110 casos, y que presentaban características

**Tabla 1 – Valores de triplas de leucocitos/ml<sup>3</sup>, linfocitos/ml<sup>3</sup> y CD4/ $\mu$ l de 45 de los pacientes estudiados, junto con su pertenencia a cada uno de los conjuntos evaluados señalada con X**

Número	Leucocitos/ml <sup>3</sup>	Linfocitos/ml <sup>3</sup>	Recuento de CD4/ $\mu$ l <sup>3</sup>	AUC	BUD	(AUC) $\cap$ (BUD)
1	15.530	2.400	313	X	X	X
2	11.200	4.860	430	X	X	X
3	11.140	6.410	1.150	X	X	X
4	10.270	3.940	241	X		
5	10.060	3.230	861	X	X	X
6	9.900	4.534	1.173	X	X	X
7	9.870	4.830	811	X	X	X
8	9.600	3.850	407	X	X	X
9	9.540	1.260	296			
10	9.220	2.880	765	X	X	X
11	8.880	2.290	386	X	X	X
12	8.760	1.400	257			
13	8.610	4.480	403	X	X	X
14	8.300	4.480	928	X	X	X
15	8.080	3.390	689	X	X	X
16	7.990	2.610	270	X		
17	7.870	2.330	417	X	X	X
18	7.670	3.810	554	X	X	X
19	7.480	2.430	643	X	X	X
20	7.210	2.330	575	X	X	X
21	6.900	2.300	458	X	X	X
22	6.880	1.992	465	X	X	X
23	6.760	3.320	455		X	
24	6.600	1.260	333	X	X	X
25	6.450	1.750	234	X	X	X
26	5.920	2.500	218	X	X	X
27	5.850	2.922	519		X	
28	5.200	2.100	546	X	X	X
29	5.020	1.820	368	X	X	X
30	5.000	1.780	213			
31	4.840	1.660	442	X	X	X
32	4.610	1.540	308	X	X	X
33	4.490	1.860	244	X	X	X
34	4.280	1.110	448	X	X	X
35	4.080	910	55	X	X	X
36	3.770	1.370	223	X	X	X
37	3.563	1.310	162	X	X	X
38	3.300	1.350	147	X	X	X
39	3.220	1.660	375	X	X	X
40	3.000	1.200	35	X	X	X
41	2.800	870	64	X	X	X
42	2.780	1.100	74	X	X	X
43	1.900	850	212	X	X	X
44	1.700	900	296	X	X	X
45	1.320	372	397	X	X	X

Por ejemplo, la muestra 1 presenta un valor de 15.530 leucocitos y 2.400 linfocitos, con lo cual pertenece al conjunto A, cuya pertenencia se define por un valor mayor a 6.800 leucocitos y 1.800 linfocitos. Al pertenecer al conjunto A, simultáneamente pertenecerá al conjunto AUC. Por otro lado, el valor de CD4 es de 313, siendo mayor a 300, que es una condición que define la pertenencia al conjunto B, junto con un valor mayor a 6.800 leucocitos que, como ya se había observado, también se cumple. De este modo queda establecida la pertenencia al conjunto B, y en consecuencia al conjunto BUD. La pertenencia simultánea a los conjuntos AUC y BUD significa que pertenece al conjunto (AUC) $\cap$ (BUD), lo que significa que en este caso se predice correctamente un valor mayor a 300 TCD4 basándose en los valores de leucocitos y linfocitos observados en el cuadro hemático.

representativas de las diferentes distribuciones observadas, de tal modo que sus características matemáticas permitieron el establecimiento del orden matemático de la totalidad del fenómeno observado, o sea, de todos los casos clínicos medidos<sup>21</sup>. La predicción es posible en el contexto de la teoría de conjuntos, pues al tener los diferentes conjuntos definidos, lo que se logra con la intersección es tener los casos que cumplen simultáneamente con características numéricas de

linfocitos, leucocitos y linfocitos CD4, y de esta manera, desde las características comunes de leucocitos y linfocitos, se llega a la predicción de un conjunto de posibles valores de linfocitos CD4 que pueden presentar dichos casos. Al comparar los resultados respecto al trabajo anterior, se observa que los porcentajes de predicción mejoraron entre 11,73 y el 24,38% para 2 de los 7 rangos que se evaluaron en común, mientras que disminuyeron entre 2,14 y 15,54% en los 3 restantes. Tanto en

**Tabla 2 – Número de triplas pertenecientes a cada uno de los conjuntos establecidos, evaluadas de acuerdo a cada rango, junto con el porcentaje de efectividad de la predicción obtenida**

Rangos de leucocitos	Número de casos por rango	AUC		BUD		(AUC)∩(BUD)	
		Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
10.000 o más	20	19	95,00	17	85,00	15	75,00
9.999 a 9.000	32	28	87,50	27	84,38	27	84,38
8.999 a 8.000	51	48	94,12	42	82,35	41	80,39
7.999 a 7.000	81	75	92,59	51	62,96	50	61,73
6.999 a 6.000	78	56	71,79	55	70,51	46	58,97
5.999 a 5.000	82	70	85,37	68	82,93	55	67,07
4.999 a 4.000	73	72	98,63	64	87,67	59	80,82
3.999 a 3.000	67	65	97,01	61	91,04	62	92,54
2.999 o menos	16	16	100,00	16	100,00	16	100,00
Total	500	449	89,80	401	80,20	371	74,20

el trabajo inicial como en este, el porcentaje de pertenencia al conjunto AUC fue superior al porcentaje de pertenencia al conjunto BUD para todos los rangos. Estos resultados evidencian la capacidad de la forma de razonamiento inductivo de la física y la matemática para la obtención de resultados prácticos en la medicina. Mediante nuevos estudios se están mejorando las predicciones ajustando los límites propuestos inicialmente para los conjuntos en los rangos de 8.000 a 5.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, donde los porcentajes correspondientes fueron inferiores, con el fin de lograr predicciones aplicables clínicamente en todos los rangos.

Teniendo en cuenta el gran impacto para la salud pública que representa la infección por VIH/sida en todo el mundo, la OMS ha aumentado en los últimos años el acceso a medicamentos antirretrovirales en zonas donde el alto coste de los mismos había limitado su uso<sup>1,22</sup>. Sin embargo, para la adecuada implementación de los mismos y la toma asertiva de decisiones terapéuticas se requiere un diagnóstico certero de la respuesta inmunológica del paciente. La citometría de flujo ha sido hasta el momento la opción más efectiva para el recuento de LT-CD4<sup>23</sup>, por encima de otros factores como la hemoglobina, el índice de masa corporal e incluso la carga viral<sup>24</sup>.

Desafortunadamente, el alto coste de la máquina y los reactivos necesarios para su uso hacen que esta herramienta diagnóstica sea inaccesible a muchos países en vía de desarrollo<sup>17</sup>; por tal razón se ha buscado la posibilidad de disminuir el coste empleando un citómetro de flujo simplificado cargable por batería o paneles solares<sup>8</sup>.

Con el objetivo de predecir el comportamiento de LT-CD4, se han desarrollado metodologías en diferentes campos. Un estudio epidemiológico demostró predicciones superiores al 75% de exactitud con respecto al valor real de la variabilidad de LT-CD4 al ser aplicado a diferentes poblaciones<sup>12,13</sup>. Dicho estudio buscaba predecir la variabilidad de la disminución de LT-CD4 mediante la determinación de la distribución de los recuentos CD4 en pacientes seronegativos y las tasas de supervivencia después de adquirir la infección por VIH. Un estudio de corte transversal usó los valores combinados de LT totales y hemoglobina para predecir recuentos de LT-CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, y al comparar los resultados con los obtenidos por la deducción basada solo en linfocitos totales, encontraron aumento de la sensibilidad en pacientes masculinos y disminución de la especificidad en pacientes femeninos<sup>15</sup>.

Existen modelos basados en aprendizaje de máquinas, como el propuesto por Singh y Mars para la determinación dinámica de algoritmos. Este modelo calcula a partir de los valores de carga viral y el número de semanas tras el primer recuento, el recuento de LT-CD4 con una exactitud del 83% con respecto al valor real<sup>14</sup>. En el contexto de los sistemas dinámicos se desarrolló un modelo exclusivamente descriptivo de la dinámica de la respuesta inmunitaria ante el VIH, representando gráficamente cómo actúan los LT-CD4 y CD8, linfocitos B y anticuerpos, y el progreso de la carga viral<sup>25</sup>. Otras metodologías implementan algoritmos en el área de redes neurales y aprendizaje de máquinas para predecir la respuesta viral a los medicamentos. Unos lo han hecho determinando la carga viral basados en el genotipo e información clínica<sup>26</sup> y otros determinando el grado de resistencia del virus de acuerdo a cambios en su secuencia viral<sup>27-29</sup>. Sin embargo, todos estos estudios se basan en metodologías experimentales que no permiten realizar abstracciones ni generalizaciones de sus resultados.

La metodología desarrollada para el presente trabajo se basa en valores individuales de pacientes particulares, sin embargo es aplicable de manera universal, lo que hace posible descartar limitaciones dadas por variables epidemiológicas o cambios en el genotipo viral. Por otro lado, al utilizar resultados del cuadro hemático para su desarrollo, garantiza tener un amplio cubrimiento alrededor del mundo, al ser este un examen paraclínico de bajo coste. Además, permite valorar el estado inmunológico del paciente en cualquier momento de su evolución, incluso cuando presenta infecciones oportunistas.

Al confirmar la capacidad predictiva del trabajo previo<sup>21</sup>, este trabajo evidencia que para concretar soluciones de aplicación clínica es apropiada la estructura de pensamiento físico-matemática. Recientemente se desarrolló un trabajo en el que aplicando la teoría de la probabilidad se evaluaron los conjuntos establecidos en el trabajo previo, generando una predicción análoga que confirma la capacidad de la aproximación matemática para obtener predicciones efectivas a nivel clínico, especialmente en los rangos más bajos, dado que los valores predictivos obtenidos fueron similares a las predicciones previas. El uso de las probabilidades evidencia el cargamiento de las probabilidades con base en el estudio de la desviación media cuadrática, al permitir la evaluación del orden de magnitud del comportamiento no equiprobable del fenómeno<sup>30</sup>.

Múltiples estudios han encontrado un orden acausal para diversos fenómenos médicos. Se ha determinado la unión de péptidos de proteínas de membrana del merozoíto de malaria al glóbulo rojo<sup>31-34</sup>, y también se desarrolló una teoría de predicción de unión con una sensibilidad y especificidad superior al 90% para los péptidos evaluados<sup>35</sup>. También se desarrolló una teoría predictiva de péptidos de unión al HLA clase II<sup>19</sup> y un método diagnóstico de células preneoplásicas y neoplásicas de cérvix, que aclara el diagnóstico de las células escamosas atípicas de significado no determinado (ASCUS)<sup>36</sup>. En cardiología se desarrolló una metodología diagnóstica que permite diferenciar estados de normalidad, enfermedad crónica, enfermedad aguda y evolución entre los mismos a partir del Holter<sup>37</sup> que fue aplicada posteriormente para la evaluación de pacientes en UCC, confirmando no solo su capacidad para evaluar el estado y la evolución de la dinámica cardíaca, sino su posibilidad de predecir qué dinámicas tienden a estados más agudos, antes de que sean evidentes por medio de los síntomas y signos clínicos evaluados convencionalmente<sup>38,39</sup>. También se creó una ley para los sistemas dinámicos cardíacos que permite determinar la totalidad de dinámicas posibles, diferenciando normalidad, enfermedad aguda y evolución entre ambas<sup>40</sup>. Del mismo modo se desarrolló una generalización teórica del proceso de reestenosis en arterias coronarias<sup>41</sup> y una metodología diagnóstica del ventriculograma izquierdo basada en geometría fractal<sup>42</sup>. En un estudio de epidemias se estableció una predicción semanal de brotes de malaria con 99,86% de efectividad, en 820 municipios de Colombia<sup>43</sup>. Tal como el presente trabajo, estas investigaciones proporcionan diagnósticos y predicciones de fácil aplicación clínica, útiles para la toma de decisiones experimental, clínica y en salud pública, dado que revelan la existencia de órdenes físico-matemáticos subyacentes a los procesos fisiológicos y biológicos.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Universidad Militar Nueva Granada, especialmente a Vicerrectoría de Investigaciones, al Fondo de Investigaciones y a la Facultad de Medicina por apoyar nuestros trabajos.

Este trabajo hace parte de los resultados del proyecto MED-923 financiado por el Fondo de Investigaciones Universidad Militar Nueva Granada. Agradecemos especialmente a las doctoras Jacqueline Blanco, vicerrectora de investigaciones; Martha Bahamón, vicerrectora académica; Esperanza Fajardo, directora de investigaciones de la Facultad de Medicina; y a los doctores Juan Miguel Estrada, decano de la Facultad de Medicina; Alejandro Castro, jefe de la División de Investigación Científica, y a Henry Acuña, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Al Hospital Militar Central, en especial a los profesionales y directivos del servicio de Infectología, por su apoyo.

A nuestros hijos.

## BIBLIOGRAFÍA

- UNAIDS. Epidemic Update En: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. P. 18. [consultado 5 Oct 2012]. Disponible en: [www.UNAIDS.org](http://www.UNAIDS.org)
- Sabogal A, Grupo ITS, Subdirección de vigilancia y control en salud pública. Informe de VIH-SIDA Colombia periodo XIII año 2009. Subdirección de vigilancia y control en salud pública. Instituto Nacional de Salud, Colombia. Hepatitis B. Boletín epidemiológico semanal, semana epidemiológica número 49 de 2010 (5 al 11 de diciembre de 2010), p. 15.
- Ministerio de la Protección Social. Informe UNGASS-2010. Seguimiento de la Declaración de compromiso sobre el VIH/sida. Informe Nacional. República de Colombia. 2012. [consultado 28 Sep 2012]. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce\\_CO\\_Narrative\\_Report\[1\].pdf](http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2012countries/ce_CO_Narrative_Report[1].pdf)
- González M. Situación de la epidemia por VIH en el Distrito Capital. II Semestre de 2011. Alcaldía Mayor de Bogotá: Secretaría Distrital de Salud. Dirección de Salud Pública; 2011.
- Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. 2.ª ed. Madrid: McGraw Hill; 1995.
- Choi WT, An J. Biology and clinical relevance of chemokines and chemokine receptors CXCR4 and CCR5 in human diseases. *Exp Biol Med.* 2011;236:637-47.
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1998;339:33-9.
- 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 HIV-1 infected adults requiring antiretroviral therapy (ART) and monitoring response to ART in a resource-limited setting. *J Transl Med.* 2006;4:33.
- Pattanapanyasat K. Immune status monitoring of HIV/AIDS patients in resource-limited settings: a review with an emphasis on CD4+ T-lymphocyte determination. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:11-25.
- Vajpayee M, Mohan T. Current practices in laboratory monitoring of HIV infection. *Indian J Med Res.* 2011;134:801-22.
- Daka D, Loha E. Relationship between total lymphocyte count (TLC) and CD4 count among peoples living with HIV, Southern Ethiopia: a retrospective evaluation. *AIDS Res Ther.* 2008;5:26.
- Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Schmid GP, Auvert B, Dye C. HIV infection, antiretroviral therapy, and CD4+ cell count distributions in African populations. *J Infect Dis.* 2006;194:1450-8.
- Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Dye C. The rate of decline of CD4 T-cells in people infected with HIV. *Cornell*

- University Library 2009 archive in a rXiv:0908.1556v1. [consultado 10 Oct 2012]. Disponible en: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/0908/0908.1556.pdf>
14. Singh Y, Mars M. Support vector machines to forecast changes in CD4 count of HIV-1 positive patients. *Sci Res Essays*. 2010;5:2384-90.
  15. Budiono W. Total lymphocyte count and hemoglobin combined to predict CD4 lymphocyte counts of less than 200 cells/mm<sup>3</sup> in HIV/AIDS. *Acta Med Indones*. 2008;40:59-62.
  16. Pardo F. VIH y SIDA. Los virus del SIDA. [consultado 6 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/virus.htm>
  17. Gitura B, Joshi MD, Lule GN, Anzala O. Total lymphocyte count as a surrogate marker for CD4+ T cell count in initiating antiretroviral therapy at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2007;84:466-72.
  18. Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005;53:72-8.
  19. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*. 2008;27:151-66.
  20. Hrbacek K, Jech T. Introduction to set theory. 3.<sup>a</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 1999.
  21. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Vitery S. Teoría de conjuntos aplicada a poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. Predicción de linfocitos T CD4, de aplicación clínica. *Rev Fac Med*. 2011;19:148-56.
  22. WHO, UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Progress on global access to antiretroviral therapy: an update on 3 by 5". Geneva: WHO; 2005.
  23. Brown E, Otieno P, Mbori-Ngacha D, Farquhar C, Obimbo E, Nduati R, et al. Comparison of CD4 cell count, viral load, and other markers for the prediction of mortality among HIV-1-infected. *J Infect Dis*. 2009;199:1292-300.
  24. Chen RY, Westfall AO, Hardin JM, Miller-Hardwick C, Stringer JS, Raper JL, et al. Complete blood cell count as a surrogate CD4 cell marker for HIV monitoring in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:525-30.
  25. Vélez N, Torreáldea J. Modelado en dinámica de sistemas de la respuesta inmune ante la infección del VIH-1. *Ini Inv*. 2006; 1-9. [consultado 10 Aug 2010]. Disponible en: <http://revistaselectronicas.ujaen.es/index.php/ininv/article/view/240>
  26. 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 HIV therapy. *Antivir Ther*. 2007;12:15-24.
  27. 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.
  28. 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 HIV-1 therapy. *PLoS ONE*. 2008;3:e3470.
  29. Wang D, de Gruttola V, Hammer S, Harrigan R, Larder B, Wegner S, et al. A Collaborative HIV resistance response database initiative: predicting virological response using neural network models. En: XI International HIV Drug Resistance Workshop. 2002.
  30. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Álvarez L, et al. Predicción De Linfocitos T CD4 con base en la teoría de probabilidad. Aplicación clínica a poblaciones de leucocitos: linfocitos y CD4 de pacientes con VIH. *Infectio*. 2012;16:15-22.
  31. Rodríguez J. Diferenciación matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de conjuntos. *Inmunología*. 2008;27:63-8.
  32. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Correa C, Álvarez L, Soracipa Y, et al. Caracterización de péptidos de alta unión de la proteína AMA-1 mediante la probabilidad y la entropía. *Medicina*. 2011;33:101-9.
  33. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Puerta G, Vitery S, Bernal P, et al. Aplicación de la probabilidad y la entropía a la proteína EBA-140. Caracterización matemática de péptidos de alta unión. *Inmunología*. 2009;28:65-73.
  34. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Cardona D, Vitery S, Puerta G, et al. Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSA-2. Aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2009;33:549-57.
  35. 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;29:7-19.
  36. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, et al. Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical. Una nueva metodología de aplicación clínica. *Rev Fac Med*. 2010;18: 33-41.
  37. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2010;17:115-29.
  38. 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. En: La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina. Compilado por: Comunidad de Pensamiento Complejo (CPC). Argentina. 2011. En prensa.
  39. Rodríguez J. Proportional entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. En: 7 th International Meeting of Acute Cardiac Care. 2011.
  40. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: predictions for clinical application. *J Med Medical Sci*. 2011;2:1050-9.
  41. 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.
  42. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Álvarez L, Forero G, et al. Diagnóstico fractal del ventriculograma cardíaco izquierdo. Geometría fractal del ventriculograma durante la dinámica cardíaca. *Rev Colomb Cardiol*. 2012;19:18-24.
  43. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;27:211-8.