



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Original

Predicción del número de linfocitos T CD4 en sangre periférica a partir de teoría de conjuntos y probabilidad en pacientes con VIH/SIDA



Javier Rodríguez^{a,*}, Signed Prieto^a, Martha Melo^b, Darío Domínguez^b, Catalina Correa^a, Yolanda Soracipa^a, Marcela Mejía^c, Laura Valero^d y Alejandro Salamanca^d

^a Grupo Insight, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia

^b Grupo de Investigación FRACUMNG, Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas - Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^c Grupo TIGUM, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^d Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de mayo de 2014

Aceptado el 18 de julio de 2014

On-line el 8 de octubre de 2014

Palabras clave:

Probabilidad

VIH

SIDA

CD4

Cuadro hemático

Citometría de flujo

R E S U M E N

Previamente se desarrolló un refinamiento de una metodología basada en la teoría de conjuntos y la probabilidad, con el fin de mejorar la capacidad predictiva de linfocitos T CD4 (LT-CD4) para pacientes con VIH/SIDA a partir del número de leucocitos y linfocitos totales. En este trabajo se confirmó en 150 muestras la aplicabilidad clínica del método de predicción refinado. Se tomaron los datos de leucocitos/mm³, linfocitos/mm³ y CD4/mm³ de cada paciente, denominados triplas, y se organizaron de mayor a menor según el número de leucocitos, para evaluarlos en rangos de 1.000 leucocitos. Se estableció la pertenencia de las triplas a los conjuntos AUC, BUD y la intersección entre ambas uniones (AUB)∩(BUD), mediante la cual se establece una predicción del número de CD4 asociado a valores específicos de leucocitos y linfocitos. Se contabilizó el número de elementos pertenecientes a cada conjunto y se determinó su probabilidad de pertenencia para cada uno de los rangos evaluados.

De los 9 rangos de leucocitos medidos, 7 presentaron una probabilidad de acierto igual o superior a 0,76 obteniendo una probabilidad de uno en los rangos inferiores a 4.000/mm³ y 3.000/mm³ respectivamente. La capacidad de la metodología para determinar el valor de los LT-CD4 fue confirmada, logrando una capacidad predictiva superior a la de la metodología sin refinar. Las evidencias corroboran que la metodología aplicada es eficaz para poder ser empleada clínicamente, favoreciendo de esta manera la reducción de costos y recursos.

© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grupoinight2025@yahoo.es (J. Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2014.07.001>

0213-9626/© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prediction of the number of CD4 T lymphocytes in peripheral blood from sets and probability theories in patients with HIV/AIDS

A B S T R A C T

Keywords:
Probability
HIV
AIDS
CD4
CBC
Flow cytometry

Previously a refinement of a methodology was developed based on set theory and probability, with the aim of improving the predictive ability of CD4 T cells (LT-CD4) for HIV/AIDS from the total number of leukocytes and lymphocytes. In this work the clinical applicability of the method was shown by refining prediction in 150 samples. Taking data of leukocytes/mm³, lymphocytes/mm³, and LT-CD4 cells/mm³ of each patient, called triples, they were organized from highest to lowest based on the number of leukocytes, to evaluate ranges of 1,000 leukocytes. The membership of the triples to the set AUC, BUD was established, as well as the intersection between the two sets $(A \cup B) \cap (B \cup D)$, in which a prediction of the number of CD4 associated with specific values of leukocytes and lymphocytes is established. The number of elements belonging to each set was counted and the probability of belonging to each of the ranges tested was determined. A total of 7 out of the 9 ranges of leukocytes measured showed a probability of success equal to or greater than 0,76, achieving a probability of 1 in the ranks lower than 4.000/mm³ and 3.000/mm³, respectively. The ability of the methodology for determining the value of the LT-CD4 was demonstrated, achieving a higher predictive capacity than the unrefined methodology. The evidence shows that the applied methodology is effective for clinical use, thus leading to a reduction of costs and resources.

© 2014 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente, alrededor de 34 millones de personas en el mundo viven con el VIH/SIDA, según reportes recientes de ONUSIDA. A partir del año 2001 se han detectado disminuciones en la incidencia de esta enfermedad para las áreas del Caribe (42%) y África subsahariana (25%). Sin embargo, en otras áreas del mundo la incidencia desde el año 2000 ha venido en aumento, específicamente en la zona del este medio y norte de África, así como también en el oriente de Europa y Asia central. Por lo tanto, esta pandemia continúa siendo un motivo de preocupación para la comunidad sanitaria y científica a nivel mundial generando una necesidad de unificar esfuerzos para disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad por la misma, especialmente en la población infantil¹.

Las recomendaciones en la Organización Mundial de la Salud para dar inicio a la terapia antirretroviral están basadas en la medición absoluta del número de linfocitos T CD4 (LT-CD4). La citometría de flujo es el estándar de oro para medir de forma precisa esta subpoblación de linfocitos; sin embargo, la tecnología que se requiere para este examen no solo es costosa en cuanto a los requerimientos de equipos sino también porque se requiere de personal altamente cualificado. Como consecuencia, muchos países no pueden acceder a este tipo de tecnología por los altos costos².

Se han desarrollado varias estrategias para superar la dificultad del acceso limitado a la citometría de flujo en los países de escasos recursos. En estudios realizados en adultos, se ha buscado establecer correspondencias entre el número de linfocitos totales y el recuento de células CD4, logrando valores de sensibilidad y especificidad tan aceptables que podrían ser un sustituto del cálculo absoluto de LT-CD4³⁻⁵. Así mismo, estudios realizados en la población pediátrica recomiendan

el uso del recuento de linfocitos totales como sustituto para los cálculos de LT-CD4^{6,7}.

Otros autores se han enfocado en caracterizar la amplia variabilidad del recuento de células CD4 tanto en pacientes seropositivos como en personas seronegativas con el objetivo de desarrollar modelos predictivos de dicha variabilidad y su relación con la expectativa de vida en poblaciones de HIV positivos en Zambia y en Sudáfrica. Sin embargo, el objetivo de dicho estudio no fue establecer una predicción del valor de la subpoblación de células de CD4 sino predecir posibles efectos de tener uno u otro valor de los mismos en la población seropositiva⁸. En un estudio posterior, estos mismos autores desarrollaron un modelo para poder predecir el recuento de células CD4 a partir de la carga viral con un rendimiento del 87%⁹.

En otros estudios realizados por Rodríguez et al., se han desarrollado metodologías que permiten predecir el valor de las subpoblación de LT-CD4 a partir de la teoría de conjuntos¹⁰ y la teoría de la probabilidad¹¹, haciendo abstracción de diferentes variables estadísticas y epidemiológicas. En ambos estudios se parte de los valores de los leucocitos y linfocitos totales identificados a partir del cuadro hemático para poder establecer la predicción de la subpoblación celular CD4. Las predicciones se establecieron de acuerdo a rangos de valores de leucocitos, de tal manera que en el estudio que utiliza teoría de conjuntos se logró un porcentaje de la efectividad de la predicción entre el 90 y el 100% para los rangos de leucocitos inferiores a 5.000¹⁰. En el estudio que utiliza teoría de probabilidad se logra una predicción de LT-CD4 por debajo de 570 células/mm³ con un valor de leucocitos inferior a 4.000 con una probabilidad igual a uno¹¹. Los resultados logrados con la teoría de conjuntos fueron confirmados en aplicaciones posteriores de la metodología en poblaciones de 500¹² y 800¹³ pacientes, logrando niveles predictivos similares,

confirmando de este modo la aplicabilidad clínica de la metodología en pacientes con recuentos inferiores a 5.000 leucocitos.

Sin embargo, las predicciones en los rangos intermedios, es decir, entre 5.000 y 8.000 leucocitos, no eran lo suficientemente altas como para realizar aplicaciones clínicas en estos rangos, por lo cual recientemente se desarrolló una refinación de dicha metodología, mediante la cual se logró aumentar la capacidad predictiva en dichos rangos, logrando probabilidades de predicción superiores a 0,75 en 7 de los 9 rangos evaluados (resultados en evaluación para publicación).

La teoría de la probabilidad establece una medida matemática de la posibilidad de que un evento se presente en el futuro¹³. En un experimento que presenta varios eventos posibles, la frecuencia relativa de un evento particular se define como el número de veces que se presenta un evento particular dividido por el número de veces que se realizó el experimento. El conjunto de todos los posibles eventos evaluados con las probabilidades es denominado espacio de probabilidad. Al calcular la probabilidad los valores hallados se establecen dentro de un rango que va desde 0 hasta uno^{14,15}, indicando en el primer caso que un resultado particular no se presentará y el segundo caso que se presentará con seguridad total. Por ejemplo, una probabilidad de 0,5 se producirá aproximadamente en la mitad de los casos.

La teoría de la probabilidad ha sido utilizada en el área de la salud pública para la predicción de diferentes epidemias^{16,17} y en el área de la inmunología para la predicción de la unión de diferentes péptidos al HLA¹⁸. Del mismo modo se ha utilizado junto con teorías como los sistemas dinámicos y la entropía para establecer diagnósticos y predicciones de la dinámica cardíaca fetal¹⁹ y del adulto²⁰. El valor de LT-CD4, al no tener una asociación de carácter determinista con otros valores del cuadro hemático, pero sí presentar asociaciones que suelen presentarse, es susceptible de ser estudiado como un fenómeno probabilista, estableciendo predicciones con diferentes niveles de probabilidad de acierto.

El presente estudio tiene como propósito confirmar la capacidad predictiva a nivel clínico de la refinación desarrollada a la metodología predictiva de LT-CD4 con base en la teoría de conjuntos y la teoría de la probabilidad¹¹, mediante su aplicación a una muestra de 150 pacientes.

Definiciones

Triplas de valores

Distribución de valores representada por (x, y, z) donde x corresponde al número de leucocitos; y, el número de linfocitos, y z, el valor de LT-CD4 para un caso específico¹¹.

Probabilidad de un conjunto para un rango de leucocitos

Se define como la razón entre el número de triplas de valores perteneciente a un conjunto específico, para un rango determinado de leucocitos, respecto al total de triplas sometidas a estudio en ese rango, como se describe en la siguiente ecuación:

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

Probabilidad cargada

En un experimento con varios resultados posibles, una probabilidad cargada se define como una probabilidad más alta que otras, es decir, que representa un evento con mayor posibilidad de presentarse. Esta diferencia entre las probabilidades permite establecer predicciones de carácter probabilista.

Conjuntos

De acuerdo con la redefinición realizada por Rodríguez et al., para la refinación de las predicciones, los conjuntos fueron definidos así:

$$A: \{(x,y,z) | x \geq 6.800 \wedge y \geq 1500\}$$

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

$$C: \{(x,y,z) | x < 6.800 \wedge y \leq 2900\}$$

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

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

Rangos de leucocitos

Iniciando desde 3.000 hasta 10.000 corresponden a rangos de 1.000 leucocitos, mientras que los valores mayores de 10.000 corresponden a un solo rango, y los valores menores de 3.000 constituyen otro rango¹¹.

Metodología

A partir de los datos provenientes de investigaciones previas del cuadro hemático y la citometría de flujo de 150 pacientes en los que previamente se había detectado y diagnosticado la presencia de VIH, diagnóstico que fue establecido por un infectólogo experto mediante los procedimientos convencionales de evaluación, se obtuvieron los valores para las triplas definidas que corresponden al número de leucocitos/mm³, de linfocitos totales/mm³ y de células CD4/mm³ (ver definiciones). Para esta medición no se tuvieron en cuenta datos como hemoglobina, edad, sexo, carga viral o medicamentos utilizados por este sector poblacional objeto de estudio dado el carácter simplificador del método.

Seguidamente las triplas fueron organizadas de mayor a menor, de acuerdo con el número de leucocitos, para su evaluación en rangos (ver definiciones). De acuerdo con la refinación realizada se evaluó la pertenencia a 4 conjuntos, denominados A, B, C y D (ver definiciones) que establecen ciertas características de número de leucocitos/mm³ respecto a linfocitos/mm³ y respecto a células CD4/mm³. Para refinar las predicciones y aumentar su nivel de certeza, se modificó la definición de los conjuntos A y C, estableciendo nuevos límites en los valores de linfocitos que incluyen, de tal modo que el conjunto A pasó de estar definido por un número de linfocitos mayor o igual a 1.800¹¹, a un número mayor o igual a

1.500, mientras que el conjunto C pasó de un valor de linfocitos menor o igual a 2.600, a un valor menor o igual a 2.900.

Posteriormente, mediante la operación de unión entre los conjuntos AUC y BUD se hallaron las relaciones entre los valores de linfocitos/mm³ y células CD4/mm³ respecto a leucocitos/mm³. Seguidamente, se estableció la pertenencia de las triplas a la intersección entre estos dos últimos para todos los 150 casos. A continuación se calculó la probabilidad de pertenencia de las triplas a los conjuntos AUC, BUD, y a su intersección $(A \cup B) \cap (B \cup D)$, para cada uno de los 9 rangos definidos de leucocitos con el objetivo de hallar los valores de predicción del fenómeno sometido a estudio. Mediante este procedimiento se establece en términos probabilistas la capacidad de la metodología para predecir un número específico de CD4, es decir, se establece en un rango de 0 a 1, si la metodología es efectiva para cada rango, donde 0 significa que no es efectiva, y 1 significa que lo es, ya que todas las muestras del rango pertenecen al conjunto $(A \cup B) \cap (B \cup D)$.

Finalmente, se estudió la desviación media cuadrática del comportamiento de este fenómeno con referencia a un fenómeno caracterizado por un comportamiento equiprobable, determinando la desviación de cada valor de probabilidad con respecto al valor 0,5 que representa la equiprobabilidad de ocurrencia de eventos. Es decir, se evaluó qué tan lejos se encuentran los valores de una distribución de probabilidades del valor más probable¹⁴. Para la interpretación de estos valores, se parte de la afirmación de que un valor de una desviación media cuadrática de aproximadamente 10^{-1} representa un

fenómeno con probabilidad cargada; mientras que una desviación media cuadrática con un valor de alrededor de 10^{-2} representa un fenómeno de comportamiento equiprobable.

Aspectos éticos

El presente trabajo acata la reglamentación contemplada en la Resolución 008430 de 1993 sobre las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud que en su título 11 se refiere a la investigación en seres humanos, en cuanto que se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo dado su carácter de investigación teórica sobre resultados de exámenes de laboratorio que han sido prescritos debidamente y que no implica ninguna acción directa sobre los pacientes respetando su integridad y anonimato²¹.

Resultados

Se encontró que los valores de leucocitos en sangre periférica en los 150 pacientes evaluados se hallaron en un rango entre 17.530 y 1.420, el recuento de linfocitos totales estuvo entre 6.125 y 217, mientras que los cálculos de LT-CD4 variaron entre 1.241 y 27. La [tabla 1](#) presenta 20 de las muestras obtenidas, que permiten evidenciar el comportamiento de las triplas para los diferentes rangos de leucocitos establecidos.

El promedio de las probabilidades (P) de pertenencia a los conjuntos evaluados para la totalidad de la muestra fue de 0,95

Tabla 1 – Valores numéricos de triplas de leucocitos/mm³, linfocitos/mm³ y CD4/mm³ de 20 casos representativos, para evidenciar el comportamiento de los valores en los diferentes rangos de leucocitos establecidos. Además se presenta la pertenencia de cada tripla a los conjuntos AUC, BUD, y $(A \cup B) \cap (B \cup D)$ señalada con x

N.º	Leucocitos totales (mm ³)	Linfocitos totales (mm ³)	Recuento de CD4 (mm ³)	AUC	BUD	$(A \cup B) \cap (B \cup D)$
1	10.270	5.480	1.080	x	x	x
2	9.780	5.000	1.290	x	x	x
3	9.470	4.530	487	x	x	x
4	8.710	3.540	967	x	x	x
5	8.400	3.980	586	x	x	x
6	8.110	1.980	664		x	
7	7.940	2.370	461	x	x	x
8	7.420	1.410	345			
9	7.200	2.400	793	x	x	x
10	6.900	2.891	434	x	x	x
11	6.700	2.800	252	x	x	x
12	6.530	2.840	479	x	x	x
13	5.900	2.750	516	x	x	x
14	5.900	2.630	485	x	x	x
15	5.660	2.660	321	x	x	x
16	4.690	2.670	321	x	x	x
17	4.400	1.810	679	x		
18	3.500	2.100	291	x	x	x
19	3.300	1.320	525	x	x	x
20	2.700	1.100	373	x	x	x

La muestra n.º. 1 presenta un valor de 10.270 leucocitos y 5.480 linfocitos, perteneciendo al conjunto A, cuya pertenencia se determina por presentar un valor superior a 6.800 leucocitos y 1.500 linfocitos; de igual manera también pertenecerá al conjunto AUC. En la columna correspondiente al valor de CD4 se encuentra que su valor es de 1.080, siendo mayor a 300, regla al contar con un valor mayor a 6.800 leucocitos y simultáneamente un valor superior a 300 LT-CD4, pertenecerá al conjunto B, y en consecuencia al conjunto BUD. Dadas estas condiciones, la muestra cumple también con las características para pertenecer al conjunto $(A \cup B) \cap (B \cup D)$, lo que equivale a decir que se predice correctamente que por sus valores de leucocitos y linfocitos tendrá un valor mayor a 300 LT-CD4.

Tabla 2 – Cantidad de triplas (x, y, z) que pertenecen a cada uno de los conjuntos formados, evaluadas teniendo en cuenta su pertenencia a cada rango, junto con su probabilidad, que evalúa la eficacia de la predicción conseguida. P es la probabilidad de que las triplas de ese rango pertenezcan a dicho conjunto, cuyo valor representa el porcentaje de acierto de la predicción

Rangos de leucocitos	N.º. casos por rango	AUC		BUD		(AUC)∩(BUD)	
		N.º	P	N.º	P	N.º	P
10.000 o más	12	12	1	10	0,83	10	0,83
9.999 a 9.000	14	13	0,92	12	0,85	11	0,78
8.999 a 8.000	20	19	0,95	17	0,85	17	0,85
7.999 a 7.000	22	20	0,90	15	0,68	14	0,63
6.999 a 6.000	19	16	0,84	14	0,73	12	0,63
5.999 a 5.000	17	16	0,94	14	0,82	13	0,76
4.999 a 4.000	18	17	0,94	15	0,83	15	0,83
3.999 a 3.000	13	13	1	12	0,92	13	1
2.999 o menos	15	15	1	15	1	15	1
Total	150	141	0,95	124	0,84	120	0,82

para el conjunto AUC, de 0,84 para el conjunto BUD y de 0,82 para la intersección (AUC)∩(BUD), (tabla 2).

Al enfocarse en cada rango, se presentaron los siguientes valores máximos y mínimos de probabilidad de predicción: el conjunto AUC que describe el comportamiento de los linfocitos totales respecto a los leucocitos mostró una capacidad predictiva con una probabilidad entre 0,84 y uno, con valores iguales o superiores a 0,9 en 8 de los 9 rangos. En otras palabras, existen probabilidades entre 0,84 y uno de que los linfocitos de la muestra evaluada estén incluidos en el conjunto AUC, lo que equivale a un porcentaje de acierto entre 84 y 100%, respectivamente. Para el conjunto BUD que describe el comportamiento de las células CD4 respecto a los leucocitos, se observó que las probabilidades oscilan entre 0,68 y uno, de los cuales 7 de los 9 valores son iguales o superiores a 0,82. Para la intersección (AUC)∩(BUD) que evalúa de manera simultánea las condiciones de leucocitos, linfocitos totales y células CD4, la probabilidad se encontró entre 0,63 y uno, con valores iguales o superiores a 0,76 en 7 de los casos. Se observó un aumento creciente en las probabilidades de pertenencia al conjunto (AUC)∩(BUD) desde los rangos inferiores a 6.000, de manera que para los rangos inferiores a 5.000, 4.000 y 3.000 es posible predecir un valor a inferior a 570 CD4, con probabilidades de 0,83, uno y uno respectivamente (tabla 2).

Los valores correspondientes a la desviación media cuadrática que se hallaron para cada uno de los conjuntos se encontraron así: entre 0,34 y 0,50 para el conjunto AUC; entre 0,18 y 0,50 para el conjunto BUD y entre 0,13 y 0,50 para el conjunto (AUC)∩(BUD). Estas medidas mostraron el comportamiento cargado para la aparición tanto de linfocitos como para células CD4, en los rangos de leucocitos evaluados (tabla 3). Se evidencia adicionalmente que las probabilidades más cargadas corresponden a los rangos inferiores, es decir los de 3.000 y 2.000 o menos leucocitos. Esto significa que la desviación media cuadrática indica que los valores con mayor porcentaje de acierto al aplicar la metodología, se hallaron en los rangos de 3.999 a 3.000 y el rango entre 2.999 o menores a este. No fue hallado un comportamiento equiprobable en el presente estudio en ningún rango (tabla 3).

Tabla 3 – Valores de las desviaciones cuadráticas medias para cada conjunto y para cada rango evaluado. Se evidencia que el comportamiento del fenómeno no es equiprobable, lo que permite realizar predicciones probabilistas

Leucocitos	AUC Desviación	BUD Desviación	(AUC)∩(BUD) Desviación
10.000 o más	0,50	0,33	0,33
9.999 a 9.000	0,42	0,35	0,28
8.999 a 8.000	0,45	0,35	0,35
7.999 a 7.000	0,40	0,18	0,13
6.999 a 6.000	0,34	0,23	0,13
5.999 a 5.000	0,44	0,32	0,26
4.999 a 4.000	0,44	0,33	0,33
3.999 a 3.000	0,50	0,42	0,50
2.999 o menos	0,50	0,50	0,50

Discusión

Este es el primer trabajo en el que se confirma la capacidad predictiva de la metodología refinada de LT-CD4 a partir de la teoría de la probabilidad, basado en el número de leucocitos y de linfocitos totales hallados en sangre periférica. Dicha refinación se realizó con base en una redefinición de los conjuntos A y C, cuya aplicación en este trabajo, logró predicciones probabilistas iguales o superiores a 0,76 en 7 de los 9 rangos evaluados, con un promedio de 0,82 y valores de uno en los rangos inferiores a 4.000 leucocitos, que son los de mayor importancia clínica por corresponder a los pacientes con los niveles más avanzados de la enfermedad, que requieren un seguimiento más minucioso. Las predicciones alcanzadas representan una solución ante el problema de acceso limitado para los países de bajos recursos a la citometría de flujo, permitiendo alcanzar valores objetivos y reproducibles del recuento de células CD4, independientemente de consideraciones estadísticas o de variables como la carga viral, edad, sexo y la etapa de la enfermedad.

A partir de la teoría de la probabilidad se puede examinar y establecer comparaciones del comportamiento de los

diferentes conjuntos, de acuerdo con la metodología originalmente desarrollada¹¹. Los conjuntos A y C permiten evaluar las relaciones matemáticas existentes entre los leucocitos y los linfocitos totales, mientras que los conjuntos B y D permiten establecer la relación entre los leucocitos y el recuento de LT-CD4. Es así como al observar de manera simultánea las condiciones de leucocitos, linfocitos totales y células CD4, el aumento creciente en las probabilidades de pertenencia al conjunto $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ a medida que disminuye el rango de leucocitos observado, indica que en los rangos menores a 5.000 es posible predecir un valor inferior a 570 CD4, con porcentajes de efectividad que van desde el 83 al 100% (tabla 2). Por su parte la desviación media cuadrática evidencia matemáticamente que la distribución de las poblaciones de linfocitos totales y las subpoblaciones no tiene un comportamiento equiprobable, lo que permite establecer predicciones de orden probabilista.

De esta manera se puede establecer una predicción del valor de las células CD4, que el caso del presente estudio indica que se pueden encontrar menos de 570 células CD4 con una probabilidad igual a uno en los rangos de leucocitos de sangre periférica inferiores a 4.000.

Al comparar las predicciones obtenidas en este trabajo con la metodología refinada, con respecto a las logradas mediante la metodología original¹¹, se observa que se obtuvieron probabilidades de predicción más altas en 7 de los 9 rangos medidos. Adicionalmente, los rangos intermedios, que presentaban los valores predictivos más bajos desde la metodología original, aumentaron en todos los casos. Así por ejemplo, los rangos correspondientes a 6.000, 7.000 y 9.000 leucocitos, que antes presentaban las probabilidades más bajas –con valores de 0,57, 0,47 y 0,66 respectivamente–, a partir de esta refinación presentan valores de 0,63, 0,63 y 0,78 correspondientemente. En el presente estudio, la existencia de un mayor cargamiento en las probabilidades representa una mayor precisión de la metodología, eliminando la equiprobabilidad hallada previamente para los rangos intermedios¹¹.

Es de gran utilidad el poder contar con métodos que permitan predecir el valor de las células CD4 a bajo costo y que sean de fácil acceso para los países de escasos recursos. En este contexto se han desarrollado diferentes tipos de modelos, como el propuesto por Singh y Mars desde aprendizaje de máquinas, mediante el cual se cuantifica el recuento de LT-CD4 partiendo de los valores de carga viral y el número de semanas transcurridas desde el primer cálculo, logrando una exactitud del 83%²². Con base en redes neurales y aprendizaje de máquinas se han desarrollado algoritmos predictivos de la respuesta del virus a los medicamentos. Por ejemplo, a partir de información clínica y del genotipo, Larder et al.²³, realizaron una predicción de la carga viral; otros investigadores^{24,25}, han desarrollado modelos para establecer el nivel de resistencia del virus conforme a mutaciones en su secuencia viral. También se creó un modelo que describe la interacción dinámica entre los LT-CD4 y CD8, linfocitos B y anticuerpos, en relación con el progreso de la carga viral, logrando una descripción de la respuesta inmune ante el VIH-1 a partir de la teoría de sistemas dinámicos²⁶. Sin embargo, si bien es cierto que se han desarrollado estudios para sustituir el valor de las células CD4 a través del recuento de linfocitos totales³⁻⁷, así como también para predecir el valor de estas células a través de otras variables como la carga

viral⁹, estas propuestas manejan un rendimiento y efectividad no consistentes ni reproducibles entre los diferentes estudios realizados, ya que presentan variaciones de acuerdo al grupo etéreo y la población estudiada. Además, todos estos análisis son basados en metodologías que dificultan efectuar generalizaciones de sus resultados. En contraposición, con esta metodología se hace abstracción de variables que, la mayoría de las veces, complican y llenan a las nuevas propuestas de elementos dispendiosos para su verdadera y amplia aplicación.

Desde la física y la matemática se han desarrollado diferentes metodologías diagnósticas y predictivas que se caracterizan por hacer abstracción de las causas, permitiendo realizar predicciones independientemente de consideraciones estadísticas y epidemiológicas. En el campo de la cardiología se han desarrollado metodologías diagnósticas y predictivas desde la teoría de la probabilidad, la entropía y los sistemas dinámicos obteniendo métodos predictivos para estados de normalidad-anormalidad en la dinámica cardiaca con un nivel de sensibilidad y especificidad del 100%²⁷; también desde la teoría de los sistemas dinámicos y aplicando métodos desde la geometría fractal se estableció una ley matemática que permitió diferenciar estados de normalidad y enfermedad aguda, y la evolución entre estos dos estados²⁸. Así mismo, a partir de la geometría fractal y el concepto de armonía matemática intrínseca se estableció una generalización que permitió diferenciar arterias con normales y reestenosadas²⁹. Con una metodología similar se logró establecer una generalización que permitió diferenciar células del epitelio escamoso de cuello uterino normales, preneoplásicas y neoplásicas³⁰. También desde la geometría fractal, pero utilizando simultáneamente la geometría euclidiana se logró establecer un método diagnóstico morfofisiológico de glóbulos rojos para diferenciar normalidad de anormalidad³¹. Estos resultados, del mismo modo que el presentado en este trabajo, evidencian la capacidad de la matemática y la física para lograr soluciones prácticas y de aplicación clínica en las diferentes áreas de la medicina.

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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Producto derivado del proyecto CIAS-1456 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente al Dr. Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones, a la Doctora Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, al Dr. Juan José Filgueira, Decano de la Facultad de Ciencias Básicas, al Dr. Pedro Adolfo Jiménez, Director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Básicas, y al Ingeniero Mario Alejandro Castro, Jefe de la División de Investigación Científica, por su apoyo a nuestras investigaciones.

A nuestros hijos. A Paramahansa Prajñanananda y a Yogacharya Bhadraru Pandya por su entrega.

BIBLIOGRAFÍA

- UNAIDS. Global Report: UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012. [Internet]. c 2012 [consultado 26 Dic 2014]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf
- 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.
- 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.
- Wang Y, Liang S, Yu E, Guo J, Li Z, Wang Z, et al. Correlation analysis on total lymphocyte count and CD4 count in HIV-infected patients: a retrospective evaluation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011;31:712-6.
- Obirikorang C, Quaye L, Acheampong I. Total lymphocyte count as a surrogate marker for CD4 count in resource-limited settings. *BMC Infectious Diseases.* 2012;12:128.
- Githinji N, Maleche-Obimbo E, Nderitu M, Wamalwa DC, Mbori-Ngacha D. Utility of total lymphocyte count as a surrogate marker for CD4 counts in HIV-1 infected children in Kenya. *BMC Infect Dis.* 2011;30:1-8, 259.
- Wang Y, Li Y, Wang C, Liang S, Guo J, Li Z, et al. Total lymphocyte count as a surrogate marker to predict CD4 count in human immunodeficiency virus-infected children: a retrospective evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:61-3.
- Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Schmid GP, Auvert B, Dye C. VIH 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 VIH. Cornell University Library, 2009;arXiv:0908.1556v1.
- 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.
- Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Pérez C, Correa C, Álvarez L, et al. Predicción de la concentración de linfocitos T CD4 en sangre periférica con base en la teoría de la probabilidad. *Aplicación clínica en poblaciones de leucocitos, linfocitos y CD4 de pacientes con VIH.* *Infectio.* 2012;16:15-22.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Forero M, Pérez C, Soracipa Y, et al. Teoría de conjuntos aplicada al recuento de linfocitos y leucocitos: predicción de linfocitos T CD4 de pacientes con VIH/SIDA. *Inmunología.* 2013;32:50-6.
- Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics.* 2013; 13:3.
- Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M, editors. *Física, 1.* Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A; 1964, 6-1-6-16.
- Obregón I. La magia y belleza de las probabilidades. En: Obregón I, editor. *Magia y belleza de las matemáticas y algo de su historia.* Bogotá: Intermedio Editores; 2007. p. 113-28.
- 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.
- Rodríguez J, Vitery S, Puerta G, Muñoz D, Rojas I, Pinilla L, et al. Dinámica probabilista temporal de la epidemia de dengue en Colombia. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2011;49: 74-83.
- Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología.* 2008;27:151-66.
- Rodríguez J. Nuevo diagnóstico físico y matemático de la monitoria fetal: predicción de aplicación clínica. *Momento Revista de Física.* 2012;44:49-65.
- Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J Med Med Sci.* 2013;4:370-81.
- Ministerio de salud de Colombia. Resolución número 8430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; 1993.
- Singh Y, Mars M. Support vector machines to forecast changes in CD4 count of HIV-1 positive patients. *Scientific Research and Essays.* 2010;5:2384-909.
- 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.
- Wang D, de Gruttola 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. [Internet]. Poster presentation at: The XI International VIH Drug Resistance Workshop, Seville. 2002 [consultado 10 Ene 2013]. Disponible en: https://www.hivrdi.org/abstract_3.htm
- Vélez N, Torrealdea J. Modelado en dinámica de sistemas de la respuesta inmune ante la infección del VIH-1. *Ini Inv.* 2006;1-9. Disponible en: <http://revistaselectronicas.ujaen.es/index.php/ininv/article/view/240.26>
- Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev Col Cardiol.* 2010;17:115-29.
- Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci.* 2011;2: 1050-9.

29. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vítory 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.
30. 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 Med*. 2010;18: 173-81.
31. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte. *JMMS*. 2012;3:715-20.