Artículo original
Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):159-165.

Importancia de la predicción de linfocitos T CD4 en el VIH mediante la teoría de los conjuntos y la probabilidad

Importance of prediction of T CD4 lymphocytes in HIV by set theory and probability.

María de los Ángeles Salgado-Jiménez,[1] Juan Villagómez-Méndez,[4] Baltazar Joanico-Morales,[2] Mustafá Cortés-Rafael[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La predicción de linfocitos T CD4 en pacientes con VIH-SIDA genera beneficios en el campo de la salud pública, reduce costos en el seguimiento y el tiempo en la toma de decisiones.

OBJETIVO: Aplicar la teoría de los conjuntos y probabilidad para predecir la cantidad de linfocitos T CD4 que existen en sangre periférica tomando solo en cuenta los valores de la biometría hemática.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo efectuado de enero a diciembre de 2018 en el que se aplicó la metodología descrita por Rodríguez y su grupo. Se utilizaron los valores de leucocitos, linfocitos provenientes de una biometría hemática y CD4 previos, se determinaron los conjuntos A, B, C y D, se calculó la probabilidad de aparición de combinaciones específicas de valores de leucocitos, linfocitos y CD4, en rangos de 1000 leucocitos para todos los casos.

RESULTADOS: Se estudiaron 232 casos. Desde los intervalos inferiores a 9000 leucocitos se predicen valores inferiores a 570 células CD4, con porcentaje de efectividad de 91 al 100%. Para los intervalos inferiores a 3000 leucocitos y el rango de 8000 a 8999 la efectividad fue del 100%.

CONCLUSIÓN: La teoría de la probabilidad es válida para la población mexicana. Es efectiva y permitirá reducir costos al sistema de salud.

PALABRAS CLAVE: Linfocitos T CD4; citometría de flujo; VIH; SIDA; probabilidad.

Abstract

BACKGROUND: The prediction of CD4 T lymphocytes in patients with HIV-AIDS generates benefits in the field of public health, reduces costs in monitoring and time in decision making.

OBJECTIVE: To apply the theory of the sets and probability to predict the amount of T CD4 lymphocytes that exist in peripheral blood taking into account only the values of blood count.

MATERIAL AND METHOD: A prospective study was done from January to December 2018 applying the methodology described by Rodríguez et al. The values of leukocytes, lymphocytes from a blood count and previous CD4 were used, the sets A, B, C and D were determined, the probability of the appearance of specific combinations of leukocyte, lymphocyte and CD4 values was calculated, in ranges of 1000 leukocytes for all the cases.

RESULTS: There were studied 232 cases. Values below 570 CD4 cells were predicted from ranges below 9000 leukocytes, with a percentage of effectiveness ranging from 91 to 100%. For ranges below 3000 leukocytes and the range of 8000 to 8999 was 100% effective.

CONCLUSION: The probability theory is applicable to the Mexican population. It is effective and will reduce costs to the health system.

KEYWORDS: CD4 T lymphocytes; Flow cytometry; HIV; AIDS; Probability.

[1] Médico familiar, M en C adscrita a la Clínica de VIH, dependiente del Servicio de Medicina Interna.
[2] Médico familiar, M en C adscrito a la Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud.
[3] Jefe del Servicio de Medicina interna. Hospital Regional Vicente Guerrero, Acapulco, Guerrero, México.
[4] Doctor en Ciencias Matemáticas. Profesor de la Facultad de Matemáticas de la Universidad Autónoma de Guerrero, Guerrero, México.

Recibido: 13 de abril 2019

Aceptado: 10 de noviembre 2019

Correspondencia
María de los Ángeles Salgado Jiménez
ansaji83@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Salgado-Jiménez MA, Villagómez-Méndez J, Joanico-Morales B, Cortés-Rafael M. Importancia de la predicción de linfocitos T CD4 en el VIH mediante la teoría de los conjuntos y la probabilidad. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):159-165.
https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.3119

ANTECEDENTES

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se identificó en 1993, año en el que se registró la primera definición oficial de la enfermedad;[1,2] a través de los años se convirtió en una epidemia mundial, 36.9 millones de personas vivían con el VIH en 2017 en todo el mundo y en ese año se produjeron 1.8 millones de nuevas infecciones.[3]

El objetivo 90-90-90 pretende que se establezca el diagnóstico para 2020 a 90% de la población, con ello 90% reciba tratamiento y se logre supresión viral en 90% de ellos,[4] lo que generó un compromiso en la salud pública, sobre todo en países muy afectados con población altamente endeble.

En México existen 158,598 casos de personas que viven con VIH/SIDA, en 2018 se notificaron 6827 casos nuevos, de esta cifra Guerrero cuenta con 2269 casos de VIH/SIDA, quedando en el sexto lugar con más casos de infección por VIH.[5]

La detección del paciente con VIH implica todo un plan de trabajo desde su diagnóstico, la aceptación, el empoderamiento de la enfermedad, ello permite al paciente mejorar su calidad de vida y apegarse al tratamiento farmacológico.[6]

El seguimiento del paciente infectado por VIH implica la realización de cuando menos dos conteos de linfocitos T CD4 de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.[7] Para este estudio definimos a un conjunto como la agrupación de valores numéricos pertenecientes a una misma categoría. La teoría de los conjuntos da la oportunidad de diferenciar elementos particulares a partir de conjuntos generales al realizar operaciones, en el artículo lo hicimos a través de la intersección, siendo posible también por unión o diferencia simétrica.[8]

En este estudio utilizamos únicamente valores de la biometría hemática y el recuento de células de CD4 de pacientes de la clínica de VIH del Hospital General Regional Vicente Guerrero, se formaron los conjuntos A, B, C, D, ya preestablecidos se realizó la unión e intersección de los conjuntos, después se buscó su pertenencia a las tripletas de leucocitos y linfocitos totales de una biometría hemática y respecto a los valores de CD4 se usaron los últimos que tuvieran registrados los pacientes, que no debían ser de más de cuatro meses. Posteriormente se calculó la pertenencia de las tripletas a las operaciones realizadas de los conjuntos para cada uno de los 10 rangos de leucocitos, con ello se encontró la predicción de linfocitos T CD4 siguiendo el procedimiento descrito por Rodríguez y su grupo, quienes lo llevaron a cabo en población colombiana.[9] El propósito de este estudio fue aplicar la metodología desarrollada por Rodríguez y colaboradores y corroborar su utilidad en población mexicana.[10]

El objetivo general de este artículo es aplicar la teoría de los conjuntos para predecir la cantidad de linfocitos T CD4 que existen en sangre periférica tomando en cuenta solo los valores de leucocitos totales y linfocitos de la biometría hemática, así como último valor de CD4 menor a cuatro meses.

Los objetivos específicos son:

- Estimar el valor de linfocitos T CD4 de pacientes con VIH por medio de la teoría de los conjuntos.
- Comprobar la utilidad de la teoría en población guerrerense de la consulta de VIH, a partir de valores de su biometría hemática.

MATERIAL Y MÉTODO

Definiciones de triplas de valores

Distribución de valores representada por (x, y, z) donde "x" corresponde al número de leucocitos;

https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.3119

"y", el número de linfocitos, y "z", el valor de linfocitos T CD4 para un caso específico.[11]

CONJUNTOS

De acuerdo con la redefinición realizada por Rodríguez y su grupo, para la refinación de las predicciones, los conjuntos se definieron así:

- A: {(x,y,z)|x > 6.800 ^ y > 1500}
- B: {(x,y,z)|x > 6.800 ^ z > 300}
- C: {(x,y,z)|x < 6.800 ^ y < 2900}
- D: {(x,y,z) |x < 6.800 ^ 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 recuento de LT-CD4.[12]

Iniciando desde 1000 hasta 10,000 corresponden a rangos de 1000 leucocitos, mientras que los valores mayores de 10,000 corresponden a un solo rango.

Descripción del procedimiento

A partir de los datos provenientes de investigaciones previas del cuadro hemático y la citometría de flujo de 232 pacientes en los que previamente se había detectado y diagnosticado el VIH, diagnóstico que fue establecido por un médico experto mediante los procedimientos convencionales de evaluación en la clínica de VIH del Hospital General Regional Vicente Guerrero, se obtuvieron los valores para las tripletas definidas que corresponden al número de leucocitos/mm^3, de linfocitos totales/mm^3 y de células CD4/mm^3. Para esta medición no se tuvieron en cuenta datos como hemoglobina, edad, sexo, carga viral, medicamentos administrados, comorbilidades o alguna enfermedad adyacente por este sector poblacional objeto de estudio dado el carácter simplificador del método, tomando en cuenta el método predictivo publicado.[13]

Las tripletas se organizaron de mayor a menor, de acuerdo con el número de leucocitos, para su evaluación en rangos. De acuerdo con la refinación realizada se evaluó la pertenencia a cuatro conjuntos, denominados A, B, C y D que establecen ciertas características de número de leucocitos/mm^3 respecto a linfocitos/mm^3 y respecto a células CD4/mm^3.

Posteriormente, mediante la operación de unión entre los conjuntos A∪C y B∪D se hallaron las relaciones entre los valores de linfocitos/mm^3 y células CD4/mm^3 respecto a leucocitos/mm^3. En seguida se estableció la pertenencia de las tripletas a la intersección entre estos dos últimos para todos los casos.

A continuación se calculó la probabilidad de pertenencia de las tripletas a los conjuntos A∪C, B∪D y a su intersección (A∪B)∩(B∪D), para cada uno de los 10 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 probabilísticos 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∪B)∩(B∪D).

Después se evaluó qué tan lejos se encuentran los valores de una distribución de probabilidades del valor más probable.[12] 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.

RESULTADOS

Se estudiaron 232 pacientes, el rango de leucocitos en sangre periférica se encontró entre 21,490 y 1200, el de linfocitos varió entre 13,800 y 0.300, el linfocito T CD4 entre 2085 y 27. En el **Cuadro 1** se ilustra una vista general de los valores numéricos utilizados procedentes de la biometría hemática y último valor de CD4.

Las probabilidades para todos los casos fueron de 0.94 para el conjunto A∪C, de 0.97 para el conjunto B∪D y de 0.91 para el conjunto (A∪B)∩(B∪D). Las probabilidades de los conjuntos para cada rango fueron: para el conjunto A∪C 0.75 y 1; para el conjunto B∪D 0.69 y 1, mientras que para el conjunto (A∪B)∩(B∪D), entre 0.54 y 1. Los valores fueron superiores a 0.75 en 8 de los 10 rangos establecidos en este artículo. Desde los rangos inferiores a 9000 leucocitos se predicen valores inferiores a 570 células CD4, con porcentaje de efectividad que

Cuadro 1. Valores de leucocitos, linfocitos por mm^3 de sangre periférica y de linfocitos T CD4 de 40 de 232 pacientes evaluados. Distribución por conjunto (continúa en la siguiente página)

Número	Leucocitos/mL^3	Linfocitos/mL^3	Conteo de CD4	A∪C	B∪C	(A∪B)∩(B∪D)
1	21,490	1780	104	X		
2	16,700	3220	567	X	X	X
3	15,100	1160	737		X	
4	15,070	1120	107			
5	13,600	1460	467		X	
6	13,600	3500	888	X	X	X
7	13,000	2050	745	X	X	X
8	11,800	2090	424	X	X	X
9	11,200	4740	735	X	X	X
10	11,100	2850	370	X	X	X
11	10,800	3300	269	X		
12	10,700	1740	239	X		
13	10,240	1710	1682	X	X	X
14	9570	1500	945	X	X	X
15	9400	1370	702		X	
16	9390	3000	1514	X	X	X
17	9300	2810	633	X	X	X
18	8900	2880	1005	X	X	X
19	8900	2080	582	X	X	X
20	8800	2150	966	X	X	X
21	8800	3430	683	X	X	X
22	8800	3810	460	X	X	X
23	8800	2600	330	X	X	X
24	8600	2470	372	X	X	X
25	8600	2110	534	X	X	X

https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.3119

Cuadro 1. Valores de leucocitos, linfocitos por mm^3 de sangre periférica y de linfocitos T CD4 de 40 de 232 pacientes evaluados. Distribución por conjunto (continuación)

Número	Leucocitos/mL^3	Linfocitos/mL^3	Conteo de CD4	A∪C	B∪C	(A∪B)∩(B∪D)
26	8600	2090	507	X	X	X
27	8500	1700	471	X	X	X
28	8400	2360	905	X	X	X
29	8400	1590	430	X	X	X
30	8400	3110	468	X	X	X
31	8400	1640	315	X	X	X
32	8300	3040	340	X	X	X
33	8290	3880	328	X	X	X
34	8100	2590	525	X	X	X
35	8100	2620	474	X	X	X
36	8100	3580	1004	X	X	X
37	8030	3100	473	X	X	X
38	8000	2510	822	X	X	X
39	8000	1750	379	X	X	X
40	7900	1920	390	X	X	X

varía de 91 a 100%. Para los rangos inferiores a 3000 leucocitos y el rango de 8000 a 8999 fue de 100% de efectividad. En el **Cuadro 2** se muestra, en resumen, la frecuencia y probabilidad de los elementos que pertenecen a los conjuntos por cada rango y para todos los pacientes.

En el **Cuadro 3** se muestra el porcentaje de pertenencia al conjunto A∪C que tuvieron valores entre 75 y 100% para el total de rangos evaluados, en tanto que para el conjunto B∪D tuvieron valores entre 69 y 100%, y para la intersección (A∪B)∩(B∪D) entre 53.85 y 100%, de los que

Cuadro 2. Frecuencia y probabilidad de los elementos que pertenecen a los conjuntos por cada rango y para todos los pacientes

Rangos de leucocitos	Núm. de casos por rango	A∪C		B∪D		(A∪B)∩(B∪D)	
		N	P	N	P	N	P
10,000 y más	13	10	0.77	9	0.69	7	0.54
9999 a 9000	4	3	0.75	4	1.00	3	0.75
8999 a 8000	22	22	1.00	22	1.00	22	1.00
7999 a 7000	32	30	0.94	29	0.91	29	0.91
6999 a 6000	39	36	0.92	38	0.97	35	0.90
5999 a 5000	61	57	0.93	61	1.00	57	0.93
4999 a 4000	46	45	0.98	46	1.00	45	0.98
3999 a 3000	12	11	0.92	12	1.00	11	0.92
2999 a 2000	2	2	1.00	2	1.00	2	1.00
1999 a 1000	1	1	1.00	1	1.00	1	1.00
	232	217	0.94	224	0.97	212	0.91

Cuadro 3. Número de tripletas pertenecientes a cada uno de los conjuntos establecidos, evaluadas por rango aunado al porcentaje de efectividad de la predicción obtenida

Rangos de leucocitos	Núm. de casos por rango	A∪C	B∪D	(A∪B)∩(B∪D)
		Núm. (%)	Núm. (%)	Núm. (%)
10,000 y más	13	10 (76.9)	9 (69.2)	7 (53.8)
9999 a 9000	4	3 (75)	4 (100)	3 (75)
8999 a 8000	22	22 (100)	22 (100)	22 (100)
7999 a 7000	32	30 (93.75)	29 (90.6)	29 (90.6)
6999 a 6000	39	36 (92.3)	38 (97.4)	35 (89.7)
5999 a 5000	61	57 (93.4)	61 (100)	57 (93.4)
4999 a 4000	46	45 (97.8)	46 (100)	45 (97.8)
3999 a 3000	12	11 (91.6)7	12 (100)	11 (91.6)
2999 a 2000	2	2 (100)	2 (100)	2 (100)
1999 a 1000	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Total	232	217 (93.5)	224 (96.5)	212 (91.3)

7 de los 10 rangos evaluados tuvieron valores superiores a 90.6%, 4 de los 10 rangos con valores superiores a 97%, y 3 de los 10 rangos con valores del 100% en todos los conjuntos.

Por tanto, podemos concluir y confirmar en población mexicana que la capacidad predictiva de este método está fuertemente cargada, como su nombre lo indica, es aplicable a un conjunto de datos no individual, extrapolarlo a diferentes poblaciones de médicos que tengan a cargo programas de VIH puede disminuir costos en el seguimiento paciente.

DISCUSIÓN

En este trabajo se confirma la validez de la teoría de los conjuntos, desarrollada en Bogotá, Colombia, por Rodríguez y su grupo.[9,10,13] La predicción de linfocitos T CD4 a partir del recuento de leucocitos y linfocitos totales se aplicó a una muestra de 232 pacientes. Los porcentajes de predicción obtenidos fueron iguales o superiores a 90.6% en 7 de los 10 rangos establecidos.

Este trabajo llevado a cabo en población mexicana, específicamente de Guerrero, permite la toma de decisiones en materia de salud pública, logrando reducir costos en el seguimiento del paciente seropositivo a VIH, ello genera hipótesis para la realización de nuevos estudios incluso en población con CD4 inferior a 200 células a partir de valores de linfocitos totales y hemoglobina, lo que genera información epidemiológica por medio de la vigilancia subsecuente de la población, como Etiopía.[14,15]

La teoría de las probabilidades es aplicable a la inmunología en otras enfermedades, lo que corrobora el éxito en la predicción a partir de las bases.[16-18] El desarrollo de habilidades estadísticas por médicos de Sudamérica generaría un efecto en la reducción de costos destinados al seguimiento de pacientes con VIH, solo con base en los valores de una biometría hemática y CD4 anteriores, así como en el inicio en el momento idóneo del tratamiento antirretroviral, como lo establecen las guías.[19,20]

https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.3119

CONCLUSIÓN

La teoría de los conjuntos es aplicable en México, permite la toma de decisiones para masas poblacionales. La clínica nunca será sustituible.

Recomendaciones

Se sugiere implementar un programa para capacitar a médicos que tengan a cargo población seropositiva a VIH y, una vez dominada la metodología, generaría ahorro al sistema de salud de México.

Dedicado:

A los niños Baltazar y Mateo Joanico.

A la jubilación del Dr. Martínez Casarrubias, quien dirigió por más de 20 años el grupo de VIH del Hospital Vicente Guerrero. Gracias.

REFERENCIAS

1. World Health Organization G. Acquired Immunodeficiency Syndrome. 1987 Revision of WHO/CDC case definition for AIDS. Weekly Epidemiological Record. 1988 1-8 January; 63:1-8.
2. World Health Organization G. WHO case definitions for AIDS surveillance in adults and adolescents. Weekly Epidemiological Record 1994 16 September;69:273. https://apps.who.int/iris/handle/10665/229170.
3. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017.
4. 90-90-90 Onusida. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. P 6-7.
5. ENSIDA. Epidemiología. Registro Nacional de Casos de VIH Y SIDA. https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional de casos de sida.
6. Salgado Jiménez MA, Haddad Bello J, Miranda Correa B, Martinez Casarrubias J, Joanico Morales B, Cruz Cruz M, Balbuena Herrera E. Calidad de vida y factores asociados a la no adherencia al tratamiento en pacientes portadores de VIH. Aten Fam 2018;25(4).
7. Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010, Para la prevención y el control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
8. Hrbacek K, Jech T. Introduction to set theory. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999.
9. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, 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(1):15-22. https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70053-X.
10. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, et al. Teoría de los conjuntos aplicada al recuento de linfocitos y leucocitos: predicción de linfocitos T CD4 de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. Inmunología. 2013;32(2):50-56. DOI: 10.1016/j.inmuno.2013.01.003.
11. Feynman RB, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1 Wilmington: Addison-Welsey Iberoamericana, SA 1964;6-1-6-16.
12. Wang D, DeGruttola V, Hammer S, Harrigan R, Larder B, Wegner S, et al. A collaborative VIH resistance response database intiative: Predicting virological response using neural network models. Poster presentation, XI International VIH Drug Resistence Worksfop, Seville, Spain, 2002.
13. 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 TCD4, de aplicación clínica. Rev Fac Med 2011;19:148-56.
14. Budiono W. Total lymphocyte count and hemoglobin combined to predict CD4 lymphocyte counts of less than 200 cells/mm(3) in HIV/AIDS. Acta Med Indones 2008;40:59-62.
15. Daka D, Loha E. Relationship between total lymphocyte count (TLC) and CD4 count among people living with HIV, Southern Ethiopia: a retrospective evaluation. AIDS Res Ther 2008;5-26. doi: 10.1186/1742-6405-5-26.
16. Laplace P. Ensayo filosófico sobre las probabilidades. Barcelona: Altaya, 1995.
17. 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. https://doi.org/10.1016/S0213-9626(10)70007-X.
18. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. Inmunología 2008;27:151-66. https://doi.org/10.1016/S0213-9626(08)70064-7.
19. ONUSIDA, OMS. Guidelines on monitoring the impact of the HIV epidemic using population-based surveys. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/si-guidelines-population-survey/en). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach— second edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en).
20. WHO, UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV-AIDS. Progress on global access to antiretroviral therapy an update on 3 by 5. Geneve WHO 2005.