

SIMULACIÓN DE TRAYECTORIAS DE ALTERACIÓN DE ESTRUCTURAS ERITROCITARIAS CON BASE EN LA GEOMETRÍA FRACTAL Y EUCLIDIANA

JAVIER RODRÍGUEZ, MD^{1*}, SIGNED PRIETO^{2*}, CATALINA CORREA, Psc^{3*}, MARCELA MEJÍA, PhD^{4*},
BENJAMÍN OSPINO, MD^{5*}, ÁNGELA MUNEVAR, BAC^{6*}, BEATRIZ AMAYA, BAC^{7*},
YURANY DUARTE, BAC^{8*}, SANDRA MEDINA, Fís^{9*}, CAROLINA FELIPE, FIL^{10*}

Recibido para publicación: 22-09-2014 - Versión corregida: 25-10-2014 - Aprobado para publicación: 04-11-2014

Resumen

Objetivo: *determinar matemáticamente tres posibles trayectorias de evolución de 8 estructuras eritrocitarias desde normalidad a equinocitos, a partir de una metodología diagnóstica de la morfofisiología eritrocitaria objetiva y reproducible para la detección de anomalías patológicas en extendidos de muestras de sangre, útil para determinar la viabilidad de bolsas para transfusión, fundamentada en geometría fractal y euclidiana. Materiales y métodos:* *con base en la metodología diagnóstica previamente desarrollada, se tomaron 8 eritrocitos normales, con los cuales se desarrollaron simulaciones de tres posibles trayectorias de evolución. Para ello inicialmente se calculó la dimensión fractal, el número de píxeles ocupados por la superficie eritrocitaria y el número de espacios tocados por el borde al superponer una rejilla de 5x5 píxeles en el espacio generalizado fractal de Box Counting. Posteriormente se realizaron variaciones*

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 14 N° 2, Julio-Diciembre 2014, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Rodríguez, J.; Prieto, S.; Correa, C.; Mejía, M.; Ospino, B.; Munevar, A.; Amaya, B.; Duarte, Y.; Medina, S.; Felipe, C.

1* Director del Grupo Insight y de la Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: grupoinsight2025@yahoo.es

2* Investigadora Grupo Insight - Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: signed_hope@yahoo.es

3* Investigadora Grupo Insight - Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: scatalinacorreah@hotmail.com

4* Investigadora Grupo TIGUM y docente de Ingeniería y Telecomunicaciones Universidad Militar Nueva Granada, correo electrónico: angela.mejia@unimilitar.edu.co.

5* Hematólogo. Coordinador Trasplante de Medula ósea – CIOSAD, correo electrónico: bospinoc@gmail.com

6* Hospital Militar Central, correo electrónico: angelamu42@hotmail.com

7* Docente Universidad Militar Nueva Granada. Directora laboratorio de referencia en Morfología Hematológica, correo electrónico: mbeatrizamaya@yahoo.com

8* Laboratorio de referencia en Morfología Hematológica, correo electrónico: yura231@hotmail.com

9* Docente Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas. Universidad Militar Nueva Granada, correo electrónico: sandra.medina@unimilitar.edu.co

10* Investigadora Grupo Insight, Centro de Investigaciones Clínica del Country, correo electrónico: cristalzu@yahoo.com

geométricas del borde de cada eritrocito, de tal forma que al evaluar simultáneamente el borde y la superficie se mantuvieran proporciones superficie/borde características del estado requerido para cada simulación, de acuerdo con los resultados previos.

Resultados: Se obtuvieron simulaciones de posibles trayectorias de normalidad a equinocitos, con medidas cuantitativas, objetivas y reproducibles. **Conclusiones:** la organización fractal/euclidiana en la arquitectura de los glóbulos rojos, permite el desarrollo de trayectorias acausales de alteración celular hacia equinocitos, de utilidad en el diagnóstico y seguimiento del estado del eritrocito en la práctica clínica diaria.

Palabras claves: Indices de eritrocitos, fractales, hematología, transfusión sanguínea.

Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mejía M, Ospino B, Munevar A, et al. Simulación de trayectorias de alteración de estructuras eritrocitarias con base en la geometría fractal y euclidiana. Arch Med (Manizales) 2014; 14(2):276-84.

Simulation of alteration trajectories of erythrocyte structures based on fractal and euclidean geometry

Summary

Objective: To determine three possible trajectories of evolution of 8 erythrocyte structures from normality to echinocytes, starting from an objective and reproducible diagnostic methodology of erythrocytic morphophysiology, objective and reproducible for the detection of pathological abnormalities in extended of blood samples, useful to determine the viability of transfusion bags, based on fractal and euclidean geometry.

Materials and methods: based on the previously developed diagnostic methodology, 8 normal erythrocytes were taken, with which simulations of three possible paths of evolution were developed. For this, initially fractal dimension, the number of pixels occupied by the erythrocyte surface and the number of spaces touched by the edge superimposing a grid of 5x5 pixels in the space of generalized fractal Box counting were calculated. Afterwards, to make the simulations, geometric variations of the edge of each erythrocyte were made, so that the surface/edge ratio characteristics for each state were kept, according to the previous results. **Results:** simulations of possible trajectories from normality to equinocytes were obtained with quantitative, objective and reproducible measurements. **Conclusions:** fractal/euclidean organization in the architecture of red blood cells, allows the development of non-causal trajectories of cellular alteration to echinocytes, useful in the diagnosis and following of erythrocyte state in daily clinical practice.

Keywords: Erythrocyte indices, fractals, hematology, blood transfusion

Introducción

La geometría euclidiana se ocupa del estudio de las propiedades de figuras en el plano, así como las del espacio tridimensional. Las medidas obtenidas con la geometría euclidiana son denominadas longitud, área o volumen. En contraposición, el caracterizar o medir la irregularidad de los objetos es posible mediante una teoría matemática denominada geometría fractal, obteniendo una medida denominada dimensión fractal¹. Esta geometría fue implementada por el matemático Benoit Mandelbrot, quien la desarrolló al ver las dificultades que surgen del uso de medidas regulares en el estudio de los objetos irregulares². Estas dos geometrías aplicadas de manera simultánea pueden facilitar la solución de problemas en medicina.

El hemograma se completa con una observación de la sangre al microscopio, para ello se hace un extendido de la misma en un portaobjetos y se tiñe con colorantes como por ejemplo Romanowsky y Wright. Mediante este proceso se describen según su forma los eritrocitos y los leucocitos y se señala si las plaquetas son normales o no. Las alteraciones morfológicas se asocian a estados patológicos de las células, producidas por múltiples causas. Las imágenes de extendidos sanguíneos sirven para el conteo y reconocimiento de glóbulos rojos, cuyo propósito es detectar en el organismo ciertos tipos de enfermedades o anomalías. En cuanto al tamaño de las células, las inmaduras son más grandes, y a medida que se da el proceso de maduración su tamaño disminuye de manera progresiva, excepto en la línea megacariocítica; al envejecer la célula la membrana se hace rígida, permeable y el eritrocito es destruido por el bazo³.

En la actualidad este tamizaje se hace de forma pragmática, sin criterios matemáticos o geométricos claros de diagnóstico, y se realiza mediante observación microscópica basada en la pericia del evaluado⁴. Sin embargo, se han desarrollado metodologías que implementan el análisis automatizado de la estructura eri-

trocítica para lograr diagnósticos automáticos, objetivos y reproducibles. Por ejemplo, Pinzón⁴ *et al* desarrollaron una técnica de conteo de glóbulos rojos, que diferencia a partir de su forma los infectados con malaria, reduciendo el tiempo de la lectura de las láminas.

Rodríguez⁵ *et al* desarrollaron una metodología de evaluación del estado eritrocitario a partir de geometría fractal, la cual sirvió como base para la creación de una metodología diagnóstica basada en geometría euclidiana y fractal que evalúa la estructura de los eritrocitos y permite diferenciar muestras normales y patológicas, de gran utilidad para la práctica clínica. La metodología evidencia una autoorganización de la estructura eritrocítica en la que las proporciones entre superficie y borde del eritrocito permite diferenciar objetivamente normalidad de anormalidad⁶.

La simulación de rutas teóricas de estructuras celulares, permite un estudio más detallado de la evolución de las alteraciones patológicas, además de facilitar su seguimiento en el tiempo. Ejemplo de ello son los trabajos desarrollados por Rodríguez⁵ *et al* en los que se realizaron trayectorias de evolución desde normalidad hasta estados patológicos en células preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino^{7,8}.

En este contexto, el propósito de la presente investigación es definir rutas de evolución desde normalidad hasta estados patológicos con morfología equinocítica en las estructuras eritrocitarias, con base en la autoorganización geométrica fractal/euclidiana hallada por Correa⁶ *et al*.

Materiales y métodos

Definiciones

Dimensión fractal: es una medida matemática que cuantifica el grado de irregularidad de un objeto, para este estudio se utilizó el método de Box- Counting.

Donde **K** es el grado de partición de la cuadrícula, **N** es el número de espacios que contiene el contorno del objeto y **D** la dimensión fractal.

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(K+1)}) - \text{Log}N(2^{-K})}{\text{Log}2^{K+1} - \text{Log}2^K} = \text{Log}_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})}$$

Ecuación 1

Superficie eritrocitaria: (S) corresponde al conteo de pixeles ocupados por la totalidad de la estructura celular.

Borde eritrocitario: corresponde al conteo de los cuadros ocupados por el contorno de cada célula, utilizando la rejilla de 5x5 pixeles del método de Box-counting.

Proporción superficie/borde: Corresponde al cociente entre el conteo de pixeles ocupados por cada estructura celular respecto al conteo de los cuadros ocupados por cada célula.

Procedimiento

Se seleccionaron 8 imágenes de eritrocitos normales provenientes del Laboratorio de referencia en Morfología Hematológica, con diagnóstico normal hecho por un especialista según los parámetros convencionales. Las 8 muestras fueron observadas en extendidos tratados con colorante Romanowsky, con un aumento de 10 x 100x a través de un microscopio Carl Zeiss, y las imágenes fueron tomadas por una Cámara de microscopio digital.

A partir de estas imágenes se aplicó la metodología previamente desarrollada por Correa⁶ *et al*, realizando la medición en el espacio generalizado de box counting de espacios de ocupación de la superficie en pixeles, del borde en la rejilla de 5x5 pixeles y la proporción superficie/borde (ver definiciones) para los eritrocitos normales. A continuación se realizaron tres simulaciones de trayectorias de la posible alteración geométrica de cada uno de los eritrocitos medidos, hacia estados con morfología equinocítica. Con este fin se tomó cada una de las células normales

y se realizaron alteraciones progresivas en sus bordes en el espacio de Box Counting. Así, cada variación implicaba un cambio en la cantidad de cuadros ocupados en las rejillas utilizadas. Para la construcción de las simulaciones, se tuvieron en cuenta valores de espacios de ocupación de la superficie y borde tales que la proporción superficie/borde se ajustara a las condiciones establecidas para normalidad y enfermedad, es decir, con base en los valores límites mínimos y máximos encontrados previamente⁶ los cuales variaron entre 25 117 y 39 543 para la superficie, entre 135 y 177 para los espacios de ocupación del borde y entre 174,7 y 223,4 para la relación superficie/borde para el estado de normalidad. Por otro lado los valores anormales oscilaron entre 17 809 y 30 102, 138 y 184, y 118,76 y 170,842, para las medidas de superficie, borde y proporción superficie/borde respectivamente. A partir de estos valores se comenzó la simulación de estructuras geométricas correspondientes a eritrocitos con relaciones matemáticas específicas de proporción superficie/borde.

Esta metodología es de tipo geométrico y matemático, en la cual se realizan simulaciones de la alteración morfológica el eritrocito dentro de límites previamente establecidos característicos de normalidad o de enfermedad, a partir de un orden geométrico subyacente a la estructura eritrocitaria, establecido en un trabajo previo⁶. Al partir de eritrocitos normales hallados en la práctica médica, y realizar simulaciones dentro de límites empíricos previamente establecidos y respetando el orden geométrico subyacente característico de los estados de normalidad o enfermedad, las simulaciones hechas constituyen estructuras que pueden darse durante el proceso de alteración morfológica eritrocítica, las cuales se establecen sin necesidad de realizar repeticiones del mismo experimento, y al margen de estudios de tipo epidemiológico o estadístico.

Aspectos éticos

Este trabajo se clasifica como investigación sin riesgo, de acuerdo con la Resolu-

ción 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano, dado que se realizan cálculos físicos y matemáticos sobre reportes de exámenes y paraclínicos no invasivos que han sido prescritos previamente según protocolos establecidos convencionalmente. Adicionalmente se ha protegido en todo momento el anonimato e integridad de los participantes y se cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Resultados

Los valores para el número de píxeles de la superficie de las 8 imágenes de eritrocitos normales variaron entre 26 879 y 38 361 (Tabla 1). Los valores del número de píxeles de la superficie eritrocitaria de la primera simulación variaron para los normales entre 25 830 y 36 581 y para los anormales entre 18 091 y 28 772 (Tabla 2). Los valores del número de píxeles de la superficie eritrocitarias de la segunda simulación variaron entre 19 332 y 29 634 para los eritrocitos anormales (Tabla 3). Los valores del número de píxeles de la superficie eritrocitarias de la tercera simulación variaron entre 22 829 y 30 075 (Tabla 4).

La dimensión fractal de las 8 imágenes de eritrocitos normales presentó valores entre 0,914 y 1,085. La dimensión fractal para la primera simulación que incluye solamente eritrocitos normales varió entre 0,963 y 1,066, para las anormales entre 0,998 y 1,101. La dimensión fractal para la segunda y tercera simulación de eritrocitos anormales varió entre 0,997 y 1,101 (Tabla 3 y 4).

El número de cuadros ocupados por la rejilla de 5x5 píxeles, para las 8 imágenes de eritrocitos normales variaron entre 147 y 175, para la primera simulación los eritrocitos normales variaron entre 136 y 176, entre 140 y 179 para eritrocitos los anormales; para la segunda simulación los eritrocitos anormales variaron entre 139 y 183 y para la tercera simulación variaron entre 155 y 182.

La proporción superficie/borde de las 8 imágenes de eritrocitos normales variaron entre 174, 958 y 220,804; para la primera simulación los valores de los eritrocitos normales oscilaron entre 179,375 y 207,847, para los anormales entre 124,766 y 163,821; para la segunda simulación los eritrocitos anormales oscilaron entre 125,078 y 169,337; para la tercera simulación estos valores oscilaron entre 136,701 y 168,385.

Las simulaciones realizadas para evaluar las posibles rutas de normalidad y anormalidad obtenidas presentaron valores que se encuentran dentro de los previamente hallados en todos los casos. Los resultados hallados en las tres simulaciones al variar en los valores límites de normalidad y anormalidad previamente establecidos evidencian posibles trayectorias de evolución contenidas en un espacio finito y cuantificable de manera objetiva y reproducible (Tabla 2, 3 y 4).

Discusión

Este es el primer trabajo en el que aplicando de manera simultánea la geometría fractal y euclidiana se realizan simulaciones geométricas de posibles trayectorias de alteración de un eritrocito normal hacia una estructura equinocítica. Se realizaron variaciones geométricas en el espacio generalizado de Box Counting tanto de la superficie como del borde de los eritrocitos normales, manteniendo las relaciones matemáticas previamente establecidas para normalidad y equinocitos. Esta nueva metodología revela que la autoorganización fractal de la estructura eritrocitaria evaluada con las dos geometrías simultáneamente permite estudiar estas variaciones como un fenómeno finito y establecer rutas geométricas de alteración eritrocitaria hacia equinocitos, con alcances a nivel diagnóstico en la clínica, al facilitar seguimientos en el tiempo que sirvan como indicadores tempranos del progreso de pacientes que presentan equinocitos en el hemograma, así como determinar objetivamente la viabilidad de bolsas para trasfusión.

Tabla 1. Medidas de los eritrocitos normales que sirvieron como base para el desarrollo de las simulaciones de las trayectorias de evolución hasta equinocitos. Donde Df: representa la dimensión fractal, S: la superficie, Kp: la rejilla pequeña y S/Kp: la proporción entre la superficie y la rejilla pequeña, N: normal.

Muestra	Df	S	Kp	S/Kp	Diagnóstico Matemático	Diagnóstico convencional
1	0,914	26.879	148	181,615	N	N
2	1,085	35.644	168	212,167	N	N
3	1,065	28.126	147	191,333	N	N
4	1,01	34.887	158	220,804	N	N
5	0,927	38.361	175	219,206	N	N
6	0,982	30.107	170	177,100	N	N
7	0,951	29.393	168	174,958	N	N
8	0,939	33.357	175	190,611	N	N

Tabla 2. Primera simulación de eritrocitos anormales. Donde Df: representa la dimensión fractal, S: la superficie, Kp: la rejilla pequeña y S/Kp: la proporción entre la superficie y la rejilla pequeña; N: normal y A: anormal.

Muestra	Df	S	Kp	S/Kp	Diagnóstico Matemático	Diagnóstico convencional
s1-1	0,977	27.067	136	199,022	N	N
s1-2	1,066	36.581	176	207,847	N	N
s1-3	0,963	25.830	144	179,375	N	N
s1-4	0,995	29.089	155	187,671	N	N
s1-5	0,998	28.772	179	160,737	A	A
s1-6	1,022	18.091	145	124,766	A	A
s1-7	1,092	28.341	173	163,821	A	A
s1-8	1,101	20.302	140	145,014	A	A

Tabla 3. Segunda simulación de eritrocitos anormales. Donde Df: representa la dimensión fractal, S: la superficie, Kp: la rejilla pequeña y S/Kp: la proporción entre la superficie y la rejilla pequeña; A: anormal.

Muestra	Df	S	Kp	S/Kp	Diagnóstico Matemático	Diagnóstico convencional
s2-1	1,052	20 633	152	135,743	A	A
s2-2	1,078	19 332	146	132,411	A	A
s2-3	1,101	24 916	183	136,153	A	A
s2-4	0,997	29 634	175	169,337	A	A
s2-5	1,021	24 503	148	165,561	A	A
s2-6	0,998	21 572	139	155,194	A	A
s2-7	1,092	29 102	180	161,678	A	A
s2-8	1,101	22 389	179	125,078	A	A

Tabla 4. Tercera simulación de eritrocitos anormales. Donde Df: representa la dimensión fractal, S: la superficie, Kp: la rejilla pequeña y S/Kp: la proporción entre la superficie y la rejilla pequeña; A: anormal.

Muestra	Df	S	Kp	S/Kp	Diagnóstico Matemático	Diagnóstico convencional
s3-1	1,052	25 762	163	158,049	A	A
s3-2	1,078	27 110	161	168,385	A	A
s3-3	1,101	30 075	180	167,083	A	A
s3-4	0,997	29 372	182	161,385	A	A
s3-5	1,026	26 718	178	150,101	A	A
s3-6	1,068	23 955	155	154,548	A	A
s3-7	1,012	28 652	182	157,429	A	A
s3-8	1,097	22 829	167	136,701	A	A

Aunque los equinocitos son característicos de las lesiones de almacenamiento eritrocitario, también se encuentran en pacientes con patologías como uremia, defectos del metabolismo glicolítico (deficiencia de Piruvato Kinasa) y en algunos pacientes con anemia microangiopática; además son característicos del agotamiento metabólico de la célula roja senil⁹. En este contexto es de gran utilidad contar con una metodología que diagnostique y permita hacer un seguimiento objetivo de este tipo de alteraciones en el tiempo. El presente trabajo contribuye a una comprensión objetiva y global del fenómeno progresivo de alteración morfológica del eritrocito, evitando el uso de clasificaciones o descripciones de tipo cualitativo basadas en su forma, que se basan en términos como: oval, bicóncava, aplanada o con una depresión en el centro⁹. En contraposición, la presente metodología aporta valores cuantitativos que dan cuenta del estado de normalidad o anormalidad. Así mismo, se mostró la diferencia de estas estructuras eritrocitarias sin necesidad de trabajos estadísticos, ya que geométricamente se tratan de proporciones objetivas y reproducibles.

La descripción matemática de los hematíes se ha abordado de distintas formas, incluyendo la geometría fractal¹⁰⁻¹⁴. Por ejemplo se han desarrollado múltiples trabajos relacionados con la velocidad de sedimentación globular^{11,12} (VSG), donde se ha hecho uso de dimensiones fractales, al evidenciarse que no pueden establecerse medidas desde una sola variable lineal. Kuo¹³ *et al* encontraron un comportamiento constante de la interacción entre los eritrocitos y las macromoléculas, que pueden evidenciarse a partir de medidas fractales. Por otro lado Tang¹⁴ *et al*, analizaron las dimensiones fractales de los agregados de sedimentación, creando un modelo matemático que permite predecir su comportamiento.

En este trabajo se sigue una perspectiva de análisis diferente, al observar directamente características morfológicas del fenómeno, a partir no sólo de medidas fractales sino euclidianas.

Adicionalmente cabe resaltar que fenómeno de alteración eritrocitaria es un proceso que no puede observarse de forma continua, sino solamente discreta. En este contexto obedece a la noción de ventana temporal, acuñado por Prigogine¹⁵, y en este contexto es entendido como un fenómeno acausal, donde lo que importa es el establecimiento de órdenes armónicos subyacentes a las alteraciones eritrocitarias independientemente de cualquier análisis poblacional, siendo posible contrastarlas en cada caso particular. En este contexto la simulación matemática de este fenómeno es de gran utilidad pues aunque es posible encontrar diferentes posibilidades de alteración eritrocitaria normal o anormal, al establecer parámetros matemáticos que dan cuenta de estos cambios, y observar trayectorias simuladas en el tiempo cuantificando su cercanía a los diferentes estados evaluados, es posible tener un criterio más preciso acerca de la pertinencia y necesidad de la realización de seguimientos en el tiempo de extendidos de sangre periférica que se encuentren en estudio, y que presenten dudas desde el punto de vista cualitativo.

La simulación de trayectorias de evolución en el contexto del espacio generalizado de Box Counting se fundamenta en un trabajo en el que se estableció un espacio generalizado de Box Counting, para la determinación de la totalidad de posibles estructuras fractales arteriales en el proceso de restenosis, logrando diferenciar arterias normales y anormales de manera objetiva y reproducible y encontrando un total de 69 249 prototipos arteriales¹⁶. Trabajos similares se han desarrollado en ventriculogramas¹⁷, logrando establecer la totalidad de posibilidades de estructuras normales y con disfunción leve¹⁸. Recientemente se desarrolló una metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca basada en una ley que permite calcular el número total de dinámicas cardíacas normales, con enfermedad aguda, y en evolución entre dichos estados^{19,20}.

También se aclaró matemáticamente el estado de las células preneoplásicas de cuello

uterino denominadas ASCUS, al diseñar una metodología que permite diagnosticar normalidad y anormalidad, y establecer la cantidad total de posibles células preneoplásicas y neoplásicas²¹. Este trabajo sirvió como fundamento para el desarrollo de simulaciones de posibles trayectorias entre normalidad y ASCUS^{7,8}. Estos trabajos, además de basarse en geometría fractal, tienen en común una perspectiva físico-matemática abstracta que permite comprender los fenómenos desde una perspectiva acotada y finita, proporcionando una visión global de los procesos de cambio de las estructuras mencionadas, además de medidas cuantitativas de utilidad en la práctica clínica.

La perspectiva físico-matemática acausal utilizada hace innecesario el estudio de diversas variables como el género, la edad, las comorbilidades y los factores de riesgo, entre otros, que representan dificultades en la aplicabilidad clínica para cada caso particular y seguimiento en el tiempo²². Esta perspectiva ha proporcionado soluciones en otros ámbitos como la dinámica cardíaca fetal²³, neonatal²⁴ y el estudio de los holter en adultos, a partir de la probabilidad y las proporciones de la entropía, en la caracterización de normalidad o anormalidad crónica y aguda, cuantificando su nivel de gravedad²⁵. En el ámbito de la epidemiología se han desarrollado predicciones de brotes de malaria en 820 municipios de Colombia en rangos de tres semanas, con un 99,86% de efectividad²⁶. También se han desarrollado métodos predictivos en inmunología²⁷,

biología molecular²⁸ e infectología^{29,30}. Estas investigaciones basadas en teorías físicas y matemáticas permiten evidenciar la aplicabilidad práctica que tiene el uso de las mismas en las diferentes ramas de la medicina.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, en especial a los Doctores Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones, Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, Jairo Apon-te, decano de la Facultad de Ingeniería, Alvaro Uribe, director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ingeniería y Mario Alejandro Castro, Jefe de la División de Investigación Científica, por su apoyo a nuestras investigaciones.

Al Centro de investigaciones de la Clínica del Country, especialmente, al Doctor Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica; al Doctor Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, al Doctor Jorge Ospina, Director Médico; a la Doctora Adriana Lizbeth Ortiz, Epidemióloga, a Silvia Ortiz, Enfermera Jefe, y a Sandra Rodríguez, Enfermera, por su apoyo constante.

Dedicatoria

A nuestros hijos.

Conflictos de interés: Los autores declaramos no presentar conflictos de interés

Fuentes de financiación: Producto derivado del proyecto ING-1532 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014.

Literatura citada

1. Mandelbrot B. **The Fractal Geometry of Nature**. San Francisco: Freeman Ed; 1972. p. 341-348.
2. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? En: Mandelbrot B. *Los Objetos Fractales*. Barcelona: Tusquets Eds. S.A; 2000. p. 27-50.
3. Naranjo C. **Atlas de hematología células sanguíneas**. Bogotá DC: Centro de publicaciones UCM; 2008.
4. Pinzón R, Garavito G, Hata Y, Artega L, García JD. **Desarrollo de un sistema de análisis automático de imágenes de Extendido Sanguí-neos**. En Pinzón R, Garavito G, Hata Y, Artega L, García JD. XII Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Santiago de Compostela: Memorias del Congreso; 2004. p.45-59 De acuerdo a las normas Vancouver debe referenciarse como libro.
5. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Ospino B, Bernal P, Ortiz L, et al. **Caracterización geométrica de los glóbulos rojos. Diferenciación de muestras normales y patológicas**. *Rev Cienc Salud* 2008; 6(3):47-56.

6. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. **Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology.** *J Med Med Sci* 2012; 3(11):715-720.
7. Rodríguez J, Prieto S, Tabares L, Rubiano A, Prieto I, Domínguez D, et al. **Evolución de células de cuello uterino desde normales hasta atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS) con geometría fractal.** *Rev UDCA Act & Div Cient* 2013; 16(2):202-311.
8. Rodríguez J, Prieto S, Melo M, Domínguez D, Cardona D, Correa C, et al. **Simulación de rutas de alteración de células de cuello uterino desde el estado normal hasta lesión intraepitelial de bajo grado.** *Rev UDCA Act & Div Cient* 2014; 17(1):5-12.
9. Hall JE. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.** Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006; p.419.
10. Ismailov RM, Shevchuk NA, Khusanov H. **Mathematical model describing erythrocyte sedimentation rate. Implications for blood viscosity changes in traumatic shock and crush syndrome.** *Biomed Eng Online* 2005; 4(1):24.
11. Reuben AJ, Shannon AG. **Some problems in the mathematical modelling of erythrocyte IMA.** *J Math Appl Med Biol* 1990; 7(3):145-56.
12. Sharma GC, Jain M, Saral RN. **A mathematical model for concentration of blood affecting erythrocyte sedimentation.** *Comput Biol Med* 1996; 26(1):1-7.
13. Kuo CD, Bai JJ, Chien S. **A fractal model for erythrocyte sedimentation.** *Biorheology* 1994; 1:77-89.
14. Tang P, Greenwood J, Raper JA. **A model to describe the settling behavior of fractal aggregates.** *J Colloid Interface Sci* 2002; 247(1):210-9.
15. Fernández A. **Orden y Caos. Introducción.** En: Ed. Prensa Científica S.A. España; 1990; p.4-8.
16. 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 Medical Physics* 2010; 10:1-6.
17. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Álvarez L, Forero G, et al. **Diagnóstico fractal del ventriculograma cardiaco izquierdo. Geometría fractal del ventriculograma durante la dinámica cardiaca.** *Rev Colomb Cardiol* 2012; 19(1):18-24.
18. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Mora J, Forero M, et al. **Generalización geométrica fractal de ventriculografías izquierdas normales y con disfunción leve.** *Acta Med Colom* 2014; 39: 131-136.
19. Rodríguez J. **Mathematical law of chaotic cardiac dynamics: Predictions for clinical application.** *J Med Med Sci* 2011; 2(8):1050-1059.
20. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, et al. **The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias.** *J Med Med Sci* 2013; 4(7): 291-300.
21. 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(2):173-181.
22. Saez M. **El problema de las medidas repetidas. Análisis longitudinal en epidemiología.** *Gac Sanit* 2001; 15:347-52.
23. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Bautista A, Bernal P, Avilán N. **Diagnóstico Matemático de la monitoria fetal aplicando la ley de Zipf-Mandelbrot.** *Rev Fac Med* 2006; 54(2):96-107.
24. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. **Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application.** *J Med Med Sci* 2014; 5(5):102-108.
25. 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(8):370-381.
26. Rodríguez J. **Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia.** *Rev Panam Salud Pública* 2010; 27(3):211-8.
27. Rodríguez J, Bernal P, Álvarez L, Pabón S, Ibáñez S, Chapuel N, et al. **Predicción de unión de péptidos de MSP-1 y EBA-140 de plasmodium falciparum al HLA clase II Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas.** *Inmunología* 2010; 29(3):91-99.
28. 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.
29. 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(2):50-56.
30. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mora J, Bravo J, Soracipa Y, et al. **Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count.** *BMC Medical Physics* 2013; 13:3.

