

Predicción de la concentración de linfocitos T CD4, con base en la teoría de conjuntos aplicada al seguimiento de pacientes con VIH

(Prediction of the concentration of CD4 T lymphocytes based on set theory applied to the monitoring of patients with HIV)

Javier Rodríguez-Velásquez^{1,2}, Signed Prieto-Bohórquez¹, Martha Melo-de Alonso³, Carlos Pérez-Díaz⁴, Darío Domínguez-Cajeli³, Juan Bravo-Ojeda⁴, Nancy Olarte-López⁵, Aura Wilches-Betancourt¹, Laura Méndez-Pino² y Laura Valero-Morales²

Resumen

Introducción: se desarrolló una metodología predictiva de CD4 a partir del recuento de leucocitos y linfocitos del hemograma para pacientes con VIH/sida, buscando una medida alternativa a la citometría de flujo.

Métodos: se evaluó la pertenencia a cuatro conjuntos: A, B, C y D, de tripletas de linfocitos/mm³, leucocitos/mm³ y CD4/μL, tomados de 33 pacientes, recopilando de 4 a 5 muestras por paciente, 144 en total. La evaluación de $(A \cup C)$, $(B \cup D)$ y $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ permite establecer las predicciones a partir del porcentaje de pertenencia a estos conjuntos. Los resultados fueron ordenados de manera descendente dentro de nueve rangos de 1000 leucocitos. Se estableció el número de pacientes con predicciones acertadas y los rangos de mayor efectividad en la predicción.

Resultados: la intersección $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ mostró una efectividad en la predicción de CD4 del 85,71% en el rango de 4999-4000 leucocitos, del 83,33% en el de 3999-3000 y del 100% en el de menos de 3000.

Conclusión: la capacidad predictiva y la utilidad clínica de la metodología desarrollada fueron confirmadas para la predicción de linfocitos T CD4, permitiendo disminuir costos frente a la citometría de flujo en el seguimiento de pacientes en el tiempo.

Descriptor: citometría de flujo, CD4, cuadro hemático, predicción, teoría de conjuntos, VIH/sida.

Abstract

Introduction: A CD4 predictive methodology from the white cell blood count and lymphocyte blood counts was developed in patients with HIV/AIDS, seeking an alternative measure to flow cytometry.

Methods: Membership to four sets: A, B, C and D, of triplets of: cells/mm³, leukocytes/mm³, and CD4 cells/μL, was assessed in samples taken from 33 patients, collecting 3 to 5 samples per patient, for a total of 144 samples. The assessment of $(A \cup C)$, $(B \cup D)$ y $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ allows for predictions based on the percentage of belonging to these groups. The results were arranged in descending order in nine ranges of 1000 leukocytes. The number of patients with accurate predictions and the ranges of greater effectiveness in prediction were established.

Trabajo realizado en la Universidad Militar Nueva Granada. Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

Afiliación de las autoras: ¹Grupo Insight² y Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada-Centro de Investigaciones Clínica del Country. ³Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas, ⁴Facultad de Medicina⁵ y Facultad de Ingeniería, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Fuentes de apoyo: Proyecto CIAS-1456 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014.

✉ grupoinight2025@yahoo.es

Results: The intersection $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ showed effectiveness of 85.71% in predicting CD4 in the range of 4999-4000 leukocytes, 83.33% for 3999-3000, and 100% in the range lesser than 3,000.

Conclusion: The predictive ability and clinical usefulness of the methodology developed were confirmed for the prediction of T CD4 lymphocytes, allowing to lower costs compared to flow cytometry in monitoring patients with HIV/AIDS over time.

Keywords: Flow cytometry, CD4, blood count, Prediction, set theory, HIV / AIDS.

Fecha recibido: 13 de abril 2015

Fecha aprobado: 04 de febrero 2016

En matemática, la teoría de conjuntos¹ se establece a partir de fundamentos como la relación de pertenencia, y operaciones básicas como: unión, intersección, diferencia y diferencia simétrica,² que definen las relaciones entre los elementos. Gracias a esta estructura, es posible descubrir conjuntos particulares con base en información implícita contenida en conjuntos más generales.

Su aplicación no se restringe a temas relacionados con las ciencias exactas, pues también ha sido aplicada en áreas como la infectología, particularmente en enfermedades como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Tan solo en 2011, cerca de 34 millones de personas tenían esta infección, y casi el 60% de quienes viven con el VIH desconocen su estado serológico, lo que obstaculiza la toma de un tratamiento oportuno. Pero las cifras más alarmantes se evidencian en África Subsahariana y África Meridional, siendo la región más afectada del mundo.³

Esta enfermedad produce una inmunosupresión progresiva generada por el retrovirus VIH, que afecta de manera progresiva no solo las células o linfocitos T responsables de coordinar la respuesta inmune celular, sino también los ganglios linfáticos, los macrófagos o células del sistema inmune que se ubican en los tejidos y que expresan el CD4, y las células dendríticas foliculares (CDF).

Basándose en lo anterior, para evaluar el avance de esta enfermedad en el tiempo, y determinar la terapia antirretroviral más adecuada, es necesario analizar la cantidad total de leucocitos y linfocitos junto con el número de linfocitos T CD4 presentes en la sangre. Los primeros son obtenidos mediante el examen del cuadro hemático de manera fácil y a bajo costo, mientras que, para determinar el conteo de CD4, es preciso llevar a cabo un examen específico denominado citometría de flujo, que no solo cuenta con desventajas como su alto costo o la baja cobertura en países en vía de desarrollo,⁴ sino que también presenta inconvenientes como la baja tasa de transmisión de células, la medida del comportamiento individual de estas y el requerimiento de operadores capacitados.⁵

Dado que se tiene el término de conjunto y el concepto de VIH/sida para relacionarlos entre sí, se establecieron parámetros basados en estudios del cuadro hemático de pacientes en el tiempo, a partir de ciertos rangos de valores.

Observaciones previas determinaron que pacientes con menos de 1500 linfocitos totales, suelen tener menos de 500 linfocitos CD4/ μ l, y los que tienen más de 1500 linfocitos totales, más de 200 linfocitos CD4/ μ l.⁶

Con el fin de encontrar valores más precisos en el conteo de CD4, se han desarrollado diversos modelos de predicción, entre ellos modelos de índole automatizado con un porcentaje del 83% de precisión, desarrollado con base en la carga viral y el número de semanas a partir de las cuales se realizó el inicio del conteo de CD4.⁷ Otro modelo de carácter epidemiológico aplicado en Zambia y Sudáfrica, con porcentajes de exactitud entre el 76% y el 82%, respectivamente, evidenció patrones de variación en el recuento de CD4, tanto para individuos como para poblaciones en casos sin y con VIH/sida,⁸ resultados confirmados en tres cohortes en los Estados Unidos.⁹

Varios trabajos han desarrollado algoritmos basados en aprendizaje de máquina con redes neurales, que relacionan el genotipo y datos del tratamiento de la enfermedad, obteniendo porcentajes de exactitud del 75%¹⁰ y el 69%¹¹ en la predicción de la carga viral. Otros algoritmos de enfoque predictivo para determinar el éxito o fracaso en los tratamientos, han incluido también la respuesta dicotómica del virus,¹² con una precisión del 80%, así como comportamientos a nivel genotípico del VIH, producidos como reacción ante la terapia antirretroviral combinada.¹³ Aunque el enfoque hacia la predicción específica del conteo de CD4 no fue el factor predominante, los estudios evidencian que es posible establecer órdenes matemáticos de diferentes fenómenos asociados al desarrollo del VIH/sida.

Por otro lado, a través de teorías físicas y matemáticas se han desarrollado herramientas diagnósticas objetivas y reproducibles. Específicamente, Rodríguez *et al.* han desarrollado una metodología para predecir linfocitos T CD4 con base en valores individuales de leucocitos y linfocitos totales del hemograma mediante la teoría de conjuntos, determinando su pertenencia a 3 conjuntos que definen el comportamiento de leucocitos/ ml^3 respecto a linfocitos/ ml^3 y respecto a CD4/ μl^3 .

Para determinar la efectividad de la predicción,^{6,14} se ordenaron de mayor a menor los registros de acuerdo con el número de leucocitos, definiendo rangos de a 1000 y evaluando la pertenencia de las muestras de cada rango, a los conjuntos evaluados. Se estableció un rango superior para valores mayores

a 10000/ml³ y un rango inferior para valores menores a 4000/ml³.

La aplicabilidad clínica de esta metodología, especialmente en los menores rangos de leucocitos, ha sido confirmada en dos estudios posteriores con 500¹⁵ y 800 muestras.¹⁴ Ambos trabajos tuvieron porcentajes de efectividad superiores al 81,44% en 5 de los 9 rangos medidos, así como una efectividad igual o superior al 91,89% en el rango de leucocitos menor a 4000, y una efectividad del 100% en la predicción del rango inferior a 3000.^{14,15}

De ahí que la finalidad de este trabajo es no solo aplicar la metodología desarrollada con base en la teoría de conjuntos, a la predicción matemática de linfocitos TCD4 a partir de triplas de diferentes cuadro hemáticos, sino también, establecer la utilidad de este método para realizar seguimientos de la evolución de los pacientes en el tiempo.

Métodos

Definiciones

Rangos de leucocitos: rangos de 1000 leucocitos, iniciando con 3000 hasta 10000; valores mayores a 10000 corresponden a un solo rango, y valores menores o iguales a 2999 constituyen otro rango.¹⁵

Conjuntos: A: $((x,y,z) \mid x \geq 6800 \wedge y \geq 1800)$
B: $((x,y,z) \mid x \geq 6800 \wedge z \geq 300)$
C: $((x,y,z) \mid x < 6800 \wedge y \leq 2600)$
D: $((x,y,z) \mid x < 6800 \wedge z \leq 570)$

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 conteo de linfocitos T CD4¹⁵.

Procedimiento

El estudio se desarrolló con base en la información del cuadro hemático y de la citometría de flujo de 33 pacientes, 21 de los cuales contaban con 4 muestras y 12 con 5, tomadas en diferentes momentos. La información provino de una base de datos de investigaciones previamente desarrolladas, y fue evaluada por un infectólogo experto. Todos los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral y contaban con edades entre 27 y 46 años; 18 de los pacientes eran hombres y 15, mujeres.

A partir de un estudio previo⁴ se establecieron las triplas de valores de leucocitos/mm³, linfocitos/mm³ y CD4/ μ l para cada muestra, y su pertenencia a cuatro conjuntos: A, B, C y D (ver definiciones). El conjunto A se define por un número de leucocitos (x), un número de linfocitos (y) y un número de linfocitos T CD4 (z), tales que, el número de leucocitos (x) es

mayor o igual que 6800 y el número de linfocitos (y) es mayor o igual que 1800. De manera semejante se hace con los demás conjuntos.

Luego se determinó la pertenencia al conjunto $(A \cup C)$, que permite evaluar las relaciones específicas entre los valores de leucocitos respecto a linfocitos. Del mismo modo se evaluó el conjunto $(B \cup D)$, que evalúa las relaciones específicas entre leucocitos y CD4. Finalmente se realizó la predicción, que en términos matemáticos corresponde a asumir la pertenencia al conjunto $(A \cup C) \cap (B \cup D)$, de tal modo que dicha intersección establece la relación matemática entre los tres valores. Es decir, con la unión se asocian todos los valores que pertenecen al conjunto A con C y B con D; en cambio, en la intersección solo quedan asociados los valores que pertenecen simultáneamente a los conjuntos $(A \cup C)$ y $(B \cup D)$.

A continuación se organizaron las triplas de mayor a menor, de acuerdo con su cantidad de leucocitos/mm³, y se agruparon según los rangos definidos, con el fin de establecer el número de triplas perteneciente a cada conjunto evaluado, conforme a cada rango. Por último se estableció la capacidad de la metodología predictiva aplicada para realizar predicciones acertadas en la evolución en el tiempo de los pacientes. Para ello se estudiaron las condiciones que presentaban los pacientes cuya evolución en el tiempo presentara los porcentajes de predicción más precisos, así como aquellos en los que se lograran porcentajes de predicción más bajos.

A nivel normativo, cabe resaltar que este trabajo cumple con las condiciones tratadas dentro de la Resolución No. 008430 de 1993, de manera particular en su título 11, relacionado con la investigación en seres humanos, al estar clasificado en la categoría de investigación sin riesgo, por realizarse sobre información de investigaciones previas. Los cálculos matemáticos no afectan a los pacientes y el manejo de la información respeta su integridad y anonimato.

Resultados

Al evaluar las 144 muestras correspondientes a los 33 pacientes evaluados, los valores de leucocitos en sangre periférica se encontraron entre 1900 y 17850 por mm³, los linfocitos totales se hallaron entre 70 y 5910 por mm³, y los conteos de CD4 oscilaron entre 21 y 1366 por μ L. Debido a la cantidad de casos utilizados para la presente investigación, se realizó un cuadro a modo de ejemplo, presentando las triplas de cuatro pacientes específicos. En ellas se puede observar que todos están dentro de los rangos descritos. (Cuadro 1)

El conjunto $(A \cup C)$ presentó porcentajes de predicción que variaron entre el 50% y el 100%; el conjunto $(B \cup D)$ presentó valores entre el 50% y el 100%, y finalmente el conjunto $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ reportó valores entre el 50% y el 100% (Cuadro 2).

Se hallaron porcentajes de predicción iguales o superiores al 75% en 6 de los 9 rangos estudiados, de los cuales, los rangos de leucocitos inferiores a 5000 presentan valores de pertenencia al

Cuadro 1. Totalidad de muestras de tripletas del cuadro hemático obtenidas para 4 pacientes; los 2 primeros cuentan con 4 muestras y los 2 últimos con 5; los datos estudio están definidos en leucocitos/ mm³, linfocitos/mm³ y linfocitos T CD4/μL.

Nº	Leucocitos totales (mm ³)	Linfocitos totales (mm ³)	Conteo de CD4 (μL)
10-1,1	4200	1667	65
10-1,2	4740	1600	128
10-1,3	2880	1150	54
10-1,4	7670	3810	554
101-1,1	5200	1700	569
101-1,2	4980	2520	964
101-1,3	6170	2720	1366
101-1,4	5680	2300	736
158- 1,1	5600	2161	293
158- 1,2	9080	2160	409
158- 1,3	6680	2080	266
158- 1,4	4980	1090	172
158- 1,5	6450	1750	234
160- 1,1	7820	3980	378
160- 1,2	5500	3210	285
160- 1,3	6490	2870	285
160- 1,4	5920	2500	218
160- 1,5	5830	2960	237

conjunto $(A \cup C) \cap (B \cup D)$ progresivamente mayores, de tal forma que para los rangos inferiores a 5000, 4000 y 3000, se establece una predicción del recuento de CD4 con valores inferiores a 570 CD4, logrando un porcentaje de efectividad del 85,71%, el 83,33% y el 100%, respectivamente. Se encontró además, que el rango de 8999 a 8000 presentó uno de los valores más altos de porcentaje de efectividad, igual al 88,89% (Cuadro 2).

Como resultado de la observación de la capacidad predictiva de la metodología respecto a un mismo paciente en diferentes momentos, se determinó que los pacientes cuya enfermedad se encontraba en estados más avanzados, que se pueden observar por los bajos valores de CD4 reportados, asociados a valores bajos de leucocitos (menores a 5000 ml³), son los que pueden ser seguidos en el tiempo de forma más fiable con esta metodología, al presentar los porcentajes de predicción más altos. Es así como los pacientes con medidas asociadas a valores de leucocitos menores a 5000, presentaron porcentajes de predicción entre el 83,33% y el 100%. En contraposición, pacientes portadores del virus, pero que no han desarrollado todavía la enfermedad avanzada, presentan valores predictivos más bajos, al asociarse a rangos de leucocitos superiores a 5000 (Cuadros 1 y 2).

Discusión

Este es el primer trabajo que aplica una predicción basada en la teoría de conjuntos y que establece un número de CD4/μL, con base en los recuentos de leucocitos y linfocitos, a 4 o 5 muestras consecutivas de pacientes en el tiempo, confirmando su aplicabilidad clínica para el seguimiento de la evolución de pacientes con VIH/sida. Mediante esta metodología es posible contribuir a una atención terapéutica oportuna y de fácil acceso a pacientes con VIH, específicamente cuando su recuento de CD4 se encuentre en un estado mínimo.

Se hallaron porcentajes de predicción iguales o superiores al 75% en 6 de los 9 rangos evaluados, los cuales en su mayoría corresponden a los rangos inferiores a 5000 leucocitos, logrando establecer predicciones del 85%, el 83% y el 100%, para los rangos de 5000, 4000 y 3000, respectivamente. Abordar de manera físico-matemática el problema permitió simplificarlo y aplicarlo a la clínica, independientemente de variables como edad, tipo de tratamiento, género, carga viral o hemoglobina, siendo un resultado de alto impacto en la clínica, más aún en

Cuadro 2. Asignación de elementos a las operaciones de unión e intersección de conjuntos entre rangos de leucocitos provenientes de pacientes							
Rangos de leucocitos	No. casos por rango	$(A \cup C)$		$(B \cup D)$		$(A \cup C) \cap (B \cup D)$	
		No.	%	No.	%	No.	%
10000 o más	4	4	100,00	3	75,00	3	75,00
9999 a 9000	9	7	77,78	8	88,89	7	77,78
8999 a 8000	9	8	88,89	8	88,89	8	88,89
7999 a 7000	4	4	100,00	2	50,00	2	50,00
6999 a 6000	22	11	50,00	20	90,91	11	50,00
5999 a 5000	27	19	70,37	22	81,48	17	62,96
4999 a 4000	35	34	97,14	30	85,71	30	85,71
3999 a 3000	6	6	100,00	5	83,33	5	83,33
2999 o menos	5	5	100,00	5	100,00	5	100,00
Total	121	98	80,99	103	85,12	88	72,73

países en vías de desarrollo que carecen del acceso a exámenes como la citometría de flujo.

El análisis de la evolución de los pacientes en el tiempo evidenció que se logran mejores porcentajes de predicción en pacientes que ya han desarrollado sida y por tanto tienen valores menores de CD4 y de leucocitos. Esto resulta de gran importancia clínica, por ser los pacientes que requieren un seguimiento más minucioso en el tiempo, para establecer la eficacia a corto plazo de los tratamientos antirretrovirales. En contraposición, pacientes con valores de leucocitos superiores a 5000, presentan valores predictivos menores, lo que indica la necesidad de desarrollar un refinamiento sobre la metodología planteada, que permita aumentar los porcentajes de predicción en estos rangos.

En la actualidad, los países en vía de desarrollo tienen problemas en el seguimiento clínico de los pacientes y la toma de decisiones terapéuticas respecto la administración del tratamiento antirretroviral, debido al alto costo de la citometría de flujo para el recuento de CD4. La poca cobertura de este análisis en los países que más lo necesitan disminuye la posibilidad de administración de antirretrovirales,⁵ a pesar de los esfuerzos promocionados por la OMS para el acceso a esta terapia.¹⁶ Por lo anterior, resulta de utilidad contar con métodos de fácil acceso y de mayor disponibilidad a nivel mundial, de ahí que la predicción del número de CD4 con base en los recuentos de leucocitos y linfocitos hallados en el hemograma, constituye una opción práctica y económica ante esta problemática.

La teoría de conjuntos permitió comprender el comportamiento matemático del fenómeno; por sus características, las muestras presentan siempre mayores posibilidades de pertenecer a los conjuntos A y C, que son los que establecen el comportamiento de los linfocitos; por otro lado, los valores disminuyen al evaluar los conjuntos B y D

que establecen el comportamiento de CD4. En consecuencia, el comportamiento de la intersección entre ambos conjuntos presenta porcentajes iguales o menores al conjunto $(B \cup D)$. Gracias al análisis simultáneo del comportamiento de leucocitos y linfocitos asociado a la evaluación de los CD4 en los diferentes rangos, la teoría de conjuntos permite establecer una predicción del comportamiento de los CD4, al indicar que se encontrarán menos de 570 CD4/ μ l con una seguridad del 100% para valores inferiores a 3000 leucocitos/ mm^3 .

Los modelos desarrollados en la última década han tenido un enfoque estadístico y empírico, basado en métodos epidemiológicos o redes neurales¹⁰⁻¹³ para la predicción de CD4, lo que implica una restricción en su aplicabilidad a las muestras poblacionales de las cuales se parte. En contraposición, la metodología propuesta fue desarrollada desde la forma de pensamiento inductiva de la física y la matemática, logrando a partir de una inducción realizada con solo 7 casos, predicciones aplicables a cada uno,⁶ que fueron confirmadas en estudios con poblaciones cada vez mayores, para garantizar su aplicabilidad clínica.^{14,15} Un estudio adicional realizado a partir de la teoría de conjuntos y la teoría de la probabilidad, permitió evidenciar mediante el cálculo de la desviación media cuadrática, que el comportamiento de los conjuntos no era equiprobable, sino que existía un comportamiento "cargado", el cual permitía el establecimiento de predicciones, cuya efectividad dependerá del rango evaluado.¹⁷

Agradecimientos: Al doctor Howard Junca, director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Básicas y Aplicadas; de igual forma, al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, por su apoyo a las investigaciones; a los doctores Tito Tulio Roa, director de Educación Médica; Jorge Ospina, director médico; Alfonso Correa, director del Centro de Investigaciones, y a las doctoras Adriana Lizbeth Ortiz, epidemióloga, y Silvia Ortiz, enfermera jefe del Centro de Investigaciones.

Referencias

1. García C. Teoría de Conjuntos. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 12 páginas. Recuperado el 5 de mayo de 2015. En: <http://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/14886/LECT107.pdf?sequence=1>
2. Rodríguez J. Diferenciación matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de conjuntos. *Inmunología* 2008;27:63-68.
3. Informe de ONUSIDA para el día mundial del SIDA /2011. Cómo llegar a cero más rápido. Más inteligente. Mejor. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA. 52 páginas. Recuperado el 5 de mayo de 2015. En: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_es_0.pdf
4. 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.
5. Castillo N, Barriga G, Solis M, Arumir C. Carga viral en el en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio comparativo de tres métodos. *Rev Mex Patol Clin.* 1998; 45: 155-156.
6. 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;19:148-156.
7. Singh Y, Mars M. Support vector machines to forecast changes in CD4 count of VIH-1 positive patients. *Sci Res Essays* 2010; 5: 2384-2390.
8. Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Schmid GP, Avert B and Dye C. VIH Infection, Antiretroviral Therapy, and CD4+ Cell Count Distributions in African Populations. *J Infect Dis* 2006;194:1450-1458.
9. Williams BG, Korenromp EL, Gouws E, Dye C. The rate of decline of CD4 T-cells in people infected with VIH. Cornell university Library. Recuperado el 5 de mayo de 2015. En: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/0908/0908.1556.pdf>
10. 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. Poster presentation at: The XI International VIH Drug Resistance Workshop, Seville. Recuperado el 12 de enero de 2014. En: https://www.hivrdi.org/abstract_3.htm.
11. Larder B, Wang D, Revell A, Montaner J, Harrigan R, De Wolf F, *et al*. The development of artificial neural networks to predict virological response to combination VIH therapy. *Antivir Ther* 2007;12: 15-24.
12. Altmann A, Rosen-Zvi M, Proserpi M, Aharoni E, Neuvirth H, Schülter E, *et al*. Comparison of Classifier Fusion Methods for Predicting Response to Anti HIV-1 Therapy. *PLoS ONE* 2008; 3: e3470.
13. 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.
14. 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.
15. 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: 50-56.
16. Progress on global access to antiretroviral therapy: an update on "3 by 5" and beyond, World Health Organization, 2006. 84 páginas. Recuperado el 5 de mayo de 2015. En: http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf
17. 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.