

Evaluación en 15 minutos del monitoreo fetal fundamentada en la probabilidad y la proporción S/k

Fifteen - Minute Assessment of Fetal Monitoring Based on Probability and S/k Ratio

Javier Rodríguez Velásquez^{1*}
Marcos Castillo Zamora²
Olga Restrepo Castro²
Catalina Correa Herrera¹
Rodrigo Cuevas Marín²
Carlos Trejos Ramírez²

¹Centro de Investigaciones Clínica del Country. Bogotá, Colombia.

²Universidad de La Sabana. Grupo Salud Sexual y Procreativa de la Mujer. Bogotá, Colombia.

*Correo electrónico: grupoinsight2025@yahoo.es

RESUMEN

Introducción: La adecuada interpretación de la monitoria fetal es un reto para la medicina actual; en 2012, se desarrolló una nueva metodología diagnóstica fundamentada en la teoría de probabilidad y la entropía. Esta logró evaluar de forma objetiva y reproducible la monitoria fetal estableciendo diferencias entre monitorias con patrones normales y anormales, y el proceso de evolución entre ellos.

Objetivo: Comprobar la efectividad de la aplicación clínica de esta metodología diagnóstica.

Métodos: Se evaluaron 10 monitorias fetales divididas en dos grupos: cinco normales y otras cinco con pérdida del bienestar fetal, de acuerdo con la interpretación clínica convencional de la monitoria. Se tomaron frecuencias cardiacas en intervalos discretos de tiempo a partir de los trazados; se calculó la probabilidad y la relación S/k de la entropía de las monitorias y la posibilidad de disminuir el tiempo de evaluación.

Resultados: Se observa concordancia entre los diagnósticos establecidos en 20 y 15 minutos, lo que permite evidenciar la capacidad diagnóstica del método físico-matemático disminuyendo el tiempo de evaluación.

Conclusiones: La relación S/k de la entropía, diferenció normalidad de enfermedad de manera objetiva y reproducible reduciendo el tiempo de evaluación a 15 minutos.

Palabras clave: dinámica no lineal; relación S/k; entropía; probabilidad; monitoria fetal.

ABSTRACT

Introduction: The suitable interpretation of fetal monitoring is a challenge for current medicine; in 2012, a new diagnostic methodology was developed based on the theory of probability and entropy. This new diagnostic methodology managed to assess fetal monitoring objectively and reproducibly, establishing differences between monitorings with normal and abnormal patterns, and the process of evolution between them.

Objective: To verify the effectiveness of the clinical application of this new diagnostic methodology.

Methods: We assessed 10 fetal monitoring divided into two groups: five normal and five with loss of fetal well-being, according to the conventional clinical interpretation of monitoring. Heart rates were taken at discrete intervals from the tracings; the probability and S / k relation of the entropy of the monitors were calculated as well as the possibility of reducing the evaluation time.

Results: Correspondance was observed between the diagnoses established in 20 and 15 minutes, which allows demonstrating the diagnostic capacity of the physical-mathematical method, reducing the evaluation time.

Conclusions: The S / k ratio of entropy differentiated disease from normality objectively and reproducibly, reducing the evaluation time to 15 minutes.

Keywords: non-linear dynamics; S / k ratio; entropy; probability; fetal monitoring

Recibido:
Aprobado: 22/06/2018

02/05/2018

INTRODUCCIÓN

La medición de la posibilidad de ocurrencia de un evento en el futuro dentro de un acervo de eventos posibles, se calcula a través de la probabilidad. Los valores de probabilidad tienen valores siempre positivos entre cero y uno, es así que la suma de la probabilidad de todos los eventos posibles será de uno.⁽¹⁾

Por su parte, el concepto de entropía tuvo lugar con los trabajos desarrollados por Carnot⁽²⁾ para el diseño de máquinas térmicas que permitieran un movimiento continuo, aplicando un mínimo de energía. Luego, este concepto fue reformulado e incorporado en el estudio de los gases ideales, y en ámbitos como la mecánica estadística y la termodinámica. Boltzmann-Gibbs⁽³⁾ generalizó este concepto para los sistemas que se encontraban fuera del equilibrio estableció la definición de entropía equiprobable y no equiprobable.

El monitor eléctrico fetal es un dispositivo electrónico que permite vigilar la frecuencia cardíaca fetal (FCF). Este es ampliamente utilizado en la clínica. El propósito de este dispositivo es evidenciar la ocurrencia de condiciones perinatales adversas de manera oportuna; para tal fin, se realiza monitorización de las aceleraciones y desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal. Durante el trabajo de parto, la frecuencia cardíaca fetal evaluada en relación con las contracciones del útero de la madre, permite tomar decisiones clínicas.⁽⁴⁾

Para las mujeres embarazadas, tanto de alto como de bajo riesgo, la monitoria fetal ha buscado disminuir la asfixia perinatal, sin embargo, se evidencia un aumento de los partos con intervención quirúrgica, sin lograr una verdadera influencia en la mortalidad perinatal.⁽⁴⁾ La interpretación de los trazados de la frecuencia cardíaca fetal es variable a nivel inter e intra observador; por tal razón, su utilidad clínica es aún un tema de discusión.⁽⁵⁾ En un estudio realizado con obstetras experimentados, se realizó la interpretación de 150 registros cardiotocográficos entregados a los especialistas, sin correlación clínica. Sus valoraciones fueron clasificadas de acuerdo con las tres categorías del *National Institute of Child Health and Human Development*. Se evidenció que únicamente 57,7 % de dichas valoraciones coincidieron.⁽⁶⁾ Actualmente, en la práctica clínica se desconocen valores predictivos del monitoreo fetal, que permitan tomar mejores conductas ante los casos adversos.⁽⁷⁾ Lo anteriormente expuesto, permite evidenciar que aún no se ha establecido una verdadera concordancia entre los obstetras con respecto a la evaluación clínica de la condición fetal mediante la monitoria, que sea ampliamente reproducible y permita la toma de conductas en obstetricia.⁽⁸⁾ Es por ello que la monitoria, en la actualidad no es considerada como una prueba diagnóstica de confiabilidad irreductible, sino como un examen a través del cual se realiza una interpretación, que debe ser analizada con el resto de información clínica para establecer un diagnóstico real, sin verdadera objetividad intrínseca.

Para realizar estudios sobre el funcionamiento del corazón, hoy por hoy diversas investigaciones realizan el análisis con base en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). No obstante, los métodos lineales clásicos que son empleados no explican toda la información encontrada en la variabilidad latido a latido.⁽⁹⁾ Dentro de los trabajos desarrollados en el contexto de los de métodos no lineales, se evidenció que la dinámica cardíaca anormal del adulto es asociada a un comportamiento periódico o altamente irregular, mientras que un comportamiento normal se halla en medio de estos dos extremos.⁽¹⁰⁾ Tomando como punto de partida esta nueva concepción de salud y enfermedad, fue desarrollada una cuantificación de la frecuencia cardíaca fetal a partir de un método físico-matemático basado en la teoría de la probabilidad y la relación S/k de la entropía. Los valores de la relación S/k determinaron dinámicas normales, en estados evolutivos hacia enfermedad y todas las posibles dinámicas cardíacas fetales que podían presentarse, al margen de las enfermedades maternas cuyo diagnóstico hubiera sido establecido durante el embarazo u otras consideraciones. Esta metodología diagnóstica permite establecer diferencias entre salud y enfermedad, y evaluar eventos no perceptibles con los parámetros clínicos convencionales, tales como las taquicardias, bradicardias, inducción del parto fallida, y riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF). También,

proporciona una herramienta de ayuda diagnóstica en obstetricia más precisa, objetiva y reproducible, que permite evaluar estados patológicos, en evolución o agudización.⁽¹¹⁾

El objetivo de este estudio es confirmar la aplicabilidad clínica de la metodología diagnóstica anteriormente desarrollada para evaluar el trazado de la monitoria fetal, con fundamento en la probabilidad y la relación S/k de la entropía, disminuyendo su tiempo de evaluación de 20 a 15 minutos y compararlo con la interpretación convencional de la monitoria y con el pH del cordón umbilical al momento del nacimiento.⁽¹¹⁾

MÉTODOS

Probabilidad Laplaciana de la frecuencia cardíaca fetal : Se define como el número de veces en las que aparece cada frecuencia cardíaca NA en intervalos de 10 segundos, dividido entre la totalidad de frecuencias cardíacas de todo el trazado de la monitoria fetal (N).

$$P_n = \frac{\text{Repetición es del estado A}}{\text{Total de frecuencias cardíacas medidas}} = \frac{N_A}{N} \text{ Ecuación 1}$$

Entropía y proporción S/k de la monitoria fetal: La entropía es generalizada al definirla como función del número de distribuciones equiprobables y para sistemas que se encuentran fuera del equilibrio. En el caso de sistemas con distribuciones no equiprobables, como el encontrado en este estudio se calcula con la ecuación de Boltzmann-Gibbs. Se realiza el despeje algebraico de la constante de Boltzmann y se deja la ecuación 2 en términos de la relación S/k, así:

$$S = -k \sum_{n=0}^N P_n \ln(P_n) \text{ Ecuación 2}$$

$$S/k = -\sum_{n=0}^N P_n \ln(P_n) \text{ Ecuación 3}$$

Siendo S la entropía de la monitoria, k la constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23}$ Joule/Kelvin), y P_n la probabilidad del n-ésimo estado.

En el presente estudio fue recopilada información de 10 gestantes que se encontraban en trabajo de parto, cinco de las cuales tenían monitorias categorizadas como 1, 5 y 3 según el criterio de un ginecobstetra experto de acuerdo con la clasificación ACOG, provenientes de monitorias tomadas en la clínica de la Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia con monitores Pinmed.

Se tomaron trazados de 10 monitorias fetales evaluadas por un ginecólogo experto en 20 minutos, únicamente fueron tomados casos sin dudas en el diagnóstico por parte del clínico, excluyendo la monitoria con categoría II. También, se recopiló el pH obtenido mediante el análisis de gases en el cordón umbilical al momento del parto. Para el establecimiento del diagnóstico físico-matemático de las monitorias en 15 minutos, se tomaron de manera consecutiva los valores máximos y mínimos de la frecuencia cardíaca en intervalos de 10 segundos, en 15 y 20 minutos. Se calculó cuántas veces se repitió cada frecuencia hallada en el trazado, sumando todas las apariciones de estas frecuencias para cada registro. Posteriormente, se estableció la probabilidad de cada frecuencia, definida como el cociente entre el número de veces (NA) que se presentó determinado valor de frecuencia cardíaca sobre el total de frecuencias cardíacas medidas (N), de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Ecuación 1 } P_n = \frac{\text{Repetición es del estado A}}{\text{Total de frecuencias cardíacas medidas}} = \frac{N_A}{N}$$

Con base es estos valores se halló la entropía, que se define mediante la ecuación:

$$\text{Ecuación 2 } S = -k \sum_{n=0}^N P_n \ln(P_n)$$

Siendo S la entropía y k la constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23}$ Joules/Kelvin)⁽¹⁰⁾

A continuación, se establecieron las relaciones S/k de la entropía, que son el resultado de despejar de la ecuación 2 la constante de Boltzmann, así:

$$\text{Ecuación 3 } \frac{S}{k} = - \sum_{n=0}^N P_n \ln(P_n)$$

Adicionalmente, se determinó la probabilidad máxima de cada monitoria. Estos valores fueron contrastados, buscando la diferenciación matemática entre normalidad y enfermedad, en las monitorias seleccionadas. Los resultados se contrastaron respecto a la evaluación hecha mediante el mismo procedimiento durante 20 minutos, con el fin de verificar si los resultados eran consistentes con los resultados previos. De este modo se mantuvieron los límites previamente establecidos para 20 minutos de la relación S/k asociados a normalidad, enfermedad y evolución entre estados para 15 minutos. También, se midió el pH en el momento de nacimiento.

Este estudio se acoge a los principios éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial contemplados en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano.

La presente investigación se considera como de riesgo mínimo, pues se realizan cálculos físico-matemáticos con base en reportes de exámenes no invasivos prescritos de acuerdo con protocolos establecidos según parámetros convencionales, protegiendo la información y la integridad de los pacientes.

RESULTADOS

La [tabla](#) muestra el diagnóstico físico-matemático de los registros de monitoreo fetal de pacientes entre 17 y 31 años, incluyendo el pH del cordón.

Para las monitorias de cinco pacientes clasificadas clínicamente en la categoría III según la interpretación convencional de la monitoria se hallaron valores en análisis de 20 minutos para la relación S/k de la entropía en el intervalo comprendido entre 2,2803 y 2,8509, y la probabilidad de las frecuencias cardíacas fetales osciló entre 0,1208 y 0,2875. Mientras que para la evaluación en 15 minutos la relación S/k se encontró entre 2,2504 y 2,8785 y la probabilidad entre 0,1111 y 0,2722.

Los trazados de las cinco monitorias restantes tuvieron probabilidades que variaron entre 0,2417 y 0,3167 para el análisis de 20 minutos, y entre 0,2056 y 0,3778 para 15 minutos. Además, la relación S/k se encontró en el análisis de 20 y 15 minutos, entre 1,6611 y 1,9835, y 1,6372 y 1,9910, respectivamente. Fueron aplicados los parámetros diagnósticos establecidos previamente⁽¹¹⁾ para dar lugar al diagnóstico físico-matemático de normalidad y enfermedad. El pH osciló entre 7,4 y 6,9.

Con estos datos se observó concordancia entre los diagnósticos establecidos en 20 y 15 minutos, lo que permitió evidenciar la capacidad diagnóstica del método físico-matemático disminuyendo el tiempo de evaluación.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se corrobora la aplicación clínica de una metodología diagnóstica fundamentada en la probabilidad y la relación S/k de la entropía, para evaluar objetivamente el trazado de la monitoria fetal con base en los valores discretos de la frecuencia cardíaca fetal, en el contexto de una disminución del tiempo de evaluación del trazado a 15 minutos, lo que evidencia concordancia frente al diagnóstico realizado en 20 minutos, y se consolida como una metodología de relevancia clínica con fines preventivos durante el parto, capaz de diferenciar normalidad de enfermedad de manera objetiva y reproducible, a partir de la probabilidad y la entropía, incluso ante una reducción del tiempo de evaluación.

Los resultados obtenidos permiten evidenciar la importancia de contar con valores numéricos en la evaluación de la dinámica cardíaca fetal, dado que es posible establecer de manera objetiva estados de normalidad o enfermedad, pues el deterioro es asociado a un incremento de la relación S/k de la entropía ([tabla](#)) y a un decremento de los valores máximos de probabilidad.

De esta manera, es posible determinar qué pacientes ameritan un seguimiento más preciso, y evaluar los cambios de un mismo paciente en un tiempo determinado. Se evidenció un caso con pH de 6,974 que fue correctamente diagnosticado mediante un diagnóstico matemático anormal; sería importante hacer contrastaciones futuras de las mediciones matemáticas en casos con pH inferior a 7 para corroborar su utilidad. Se resalta que fueron tomados casos que no ofrecieran dudas en el

diagnóstico; sin embargo, la metodología por su carácter físico-matemático permitiría en el futuro aclarar la indeterminación de la monitoria categoría II.

Diversos estudios evidencian la dificultad de categorizar la monitoria fetal como una medida tanto diagnóstica como predictiva en el ámbito clínico.^(4,5,6) En un estudio realizado para establecer valores predictivos del monitoreo fetal en gestaciones prolongadas, con base en la evaluación de la frecuencia cardíaca sin estrés NST (*Non Stress Test*) y con estrés OCT (*Oxytocin Contraction Test*) fueron hallados valores de especificidad del 76,25 % y con estrés valores de sensibilidad del orden del 29,4 %. No obstante, estos resultados se distancian de manera significativa de los valores encontrados en la literatura mundial que estiman valores entre 82 % y 94 % para NST y 41 % para OCT.⁽⁷⁾ Las NST y OCT con reporte dudoso se excluyeron del grupo de monitorias no reactivas para lograr una mayor precisión. El estudio no encontró valores predictivos confiables de aplicabilidad clínica, sugiriendo la necesidad del desarrollo de pruebas más sensibles y precisas que reduzcan la tasa de falsos positivos en la prueba NST.⁽⁷⁾

La metodología desarrollada por Rodríguez⁽¹¹⁾ estableció que mediante las distribuciones de las probabilidades de la frecuencia cardíaca se pueden establecer diferencias entre normalidad y anormalidad, al margen de la etiología, y de factores de riesgo inherentes a la madre o al feto, entre otros. Estas diferencias pueden ser objetivas con la relación S/k de la entropía, dado que se evalúa la auto organización de las distribuciones de probabilidades. Considerando que la monitoria es un examen no invasivo, seguro, de amplia cobertura para la población general y de costo razonable, la implementación de nuevos análisis a partir de parámetros objetivos, presentaría ventajas sustanciales tanto a nivel clínico como económico y tendría un impacto a nivel de la salud pública.

En el área de la cardiología, las teorías físicas y matemáticas han contribuido a la creación de metodologías diagnósticas de la dinámica cardíaca fetal, neonatal y del paciente adulto.^(12,13,14,15,16,17) La teoría de los sistemas dinámicos, la geometría fractal, la probabilidad y la entropía, han permitido establecer diferencias entre dinámicas cardíacas normales y anormales de forma objetiva y reproducible.^(12,13,14,15,16,17) Siguiendo esta perspectiva, se han creado metodologías diagnósticas de células cervicouterinas,^(18,19) se han realizado evaluaciones de la dinámica cardíaca en neonatos⁽²⁰⁾ y se han establecido caracterizaciones y diagnósticos a nivel arterial⁽²¹⁾ y celular.⁽²²⁾ También, se han realizado diagnósticos en salud pública,^(23,24) en Infectología⁽²⁵⁾ y en Inmunología en la predicción de unión de péptidos al HLA clase II.^(26,27) Adicionalmente, fueron realizadas predicciones de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.⁽²⁸⁾

Agradecimientos

Agradecemos a las directivas de la Universidad de la Sabana, en especial a la Dirección General de Investigación cuyo presente trabajo hace es parte de los resultados alcanzados para el proyecto MED 203-2015, financiado por la Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

Extendemos nuestros agradecimientos al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial al Dr. Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica, Dr. Jorge Ospina, Director Médico, Dr. Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones,

y a las Doctoras Adriana Lizbeth Ortíz, Epidemióloga, y Silvia Ortíz, Enfermera Jefe del Centro de Investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laplace P. Ensayo filosófico sobre las probabilidades. Barcelona: Altaza; 1995; p.12-5.
2. Carnot S. Reflexiones sobre la potencia motriz del fuego y sobre las máquinas adecuadas para el desarrollar esta potencia y otras notas de carácter científico. Madrid: Alianza Editorial. 1987.
3. Matvéev A. Física molecular. Primera edición, Moscú: MIR, 1987.
4. Heelan L. Fetal Monitoring: Creating a Culture of Safety With Informed Choice. J Perinat Educ. 2013 Summer; 22(3):156-65.
5. Devoe L, Golde S, Kilman Y, Morton D, Shea K, Waller J. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new national institute of child health and human development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:361-6.
6. Blackwell C, Grobman A, Antoniewicz L, Hutchinson, Gyamfi B. Interobserver and intraobserver reliability of the NICHD 3-Tier Fetal Heart Rate Interpretation System. Am J Obstet Gynecol. 2011;205:378,e 1-5.
7. Carrasco D, Valladares C. Valor predictivo del monitoreo fetal en el embarazo en vías de prolongación y prolongado. Revista Médica de los Post Grados de Medicina UNAH. 2006;9(3):388-93.
8. Donker D, Van Geijn H, Hasman A. Interobserver variation in the assessment of fetal heart rate recordings. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;52:21-8.
9. Kantz H, Kurths J, Mayer-Kress G, editores. Análisis no lineal de los datos fisiológicos. Berlín, Alemania: Springer; 1998.
10. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, PengCh, Stanley HE. "Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging". PNAS 2002;99:2466-72.
11. Rodríguez J. Nuevo diagnóstico físico y matemático de la monitoria fetal: predicción de aplicación clínica. Momento Revista de Física. 2012;44:49-65.
12. Rodríguez J, Prieto S, Ortíz L, Bautista A, Bernal P, Avilán N. Diagnóstico Matemático de la monitoria fetal aplicando la ley de Zipf-Mandelbrot. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2006;54(2):96-107.

13. 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):102-8.
14. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Bernal P, Forero G, Salazar G, y otros. Confirmación del método de ayuda diagnóstica de la dinámica cardíaca de aplicación clínica desarrollado con base en la teoría de la probabilidad. *Rev Fac Med.* 2011;19(2):167-77.
15. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez D, Prieto S, Cardona DM, y otros. Chaotic cardiac law: Developing predictions of clinical application. *J. Med. Med. Sci.* 2013;4(2):79-84.
16. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Soracipa Y, Salazar G, Isaza D, y otros. Nueva metodología de ayuda diagnóstica de la dinámica geométrica cardíaca dinámica cardíaca caótica del holter. *Rev Acad Colomb Cienc.* 2011;35(134):5-12.
17. 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):370-81.
18. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization. *BMC Medical Physics* 2014;14(2):1-9.
19. Velásquez JO, Prieto S, Catalina C, Domínguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervical cell evolution from normality to cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2015;(11 - Issue 1):98-104.
20. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón M, López R, Aguirre G, et al. Sistemas dinámicos cardíacos en neonatos normales: Ley caótica cardíaca neonatal. *Salud Uninorte, Barranquilla (Col.)*. 2014;30(3):359-68.
21. 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.
22. Rodríguez J, Prieto S, Correa S, Mejía M, Ospino B, Munevar Á, y otros. Simulación de estructuras eritrocitarias con base en la geometría fractal y euclidiana. *Archivos de Medicina Umanizales.* 2014;14(2):276-84.
23. 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.
24. Rodríguez J, Correa C. Predicción temporal de la epidemia de dengue en Colombia: dinámica probabilista de la epidemia. *Rev salud pública.* 2009;11(3):443-53.
25. 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.
26. Rodríguez J, Bernal P, Álvarez L, Pabón S, Ibáñez S, Chapuel N, y otros. 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):91-9.

27. 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.

28. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU. *J Med Med Sci*. 2014;6(8):102-8.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.