

NUEVO MÉTODO DE AYUDA DIAGNÓSTICA CON GEOMETRÍA FRACTAL PARA CÉLULAS PRENEOPLÁSICAS DEL EPITELIO ESCAMOSO CERVICAL

NEW DIAGNOSIS AID METHOD WITH FRACTAL GEOMETRY FOR PRE-NEOPLASIC CERVICAL EPITHELIAL CELLS

Javier O. Rodríguez¹

¹ M.D. Director Grupo Insight. Dirección: Cra 79b # 51-16 Sur, Interior 5 apto 102, Bogotá – Cundinamarca – Colombia. e-mail: grupoinsight2025@yahoo.es

Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 14(1): 15 - 22, 2011

RESUMEN

La geometría fractal permite la descripción matemática de objetos autosimilares, sibilisemejantes y salvajes. La aplicación del análisis fractal al cáncer ha logrado, en algunos casos, mostrar cambios en las medidas fractales de tejidos y de células asociados a la evolución neoplásica. Se desarrolló una metodología diagnóstica de alteraciones celulares preneoplásicas en citologías cervicales, a partir de fotografías digitales de ocho células; cuatro normales (tres superficiales y una intermedia), dos ASCUS y dos L-SIL diagnosticadas, según los parámetros convencionales. Se calcularon las dimensiones fractales con el método de Box Counting, de tres objetos: el núcleo, el citoplasma sin núcleo y totalidad, estimando la variabilidad y la Armonía Matemática Intrínseca celular de las dimensiones fractales. Se diferenciaron células normales de L-SIL, evidenciándose que las ASCUS pueden tener valores asociados a normalidad o de L-SIL. Esta nueva metodología constituye la primera evaluación objetiva y cuantitativa de diagnóstico preventivo de aplicación clínica para lesiones cervicales pre-neoplásicas. Se muestran, cuantitativamente, las diferencias entre células normales y L-SIL, solucionando la indeterminación diagnóstica de las células ASCUS.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, geometría fractal, citología.

SUMMARY

Fractal geometry allows the mathematical description of autosimilar, sibilisemejants and wild objects. Fractal analysis

application to cancer has been able to show changes in the fractal measures of tissues and cells associated in some cases to neoplastic evolution. A new diagnostic methodology for pre-neoplastic cells in cervical cytologies was developed, beginning with the digital photographs of 8 cells, 4 healthy cells, -3 superficiales and 1 intermediate-, 2 ASCUS and 2 L-SIL, diagnosed according to conventional parameters. Fractal dimensions from three objects, nucleus, cytoplasm without nucleus and totality, were calculated with Box-Counting method, estimating variability and cellular intrinsic mathematical harmony of fractal dimensions. Mathematical differences between healthy and L-SIL cells were found, making evident that ASCUS cells can have both healthy or L-SIL associated values. This new methodology constitutes the first objective and quantitative evaluation of preventive diagnosis and clinical application for pre-neoplastic cervical injuries. Making quantitatively evident the degree of evolution from normal cells to L-SIL, this methodology gives a solution to diagnostic indetermination of ASCUS cells.

Key words: Uterine cervix cancer, fractal geometry, cytology.

INTRODUCCIÓN

Problemas como la paradoja en la medición del perímetro de la costa de Gran Bretaña, donde a medida que la unidad de medición disminuye, la longitud total de la costa tiende al infinito, evidencian que las mediciones euclidianas no son confiables en objetos irregulares; dichos problemas, llevaron al desarrollo de la geometría fractal (Mandelbrot, 2000). Existen, en general, tres tipos de fractales, que requieren diferentes metodologías para el cálculo de su dimensión fractal, razón, por la cual, no es un concepto universal para

todos los casos: los abstractos, como el triángulo de Sierpinski, caracterizados porque la parte es igual a la totalidad, los salvajes, en los que las partes se superponen entre sí, y que son característicos de los objetos de la naturaleza (Peitgen *et al.* 1992) y los estadísticos, que presentan distribuciones hiperbólicas (Rodríguez, 2005). La metodología de cálculo del box counting, se utiliza, preferiblemente, para obtener la dimensión fractal de objetos que no son auto-similares (Peitgen *et al.* 1992a), aunque también se puede aplicar para objetos auto-similares; para éstos, usualmente, se aplica la dimensión de auto-similitud (Peitgen *et al.* 1992a).

Su aplicación en el análisis de imágenes diagnósticas en medicina ha permitido desarrollar caracterizaciones y metodologías cuantitativas y reproducibles, para diferenciar salud de enfermedad, a nivel experimental y clínico (Goldberger & West, 1987; Baish & Jain, 2000). Tal es el caso del trabajo de Rodríguez *et al.* (2002), quienes en un trabajo previo, implementaron una metodología que diferencia arterias sanas y restenosadas. Para esto, inicialmente, confirmaron que las dimensiones fractales de las partes y la totalidad de la arteria no permiten la diferenciación entre normalidad y restenosis y, con base en una analogía, en la que se observan las partes (capas íntima, media y adventicia) y la totalidad de la arteria, como islas, para medirlas análogamente a la forma en que lo hizo Mandelbrot (2000) con la isla de Gran Bretaña, se desarrolló el concepto de Armonía Matemática Intrínseca, que permite comparar el grado de similitud o diferencia entre las dimensiones fractales de las islas que componen el objeto, con respecto a la dimensión fractal de la totalidad. Este concepto, se basa en la morfología misma de la arteria, donde, en el caso de la normalidad, se observa una forma redonda de cada una de las partes y de la totalidad, de tal manera que se puede inferir que existen diferencias en los cálculos fractales entre sus dimensiones fractales al ser comparadas con las dimensiones fractales de las partes y totalidad de una arteria restenosada. Esto hace que las medidas de Armonía Matemática Intrínseca tengan unas correlaciones con la morfología del objeto, constituyendo una medida física efectiva, que permite establecer mediciones objetivas de las arterias normales de enfermas (Rodríguez *et al.* 2002).

Este mismo grupo, ampliando los conceptos de variabilidad y de diferencia neta de las dimensiones fractales de la ramificación coronaria izquierda durante la dinámica cardiaca, estableció diferencias entre pacientes con presencia y ausencia de enfermedad arterial oclusiva severa (Rodríguez *et al.* 2004), metodología que fue posteriormente aplicada con éxito a enfermedad arterial oclusiva moderada (Rodríguez *et al.* 2007). El primer concepto es definido como las variaciones en la inicial cifra posterior a la coma, en medidas consecutivas de la dimensión fractal en la totalidad de la secuencia, mientras que la diferencia neta en una secuencia es definida como la diferencia entre el cambio total creciente y el decreciente.

Desde esta perspectiva física y matemática, se ha realizado un diagnóstico clínico de la dinámica cardiaca del adulto, basado en atractores fractales, cuantificados con proporciones de la entropía (Rodríguez, 2010a).

Uno de los campos fructíferos en la aplicación de este tipo de medida es el avance neoplásico, donde se han evidenciado variaciones en las medidas de dimensión fractal, asociadas a alteraciones neoplásicas, en el tejido conectivo epitelial de interfase de la mucosa oral (Landini & Rippin, 1993), mamografías digitales (Pohlman *et al.* 1996; Lefebvre & Benali, 1995) y tumores andrógeno dependientes de ratones (Gazit *et al.* 1997), entre otros.

La evaluación actual de las alteraciones celulares pre-neoplásicas de cuello uterino está basada en la observación cualitativa de características específicas, a partir, de las cuales, se han desarrollado diferentes sistemas de clasificación de grados de lesión, de los que el sistema de Bethesda es uno de los más reconocidos en la actualidad (Peluffo, 2003); sin embargo, ninguna de estas nomenclaturas está basada en una caracterización cuantificable y reproducible, lo cual, lleva a dificultades en la determinación de un diagnóstico preciso o en la diferenciación de anomalías de mayor o menor severidad, intrínseco en un mismo grado de lesión (Lacruz, 2003). Las dificultades actuales de especificidad diagnóstica y pronóstica, se evidencian en la inclusión dentro de la nomenclatura Bethesda, de una denominación especial para cambios celulares no conclusivos, pero potencialmente graves: las células escamosas atípicas o ASC, con el fin de "acotar con más precisión la "zona gris" entre cambios celulares benignos y lesión intraepitelial" (Lacruz, 2003).

Recientemente, Rodríguez y colaboradores desarrollaron una metodología de caracterización matemática de células pre-neoplásicas, con base en medidas fractales de los contornos nuclear y citoplasmático (Rodríguez *et al.* 2006). La presente investigación, se basa en la metodología de caracterización mencionada (Rodríguez *et al.* 2006), en los conceptos de AMI (Rodríguez *et al.* 2002) y la variabilidad de las dimensiones fractales (Rodríguez *et al.* 2004), para establecer un método de ayuda diagnóstica matemático, objetivo y reproducible de lesiones pre-neoplásicas en células epiteliales de cuello uterino, buscando eliminar las ambigüedades diagnósticas y el carácter no reproducible de las clasificaciones actuales.

DEFINICIONES

Dimensión fractal de Box-Counting: Medición del grado de complejidad por evaluación de la rapidez con que varía la longitud, la superficie, el volumen o cualquier otra variable, si medimos respecto a diferentes escalas, en este caso específico, aplicado a objetos en los que existen diferentes superposiciones entre sus partes (Peitgen *et al.* 1992a).

$$D = \frac{\text{Log}N_1(2^{-(K+1)}) - \text{Log}N_2(2^{-K})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k}$$

$$= \text{Log}_2 \frac{N_1(2^{-(k+1)})}{N_2(2^{-k})}$$

donde:

N_1 : Número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la cuadrícula de partición K.

N_2 : Número de cuadros que contiene el contorno del objeto con la cuadrícula de partición K+1.

K: Grado de partición de la cuadrícula 1.

K+1: Grado de partición de la cuadrícula 2.

D: Dimensión fractal.

Prototipo fractal celular: Conjunto de células de cuello uterino esenciales que representan las diferentes proporciones núcleo – citoplasma de células normales y L-SIL. En éstas, se escogen células denominadas ASCUS, con proporciones núcleo/citoplasma, similares a las normales y a las L-SIL, para hacer dos cálculos fractales de estas observaciones subjetivas.

Armonía Matemática Intrínseca celular y Variabilidad de la dimensión fractal: La diferencia en la primera cifra posterior a la coma en la dimensión fractal al comparar dos de los tres objetos evaluados; núcleo y citoplasma sin núcleo y totalidad; cuantificando la relación de las partes y la totalidad celular en los diferentes estadios.

Relaciones matemáticas: Relaciones establecidas entre las unidades y las cifras significativas de las dimensiones fractales de las partes y la totalidad del objeto medido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se escogieron ocho células de placas citológicas vaginales, del archivo personal de muestras de una citóloga experta: cuatro normales (tres superficiales y una intermedia), dos ASCUS y dos L-SIL, diagnosticadas por la citóloga, de acuerdo con el sistema Bethesda. Las células se seleccionaron, luego de un entrenamiento con el método de observación convencional (Bethesda) y se definieron prototipos fractales celulares, que representan proporciones núcleo/citoplasma, claramente diferenciadas, desde las observaciones de células normales, L-SIL y de células ASCUS que, claramente, tenían proporciones núcleo/citoplasma de ambos tipos y se podían corresponder con normalidad o L-SIL, para lograr cuantificar, con las dimensiones fractales estas observaciones subjetivas, permitiendo establecer características matemáticas diferenciales entre células normales y con L-SIL, es decir, diferencias en los valores

característicos de normalidad respecto a los de L-SIL desde la metodología desarrollada, así como determinar, cuantitativamente, la cercanía de las células ASCUS respecto a uno u otro estado celular. Las células, se observaron a un aumento de 100X, a través de microscopio (Nikon Eclipse ε200); posteriormente, se fotografiaron con una cámara digital (Nikon) para, al final, transferirlas, por medio de interfase en serie, a la computadora. Las fotografías tenían dimensiones de 1200 x 1600 píxeles y se observaron al 50% en la computadora para su análisis, mediante un software diseñado para tal fin.

El software, se desarrolló en lenguaje C++; el algoritmo implementado está basado en una función que identifica, por coordenadas, el número de cuadros de la rejilla superpuesta respecto al borde de la imagen seleccionada; posteriormente, la función retorna dicho valor de cuadros ocupados, a una función que evalúa la dimensión fractal, a través de la ecuación de Box-counting. Los parámetros de tamaño de las rejillas son seleccionados por el usuario, por medio de un menú diseñado para tal efecto; finalmente, el valor resultante de la dimensión fractal y de los espacios ocupados por la imagen es visualizado por una ventana emergente de la aplicación. Además de lo anterior, el programa muestra el número de píxeles ocupados por la superficie de la figura. El tiempo de ejecución de la función que evalúa el número de cuadros y calcula la dimensión fractal es del orden de los microsegundos.

Se definieron tres objetos matemáticos a medir: núcleo (N), citoplasma sin núcleo (C) y totalidad (T) de cada célula, calculando su dimensión fractal con el método de Box Counting, a partir de cinco rejillas compuestas por cuadros de 2, 4, 8, 16 y 32mm de lado. El tamaño de las rejillas fue establecido, de acuerdo con la magnitud de las diferencias, empíricamente observadas, en la estructura celular en los diferentes estados pre-neoplásicos, pues estas rejillas permiten dar cuenta de estas diferencias. La linealización de la gráfica, se realizó siguiendo el método descrito por Peitgen *et al.* (1992a).

La dimensión de Box-counting, se obtiene de la pendiente de la recta construida con los puntos, cuyas coordenadas cartesianas son los logaritmos del número de cuadros que ocupa el objeto medido y del inverso multiplicativo del ancho del cuadro, de esta forma, debemos escoger varias cuadrículas para desarrollar este método. Para efectos prácticos es, frecuentemente conveniente, considerar una proporción entre el ancho de una cuadrícula y el de la siguiente y esta proporción es de $\frac{1}{2}$ (Peitgen *et al.* 1992b); por esto fue que se escogieron las rejillas de 32, 16, 8, 4 y 2mm, pues se puede observar que entre el ancho de la primera y de la siguiente hay un factor de $\frac{1}{2}$, y, sucesivamente con las siguientes; además, el método de box-counting es un método en el que se quiere superar el problema de la indeterminación de las medidas al escoger diferentes compases, como en el caso

de la medición de la longitud de la costa de Gran Bretaña, así que las rejillas también deben ser escogidas, teniendo en cuenta, que queremos abarcar la mayoría de detalles del objeto, para obtener una mejor medida de éste; las rejillas escogidas para este trabajo cumplen con este requerimiento, al colocarlas sobre las fotografías de las células.

También, se seleccionaron estas rejillas, pues este trabajo es una continuación de otro (Rodríguez *et al.* 2006), en el que ya se habían empleado estas rejillas, encontrando que se podían realizar medidas fractales, a partir del método de Box-counting, de las células de cuello uterino; sin embargo, las dimensiones fractales aisladas no mostraron diferencias al comparar normalidad con enfermedad, es por esto que es necesario aplicar un nuevo concepto que permita descifrar, numéricamente, las diferencias al hacer este tipo de comparaciones. Las medidas fueron repetidas, para confirmar la precisión de las cuatro cifras decimales. Así como en trabajos previos (Rodríguez *et al.* 2002; 2004; 2007), en los que aplicando nuevos conceptos a medidas de dimensión fractal, se logró evidenciar las diferencias entre normalidad y enfermedad, diferencias que no eran visibles, sólo con las dimensiones fractales.

Las tres medidas de cada célula fueron comparadas por parejas, obteniendo tres valores de AMI y variabilidad para cada célula (citoplasma y núcleo, núcleo y totalidad y citoplasma y totalidad). Se compararon las medidas registradas entre las células, para establecer las diferencias y las similitudes entre ellas. Por el tipo de metodología desarrollado, basado en medidas objetivas y reproducibles de células representativas de cada caso, no se necesita de un gran número de muestras ni análisis estadísticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que, a partir de dimensiones fractales del núcleo, del citoplasma sin núcleo y de la totalidad, evaluadas con la variabilidad y AMI celular de la dimensión fractal, entre células clasificadas convencionalmente como normales, ASCUS y L-SIL, se caracteriza matemática y objetivamente el grado de alteración pre-neoplásica de células del epitelio cervicouterino. Esta metodología mejora el diagnóstico clínico cualitativo actual, porque provee información objetiva que diferencia, matemáticamente, células normales de L-SIL y permite descubrir lesiones de bajo grado, que resultan actualmente encubiertas dentro de la clasificación de ASCUS, al eliminar su carácter indeterminado, mediante medidas matemáticas. La célula intermedia es un tipo de célula normal, cuyas relaciones matemáticas resultaron dentro de las normales.

Las dimensiones fractales, se encontraron entre 1,2868 y 1,9146; para el núcleo, se registraron valores entre 1,2868

y 1,6975; para el citoplasma, entre 1,6682 y 1,9146 y para la totalidad, entre 1,6690 y 1,9040. No es posible establecer diferencias entre células normales y L-SIL con base en la observación de dimensiones fractales aisladas.

La variabilidad y AMI de la dimensión fractal osciló entre 0 y 5, tanto al comparar citoplasma y núcleo como al comparar núcleo y totalidad en todos los casos, mientras que presentó variaciones entre 0 y 1, al comparar citoplasma y totalidad (Tabla 1). La evaluación ejecutada, se efectuó mediante el concepto de Variabilidad Fractal (ver definiciones), que permite establecer comparaciones cuantitativas entre los objetos irregulares componentes de la célula definidos; este tipo de cuantificación permite una evaluación objetiva y reproducible de cada caso particular evaluado, según esta metodología, siendo innecesaria la inclusión de medidas estadísticas.

Los valores de AMI y variabilidad de las células con L-SIL oscilaron entre 1 y 2, en la comparación entre núcleo y totalidad, y entre 0 y 1, entre citoplasma y totalidad, mientras que presentó una variabilidad de 2, en la comparación entre citoplasma y núcleo, en ambos casos. Para las células normales, estos valores oscilaron entre 4 y 5, en las comparaciones entre citoplasma y núcleo, así como entre núcleo y totalidad, mientras que la comparación entre citoplasma y totalidad, siempre presentó un valor de 0.

Las células normales presentan, en todos los casos, valores de variabilidad y AMI mayores, en la comparación entre citoplasma y núcleo, y entre núcleo y totalidad y valores iguales o menores, en la comparación entre citoplasma y totalidad, respecto a las células con L-SIL, permitiendo su diferenciación matemática. Las células ASCUS presentan, en un caso, valores similares a los de una célula normal y, en el otro, valores menores, que los de las células L-SIL. Se evidencia, que la disminución de los valores de variabilidad y AMI en las comparaciones entre núcleo y citoplasma y núcleo y totalidad, así como el aumento de este valor en la comparación entre citoplasma y totalidad, se puede relacionar con alteraciones pre-neoplásicas de gravedad, cada vez mayor.

Las células fueron escogidas como prototipos fundamentales, por previas observaciones, conociendo las dificultades pronosticas para hacer objetivas y reproducibles, las observaciones subjetivas, donde eran sugestivas las diferencias de proporción núcleo/citoplasma entre células normales y L-SIL y en donde las células ASCUS se podían corresponder con normalidad o L-SIL, subjetivamente, buscando aclarar este fenómeno cuantitativamente. Los prototipos fractales celulares, al representar las diferencias de proporciones núcleo/citoplasma respecto a normalidad y L-SIL permiten inducir una metodología con una respuesta simple, en donde las células ASCUS, al tener cuantificaciones de normalidad o

Tabla 1. Dimensiones fractales del citoplasma sin núcleo, núcleo y totalidad; Variabilidad Fractal y Armonía matemática Intrínseca celular entre ellas.

Diagnóstico	DIMENSIONES FRACTALES			VARIABILIDAD FRACTAL Y AMI CELULAR		
	C	N	T	CYN	NYT	CYT
Normal	1,8436	1,3722	1,8331	5	5	0
Normal	1,9146	1,5293	1,9040	4	4	0
Normal	1,7433	1,3925	1,7247	4	4	0
Intermedia	1,8705	1,4243	1,8519	4	4	0
ASCUS	1,7296	1,2868	1,6850	5	4	1
L-SIL	1,8353	1,6975	1,8353	2	2	0
L-SIL	1,8013	1,6338	1,7702	2	1	1
ASCUS	1,6682	1,6727	1,6690	0	0	0

C: Citoplasma, N: Núcleo, T: Totalidad.

L-SIL, permiten aclarar cambios estructurales relacionados con la evolución pre-neoplásica y hacia el cáncer de cuello uterino.

La utilización de los sistemas de clasificación, basados en características cualitativas, ha conducido a una “amplia y, a veces, confusa terminología, utilizándose diferentes denominaciones para una misma lesión o, más rara vez, nombrando con el mismo término lesiones diferentes” (Lacruz, 2003). El problema se ve agravado, porque la clasificación ASCUS es empleada para cualquier caso que no sea fácilmente diagnosticable. Las relaciones matemáticas evaluadas constituyen un orden matemático subyacente a las características cualitativas observadas, haciendo innecesario el uso de las clasificaciones actuales al evidenciar, cuantitativamente y de manera reproducible, el grado de alteración pre-neoplásica de la célula, constituyendo un diagnóstico preventivo, que alertaría, con precisión, la presencia de células ASCUS no diferenciables matemáticamente de L-SIL, permitiendo hacer un mejor seguimiento.

La mayoría de los trabajos basados en geometría fractal, se fundamentan en la comparación de medidas fractales aisladas y en la búsqueda de rangos característicos de salud o enfermedad (Landini & Rippin, 1993; Pohlman *et al.* 1996; Lefebvre & Benali, 1995; Gazit *et al.* 1995; Gazit *et al.* 1997); sin embargo, las dimensiones fractales analizadas individualmente no siempre proveen información diagnóstica diferencial. La presente investigación determina órdenes matemáticos desde la geometría fractal, a partir de una aplicación del concepto de Armonía Matemática Intrínseca celular y Variabilidad de la dimensión fractal, desarrollado con base en metodologías previamente desarrolladas (Rodríguez *et al.* 2002; Rodríguez *et al.* 2004). Las ocho células fueron

escogidas por presentar relaciones núcleo citoplasma bien diferenciadas, estableciendo un experimento teórico-práctico, cuyo análisis, por medio del concepto desarrollado, hace de esta metodología una medida física efectiva para la morfología celular, pues permite evaluar, matemáticamente, las relaciones entre las partes y la totalidad de cada célula particular, superando la imposibilidad de realizar afirmaciones individuales, dificultad característica de las metodologías estadísticas, sin necesidad de análisis de grandes volúmenes. Por esta razón, es posible determinar, objetivamente, cuándo una célula ASCUS tiene relaciones de normalidad o de L-SIL y evitar así ambigüedades diagnósticas, potencialmente graves, a nivel clínico.

El concepto de variabilidad fue desarrollado originalmente para evaluar el cambio dinámico en la RCI en el paso de sístole a diástole (Rodríguez *et al.* 2004), mientras que el concepto de AMI permite la observación del orden geométrico supramolecular de capas arteriales (Rodríguez *et al.* 2002). El desarrollo del concepto de Armonía Matemática Intrínseca celular y Variabilidad de la dimensión fractal permite establecer una generalización geométrica que evidencia que los diferentes estadios celulares son un proceso estructural y fisiológico dinámico fractal, constituyendo una medida que cuantifica los cambios reales, a nivel celular del proceso pre-neoplásico, al evidenciar cómo cambia la relación morfológica núcleo-citoplasma.

Los cambios pre-neoplásicos, se caracterizan por alteraciones en el tamaño del núcleo y del citoplasma, así como variaciones en las proporciones entre estos objetos. Estas transformaciones son caracterizadas, cualitativamente en la actualidad y la forma como es utilizada la dimensión fractal de box counting, mediante el establecimiento de las relaciones matemáticas fractales entre partes y totalidad,

permite cuantificar estas diferencias. Del mismo modo, se demostró que las medidas de dimensión fractal evaluadas aisladamente no permitían diferenciar una arteria normal de una restenosada; sin embargo, al observar simultáneamente las arterias normales, “cada arteria sana se diferencia en dimensiones fractales de las Islas 1 y 2 con la totalidad, máximo, en la segunda cifra significativa. En las demás arterias, se puede dar similitud en las medidas de dos de las tres Islas, sin presentarse en las tres” (Rodríguez *et al.* 2002). Por ejemplo, mientras que una arteria restenosada muestra valores de 1,0458, 0,9643 y 1,1699 para Isla 1, Isla 2 e Isla Total, respectivamente, una arteria normal indicó valores de 1,0565 1,0524 y 1,0544. La AMI cuantifica el grado de similitud fractal de estos objetos matemáticos, evidenciando un orden subyacente a la estructura arterial desde la geometría fractal.

Este trabajo sirvió como base para el desarrollo de una generalización objetiva, geométrica y numérica, capaz de abstraer la variabilidad y la complejidad de la estenosis y re-estenosis coronaria y calcular todos los posibles prototipos de arterias normales y enfermas, sin tener en cuenta las clasificaciones experimentales, con base en la Armonía Matemática Intrínseca en el espacio fractal de Box-counting. Con esta metodología, se encontró que las posibilidades de ocupación del espacio fractal son finitas y que se obtiene un total de 69,249 prototipos de arterias, desde la normalidad hasta la oclusión total de la luz (Rodríguez *et al.* 2010). Desde estas metodologías es que se logró establecer una medida general de aplicación a las células de cuello uterino.

En la física moderna, la teoría cuántica (Feynman *et al.* 1987a), la mecánica estadística (Feynman *et al.* 1987b) y la teoría del caos (Crutchfield *et al.* 1990), las causas han dejado de ser el fundamento para entender la naturaleza. En este contexto, se han formulado investigaciones físicas y matemáticas en varias áreas de la medicina, como la dinámica cardiaca (Rodríguez *et al.* 2010a), el estudio de la epidemia de dengue (Rodríguez & Correa, 2009), la biología e inmunología molecular (Rodríguez *et al.* 2009a; Rodríguez *et al.* 2009b; Rodríguez, 2010b) y la dinámica de la malaria en Colombia (Rodríguez, 2009c; Rodríguez, 2010c). De la misma manera en que con diez prototipos fundamentales de la dinámica cardiaca se realiza una metodología diagnóstica basada en predicciones físicas de las proporciones de la entropía de atractores fractales, en este trabajo, de una manera mucho más simple, se establecen medidas generales objetivas y reproducibles, con implicaciones de aplicación clínica (Rodríguez, 2010a).

Para Prigogine (Rañada, 1990), desde la concepción caótico determinista, sólo tenemos ventanas temporales, a través de las cuales, se halla el orden del fenómeno estudiado. No es necesario ni posible aclarar las causas que producen alteraciones pre-neoplásicas. De manera práctica, para

facilitar el diagnóstico clínico, el citólogo puede llevar a cabo una primera evaluación, detectando células normales, L-SIL y/o ASCUS, de acuerdo con la metodología tradicional y luego aplicar a las células de interés o sospechosas, el método diagnóstico desarrollado. Las células que presenten valores cercanos a L-SIL pueden ocultar enfermedad y ser indicadoras, probablemente, de mayor peligrosidad para las pacientes, por lo que se les debería efectuar un seguimiento más riguroso, a través del tiempo. Esta metodología también sería útil para evaluar citologías y correlacionarlas con la aplicación de vacunas, como por ejemplo, del papiloma virus, para estudiar sus efectos en alteraciones pre-neoplásicas.

Limitaciones

La efectividad de la aplicación clínica de la metodología desarrollada está supeditada a múltiples factores intrínsecos al método del examen, pues se debe tener en cuenta ciertos factores, como la técnica colorimétrica utilizada, la presencia de histocitos o los procesos de desecación y glicogenización, que pueden alterar la relación núcleo citoplasma, haciendo que la célula se pueda confundir con una ASCUS. Adicionalmente, los ciclos hormonales naturales implican cambios que requieren un posterior análisis; es así que las células peri-menopáusicas, se confunden con las células intermedias y los días 20 a 22 del período de menstruación, alteran la relación núcleo citoplasma, de tal modo que las células pueden presentar características de una célula ASCUS. Por ello, se recomienda prestar especial atención a este tipo de problemas, en la aplicación de esta metodología.

Para esclarecer el fenómeno de la evolución de las células ASCUS, que tienen valores numéricos similares a las L-SIL, se sugiere un seguimiento clínico de estos casos específicos en el tiempo, pues las medidas indican que existe un mayor riesgo que estos casos presenten L-SIL o evolucionen hacia tal estado, respecto a los casos de ASCUS, con valores similares a los normales.

Agradecimientos: Al grupo Insight, por el apoyo para concretar este sueño. A la citóloga y pedagoga Martha Díaz, por sus sugerencias y la donación de las imágenes citológicas de su banco de datos y a la doctora Carolina Wiesner, por su interés en que se realice el proceso de investigación. A la doctora Stella Huérfano, Ph.D. en Matemáticas, por su interés y apoyo en mis investigaciones. Agradezco la colaboración de la doctora Argenis Bonilla, del laboratorio de Biología, de la Universidad Nacional de Colombia, por facilitarme los equipos de fotografía. **Conflictos de interés:** El autor declara que no existe ningún conflicto de interés que ponga en riesgo la validez de los resultados presentados.

Dedicatoria: A todos los Maestros que lo llenan completamente todo.

BIBLIOGRAFÍA

1. BAISH, J.; JAIN, R. 2000. Fractals and Cancer. *Cancer Research* (Estados Unidos). 15(60):3683-3688.
2. CRITCHFIELD, J.; FARMER, D.; PACKARD, N.; SHAW, R. 1990. Caos. En: *Orden y Caos*. Scientific American. Prensa Científica S.A. (Barcelona) p.78-90.
3. FEYNMAN, R.; LEIGHTON, R.B.; SANDS, M. 1987a. Comportamiento cuántico. En: Feynman, R.; Leighton, R.B.; Sands, M. *Física Vol 1*. Addison-Wesley Iberoamericana S.A. (Wilmington). p.37-1 – 37-8.
4. FEYNMAN, R.; LEIGHTON, R.B.; SANDS, M. 1987b. Leyes de la Termodinámica. En: Feynman R.; Leighton RB, Sands M. *Física Vol 1*. Addison-Wesley Iberoamericana S.A. (Wilmington) p.44-1, 44-19.
5. GAZIT, Y.; BAISH, J.W.; SAFABAKSH, N. 1997. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. *Microcirculation*. 4:395-402.
6. GAZIT, Y.; BERK, D.A.; LEUNIG, M. 1995. Scale-invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. *Phys Rev Lett*. 75:2428-2431.
7. GOLDBERGER, A.L.; WEST, B.J. 1987. Fractals in physiology and medicine. *The Yale Journal of Biology*. 60:421-423.
8. LACRUZ, C. 2003. Nomenclatura de las Lesiones Cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). *Rev Esp. Patol*. 36(1):5-10.
9. LANDINI, G.; RIPPIN, J.W. 1993. Fractal dimensions of epithelial-connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of mouth. *Anal. Quant. Cytol. Histol*. 15:144-149.
10. LEFEBVRE, F.; BENALI, H.A. 1995. Fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med. Phys.* (Estados Unidos) 22:381-390.
11. MANDELBROT, B. 2000. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? En: Mandelbrot B. *Los Objetos Fractales*. Tusquets Eds. S.A. (Barcelona) p.27-50.
12. PEITGEN, J.; JÜRGENS, H.; SAUPE, D. 1992. Length area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: Jürgens, H.; Saupe, D. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. (New York). p.183-228.
13. PEITGEN, J.; JÜRGENS, H.; SAUPE, D. 1992a. Length area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: Jürgens, H.; Saupe, D. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. (New York). p.202.
14. PEITGEN, J.; JÜRGENS, H.; SAUPE, D. 1992b. Length area and dimension. Measuring complexity and scaling properties. En: Jürgens, H.; Saupe, D. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. (New York). p.213.
15. PELUFFO, M. 2003. *Revoluciones Conceptuales en Patología Cervical*. Editorial Ascune Hnos (Buenos Aires). 10p.
16. POHLMAN, S.; POWELL, K.; OBUCHOWSKI, N.A. 1996. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med. Phys.* (Estados Unidos). 23:1337-1345.
17. RAÑADA, A.F. 1990. Introducción. En: *Orden y Caos*. Scientific American. Prensa Científica S.A. (Barcelona) p.4-8.
18. RODRÍGUEZ, J.; MARIÑO, M.; AVILÁN, N.; ECHEVERRI, D. 2002. Medidas fractales de arterias coronarias, un modelo experimental en reestenosis, armonía matemática intrínseca de la estructura arterial. *Rev. Col. Cardiología*. 10(2):65-72.
19. RODRÍGUEZ, J.; ÁLVAREZ, L.; MARIÑO, M.; AVILÁN, N.; PRIETO, S.; CASADIEGO, E.; CORREA, C.; OSORIO, E. 2004. Variabilidad de la dimensión fractal del árbol coronario izquierdo en pacientes con enfermedad arterial oclusiva severa. *Dinámica fractal de la ramificación coronaria*. *Rev. Col. Cardiol*. 11(4):185-92.
20. RODRÍGUEZ, J. 2005. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa p.9. *Rev Fac Med Univ Nal Colomb*. 53(2):72-78.
21. RODRÍGUEZ, J.; PRIETO, S.; ORTIZ, L.; WIESNER, C.; DÍAZ, M.; CORREA, C. 2006. Descripción matemática con dimensiones fractales de células normales y con anomalías citológicas de cuello uterino. *Rev. Ciencias de la Salud*. (Colombia). 4(2):58-63.

22. RODRÍGUEZ, J.; PRIETO, S.; ORTIZ, L.; WIESNER, C.; DÍAZ, M.; CORREA, C.; ÁLVAREZ, L.; BERNAL, P.; CASADIEGO, E. 2007 Variabilidad de la dimensión fractal de la ramificación coronaria izquierda en ausencia y presencia de Enfermedad Arterial Oclusiva Moderada y Severa. *Rev. Col. Cardiol.* 14(3):173-180.
23. RODRÍGUEZ, J.; CORREA, C. 2009. Predicción Temporal de la Epidemia de Dengue en Colombia: Dinámica probabilista de la epidemia. *Rev. Salud pública (Colombia)*. 11(3):443-453.
24. RODRÍGUEZ, J.; CORREA, C.; PRIETO, S.; PUERTA, G.; VITERY, S.; BERNAL, P.; SORACIPA, Y.; BOTERO, D. 2009a. Aplicación de la probabilidad y la entropía a la proteína EBA-140. Caracterización matemática de péptidos de alta unión. *Inmunología (España)*. 28(2):65-73.
25. RODRÍGUEZ, J.; BERNAL, P.; CORREA, C.; PRIETO, S.; BENÍTEZ, L.; VITERY, S.; PUERTA, G.; MUÑOZ, D.; ROJAS, I.; SORACIPA, Y. 2009b. Predicción de Unión de Péptidos de MSA-2 y AMA-1 al HLA Clase II: Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a péptidos. *Inmunología (España)*. 28(3):115-124.
26. RODRÍGUEZ, J. 2009c. Dinámica probabilista temporal de la epidemia de malaria en Colombia. *Revista Med (Colombia)*. 17(2):214-22.
27. RODRÍGUEZ, J. 2010a. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardiacos. Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. *Rev. Col Cardiol.* 17(3): En prensa.
28. RODRÍGUEZ, J.; PRIETO, S.; CORREA, C.; BERNAL, P.; PUERTA, G.; VITERY, S.; SORACIPA, Y.; MUÑOZ, D. 2010. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics*, 10:1 doi:10.1186/1756-6649-10-1. Disponible desde Internet en: <http://www.biomedcentral.com/1756-6649/10/1>.
29. RODRÍGUEZ, J.; BERNAL, P.; PRIETO, S.; CORREA, C. 2010b. 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 (España)*. 29(1):En prensa.
30. RODRÍGUEZ, J. 2010c. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam. Salud Pública (Estados Unidos)*. 27(3):211-218.

Recibido: Abril 9 de 2010

Aceptado: Enero 11 de 2011