

Ley de Zipf/Mandelbrot y teoría de la probabilidad aplicadas a la caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores*

Javier Rodríguez Velásquez**, Signed Prieto Bohórquez***, Catalina Correa Herrera****, Ninfá Chaves Torres*****, Natalia Hoyos Ortiz*****, Laura Valero Morales*****, Daniela Suárez Graffe*****, Laura Aragón Daza*****, Daniel Soto Camargo*****, Fernando Santacruz Castiblanco*****

Resumen

Introducción. La ley de Zipf/Mandelbrot establece una auto-organización fractal de fenómenos como el lenguaje, el repertorio inmune B y T, la dinámica cardíaca fetal, entre otros. La teoría de la probabilidad ha permitido desarrollar predicciones en distintos campos de la medicina. **Objetivo.** Realizar una aplicación de la ley de Zipf/Mandelbrot y la teoría de probabilidad a la caracterización de reacciones adversas a medicamentos en pacientes adultos mayores. **Materiales y métodos.** Las tasas de incidencias de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y problemas relacionados con medicamentos (PRM) en adultos mayores de 44 años en Bogotá, Colombia, de enero a diciembre de 2012 fueron analizadas mediante la ley Zipf-Mandelbrot, agrupando las edades por rangos cada 5 años. Adicionalmente, se evaluó la probabilidad del número de reportes de los 10 grupos farmacológicos que generan mayor número de RAM y PRM. **Resultados.** Las tasas de incidencia de RAM y PRM presentan un comportamiento fractal estadístico con dimensión fractal de 0,983 y un R2 de 0,8618. La probabilidad de los grupos farmacológicos varió entre 0,0383 para los anticonvulsivos e hipolipemiantes y 0,2743 para antibacterianos. Las probabilidades de los grupos farmacológicos evidencian diferencias de

10 en órdenes de magnitud respecto a la máxima probabilidad. **Conclusión.** La tasa de incidencia de RAM y PRM es caracterizada mediante la ley de Zipf/Mandelbrot; se encontró un comportamiento no equiprobable de la distribución de reportes por grupos farmacológicos, que podría evidenciar tendencias útiles en la vigilancia farmacológica.

Palabras clave: ley de Zipf/Mandelbrot, dimensión fractal, efectos adversos, probabilidad.

Zipf/Mandelbrot Law and probability theory applied to the characterization of adverse reactions to medications among elderly people

Abstract

Introduction. Zipf/Mandelbrot Law establishes a fractal auto-organization of phenomena such as language, the B and T immune repertoire and the fetal cardiac behavior, among other possible applications. **Objective.** The application of the probability theory has allowed the prediction of the cardiac behavior, epidemics and the union of peptides in molecular biology. **Materials and methods.** The adverse reactions rate to medications (ARM) and problems

* Artículo derivado del proyecto MED-1344 financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada - Vigencia 2014.

** Médico. Director del Grupo Insight. Director de la Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas Aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada: Carrera 11 N.º 101-80. Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

*** Física. Investigadora Grupo Insight - Universidad Militar Nueva Granada: Carrera 11 N.º 101-80. Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

**** Psicóloga. Investigadora Grupo Insight - Universidad Militar Nueva Granada: Carrera 11 N.º 101-80. Centro de Investigaciones Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

***** Médico, magíster en Ciencias Farmacología. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada: Carrera 11 N.º 101-80. Bogotá, Colombia.

***** Estudiante de Medicina de la Línea de profundización en Teorías Físicas y Matemáticas aplicadas a la Medicina, Universidad Militar Nueva Granada: Carrera 11 N.º 101-80. Bogotá, Colombia.

related to medications (PRM) in adults above 44 years of age in Bogotá, Colombia, from January to December, 2012, were analyzed by means of the Zipf- Mandelbrot law, separating the ages by ratios every 5 years. Additionally, the probability of the number of reports of the 19 pharmacological groups with higher ARM and PRM were assessed. **Results.** The ARM and PRM rates have a fractal statistic behavior with fractal dimension of 0,983 and a R2 of 0,8618. The probability of the pharmacological groups varied between 0,0383 for anticonvulsants and lipid- lowering medications and 0,2743 for anti-bacterial ones. The probabilities of the pharmacological groups show differences of 10 in magnitude orders in regard to the maximum probability. **Conclusion.** The incidence rate of RAM and PRM is characterized by Zipf / Mandelbrot law; It was found a not equiprobable behavior of the distribution of reports by pharmacological groups, which could show useful trends in pharmacological surveillance.

Key words: Zipf / Mandelbrot law, fractal dimension, adverse effects, probability.

Lei de zipf/mandelbrot e teoria da probabilidade aplicadas à caracterização de reações adversas a medicamentos em adultos maiores

Resumo

Introdução. A lei de Zipf/Mandelbrot estabelece uma auto-organização fractal de fenômenos como a linguagem, o repertório imune B e T, a dinâmica

cardíaca fetal, entre outras aplicações. **Objetivo.** Aplicar a teoria da probabilidade há permitido desenvolver previsões na dinâmica cardíaca, epidemias, e união de peptídeo em biologia molecular. **Materiais e métodos.** As taxas de incidências de reações adversas a medicamentos (RAM) e problemas relacionados com medicamentos (PRM) em adultos maiores de 44 anos em Bogotá, Colômbia, de Janeiro a dezembro de 2012 foram analisadas mediante a lei Zipf-Mandelbrot, agrupando as idades por faixa de cada 5 anos. Adicionalmente se avaliou a probabilidade do número de relatórios dos 10 grupos farmacológicos que geram maior número de RAM e PRM. **Resultados.** As taxas de incidência de RAM e PRM apresentam um comportamento fractal estatístico com dimensão fractal de 0,983 e um R2 de 0,8618. A probabilidade dos grupos farmacológicos variou entre 0,0383 para os anti-convulsivos e hipolipemiantes, e 0,2743 para antibacterianos. As probabilidades dos grupos farmacológicos evidenciam diferenças de 10 em ordens de magnitude com respeito à máxima probabilidade. **Conclusão.** A taxa de incidência de RAM e PRM avaliada em diferentes grupos de idade é caracterizada por um comportamento a escala de acordo com a lei de Zipf/Mandelbrot; se encontrou um comportamento não equiprovável da distribuição de relatórios por grupos farmacológicos. Este comportamento poderia evidenciar tendências úteis na vigilância farmacológica.

Palavras chave: lei de Zipf/Mandelbrot, fractal, dimensão fractal, efeitos adversos, probabilidade.

Introducción

Benoit Mandelbrot evidenció que medidas euclidianas aplicadas a objetos irregulares conducen a resultados paradójicos y desarrolló el concepto de dimensión fractal para cuantificar el grado de irregularidad de un objeto (Mandelbrot, 1972; Mandelbrot, 2000, pp. 27-50). Uno de los tipos de fractales es el estadístico, descrito mediante la Ley de Zipf/Mandelbrot, y que se basa, a su vez, en la ley de Zipf, mediante la cual se estableció un comportamiento hiperbólico de los lenguajes naturales al organizar las frecuencias de aparición de las palabras de mayor a menor, asignando rangos menores para las mayores

frecuencias. A partir de esta ley, Mandelbrot estableció la dimensión fractal estadística, o ley de Zipf/Mandelbrot, que establece el grado de complejidad de fenómenos que tengan como característica la repetición de las variables que lo componen, con una distribución hiperbólica (Zipf, 1949). Su aplicación ha permitido establecer la complejidad de diferentes respuestas del repertorio T y B específico (Rodríguez, 2005; Burgos, 1996a; Burgos, 1996b), así como establecer diferencias diagnósticas de aplicabilidad clínica en monitorizaciones fetales (Rodríguez et al., 2006).

Por otro lado, la probabilidad es una medida matemática que cuantifica la posibilidad de

ocurrencia de un evento a futuro (Feynman, 1964). Axiomáticamente, si un evento tiene una probabilidad de uno, se presentará con total seguridad, y si tiene un valor de cero el evento no tiene posibilidad de presentarse. Su utilización ha permitido establecer metodologías predictivas del número de infectados de malaria (Rodríguez, 2009) y dengue (Rodríguez et al 2011) en Colombia, y al ser utilizada con otras teorías como la entropía ha permitido establecer predicciones de brotes de malaria en municipios de Colombia (Rodríguez, 2010), predicciones de péptidos de unión al HLA clase II (Rodríguez et al., 2010a) y una metodología diagnóstica de la dinámica cardíaca del adulto.

En Estados Unidos, para el año 2004, se tenían estadísticas que señalaban que entre 0,34 % y 23 % de las reacciones adversas podrían llevar a los pacientes afectados a la hospitalización (Kramer, Bosco & Califf, 2003; Pirmohamed et al., 2004); también se estimaba que las reacciones adversas a medicamentos eran responsables de 100.000 muertes por año, aproximadamente (Lazarou Pomeranz, & Corey, 1998). En Colombia, la fármaco-vigilancia ha estado asociada a las políticas que las instituciones estatales han establecido para tener información y control sobre los efectos adversos a medicamentos en los diferentes centros de salud del país, pero no se ha logrado consolidar una tendencia investigativa en el tema que contribuya al análisis y caracterización global de esta problemática (Calderón, 2010).

En años recientes, la fármaco-vigilancia ha cobrado vigencia y notoriedad como disciplina médica encargada de ejercer control y cuidado sobre los diferentes tipos de reacciones adversas a medicamentos que se puedan presentar en pacientes recetados (Vilà, San José, Roure, Armadans, & Vilardell, 2003). Esto demuestra una creciente necesidad por atender y estudiar este fenómeno, dado su directo efecto sobre la vida de las personas y los permanentes avances tanto científicos como tecnológicos en el campo de la farmacología. Cada vez más, la vida y el bienestar de las personas precisa contribuciones investigativas que identifiquen, contextualicen y analicen el impacto de la implementación de medicamentos a gran escala.

Mediante los estudios en el tema, se han actualizado de conceptos y clasificaciones ya existentes; sin embargo, con frecuencia estos estudios encuentran limitaciones al comparar los resultados encontrados localmente con los resultados derivados de un elevado número de casos utilizados para estudios publicados internacionalmente (Calderón & Urbina, 2010).

Recientemente Chaves (2015) desarrolló un estudio de fármaco-vigilancia en el que se incluyeron los reportes de eventos adversos y problemas relacionados con el uso de los medicamentos consignados en la base de datos del programa distrital de fármaco-vigilancia durante el año 2012 en adultos mayores de 44 años en Bogotá D. C. Se evidenció una tasa de incidencia de eventos adversos notificados en Bogotá de 22,5 por 100.000 adultos mayores, la cual aumentó de forma directamente proporcional a la edad de los pacientes. El comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos en cuanto a frecuencia, gravedad, tipo de reacción, causalidad y sistema orgánico afectado es similar al reportado en la literatura científica para este grupo poblacional, difiriendo en el grupo farmacológico, ya que en este estudio se evidencia que el grupo con mayor número corresponde a los antibacterianos, mientras que en otros trabajos el grupo farmacológico más comprometido es el de los fármacos para el sistema cardiovascular.

El propósito de este trabajo es caracterizar mediante la aplicación de la ley de Zipf/Mandelbrot las reacciones adversas a medicamentos, generadas por medicamentos en personas mayores de 44 años en la ciudad de Bogotá para el año 2012, por rangos de edad, y establecer mediante una aplicación de la teoría de la probabilidad una caracterización matemática de los grupos farmacológicos que más contribuyen a que las personas presenten reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos (RAM y PRM), a partir del trabajo desarrollado por Chaves (2015).

Materiales y métodos

Definiciones

Ley de Zipf/Mandelbrot: ley empírica que permite encontrar el grado de complejidad

de un sistema a partir de la distribución de frecuencias de aparición de sus variables. Está basada en la ley de Zipf de los lenguajes naturales, que posteriormente linealizó Mandelbrot a partir de un análisis logarítmico de las variables (Mandelbrot, 1972).

Dimensión fractal estadística: grado de complejidad de un sistema; en este caso se calcula la dimensión fractal de la aparición de las RAM y los PRM; para su cálculo se utiliza la ley de Zipf/Mandelbrot. Una vez hecha la linealización logarítmica de esta ley (Ecuación 1), se halla el inverso multiplicativo negativo de la pendiente, que corresponde a la dimensión fractal estadística:

$$D = \frac{\log(\sigma + V)}{\log\left(\frac{F}{p}\right)} \quad \text{Ecuación 1}$$

Siendo σ el rango asumido para cada frecuencia, P la frecuencia de aparición de las RAM. V está definida por $V = 1/N - 1$ donde N es el número de frecuencias medidas y F corresponde a un cofactor secundario en el proceso de linealización.

Probabilidad de RAM y PRM de un grupo farmacológico: cociente entre el número de reportes de RAM y PRM para un grupo farmacológico específico, y la suma del total de reportes de RAM y PRM para todos los grupos farmacológicos estudiados.

$$P = \frac{\text{Número de reportes de RAM y RPM para un grupo farmacológico}}{\text{Número total de reportes de RAM y RPM}} \quad \text{Ecuación 2}$$

Procedimiento

Chaves (2015) desarrolló una cuantificación de RAM y PRM en adultos mayores de 44 años en Bogotá durante el año 2012 reportados al Programa Distrital de Fármaco-vigilancia de Bogotá, D. C.; se analizaron los valores por rangos de edades cada 5 años, agrupando para el último rango todos aquellos reportes de personas con edad mayor o igual a 80 años. Tomando las tasas de incidencias de RAM y PRM por 100.000 adultos mayores, se realizó una analogía lingüística con la ley de Zipf/ Mandelbrot, para la cual se ordenaron de mayor a menor las tasas de incidencias de RAM y PRM, asignando a la mayor frecuencia el rango uno, y de manera sucesiva, a mayor frecuencia, menor rango; se construyó una gráfica con estos datos con el fin de hallar el comportamiento hiperbólico necesario para la aplicación de la ley; posteriormente se halló la dimensión fractal estadística (Ecuación 1) a partir de la linealización logarítmica de esta gráfica.

Partiendo de los valores del número de reportes de RAM y PRM de los diez grupos farmacológicos con mayor número de reportes, se calculó la probabilidad (Ecuación 2) de que se presente un reporte en alguno de estos tipos de medicamentos: antibacterianos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, anticoagulantes,

analgésicos narcóticos, antihipertensores, medios de contraste, enfermedad ácido-péptica, anticonvulsivos e hipolipemiantes.

Resultados

Al realizar la linealización logarítmica (tabla 1) de los valores de las tasas de incidencia de RAM y PRM por 100.000 adultos mayores (figura 1), se encontró un valor para la dimensión fractal estadística de 0,983, con un R^2 de 0,8618.

La probabilidad de los rangos varió entre 0,0383 y 0,2743 (tabla 2), lo que evidencia un comportamiento no equiprobable; así, la menor probabilidad se presentó para dos grupos: los anticonvulsivos e hipolipemiantes, mientras que la mayor probabilidad correspondió a los medicamentos antibacterianos; los grupos antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos y anticoagulantes presentaron la mitad de la probabilidad que presentó el grupo de antibacterianos, mientras que los grupos de analgésicos narcóticos, antihipertensores, medios de contraste, medicamentos para enfermedad ácido-péptica, anticonvulsivos e hipolipemiantes presentaron probabilidades con diferencias de 10 en órdenes de magnitud respecto a la máxima probabilidad.

Tabla 1. Ley de Zipf, donde TI: es la tasa de incidencia; P: la probabilidad; R: el rango y Log(P): logaritmo de la probabilidad de los rangos, la tabla se realizó a partir de los valores tomados de la figura 2 del trabajo de Chaves (2015)

Rangos de edades	TI	F	R	R+V	Log(R+V)	Log (F)
80 o más	70,2	0,267	1	1,143	0,058	-0,574
75-79	55,2	0,210	2	2,143	0,331	-0,679
70-74	43,2	0,164	3	3,143	0,497	-0,785
60-64	28,3	0,107	4	4,143	0,617	-0,969
65-69	25	0,095	5	5,143	0,711	-1,023
55-59	17,2	0,065	6	6,143	0,788	-1,185
50-54	16,7	0,063	7	7,143	0,854	-1,198
45-49	7,5	0,028	8	8,143	0,911	-1,545
Total	263,3					

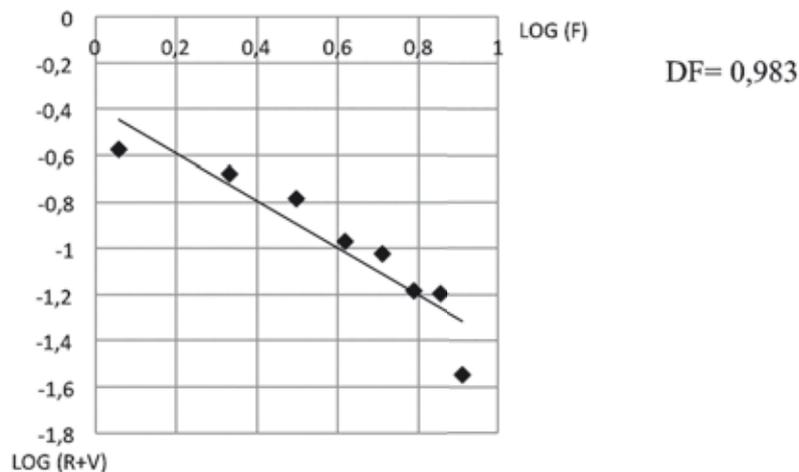


Figura 1. Aplicación de la ley de Zipf/Mandelbrot a las tasas de incidencia de RAM y PRM por 100.000 adultos mayores

Tabla 2. Grupo farmacológico, P: probabilidad para los grupos farmacológicos de reportes de RAM y PRM. La tabla fue realizada con el fin de analizar los resultados hallados aplicando para ello la Ecuación 2

Grupo farmacológico	P
Antibacterianos	0,2743
Antiinflamatorios no esteroideos	0,1681
Antineoplásicos	0,1357
Anticoagulantes	0,1150
Analgésicos narcóticos	0,0649
Antihipertensores	0,0649
Medios de contraste	0,0560
Enfermedad ácido-péptica	0,0442
Anticonvulsivos	0,0383
Hipolipemiantes	0,0383

Discusión

Este es el primer trabajo en el que se aplica la ley de Zipf-Mandelbrot para caracterizar las reacciones adversas a medicamentos en personas mayores de 44 años, estableciendo un comportamiento fractal estadístico de la dinámica. En adición, este trabajo también implementa la teoría de la probabilidad, específicamente en el estudio de la aparición de problemas relacionados con medicamentos de acuerdo con grupos farmacológicos específicos, y permite establecer diferencias cuantitativas entre grupos de 10 en órdenes de magnitud; se presentan diferencias incluso de la mitad, lo que constituye una medida objetiva de las variaciones de la aparición de RAM y PRM en adultos mayores de 44 años, de utilidad para sistemas de vigilancia farmacológica.

La fármaco-vigilancia debe ser una actividad considerada de interés en salud pública, ya que muchos de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos pueden considerarse prevenibles. La generación y divulgación de información regional actualizada sobre la seguridad de los medicamentos en un grupo de población vulnerable, como son los adultos mayores, puede apoyar la toma de decisiones médicas más acertadas en cuanto al manejo de cada paciente; por lo tanto, debería convertirse en un proceso periódico y rutinario a cargo de una entidad territorial.

Estudios realizados para evaluar RAM han encontrado que entre los fármacos que tienen más implicaciones adversas, se encuentran los antibacterianos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), psicofármacos, broncodilatadores, digoxina, analgésicos no opiáceos, vasodilatadores, antidiabéticos y diuréticos de asa, y los órganos y sistemas más afectados fueron digestivo, piel, sistema nervioso central (SNC), cardiovascular, endocrino y respiratorio; se encontró que las poblaciones más afectadas son las de edades avanzadas y las expuestas a polimedicación (Puche y de Dios Luna, 2007). Sin embargo, los estudios desarrollados hasta el momento son de carácter esencialmente descriptivo, y presentan dificultades relacionadas con las diferencias en los resultados hallados en el ámbito local respecto a los resultados derivados de un número alto de casos

(Calderón, 2010). En contraposición, este trabajo, al tener metodologías cuantitativas de caracterización, permite obtener medidas objetivas y reproducibles, que establecen un comportamiento finito y acotado de la dinámica, descrito por la ley de Zipf/Mandelbrot, lo que puede servir como base para el desarrollo futuro de predicciones de aplicación práctica, que permitan la implementación de medidas preventivas que eviten la aparición de RAM y PRM.

Otros trabajos han mostrado anteriormente la utilidad de la aplicación de la ley de Zip en medicina. Se ha evidenciado que el grado de complejidad del repertorio T contra el alérgeno Poa p9 (Rodríguez, 2005) permite caracterizar la fisiología del sistema inmune, resultado que también puede verse con el repertorio B, (Burgos, 2006a; 2006b), lo que es de potencial utilidad en la diferenciación entre estados de normalidad y enfermedad. Del mismo modo, la ley de Zipf/Mandelbrot fue el fundamento del desarrollo de una metodología de diagnóstico de la monitorización cardíaca fetal, que permite establecer diferencias objetivas entre normalidad y enfermedad, y constituye una medida objetiva y reproducible de este examen, útil en el nivel clínico (Rodríguez et al., 2006). Esta metodología fue refinada para ser presentada en el XVIII Figo World Congress of Gynecology and Obstetrics (Rodríguez, 2006). Del mismo modo, en este trabajo se evidencia un comportamiento fractal estadístico de la aparición de reportes de RAM y PRM, de potencial utilidad en procesos de fármaco-vigilancia.

La teoría de la probabilidad ha sido exitosamente aplicada junto con otras metodologías físico-matemáticas en el análisis de la dinámica del dengue mediante la caminata al azar probabilista y, asimismo, en la dinámica de malaria en Colombia a partir de cargar las probabilidades, trabajos en los que se analizó el histórico del número de infectados anualmente para predecir el número de infectados en determinado año, y se hallaron valores de aciertos cercanos al 100 % al ser comparados con los reportes de vigilancia epidemiológica del Instituto Nacional de Salud (Rodríguez, 2009; Rodríguez et al., 2011). Continuando en esta línea de investigación, la aplicación de la

probabilidad dio lugar a una nueva metodología para la evaluación de los registros Holter de pacientes con diferentes patologías cardíacas (Rodríguez et al., 2009), entre ellas, arritmias cardíacas (Rodríguez et al., 2012a) y con implantes de marcapasos (Rodríguez et al., 2012b), metodología útil como herramienta de ayuda diagnóstica y de aplicación clínica. Las anteriores metodologías revelan los alcances que tiene la aplicación de teorías físicas y matemáticas para caracterizar diferentes eventos clínicos, desde un contexto acausal. En este trabajo se estudia la dinámica de RAM y RPM logrando establecer un orden físico-matemático acausal, donde la cuantificación de la no equiprobabilidad del fenómeno evidencia que esta constituye una medida de utilidad de futuros trabajos de predicción probabilística.

Dentro de los trabajos ya realizados con base en esta perspectiva acausal se destacan aplicaciones de teorías físico-matemáticas para el diagnóstico de la dinámica cardíaca de adulto, que diferencian normalidad de enfermedad y permiten la detección de procesos de agudización subdiagnosticados (Rodríguez et al., 2013); del mismo modo se lograron establecer predicciones de evolución de la dinámica cardíaca asociados a estados de sepsis neonatal (Rodríguez, et al. 2014). Otros estudios donde se aplica la teoría de la probabilidad y la entropía permiten predecir la unión de péptidos (Rodríguez, Bernal, Prieto, & Correa, 2010b). También se han hecho predicciones de brotes de malaria en Colombia en 820 municipios (Rodríguez, 2010). Fue desarrollado un diagnóstico objetivo de células preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino con base en geometría fractal y euclidiana (Prieto, Rodríguez, Correa, & Soracipa, 2014). Asimismo, se desarrolló una metodología predictiva de linfocitos T CD4 en pacientes con HIV a partir de los valores de leucocitos y linfocitos, con base en la teoría de conjuntos (Rodríguez et al., 2013b).

Conclusiones

La nueva metodología cimentada en el contexto de la física y la matemática permite caracterizar las reacciones adversas a medicamentos en personas mayores de 44 años de una manera

más sencilla, aportando una herramienta de gran utilidad para sistemas de vigilancia farmacológica.

La metodología logró caracterizar los grupos farmacológicos que más contribuyen a que las personas presenten reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos, (RAM y PRM) a partir del establecimiento de unos rangos y de la probabilidad refinando de esta manera los resultados previamente encontrados (Chaves, 2015).

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Militar Nueva Granada, en especial a Marcela Iregui, Vicerrectora Académica, Jorge Luque, decano de la Facultad de Medicina 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, y a Juan Camilo Benítez, Sandra Rodríguez y a Silvia Ortiz, por su presta colaboración y confianza en nuestra labor.

Referencias bibliográficas

- Burgos, J. (1996a). Zipf-scaling behavior in the immune system. *Biosystems*, 39, 227-232.
- Burgos, J. (1996b). Fractal representation of the immune B cell repertoire. *Biosystems*, 39, 19-24.
- Calderón, C., & Urbina, A. (2010). Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones logros y retos para el futuro en Colombia. *Medicas UIS*, 24, 57-73.
- Chaves, M. (2015). Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C. *Revista biomédica*, 35, 34-42.
- Feynman, R. Leighton, R. & Sands M. (1964). Probabilidad. En Feynman, RP., Leighton, RB., & Sands M., (Eds.). *Física*. 1 (pp. 6-1, 6-16).

- Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S. A.
- Kramer, J., Bosco, L. & Califf, R. (2003). Centers for Education and Research on Therapeutics (CERT). Risk assessment of drugs, biologics and therapeutic devices: present and future issues. *Pharmacoepidemiology & drug safety*, 12(3); 653-662.
 - Lazarou, J.; Pomeranz, B. H. y Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279, 1200-5.
 - Mandelbrot, B. (1972). *The Fractal Geometry of Nature*. San Francisco: Freeman Ed.
 - Mandelbrot, B. (2000). ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? En Mandelbrot, B., (Eds.), *Los objetos fractales*. Barcelona: Tusquets Eds., S. A.
 - Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scout, A.; Walley, T., Farrar, K., Park, K., & Breckenridge, A. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 329,15-19.
 - Prieto, S., Rodríguez, J., Correa, C. & Soracipa, Y. (2014). Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization. *BMC Medical Physics*, 14(2),1-9.
 - Puche, E. & de Dios Luna, J. (2007). Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Revista Clínica Española*. 206(7), 336–339.
 - Rodríguez, J. (2005). Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa p9. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*, 53(2), 72-78.
 - Rodríguez, J. (2006). Dynamical systems theory and Zipf – Mandelbrot law applied to the development of a fetal monitoring diagnostic methodology. XVIII Figo World Congress of Gynecology And Obstetric. Kuala Lumpur, Malaysia. November.
 - Rodríguez, J. (2009). Dinámica probabilista temporal de la epidemia de malaria en Colombia. *Rev Fac Med*, 17(2), 214-221.
 - Rodríguez, J. (2010). Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*, 27(3), 211-218.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Ortiz, L., Bautista, A., Bernal, P. & Avilán, N. (2006) Diagnóstico Matemático de la Monitoria Fetal aplicando la ley de Zipf Mandelbrot. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*, 54(2), 96-107.
 - Rodríguez, J., Correa, C., Ortiz, L., Prieto, S., Bernal, P. & Ayala, J. (2009). Evaluación Matemática de la dinámica cardiaca con la teoría de la probabilidad. *Rev Mex Cardiol*. 20(4), 183-189.
 - Rodríguez, J., Bernal, P., Álvarez, L., Pabón, S., Ibáñez, S., Chapuel, N. & Walteros, R. (2010a). 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*, 29(3), 91-99.
 - Rodríguez, J., Bernal, P., Prieto, S. & Correa, C. (2010b). Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. *Inmunología*, 29(1), 7–19.
 - Rodríguez, J., Vitery, S., Puerta, G., Muñoz, D., Rojas, I., Pinilla, L. & Perdomo, N. (2011). Dinámica probabilista temporal de la epidemia de dengue en Colombia. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 49(1), 74-83.
 - Rodríguez, J., Álvarez, L., Tapia, D., López, F., Cardona, M., Mora, J. & Rojas, N. (2012a). Evaluación de la dinámica cardiaca de pacientes con arritmia con base en la Teoría de la Probabilidad. *Medicina*, 34(1), 7-16.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Correa, C., Bernal, P., Vitery, S., Álvarez, L. & Reynolds, J. (2012b). Diagnóstico cardiaco basado en la probabilidad aplicado a pacientes con marcapasos. *Acta Med Colomb*. 37(4), 183-191.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Domínguez, D., Melo, M., Mendoza, F., Correa, C. & Ramírez N. (2013a). Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J. Med. Med. Sci*, 4(8), 370-381.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Correa, C., Pérez, C., Mora, J., Bravo, J. & Álvarez, L. (2013b). Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics*, 13, 3.
 - Rodríguez, J., Prieto, S., Flórez, M., Alarcón, C., López, R., Aguirre, G. & Méndez L. (2014). Physical-mathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J Med Med Sci* 5(5), 102-108.
 - Vilá, A., San José, A., Roure, C., Armadans, L. & Vilardell, M. (2003). Grupo para el estudio de las Reacciones Adversas a Medicamentos en pacientes mayores hospitalizados. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)*, 120(16), 613-618.
 - Zipf, G. K. (1949). *The human Behavior and the Principle of Least Effort*. Cambridge, M. A.: Addison-Wesley Press.