



HAL
open science

Estudio de la práctica del pinzamiento del cordón umbilical usando análisis computacional de la información bibliográfica, modelos de eventos discretos y modelos dinámicos.

Edgar Hernando Sepúlveda-Oviedo

► To cite this version:

Edgar Hernando Sepúlveda-Oviedo. Estudio de la práctica del pinzamiento del cordón umbilical usando análisis computacional de la información bibliográfica, modelos de eventos discretos y modelos dinámicos.. Bioinformatics [q-bio.QM]. Université Nationale de Colombie, 2020. Español. NNT: . tel-04427662

HAL Id: tel-04427662

<https://hal.science/tel-04427662>

Submitted on 31 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio de la práctica del pinzamiento del cordón umbilical usando análisis computacional de la información bibliográfica, modelos de eventos discretos y modelos dinámicos.

Edgar Hernando Sepúlveda Oviedo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ingeniería, Departamento de ingeniería eléctrica y electrónica
Bogotá, Colombia
2019

Estudio de la práctica del pinzamiento del cordón umbilical usando análisis computacional de la información bibliográfica, modelos de eventos discretos y modelos dinámicos.

Edgar Hernando Sepúlveda Oviedo

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Automatización Industrial

Director(a):

D.Sc., Leonardo Enrique Bermeo Clavijo

Dr., Luis Carlos Méndez Córdoba

Línea de Investigación:

Modelado de sistemas en medicina perinatal y neonatal.

Grupo de Investigación:

Grupo de investigación en el sector energético colombiano (GRISEC)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ingeniería, Departamento de ingeniería eléctrica y electrónica

Bogotá, Colombia

2019

Dedicatoria

A mi madre por ser el pilar de todo lo que soy actualmente, por ser la persona que siempre pasó noches enteras preocupada por mi bienestar, por ser aquella persona que sin importar las condiciones en las que estuviéramos, siempre estaba pensando en que no me faltara nada, por siempre estar preocupada por mi formación como una persona íntegra, con valores, pensando en mi formación tanto académica, como en la vida, por brindarme un apoyo incondicional desde que tengo memoria.

Todo lo que soy y lo que he logrado es posible gracias a ella.

¡Gracias mi Madre amada!

A todos aquellos amigos que fueron un gran apoyo durante toda mi vida, que han sido como mi familia. Ustedes saben quiénes son.

Finalmente, a los profesores, aquellos que marcaron cada etapa de mi vida y que día a día me motivaron a superarme más y más.

Agradecimientos

Al profesor Leonardo Enrique Bermeo Clavijo, por dirigir el presente trabajo, y ser un ejemplo a seguir en el ámbito personal y académico, así como por sus aportes y amistad. Al profesor Luis Carlos Méndez Córdoba, por su amistad, tantas enseñanzas brindadas y por permitirme la posibilidad de trabajar en un tema tan sensible, bonito y que tiene un gran impacto en la sociedad. A los jurados, por sus sugerencias y correcciones. Al profesor Oscar Duarte, por atenderme y contestar a mis dudas en programación sobre MODELICA con la mejor disposición y la mejor actitud de enseñanza. Por último, pero no menos importante a mi Madre, quien siempre me bendice con sus oraciones y me apoyó en todo el proceso, sin quien esto nunca hubiera sido posible.

Resumen

La ciencia, la tecnología y la innovación están convirtiéndose cada día más en herramientas indispensables para el desarrollo científico en medicina y han permitido que surjan nuevas metodologías de enseñanza y entrenamiento médico como: *la educación médica basada en simulaciones* planteada por Palés y Gomar (2010) y, *la educación médica basada en competencias* planteada por Fernández-Deaza *et al.* (2017). Motivados por esto, en este trabajo planteamos y desarrollamos las siguientes tres metodologías, como estrategias de enseñanza para investigación, entrenamiento y enseñanza en medicina: *i*) el análisis computacional de grandes volúmenes de información (BIG DATA MEDICO); *ii*) el modelado de protocolos clínicos como sistemas de eventos discretos; y *iii*) el diseño de simuladores médicos basados en modelos fisiológicos.

Usando *análisis computacional de la información*, procesamos la información disponible sobre el *pinzamiento del cordón umbilical*. Con esto, obtuvimos información relevante respecto a terminología y rangos en tiempo de la clasificación del pinzamiento del cordón umbilical, algunas patologías asociadas a estos tipos de pinzamiento y nuevas líneas promisorias de investigación. Esta metodología nos permitió: *i*) proponer una estandarización de términos relacionados a los tipos de pinzamiento convencionales y el tiempo que los define; *ii*) detectar globalmente términos patológicos relacionados con el *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical*; *iii*) identificar la tendencia emergente del pinzamiento basado en fisiología (PBCC) y la aparición de términos interesantes para investigación como la edad gestacional, la altura sobre el nivel del mar, o si son gemelos.

Utilizando la metodología de representación de protocolos clínicos como sistemas de eventos discretos SEDs¹ desarrollamos un modelo basado en el formalismo de los autómatas finitos con extensión visual de *Statecharts*. Este modelo representa la *adaptación neonatal inmediata* desarrollada por la Escuela de Perinatología y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia (Currea, 2004). Esta herramienta versátil, de fácil uso, escalable y de complejidad visual moderada es un soporte para la enseñanza y entrenamiento en neonatología. El modelo propuesto amplía el flujograma original del procedimiento en términos de comprensión, consistencia y nivel de detalle. Este desarrollo permite explorar de manera sistemática diferentes escenarios clínicos fortaleciendo el aprendizaje de los estudiantes desde los inicios de su carrera profesional, logrando mejores resultados al asimilar conceptos.

Por último, diseñamos dos simuladores basados en modelos matemáticos fisiológicos. El primer simulador representa de manera aproximada el comportamiento fisiológico normal de

¹Los SEDs son sistemas cuyo comportamiento se caracteriza por una secuencia de estados delimitados por eventos que ocurren en instantes determinados de tiempo. Por ejemplo, los cambios de color en un semáforo, con los estados (rojo, amarillo, verde) y los eventos demarcados por el tiempo entre estados.

un neonato y un niño. También permite simular cardiopatías como: la *tetralogía de Fallot*, la *transposición de las grandes arterias*, la *coartación de la aorta*, la *persistencia del ducto arterioso*, la *estenosis aórtica no congénita*, etc. El segundo simulador permite evaluar los cambios fisiológicos que ocurren con el *nacimiento*, con el *pinzamiento del cordón umbilical* y por efecto de la *altura al nacer*. Este simulador permite simular el cierre del ducto arterioso, la eliminación de la circulación placentaria, el aumento en la presión y resistencia vascular sistémica, la reducción de la presión y resistencia vascular pulmonar, la transferencia de la función respiratoria de la placenta a los pulmones, entre otras. Estos simuladores fueron implementados en el lenguaje especializado MODELICA (Fritzson, 2011) con una interfaz gráfica intuitiva que permite que el personal de la salud pueda utilizarla sin conocimiento previo de modelado o programación.

La finalidad de este trabajo es acelerar la investigación interdisciplinaria y mejorar las habilidades, destrezas y experticia del personal de la salud sin prácticas invasivas sobre el paciente. Además, es un gran paso en el desarrollo de herramientas de simulación para la investigación de la interacción médico - paciente.

Transición fetal neonatal, Adaptación neonatal inmediata, pinzamiento tardío del cordón, pinzamiento temprano del cordón, DCC, ICC, ECC, PBCC pinzamiento del cordón umbilical, pinzamiento basado en fisiología.

Abstract

Science, technology and innovation are increasingly becoming essential tools for scientific development in medicine and have allowed new teaching methodologies and medical training to emerge such as: *medical education based on simulations* raised by Palés y Gomar (2010) and, *competency-based medical education* posed by Fernández-Deaza *et al.* (2017). Motivated by this, in this document we propose and develop the following three methodologies, such as teaching strategies for research, training and teaching in medicine: *i)* the computational analysis of large volumes of information (BIG DATA MEDICAL); *ii)* the modeling of clinical protocols as discrete event systems; and *iii)* the design of medical simulators based on physiological models.

Using *computational analysis of information*, we process the available information about the *umbilical cord clamping*. With this, we obtained relevant information regarding terminology and time ranges of the umbilical cord clamp classification, some pathologies associated with these types of impingement and new promising lines of research. This methodology allowed: *i)* to propose a standardization of terms related to conventional pinching types and the time that defines them; *ii)* globally detect pathological terms related to the *proper moment of umbilical cord clamping*; *iii)* identify the emerging trend of physiological-based clamping (PBCC) and the emergence of interesting terms for research such as gestational age, height above sea level, or if they are twins.

Using the methodology of representation of clinical protocols as discrete event systems² we developed a model based on the formality of finite automata with visual extension of *Statecharts*. This model represents the *immediate neonatal adaptation* developed by the School of Perinatology and Neonatology of the National University of Colombia (Currea, 2004). This versatile tool, easy to use, scalable and of moderate visual complexity is a support for teaching and training in neonatology. The proposed model extends the original flowchart of the procedure in terms of understanding, consistency and level of detail. This development allows systematically exploring different clinical scenarios, strengthening students' learning since the beginning of their professional career, achieving better results when assimilating concepts.

Finally, we designed two simulators based on mathematical physiological models. The first simulator roughly represents the normal physiological behavior of a newborn and a child. It also allows to simulate cardiopathies such as: *tetralogy of Fallot*, *transposition of the great ar-*

²SEDs are systems whose behavior is characterized by a sequence of states delimited by events that occur at certain moments of time. For example, the color changes in a traffic light, with the states (red, yellow, green) and the events marked by the time between states.

teries, coarctation of the aorta, persistence of the ductus arteriosus, la non-congenital aortic stenosis, etc. The second one simulates the physiological changes that occur with the *birth*, with the *umbilical cord clamping* and the effect of *altitude at birth*. This simulator allows to simulate the closing of the ductus arteriosus, the elimination of the placental circulation, the increase in the pressure and systemic vascular resistance, the reduction of the pulmonary vascular pressure and resistance, the transference of the respiratory function of the placenta to the lungs, among other. These simulators were implemented in the specialized language MODELICA (Fritzson, 2011) with an intuitive graphic interface that allows health personnel to use it without prior knowledge of modeling or programming.

The purpose of this work is to accelerate interdisciplinary research and improve the skills, skills and expertise of health personnel without invasive practices on the patient. In addition, it is a great step in the development of simulation tools for the investigation of the doctor - patient interaction.

Neonatal fetal transition, immediate neonatal adaptation, late cord clamping, early cord clamping, DCC, ICC, ECC, PBCC, delayed cord clamping, umbilical cord clamping, physiological based cord clamping

Lista de Figuras

1-1. Esquema general del análisis computacional de la información utilizado	8
1-2. Metodología para el desarrollo del análisis computacional de la información.	9
1-3. Número de documentos científicos por año, fuente y tipo	12
1-4. Análisis de afiliación geográfica de publicación y autores	14
1-5. Mapa de los países con dos o más publicaciones	15
1-6. Los 10 autores con el mayor número de artículos y sus citas	19
1-7. Mapa de co-autoría de autores relacionados al momento <i>PCU</i>	20
1-8. Correlación entre los términos asociados a la clasificación del <i>PCU</i>	21
1-9. Algunos rangos basados en tiempo del pinzamiento temprano y tardío (<i>Early - Delayed</i>) en los últimos 130 años.	22
1-10. Correlación entre los términos patológicos asociados al <i>momento adecuado del PCU</i>	25
1-11. Criterios fisiológicos para la realización del <i>PCU</i>	30
1-12. Relación entre patologías asociados al <i>momento adecuado del PCU</i>	33
2-1. Flujograma de evaluación de riesgo de pacientes con posible gestación para un examen de medicina nuclear diagnóstica. La abreviatura en inglés LMP significa último periodo menstrual (<i>Last Menstrual Period</i>).	39
2-2. Automata que describe el flujograma del de la figura 2-1	40
2-3. Automata con transición condicionada, super estados y estados ortogonales de los <i>Statecharts</i>	41
2-4. Adaptación gráfica del flujograma de la adaptación neonatal inmediata de la EPN-UNC (Currea, 2004).	43
2-5. Representación del flujograma de Adaptación Neonatal Inmediata de la figura 2-4 con autómatas finitos y <i>Statecharts</i>	45
2-6. Validación de aspectos técnicos de la herramienta formal de modelado del autómata de la figura 2-5	53
2-7. Requerimientos de diseño propuestos para el desarrollo de la herramienta computacional de simulación de protocolos médicos	55
3-1. Analogía hidráulica del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal	59
3-2. Acople de las ecuaciones diferenciales del sistema	65
3-3. Sistema cardiovascular y respiratorio neonatal simulado en MODELICA.	67
3-4. Ciclo cardiaco del ventrículo izquierdo	68

3-5. Saturación de oxígeno en las venas intratorácicas	69
3-6. Presión en las arterias intratorácicas y flujo a través de las arterias pulmonares obtenidas con el simulador desarrollado	69
3-7. Elastancia ventricular variante en el tiempo	70
3-8. Cambios paramétricos de la estenosis aórtica y comparación del ciclo cardiaco con el estado normal y la estenosis aórtica	72
3-9. Comparación en la saturación del oxígeno entre el estado normal y el estado con estenosis aórtica	73
3-10. Modelo estructural de la TF	74
3-11. Efecto de la TF sobre el flujo que pasa a través del ventrículo derecho	75
3-12. Efecto de la TF sobre el flujo que pasa a través del lecho pulmonar	75
3-13. Efecto de la TF sobre la saturación de oxígeno de las arterias extratorácicas	75
4-1. Modelo cardiovascular y respiratorio que incluye el nacimiento y el PCU	84
4-2. Representación clínica y simulada del <i>pinzamiento del cordón umbilical</i>	90
4-3. Sistema cardiovascular y respiratorio para evaluación de la transición de feto a neonato simulado en MODELICA	92
4-4. Cambios en las presiones arteriales y el ducto arterioso por el PCU y el nacimiento	93
4-5. Cambios en la resistencia vascular sistémica, pulmonar y umbilical por el PCU y el nacimiento	94
4-6. Ganancia en volumen del neonato por la transfusión placentaria	96
4-7. Efecto de la altura en la saturación de oxígeno de las arterias pulmonares normalizado al tiempo de establecimiento de la respiración pulmonar τ	98
4-8. Saturación de oxígeno arterial con un pinzamiento ECC (al nacer) en diferentes alturas sobre el nivel del mar.	99
4-9. Saturación de oxígeno arterial con un pinzamiento PBCC (cese de pulsaciones) en diferentes alturas sobre el nivel del mar.	100
A-1. Estado 8 de la figura 2-5, Asistencia ventilatoria No invasiva	114
B-1. Estado de intubación del super estado 9 de la figura 2-5 (ventilatoria invasiva)	115
B-2. Estado de Cateterización de la vena umbilical del super estado 9 de la figura 2-5 (Asistencia ventilatoria invasiva)	116
C-1. Estado 22 de la figura B-2, Estados metabólicos y ventilatorios	119
D-1. Fases del ciclo cardiaco del VI	120
E-1. Intercambio de gas entre alveolo y capilar en el pulmón	121
E-2. Función de Hill	123

F-1. Intercambio de gas entre alveolo y capilar en la placenta	125
F-2. Función de Hill inversa	126
G-1. Efecto de la PDA sobre el gasto cardiaco del ventriculo izquierdo	128
G-2. Efecto de la PDA sobre el gasto cardiaco del ventriculo izquierdo	129
G-3. Efecto de la PDA sobre la saturación de oxígeno	129
G-4. Efecto de la CA sobre el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo	130
G-5. Efecto de la CA sobre la presión del ventrículo izquierdo	131
G-6. Efecto de la CA sobre la saturación de oxígeno	131
G-7. Efecto de la TGA sobre el gasto cardiaco del ventriculo izquierdo	132
G-8. Efecto de la TGA sobre el ventrículo derecho	132
G-9. Efecto de la TGA sobre la saturación de oxígeno	133
M-1. Representación gráfica del modelo de LDA. Las cajas son "placas" que representan réplicas. La placa externa representa documentos, mientras que la placa interna representa la elección repetida de topicos y palabras dentro de un documento.	168

Lista de Tablas

1-1. Herramientas de análisis computacional de la información	11
1-2. Los 10 artículos con más citaciones y su nivel de relación con el tema de interés	16
1-3. Ejemplos de tópicos obtenidos por el método LDA	24
1-4. Términos patológicos asociados al <i>momento adecuado del PCU</i>	25
1-5. Términos relacionados al pinzamiento basado en fisiología	26
1-6. Términos relacionados a la gravedad	27
1-7. Criterios para el <i>PCU</i> basado en fisiología	29
1-8. Recomendación de términos asociados al <i>PCU</i>	31
1-9. Términos patológicos asociados al <i>momento adecuado del PCU</i>	32
2-1. Vías de nacimiento	46
2-2. Estados de diagnóstico de vitalidad y ventilación	47
2-3. Tipos del <i>pinzamiento del cordón umbilical basados en fisiología PBCC</i>	48
2-4. Superestados de asistencia ventilatoria	49
2-5. Estados que indican que el proceso de adaptación neonatal ha terminado	50
2-6. Super estados del autómata del la figura 2-5	51
3-1. Parámetros y ecuaciones constitutivas de las elastancias constantes en el tiempo	61
3-2. Parámetros y ecuaciones constitutivas de las elastancias variantes en el tiempo	62
3-3. Parámetros y ecuaciones constitutivas de las resistencias vasculares	63
3-4. Parámetros y ecuaciones constitutivas de las válvulas cardíacas	63
3-5. Parámetros y ecuaciones constitutivas de la inercia sanguínea arterial	64
3-6. Parámetros y ecuaciones constitutivas de la captación y suministro de oxígeno	65
3-7. Valores simulados y de referencia del ventrículo izquierdo (niño sano)	76
3-8. Valores simulados y de referencia del ventrículo izquierdo (neonato sano)	77
3-9. Valores simulados y de referencia del neonato con <i>Tetralogía de Fallot</i>	77
4-1. Descripción de la ecuación de captación y suministro de oxígeno pulmonar [O_2]	86
4-2. Descripción de la ecuación de reducción de la resistencia vascular pulmonar	87
4-3. Descripción de la ecuación de cierre del ducto arterioso	87
4-4. Descripción de la ecuación del aumento en la resistencia vascular sistémica fetal	88
4-5. Descripción de la ecuación de captación y suministro de oxígeno placentario [O_2]	89
4-6. Descripción de la ecuación del <i>pinzamiento del cordón umbilical</i>	90

4-7. Descripción de las ecuaciones de la presión parcial de oxígeno en función de la altura	91
4-8. Cambios en la presión arterial sistémica y pulmonar por el <i>PCU</i> y el <i>nacimiento</i>	101
A-1. Eventos y estados del automata de la figura A-1	114
B-1. Eventos y estados del automata de la figura B-1	115
B-2. Eventos y estados del autómata de la figura B-2	117
C-1. Eventos y estados del automata de la figura C-1	119
G-1. Valores simulados y de referencia del neonato con <i>Persistencia del ducto arterioso</i>	130
G-2. Valores simulados y de referencia del neonato con <i>Coartación de la aorta</i> . .	131
G-3. Valores simulados y de referencia del neonato con <i>Transposición de las grandes arterias</i>	133
H-1. Valores <i>hemodinámicos</i> del simulador	135
H-2. Valores para la <i>captación de [O₂]</i> del simulador	136
H-3. Valores para la <i>captación de [O₂]</i> del simulador	136
H-4. Valores para la simulación basada en cambios parametricos y estructurales .	136
I-1. Valores para la <i>captación de [O₂]</i> del simulador	137
I-2. Valores <i>hemodinámicos</i> del simulador	138

Introducción

El proceso de adaptación neonatal a la vida extrauterina es un proceso complejo de adaptación de las funciones fisiológicas que son en su gran mayoría realizadas por la madre, a través de la placenta y el cordón umbilical. El nacimiento y *pinzamiento del cordón umbilical* son eventos fundamentales en la transferencia de estas funciones al neonato. Desde hace más de 500 años cuando se publicó el *Libellus de egritudinibus infantiu* de Bagellardo y Cerdonis (1472)³, pasando por Darwin (1801) y Budin (1866) hasta la actualidad (Rabe *et al.*, 2012; Hutton y Hassan, 2007; Mercer *et al.*, 2006; Fogarty *et al.*, 2018), se han formulado hipótesis y recomendaciones sobre el *momento del pinzamiento del cordón umbilical*.

El *pinzamiento del cordón umbilical* ha sido clasificado generalmente como pinzamiento temprano y tardío, basado en el instante de tiempo en que es realizado, a partir del nacimiento. Sin embargo, aún no existe consenso médico sobre el rango de tiempo ni las condiciones clínicas que definen esta clasificación (Currea *et al.*, 2007; Rabe *et al.*, 2012; Hutton y Hassan, 2007; McDonald *et al.*, 2013; McDonald y Middleton, 2008; Rabe *et al.*, 2004; Chaparro *et al.*, 2006; Fogarty *et al.*, 2018). En busca de un consenso, se han realizado investigaciones con estudios “in vivo” con mamíferos (Bhatt *et al.*, 2013; Polglase *et al.*, 2015); estudios con grupos de control (Martín N., 2014; Nesheli *et al.*, 2014; Andersson *et al.*, 2011; Hutton y Hassan, 2007; Ceriani C., 2006; McDonald *et al.*, 2013; Escarpa A, 2012); y, también estudios con imágenes diagnósticas (Boere *et al.*, 2015). Estos estudios muestran que el pinzamiento tardío del cordón umbilical tiene efectos benéficos notables sobre la hemodinámica pulmonar, sistémica y las condiciones de oxigenación del neonato (Currea *et al.*, 2007).

Debido a la importancia que tiene el momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical en la gerencia de la adaptación del recién nacido al nuevo entorno extrauterino, ha sido motivo de numerosos estudios que evalúan los efectos de este, sobre la fisiología del neonato (Hofmeyr *et al.*, 1888; Kinmond *et al.*, 1992; Hofmeyr *et al.*, 1993; McDonnell y Henderson, 1997; Rabe *et al.*, 2000; Mercer *et al.*, 2003, 2006; Currea, 2004). En ese sentido, este estudio pretende aportar elementos que incrementen la comprensión en torno al estudio del *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical*. Para esto, hemos planteado los siguientes 4 objetivos: *i)* analizar la información bibliográfica relevante sobre el momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical, usando técnicas computacionales. *ii)* proponer un modelo de sistema de eventos discretos que represente el flujograma de adaptación neonatal inmedia-

³primera referencia conocida sobre *pinzamiento del cordón umbilical*

ta recomendado por la Escuela de Perinatología y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia (EPN-UNC) (Currea, 2004); *iii*) seleccionar modelos dinámicos, basados en ecuaciones diferenciales, que representen variables fisiológicas importantes en el proceso de transición fetal a neonatal (cardíacas, vasculares, hemodinámicas y respiratorias); y, *iv*) desarrollar una implementación en el lenguaje especializado de modelamiento MODELICA de los modelos seleccionados en el objetivo 3.

Nuestro primer objetivo nace de la necesidad de analizar información cada vez más voluminosa en la ciencia moderna. Convencionalmente se usan de metodologías de búsquedas sistemáticas como las revisiones sistemáticas y los meta-análisis han sido utilizados para elaborar de manera eficiente guías y protocolos médicos (Algunos ejemplos son las revisiones de Rubin *et al.* (2018); Huang *et al.* (2013); Li *et al.* (2017); Robert *et al.* (2018)). Actualmente, con el desarrollo de las TICs⁴, disponemos de grandes volúmenes de información (BIG DATA MÉDICO). Este volumen de información limita la investigación por medio de búsquedas sistemáticas, debido a la cantidad de tiempo y experticia necesaria para deducir conexiones o conclusiones con la mayor cantidad de información disponible. Estas limitaciones han dado lugar al uso de la ciencia, la tecnología y la innovación para el procesamiento computacional de grandes volúmenes de información médica.

Las técnicas de procesamiento computacional analizan grandes volúmenes de información determinando patrones, temas promisorios o preguntas de investigación aún por resolver. Estas técnicas brindan una visión general del estado del arte en la temática de interés. Las guías y protocolos médicos alimentados por los resultados del análisis computacional, la práctica clínica y la experiencia de los expertos aumentan considerablemente el nivel de información contenida.

Nuestro segundo objetivo es proponer un modelo de sistemas de eventos discretos para modelar el flujograma de adaptación neonatal inmediata propuesto por Currea (2004). Teniendo en cuenta que la atención clínica que se realiza a un paciente se define por signos y síntomas, es posible representar el *protocolo clínico* como un sistema de eventos discretos (SED) (Méry y Singh, 2012).

El desarrollo de modelos en medicina con base en SEDs se ha convertido en un área activa como se muestra en los trabajos de Emerson *et al.* (2013); Beate *et al.* (2010); Grigorov y Rudie (2011). Existen antecedentes importantes del uso de SEDs en el modelado y verificación formal de protocolos médicos Guo *et al.* (2016); Méry y Singh (2012). Existen además, trabajos como el realizado por Rosalie (2006) donde modelan con base en (SEDs) diferentes escenarios médicos neonatales basados en el protocolo de Resucitación Neonatal Inmediata de *American Heart Association* (AHA) (Chair *et al.*, 2015).

⁴Tecnologías de Información y Comunicación

La división de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia, con la dirección del Doctor Santiago Currea Guerrero, ha desarrollado un estudio continuo de la fisiología neonatal para estructurar y sustentar los procedimientos médicos que se realizan en la Adaptación Neonatal Inmediata (espontánea, conducida o inducida), publicada en el libro de Currea (2004). En este trabajo se propone un modelo de SED (Sepulveda *et al.*, 2018b)⁵ del procedimiento de adaptación neonatal inmediata (Currea, 2004).

Con el uso de estos métodos y técnicas formales de modelado de protocolos médicos se mejora la estructura de los mismos en términos de *consistencia*, *reducción de ambigüedades y completitud* (ten Teije *et al.*, 2006), adicionalmente se brinda una base formal y visual para el desarrollo de herramientas de simulación computacional donde los practicantes puedan aprender y entrenarse con los protocolos médicos en un ambiente seguro, sin dejar de lado el pensamiento crítico y el análisis de situaciones imprevistas expuestas por el evolutivo del paciente. Es vital recordar que la experiencia clínica es una metodología de aprendizaje *irreemplazable* en medicina y que la atención clínica al paciente depende exclusivamente del entrenamiento, práctica y criterios del profesional de la salud y no solo de las alternativas previstas en un modelo.

Nuestro tercer y cuarto objetivo tienen que ver con la formulación e implementación de modelos basados en ecuaciones diferenciales que representen variables relevantes de la fisiología neonatal. Así como los *procedimientos clínicos* pueden ser representados como un modelo de eventos discretos, la *fisiología del paciente* puede representarse como un sistema de ecuaciones diferenciales. Existen avances notorios simulando el sistema cardiovascular y respiratorio. Para el sistema cardiovascular, han desarrollado modelos basados en analogías hidráulicas (Goodwin *et al.*, 2004; Lankhaar *et al.*, 2009; Yigit *et al.*, 2015), en analogías eléctricas (Myers y Capper, 2002) o combinaciones de estas analogías (Albanese *et al.*, 2016; Pennati *et al.*, 1997). Debido al nivel de detalle de estos modelos, han sido usados en el desarrollo de simuladores comerciales como: el PhysioExTM (PhysioEx, 2018) y el Human Patient Simulator HPSTM (HPS, 2018). También existen adelantos en simulación de cardiopatías (Riley, 2017; Sá-Couto *et al.*, 2006) y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (Ellweina *et al.*, 2013) .

Para el sistema respiratorio, se han propuesto modelos basados en analogías eléctrica Ben-Tal (2006) e hidráulica Riedlinger *et al.* (2013); Maury (2013); Chiari *et al.* (1997). Sá-Couto *et al.* (2002), desarrolla un modelo matemático con analogía hidráulica para simulación educativa del suministro de oxígeno al feto, por parte de la madre. También existen trabajos que integran el sistema cardiovascular y respiratorio para el análisis de simulación de cardiopatías

⁵Este trabajo fue presentado en el XXII Congreso Brasileiro de Automática (CBA)

en neonatos y niños (Sepulveda *et al.*, 2018a)⁶.

Es importante mencionar que la simulación médica está severamente limitada debido a la fidelidad, disponibilidad y fuente de los datos experimentales que los alimentan. Desconocemos la mayoría de datos de la fisiología humana y los que conocemos en su mayoría provienen de datos experimentales tomados de ensayos clínicos con animales, de los cuales aún no conocemos con total certeza la similitud con la fisiología humana. Los sistemas biológicos son sistemas hipercomplejos, por tanto, desarrollar modelos matemáticos fisiológicos es una abstracción compleja que toma ciertos parámetros clínicos y con depuración de expertos médicos permite obtener conclusiones generales del sistema fisiológico. Estos simuladores educativos, aunque no representan fielmente el comportamiento fisiológico de un paciente, ni el desarrollo exacto de una práctica clínica y presentan limitaciones, con ayuda de los médicos si permiten una comprensión general de un escenario clínico y de los fenómenos que intervienen. Lejos de ser modelos de evaluación cuantitativa se debe tener claro que son modelos cualitativos que permiten una aproximación importante a la comprensión de los fenómenos subyacentes que ocurren bajo diversas condiciones clínicas de interés. Por este motivo, este campo está siendo actualmente muy promovido por sociedades científicas como la Society for Simulation in Health Care (SSIH) y la Simulation Applied to Medicine (SESAM).

El documento está dividido en 3 grandes partes autocontenidas: en el *capítulo 1* utilizamos técnicas computacionales para el análisis de la información disponible sobre el *momento del PCU* (objetivo 1); en el *capítulo 2* proponemos un modelo de sistemas de eventos discretos para la representación de la adaptación neonatal inmediata propuesta por Currea (2004) (objetivo 2); En los *capítulos 3 y 4* seleccionamos e implementamos en MODELICA, modelos de la fisiología fetal y neonatal (Objetivos 3 y 4). A continuación, presentamos un resumen del contenido y la estructura de cada capítulo.

En el capítulo 1, proponemos y utilizamos una metodología de análisis computacional de la información disponible sobre el *pinzamiento del cordón umbilical* para obtener una visión general de la terminología y rangos en tiempo de la clasificación de los tipos del *pinzamiento del cordón umbilical*, patologías asociadas a estas clasificaciones e identificar nuevas tendencias de investigación alrededor del *pinzamiento del cordón umbilical*

En el capítulo 2, obtenemos la representación como modelo de eventos discretos de la adaptación neonatal inmediata propuesta por (Currea, 2004). Este modelo fue evaluado por un panel de 21 participantes (3 estudiantes de ingeniería, 4 residentes de pediatría y 14 estudiantes de medicina de 8 semestre), quienes en general expresaron satisfacción respecto al

⁶Este trabajo fue presentado en el XLVI Congreso Brasileiro de Educação em engenharia (COBENGE) y primer Simposio Internacional de Educação em engenharia de la Asociación Brasileña de Educação em Engenharia (ABENGE).

contenido clínico, al desempeño pedagógico, la complejidad y el potencial en enseñanza e investigación del modelo.

En el capítulo 3, desarrollamos un simulador basado en ecuaciones diferenciales del sistema cardiovascular y respiratorio que permite simular cardiopatías congénitas y no congénitas en neonatos y niños. Este simulador está implementado en el lenguaje especializado MODELICA (Fritzson, 2011) con una interfaz gráfica intuitiva que permite que el personal de la salud pueda utilizarla sin conocimiento previo de modelado o programación. En nuestra opinión, los resultados reportados por este simulador son lo suficientemente representativos comparados con datos clínicos, como para poder ser utilizadas en educación. Este simulador, fue probado con estudiantes de diferentes disciplinas en la materia de taller de proyectos interdisciplinarios de la facultad de ingeniería de la Universidad Nacional de Colombia obteniendo resultados satisfactorios.

En el capítulo 4, extendimos el simulador del capítulo 3 para simular el efecto de la inercia sanguínea y los cambios fisiológicos que ocurren con el *nacimiento* y con el *pinzamiento del cordón umbilical*. Para esto fue necesario adicionar la respiración placentaria, las derivaciones fetales, la circulación placentaria, el efecto del *pinzamiento del cordón umbilical* y el efecto de la altura en la ocurre el nacimiento. Este simulador mejora intentos representativos anteriores de la evaluación de la transición de feto a neonato como Sá-Couto *et al.* (2010) y Yigit *et al.* (2015). El objetivo de este simulador es evaluar mediante simulaciones el PCU bajo dos escenarios: *i)* *pinzamiento del cordón umbilical* en diferentes instantes de tiempo y *ii)* dos tipos de pinzamiento, en diferentes alturas sobre el nivel del mar.

1. Análisis computacional de información sobre el momento del pinzamiento del cordón umbilical PCU

Como efecto del desarrollo de las TICs¹, actualmente es fácil contar con grandes volúmenes de información (BIG DATA). El interés en procesar información existente en el campo clínico esta principalmente basado en la idea de aprovechar el conocimiento médico existente a nivel mundial para mejorar el bienestar y la calidad de vida de la población. Metodologías como las revisiones sistemáticas y los meta-análisis, permiten elaborar de manera eficiente prácticas médicas. Estos estándares se materializan en forma de consensos, acuerdos, protocolos clínicos, guías para la realización de prácticas clínicas (algunos ejemplos de estos están en Rubin *et al.* (2018); Huang *et al.* (2013); Li *et al.* (2017); Robert *et al.* (2018)). Una de las limitantes en la investigación por medio de búsqueda sistemática es la cantidad de tiempo y experticia necesaria para realizar un meta-análisis o una revisión sistemática, que permita concluir o determinar las conexiones en la información disponible. Este problema ha permitido que las tecnologías de análisis de BIG DATA tengan cabida.

Las técnicas computacionales para el análisis de información permiten realizar un barrido sobre un gran volumen de información para determinar patrones, temas promisorios o preguntas de investigación aún por resolver, brindando una visión general del estado del arte en la temática de interés. En ciencias de la salud, también se utilizan metodologías como las revisiones sistemáticas cualitativas y cuantitativas. La revisión cualitativa agrupa datos de investigaciones cualitativas y de métodos mixtos para presentar la información de las investigaciones de manera descriptiva (Bearman y Dawson, 2013). La revisión cuantitativa o meta-análisis utiliza métodos estadísticos para procesar la información de un conjunto de investigaciones (Chalmers *et al.*, 2002; Egger *et al.*, 2001; Lau *et al.*, 1997).

El propósito general de este estudio es analizar mediante técnicas computacionales información relevante respecto a un área de investigación de interés en medicina neonatal y perinatal tal como lo es el momento adecuado para realizar el *PCU (Umbilical Cord Clamping)*.

¹Tecnologías de Información y Comunicación

Desde el *Libellus de egritudinibus infantiu* de Bagellardo y Cerdonis (1472)², pasando por Darwin (1801) y Budin (1866) se han formulado hipótesis y recomendaciones sobre el *momento del PCU*. Las investigaciones asociadas a la práctica del *momento del PCU* no han cesado y, así, podemos encontrar una continuidad de trabajos que evalúan el *momento del PCU* en base a diferentes factores de la fisiología neonatal.

El *momento del PCU* ha sido clasificado, en general, como pinzamiento temprano y tardío, dependiendo del instante de tiempo en el que se realiza. Sin embargo, no existe consenso médico sobre el rango de tiempo ni las condiciones clínicas que definen esta clasificación (Currea *et al.*, 2007; Fogarty *et al.*, 2018). Como aporte a este importante debate científico realizaremos un análisis detallado de información relevante sobre el *momento del PCU*. Dicho análisis computacional de la información está basado en publicaciones almacenadas en la base de datos *Scopus* sobre el *PCU* temprano y tardío publicados entre 1965 y 2019. Esta información será procesada utilizando técnicas de ciencia de datos y modelado por tópicos.

Como resultado de este análisis, vamos a dar una perspectiva de los siguientes temas: *i*) Información el estado actual de la producción científica alrededor del tema de interés; *ii*) Terminología y rangos en tiempo de la clasificación de los tipos del *PCU*; *iii*) Prospectiva para futuras investigaciones clínicas respecto a patologías asociadas al *momento del PCU*; *iv*) Problemas de investigación promisorios, basados en el modelado por tópicos.

Este capítulo, está estructurado de la siguiente forma: en la sección 2 explicamos algunos conceptos claves sobre el procesamiento computacional de la información y la ciencia de datos. En la sección 3 presentamos la metodología propuesta y una breve descripción de sus etapas. En la sección 4 desarrollamos la etapa de identificación de las fuentes de información, herramientas de análisis y construcción de la ecuación de búsqueda. En la sección 5 realizamos el procesamiento y filtrado de la información estructurada. En la sección 6 Identificamos y analizamos las ecuaciones de búsqueda emergentes de la investigación y analizamos los demás resultados obtenidos del análisis computacional de información médica. En la sección 7 finalmente presentamos las consideraciones, conclusiones, limitaciones del trabajo y recomendaciones para trabajos futuros.

1.1. Procesamiento computacional de la información

Actualmente, la información médica disponible es voluminosa. Por ejemplo, si buscamos bajo el término *placental hemorrhage* en la base de datos *Pubmed* obtenemos alrededor de 5470 artículos. Este es solo un pequeño ejemplo, ya que fácilmente podemos llegar a tener búsquedas con alrededor de 10000 artículos. Este número de publicaciones científicas, genera que

²primera referencia conocida sobre *PCU*

la tarea de identificar tendencias y estudiar fronteras se haga difícil, solo con la revisión de algunos artículos de relevancia. En definitiva, esta cantidad de información hace imposible obtener conclusiones confiables o conocer la frontera actual del conocimiento en un tema médico. El gran impacto que conlleva el acceso a estos grandes volúmenes de información (BIG DATA) ha permitido que surjan nuevas metodologías computacionales que se han venido imponiendo para la toma de decisiones (Elgendy y Elragal, 2006; Kościelniak y Puto, 2015) tales como: el modelado por tópicos (Lin *et al.*, 2016), el análisis bibliométrico (Daim *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2017), la minería de datos (Lee *et al.*, 2014), el análisis de patentes (Lee *et al.*, 2009) y la vigilancia tecnológica o inteligencia competitiva (Festervand y Lumpkin, 1990).

Estas metodologías tienen el objetivo de anticiparse y conocer el estado actual de las investigaciones en temas de interés, generando un efecto directo en la planeación y desarrollo de proyectos de investigación. Este efecto se traduce en una reducción del esfuerzo necesario para iniciar una investigación científica que presente continuidad con trabajos anteriormente publicados ligando información presente en diferentes partes del mundo. En medicina se ha utilizado el análisis computacional de información en temáticas como: Análisis de la persistencia del dengue (Mota *et al.*, 2017), investigaciones sobre la sangre arterial (Ahn *et al.*, 2014), el ébola (Zhao *et al.*, 2015), la tuberculosis vertebral (Wang *et al.*, 2016), entre otros.

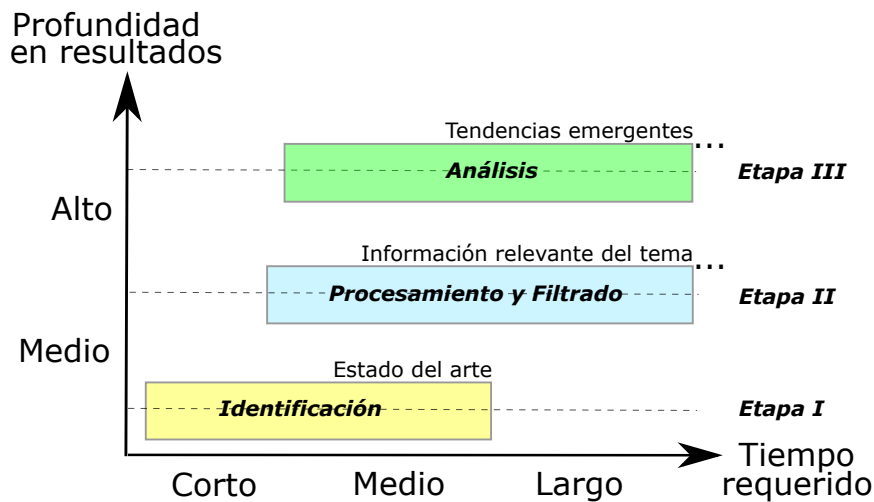


Figura 1-1.: Esquema general del análisis computacional de la información utilizado

El análisis computacional realizado en este trabajo se compone de 3 etapas: *identificación*, *procesamiento* y *análisis*. A medida que se desarrollaron estas etapas, la investigación enmarcó dentro de la disciplina reconocida actualmente como *cienciometría*³. En la figura 1-1,

³La *cienciometría* utiliza métodos estadísticos y matemáticos para medir la información científica y tecnológica. Además, trabaja aspectos que diferencian a las disciplinas y a las subdisciplinas, revistas, autores, trabajos, etc. Tiene como objetivos identificar esferas de interés, donde se encuentren las materias; además comprender cómo y con qué frecuencia se comunican los científicos (Castellanos Domínguez *et al.*, 2011).

ilustramos la profundidad en los resultados y el tiempo requerido para llevar a cabo cada una de estas. La *identificación* determina el estado del arte, a pesar la poca profundidad en los resultados, es la base para el desarrollo de las demás etapas. En *procesamiento* requiere la utilización de herramientas computacionales y expertos para procesar y filtrar la información relevante. Por tanto, toma tiempo entre medio y largo, pero sus resultados tienen una profundidad mayor que la primera etapa. El *análisis*, utiliza la información producto de la etapa anterior, para extraer tendencias emergentes, características, cualidades o conclusiones de interés para la investigación.

En la siguiente sección describiremos la metodología general que proponemos para el análisis computacional de la información.

1.2. Metodología

En este trabajo utilizamos la metodología representada en la figura 1-2. Esta metodología está compuesta por tres fases: *identificación*, *procesamiento* y *análisis*.

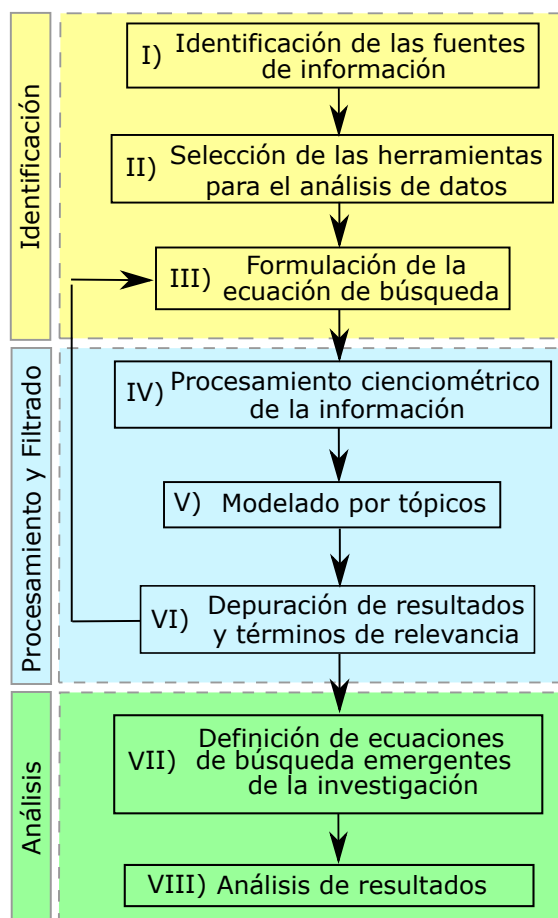


Figura 1-2.: Metodología para el desarrollo del análisis computacional de la información.

En la etapa de *identificación*, determinamos las fuentes de información, formulamos la ecuación de búsqueda y seleccionamos las herramientas computacionales para el análisis de la información. En la etapa de *Procesamiento* realizamos el análisis cuantitativo de la información, usamos el modelado por tópicos para obtener los términos relevantes que luego son depurados por expertos médicos. Por último, en la etapa de *Análisis*, exploramos los resultados obtenidos y determinamos las ecuaciones de búsqueda promisorias para futuras investigaciones, así como tendencias.

En la siguiente sección desarrollaremos la metodología explicando cada fase y las etapas de la figura 1-2, aplicándola directamente a la obtención de resultados en el tema de este trabajo: *momento del PCU*.

1.3. Fase I: Identificación

En los estudios de análisis de tendencias y cuantitativa se utiliza una gran cantidad de información (BIG DATA) para recuperar los documentos relevantes para su posterior análisis. Esta primera fase está compuesta por tres etapas: *i) identificación de las fuentes de información; ii) selección de las herramientas para el análisis de datos; y, iii) formulación de la ecuación de búsqueda.*

I. Identificación de las fuentes de información

Para este estudio se seleccionaron dos fuentes de información primaria: el *motor de búsqueda Scopus y especialistas en neonatología y perinatología* de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

El *motor de búsqueda Scopus* nos permite recuperar la información estructurada de los productos científicos revisados por pares. Hemos seleccionado esta base de datos por su ventaja en cobertura sobre otras bases de datos como *Pubmed* y *Web of Science*⁴. La principal ventaja es su amplia cobertura en el rango de revistas indexadas en varios idiomas. Para la utilización de esta información se utilizaron todos los documentos publicados hasta el 20 de enero del 2019. Todos los artículos indexados en esta base de datos deben tener un resumen en inglés, por lo cual el análisis de la relevancia de la información de cualquier documento se puede confirmar examinando el resumen en inglés independientemente del idioma original del documento.

⁴En el artículo de Falagas *et al.* (2008) se muestran ventajas y desventajas de las bases de datos *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* y *Google Scholar*.

1.3.1. II. Selección de las herramientas computacionales para el análisis de datos

Para analizar la información estructurada de la base de datos Scopus, fue necesario utilizar un conjunto de herramientas computacionales como: VOSVIEWER, *VantagePoint*®, el analizador de resultados de *Scopus* y la herramienta de software libre GENSIM de modelado de tópicos. La descripción de estas herramientas esta consignada en la tabla 1-1.

Tabla 1-1.: Herramientas de análisis computacional de la información

Software	Definición	Análisis	Referencias
Vosviewer	Software libre diseñado por Eck y Waltman en el Centro de Estudios de Ciencia y Tecnología de la universidad de Leiden en Países Bajos. VOSviewer para realizar redes de co-ocurrencia.	Mapeo de relaciones de trabajo cooperativo entre países y Mapa de co-autoría de autores relacionados al <i>momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical</i>	Van Eck y Waltman (2010)
<i>VantagePoint</i> ®	Herramienta de minería de textos que utiliza análisis estadístico y procesamiento de lenguaje natural para determinar las relaciones y patrones críticos en información estructurada.	Origen geográfico de publicación y autores, los 10 autores con el mayor número de artículos y sus citaciones, correlación entre los términos asociados a la clasificación y patologías asociados al <i>pinzamiento del cordón umbilical</i> y tendencias sobre los estudios en relación al <i>pinzamiento del cordón umbilical</i> temprano, tardío y basado en fisiología en los últimos 151 años	Search Technology (2018)
Analizador de Scopus	Es una herramienta basada en aprendizaje automático que utiliza procesamiento de lenguaje natural y técnicas de minería de datos para extraer información de la base de datos Scopus.	Número de documentos científicos por año, fuente y tipo y los 10 artículos con más citaciones y su nivel de relación con el tema de interés.	Elsevier (2018)
Gensim	Conjunto de herramientas de modelado de espacios vectoriales y modelos de tópicos de código abierto implementado en Python.	Listado de tópicos obtenidos por LDA relacionados al <i>momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical</i> .	Rehurek (2018)

El objetivo de la utilización de estas herramientas es realizar un análisis exploratorio mediante gráficos de la información bibliográfica.

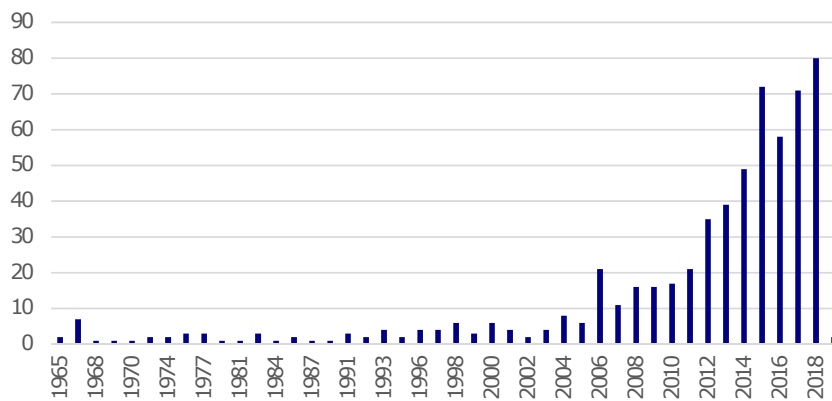
1.3.2. III. Formulación de la ecuación de búsqueda

El primer paso es determinar la ecuación de búsqueda que será utilizada en las bases de datos. Para tal fin primero construimos tres grupos de palabras claves sugeridos por los expertos y complementados por algunas referencias claves relacionadas al *momento del PCU* (Currea, 2004; Rabe *et al.*, 2008; Fogarty *et al.*, 2018; Hutton y Hassan, 2007). El primer grupo asocia los términos relacionados con el *cordón umbilical*. El segundo grupo de palabras, asocia los términos relacionados con pinzamiento y sus sinónimos médicos. Por último, el tercer grupo asocia los términos relacionados con el pinzamiento temprano y tardío. La ecuación (1-1)

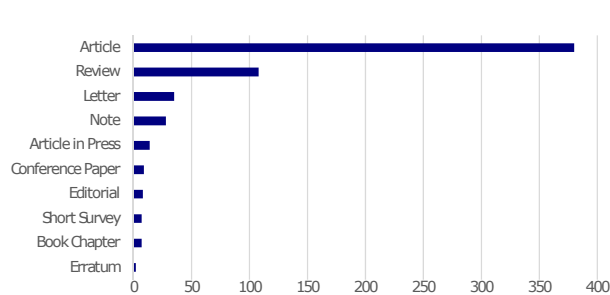
resultante es:

$$F = \left(\underbrace{(\text{"umbilical cord"} \text{ OR } \text{"cord"})}_{\text{Grupo 1}} \right) \text{ W/O } \left(\underbrace{(\text{constrict* OR clamp* OR occlu* OR ligat*})}_{\text{Grupo 2}} \right) \text{ W/O } \left(\underbrace{(\text{Immediat* OR Delay* OR earl* OR deferr* OR lat* OR DCC OR ICC OR ECC OR LCC})}_{\text{Grupo 3}} \right) \quad (1-1)$$

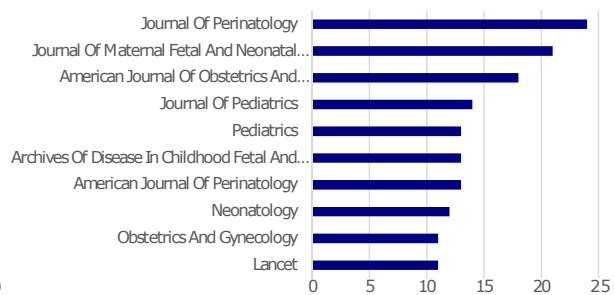
Los resultados obtenidos con la ecuación (1-1) muestran un total de 603 publicaciones para el periodo de 1965 - 2019 (con una tendencia exponencial creciente). Este comportamiento está ilustrado en la figura 1-3a. Se tomaron en cuenta todos los artículos disponibles en la base de datos desde la primera publicación compilada en 1965.



(a) Número de publicaciones por año



(b) Tipo de documento



(c) Revistas más influyentes

Figura 1-3.: Número de documentos científicos por año, fuente y tipo

La figura 1-3b representa los tipos de documentos en los que se clasifican las publicaciones analizadas. Los dos tipos de divulgación más frecuentes corresponden a artículos y revisiones con el 81.6% de las publicaciones⁵. En la figura 1-3c se ilustran las 10 revistas con el mayor número de publicaciones. El 50% de las publicaciones se publicaron en 32 revistas de un total

⁵Los registros recuperados de la base de datos fueron descargados del *motor de búsqueda Scopus* el 23 de diciembre del 2018 en formato separado por comas “csv”.

de 154. La revista con el mayor número de publicaciones es *Journal Of Perinatology*, con un total de 24 publicaciones. El 62.3 % de las revistas no ha publicado más de dos artículos sobre el tema y, tan solo 13 revistas han publicado 10 o más artículos. A continuación, analizaremos la información estructurada recuperada con la ecuación de búsqueda (1-1).

1.4. Fase II: Procesamiento y Filtrado

En esta segunda fase realizaremos el denominado *mapeo cuantitativo de la información*⁶ (Powell *et al.*, 2016). Este procedimiento básico permite representar el desarrollo actual de una disciplina (Garousi y Mantyla, 2016). Según lo señalado por Sánchez y Palop (2002), el análisis de esta información estructurada con seguridad impactará directamente sobre la planeación de investigaciones o desarrollos científicos futuros (vea ejemplos en Waleed M (2018) y Liao *et al.* (2018)). Además, la información estructurada permite la captación, análisis y difusión de información (Castellanos Domínguez *et al.*, 2011).

Para llevar a cabo el estudio del estado actual de la investigación en el tema del *momento del PCU*, representaremos gráficamente la información extraída. Esta fase de procesamiento será realizada en tres etapas: *iv) procesamiento cuantitativo de la información*, *v) modelado por tópicos* y *vi) depuración de resultados y términos de relevancia por expertos*. La primera se encarga de extraer y mapear toda la información utilizando estrategias de análisis de datos; la segunda de extraer los tópicos de relevancia en la información estructurada relacionados con patologías clínicas; y por último, la tercera de filtrar los resultados obtenidos del modelado por tópicos (mediante un análisis experto efectuado por personal especializado en el área de la salud).

Los resultados del análisis realizado en cada etapa sobre nuestro tema de investigación se explican a continuación.

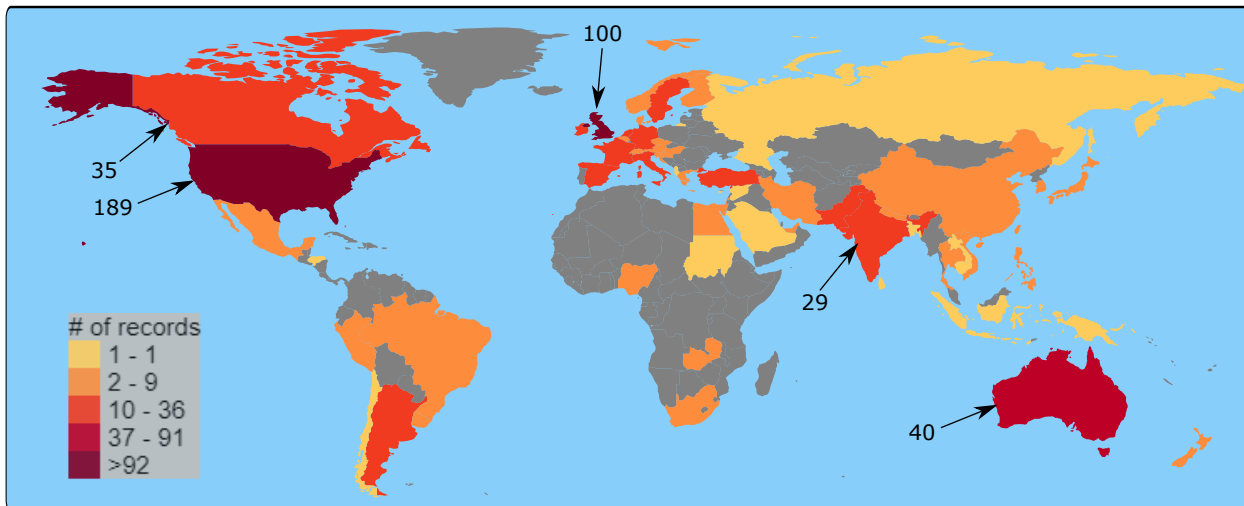
IV. Procesamiento cuantitativo de la información

El *mapeo cuantitativo* será desarrollado de acuerdo con los análisis descritos en la columna 3 de la tabla **1-1** de la siguiente manera. *a)* Análisis geográfico de distribución de las publicaciones, según país de origen y de publicación; *b)* Mapeo de relaciones de trabajo entre países; *c)* Las 10 publicaciones más relevantes en el tema de interés; *d)* Número de publicaciones y citas de los autores más influyentes en el campo; *e)* Red de trabajo colaborativo entre los 100 autores más relevantes del tema; *f)* Correlación entre los términos asociados al *momento del PCU*; *g)* Rangos basados en tiempo del *PCU* temprano y tardío.

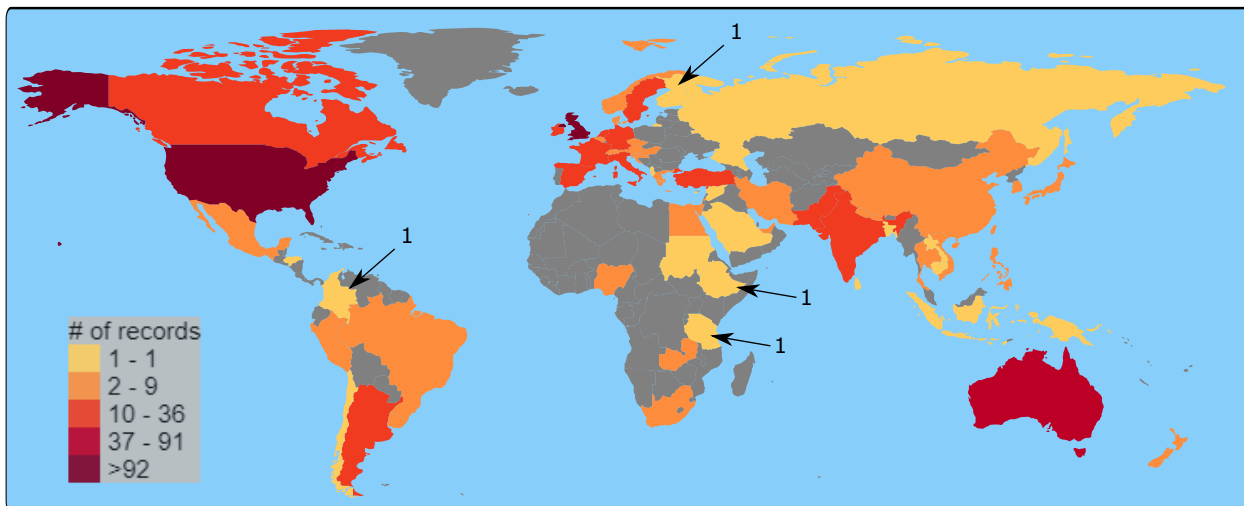
⁶El lector puede encontrar en los trabajos de Boyack *et al.* (2007); Adler y Johnson (2000); Chiu y Ho (2005); Brambrink *et al.* (2000) algunos ejemplos de procesamiento computacional y mapeo científico de la información.

A. Análisis geográfico de distribución de las publicaciones según país de origen y de publicación

Los resultados del análisis de afiliación geográfica respecto al país de origen y de publicación están ilustrados en la figura⁷ 1-4.



(a) País de Origen



(b) País de Publicación

Figura 1-4.: Análisis de afiliación geográfica de publicación y autores

La figura 1-4a muestra la revisión de los artículos con el país de publicación. Los 5 países más influyentes con su respectivo número de publicaciones y producción porcentual son: Estados Unidos con 189 (31.61%), Reino unido con 100 (16.72%), Australia con 40 (6.68%), Canadá con 35 (5.85%) e India con 29 (4.84%). La figura 1-4b muestra los países de los

⁷Gráfico modificado del obtenido con el software VantagePoint, información disponible en <https://www.thevantagepoint.com/>

Como hecho destacable, vemos que países como Uruguay, Perú o Argentina, no presentan enlaces de trabajo colaborativo a pesar de ser países latinoamericanos y compartir el mismo idioma materno. Tampoco están enlazados a otros países suramericanos como Brasil, a pesar de que todos estos países pertenecen al Mercado Común del Sur (MERCOSUR). De igual forma, tampoco están enlazados con México, a pesar de compartir lengua materna. Estos países están enlazados con países como Australia, Reino Unido y España (Uruguay), Australia y España (Argentina) y Canadá y EEUU (Perú).

Tabla 1-2.: Los 10 artículos con más citaciones y su nivel de relación con el tema de interés

	Authors	Document Type and Title	Year	Source title	Cited by	IN	CN	Link level
1	Rabe H., Diaz-Rossello J.L., Duley L., Dowswell T.	Review: Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes.	2012	Cochrane Database Syst Rev.	283	1	1	Strong
2	Hutton E.K., Hassan E.S.	Review: Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: Systematic review and meta-analysis of controlled trials	2007	Journal of the American Medical Association	241	5	1	Strong
3	Mercer J.S., Vohr B.R., McGrath M.M., Padbury J.F., Wallach M., Oh W.	Article: Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: A randomized, controlled trial	2006	Pediatrics	229	2	1	Strong
4	McDonald S.J., Middleton P., Dowswell T., Morris P.S.	Review: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes	2013	Cochrane Database Syst Rev.	223	4	2	Strong
5	McDonald S.J., Middleton P.	Review: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes	2008	Cochrane Database Syst Rev.	188	3	1	Strong
6	Rabe H., Reynolds G., Diaz-Rossello J.	Review: Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants.	2004	Cochrane Database Syst Rev.	187	1	1	Strong
7	Chaparro C.M., Neufeld L.M., Tena Alavez G., Eguia-Liz Cedillo R., Dewey K.G.	Article: Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial	2006	Lancet	170	3	2	Strong
8	Prendiville W.J., Elbourne D., McDonald S.	Review: Active versus expectant management in the third stage of labour.	2000	Cochrane Database Syst Rev.	159	1	1	Intermediate
9	Bhatt S., Alison B.J., Wallace E.M., Crossley K.J., Gill A.W., Kluckow M., te Pas A.B., Morley C.J., Polglase G.R., Hooper S.B.	Article: Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs	2013	Journal of Physiology	141	5	1	Strong
10	Leduc D., Senikas V., Lalonde A.B., Ballerman C., Biringier A., Delaney M., Duperron L., Girard I., Jones D., Lee L.S.Y., Shepherd D., Wilson K.	Article: Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage	2009	Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada	140	9	1	Strong

C. Las 10 publicaciones más relevantes en el tema de interés

Para conocer cuáles son las temáticas más influyentes en nuestra área de interés, analizaremos las 10 publicaciones con mayor número de citas consignados en la tabla 1-2. Estos artículos son presentados en términos de autores, tipo de documento y título, año de publicación, título de la fuente donde fue publicado, numero de citaciones, IN (número de instituciones que colaboraron), CN (número de países que colaboraron) y el nivel de relación con el tema del estudio del *momento del PCU*. El nivel de relación con el tema de este estudio fue analizado por expertos médicos y clasificado en tres niveles: *Fuerte*, *Intermedio* y *débil*.

La tabla 1-2, muestra el comportamiento de la co-autoría en respecto a los autores de las 10

publicaciones más relevantes sobre el *momento del PCU*, y el número de citaciones de cada artículo basados en la información del analizador de datos de la base de datos de Scopus. Este es un índice importante para evaluar el estado actual de investigación en un campo de interés (Reyes *et al.*, 2016).

En la misma tabla **1-2** podemos observar que hay 2 publicaciones altamente citadas en 2000-2004, 5 publicaciones en 2006 - 2009 y 3 publicaciones en 2012 - 2013. Así mismo, la tabla **1-2** reporta que, 2 publicaciones fueron realizadas con cooperación internacional (vea los registros 4 y 7) y 7 publicaciones fueron realizadas por cooperación entre institutos (vea los registros 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10). Esto refuerza la idea de la necesidad de colaboración entre autores, instituciones y países.

A continuación haremos, en orden de relevancia, una breve sinopsis de los artículos más citados presentados en la tabla **1-2**.

La revisión de Rabe *et al.* (2012) (posición 1, 283 citaciones) estudia 15 artículos señalando que no está claro el momento óptimo para realizar el *PCU* en un parto prematuro. Además, que el pinzamiento temprano permite al neonatólogo atender inmediatamente al bebé. También que el pinzamiento tardío permite que el flujo sanguíneo entre la placenta y el bebé continúe (transfusión placentaria). Esta transfusión puede mejorar el volumen de sangre circulante al nacer y en consecuencia la evolución del bebe prematuro. En este estudio asocian el retraso del pinzamiento con un menor número de recién nacidos con transfusiones por anemia, menos hemorragia intraventricular y menor riesgo de enterocolitis necrotizante en comparación con el pinzamiento inmediato. Sin embargo, también mencionan que la concentración máxima de bilirrubina fue mayor en los lactantes que tuvieron pinzamiento tardío en comparación con los que tuvieron pinzamiento inmediato.

La revisión de Hutton y Hassan (2007) (posición 2, 241 citaciones) tiene como objetivo comparar 15 ensayos controlados (1912 recién nacidos) para determinar los beneficios y los perjuicios potenciales del pinzamiento del cordón tardío y temprano en bebés a término. En este estudio, el pinzamiento tardío se retrasó al menos 2 minutos en 1001 recién nacidos y el pinzamiento temprano se realizó inmediatamente después del nacimiento en 911 recién nacidos. Como resultado, los beneficios para niños en edades de 2 a 6 meses asociados con pinzamiento tardío del cordón incluyeron un estado hematológico mejorado y una reducción clínicamente importante en el riesgo de anemia.

El ensayo controlado de Mercer *et al.* (2006) (posición 3, 229 citaciones) reporta que los recién nacidos con pinzamiento tardío tuvieron un mayor riesgo de experimentar policitemia asintomática en 7 estudios correspondientes a 403 neonatos. A pesar del aumento en la policitemia entre los bebés en los que se retrasó el *PCU*, esta condición pareció ser benigna.

Con esta información, concluyen que retrasar el PCU en nacidos a término por un mínimo de 2 minutos después del nacimiento es beneficioso para el neonato, extendiéndose hasta la infancia.

La revisión de McDonald *et al.* (2013) (puesto 4, 223 citaciones) es una extensión de la revisión de McDonald y Middleton (2008) (puesto 5, 188 citaciones). La revisión de Rabe *et al.* (2004) ocupa el puesto 6 con 187 citaciones, el artículo de Chaparro *et al.* (2006) ocupa la posición 7 con 170 citaciones. Estos trabajos, en general, mencionan que tanto las políticas para determinar el *momento del PCU* como los beneficios y daños potenciales de cada pinzamiento son aún debatidos. Estas revisiones evalúan los efectos de los dos tipos de pinzamiento respecto a patologías como la hemorragia postparto, ictericia, la presión arterial baja, entre otras.

El artículo de Bhatt *et al.* (2013) (posición 9, 141 citaciones) estudia la mejora en la estabilidad circulatoria con la ejecución del pinzamiento tardío. Para ello investigaron el efecto del PCU antes y después del inicio de la ventilación, sobre la función cardiovascular al nacer. El artículo de Leduc *et al.* (2009) (puesto 10, 140 citaciones) realiza un estudio sobre los aspectos clínicos de la hemorragia posparto y proporciona pautas para ayudar en la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto. De este estudio concluyen que siempre que sea posible es preferible retrasar el PCU ya que hay menos hemorragia intraventricular y menos necesidad de transfusión placentaria. Como se puede observar, todas estas publicaciones están estrechamente relacionadas con el *momento del PCU*.

La revisión de Prendiville *et al.* (2000) trata sobre el manejo expectante de la tercera etapa del parto. Este manejo activo implica la administración de oxitocina profiláctica después del parto, el pinzamiento y corte tempranos del cordón umbilical y la tracción controlada del cordón umbilical. Debido a que el análisis del pinzamiento temprano del cordón umbilical es un aspecto secundario, esta revisión fue catalogada como de relación intermedia con este estudio.

Comentario 1 *En relación al tema de este estudio, observamos que además 9 de las publicaciones están fuertemente relacionadas con el estudio del momento del PCU y 1 está relacionada de manera intermedia.*

Comentario 2 *En general, los artículos más citados contienen información que privilegia el pinzamiento tardío o muestran que no existe evidencia clínica para descartarlo.*

D. Número de publicaciones y citaciones de los autores más influyentes en el campo

El resultado del análisis del número de publicaciones y citaciones está consignado en la figura 1-6.

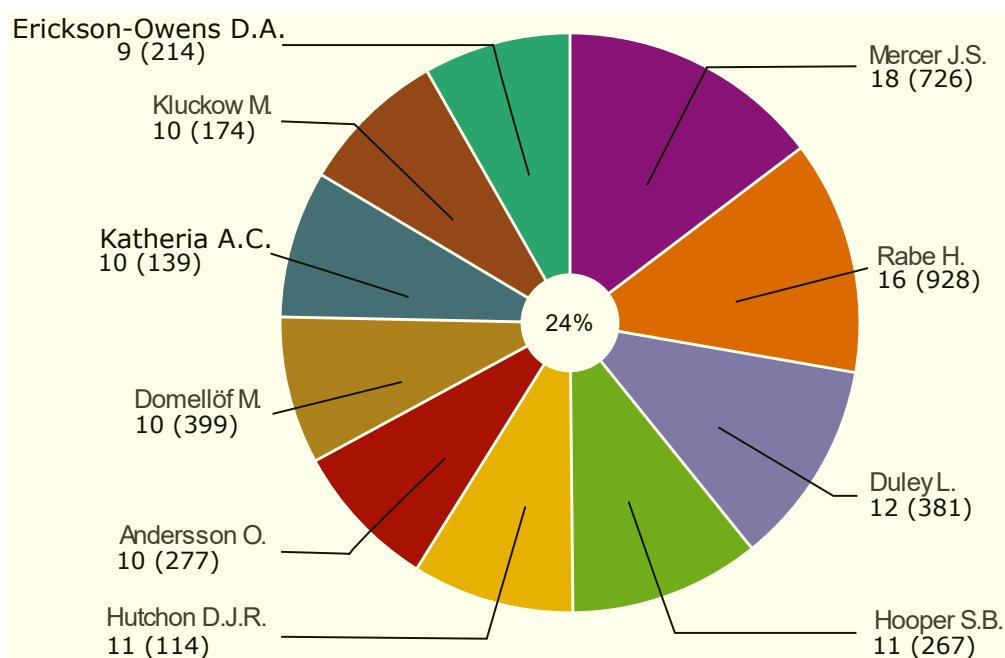


Figura 1-6.: Los 10 autores con el mayor número de artículos y sus citaciones

Como se puede observar atendiendo al número de publicaciones (18) y de citaciones (726), la investigación es encabezada por Judith S. Mercer quien trabaja con el colegio de enfermería de la Universidad de Rhode Island, la escuela Alpert de Medicina de la universidad Brown y el departamento de pediatría del hospital de mujeres y niños de Rhode Island todos ubicados en Estados Unidos. Es Seguida de Heike Rabe (16 publicaciones, 928 citaciones) investigador del departamento de Neonatología de los hospitales de la Universidad de Brighton y Sussex en Reino Unido. Lelia Duley ocupa el tercer lugar con (12 publicaciones, 381 citaciones). Los restantes autores más influyentes pueden ser consultados en la figura 1-6.

El porcentaje que se encuentra en la mitad de la figura 1-6 indica que existe un 24% de probabilidad de que al analizar un trabajo de cualquiera de estos autores también contenga a uno de los 9 autores restantes. Asociando los resultados de la figura 1-6 y la tabla 1-2 podemos concluir que el trabajo colaborativo ha jugado una papel crucial en el desarrollo de estas investigaciones. Un ejemplo es el trabajo de Prendiville *et al.* (2000), donde participan 12 autores y 9 instituciones de investigación.

E. Red de trabajo colaborativo entre los 86 autores más relevantes del tema

Para analizar la co-autoría realizamos la red de co-autoría entre los 86 autores con 4 o más publicaciones sobre el tema del *momento del PCU*. El resultado de este análisis está consignado en el grafo de la figura 1-7.

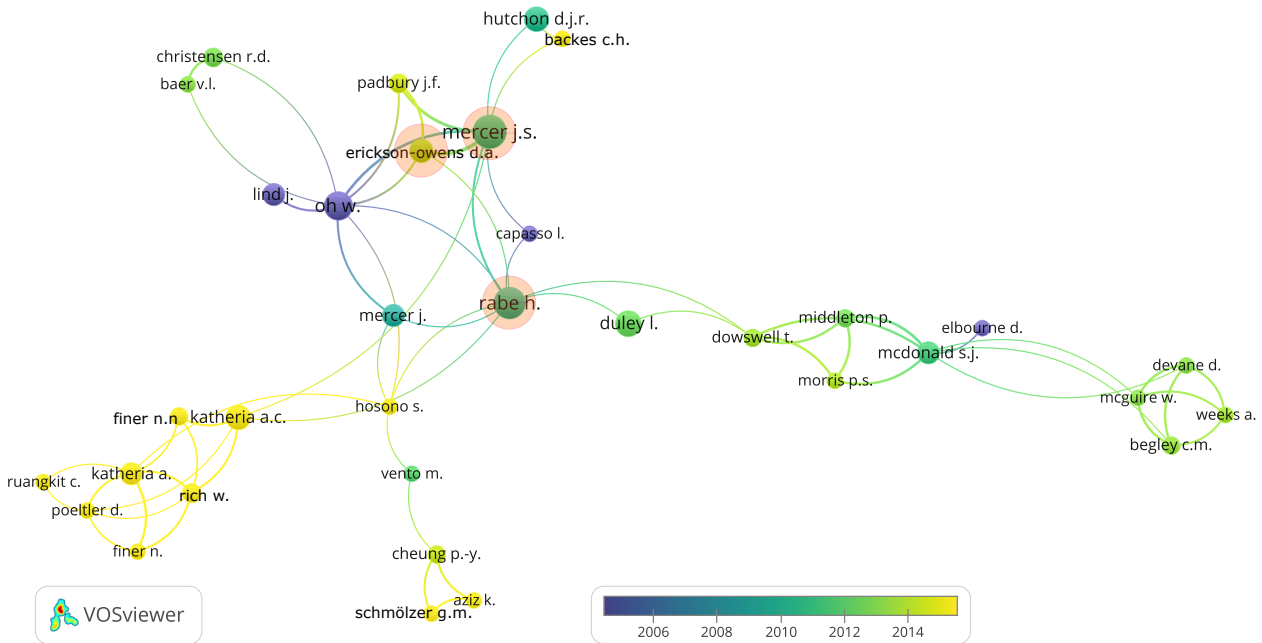


Figura 1-7.: Mapa de co-autoría de autores relacionados al momento *PCU*

En este grafo, los “nodos” representan cada uno de los autores mientras el tamaño asociado a cada “nodo” indica el número de sus publicaciones. Las líneas entre los nodos (autores) representan enlaces de co-autoría. El grosor de estos enlaces determina el número de co-autorías entre ellos. Por ejemplo, el nodo de Judith Mercer, tiene un valor de 9 coautorías con la autora Debra A. Erickson-Owens, mientras que con Heike Rabe tiene un enlace de 3 coautorías (ilustrado en el grosor de estos enlaces). Dependiendo de la frecuencia con la que realicen trabajos los autores que trabajan colaborativamente tienden a estar ubicados cerca el uno del otro en el grafo.

Los colores de los nodos registran la época en la que han sido publicadas las investigaciones. Por ejemplo, autores como Letizia Capasso, William Oh, John Lind y Diana Elbourne tienen las publicaciones más antiguas (desde 2006 o antes). También podemos observar que existen grupos de investigadores emergentes como el encabezado por Anup C. Katheria y por Po-Yin Cheung que han publicado a partir del 2015. A continuación analizaremos cuales son los términos más usados en las investigaciones realizadas sobre el *momento del PCU*

F. Correlación entre términos asociados al momento del PCU

El *momento del PCU* generalmente es clasificado como temprano o tardío, en función del tiempo en que es realizado, a partir del instante del nacimiento (Alzaree *et al.*, 2018; Fogarty *et al.*, 2018). Existen diferentes términos usados en la literatura para designar esta clasificación, entre los más usuales encontrados: immediate - delayed (Perdomo-Arciniegas y Vernot, 2012); early - late (Hutton y Hassan, 2007); immediate - deferred (Pushpa-Rajah *et al.*, 2014). Además de estos términos agregamos abreviaciones como: DCC (delayed cord clamping), ICC (Immediate cord clamping), ECC (earley cord clamping) y LCC (late cord clamping).

El resultado de las correlaciones entre estos términos se ilustra en la figura 1-8. Como se observa en esta figura, el término más utilizado para pinzamiento tardío es *Delayed* (353 registros), mientras que para el pinzamiento temprano es *Early* (216 registros). Para la relación *Delayed Vs Early*, se obtienen 147 publicaciones del total de 569 que contienen los términos *Delayed* y/o *Early*, lo que significa que existe un 25,8% de probabilidad de encontrar estos dos términos relacionados en las investigaciones sobre el *momento adecuado del PCU*.

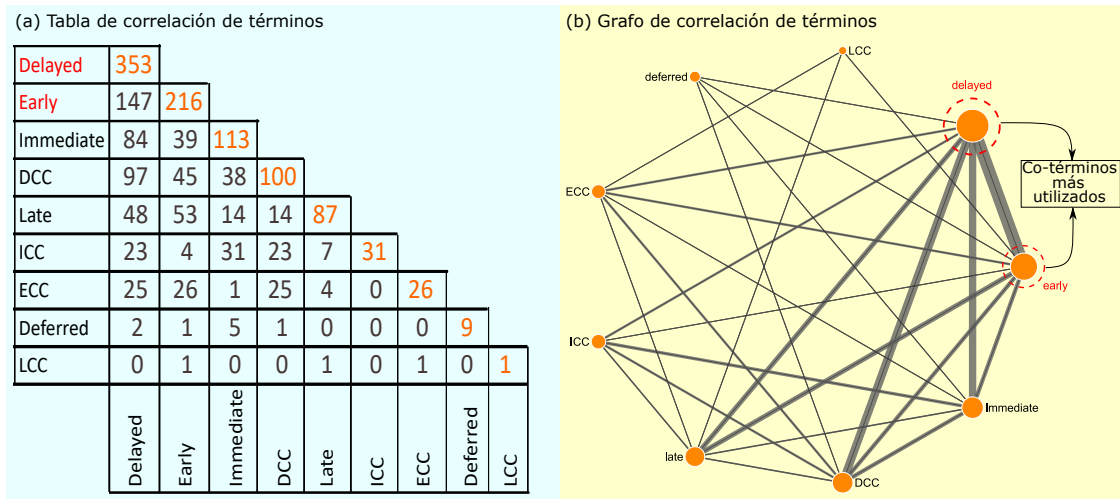


Figura 1-8.: Correlación entre los términos asociados a la clasificación del *PCU*

Determinar los términos más usados, nos lleva a la pregunta natural acerca de cuáles son los tiempos que definen esta clasificación. Para determinar esto, a continuación presentamos los intervalos de tiempo reportados en 25 publicaciones⁸ (de las 603 publicaciones recuperadas a través de la ecuación de búsqueda (1-1)), obtenidas mediante una búsqueda de estudios y elegibilidad de publicaciones que reportan el tiempo en segundos para los términos más comunes según la figura 1-8 (*Early* y *Delayed*).

⁸Artículos publicados hasta el 31 de diciembre del 2018

G. Rangos basados en tiempo del pinzamiento temprano y tardío

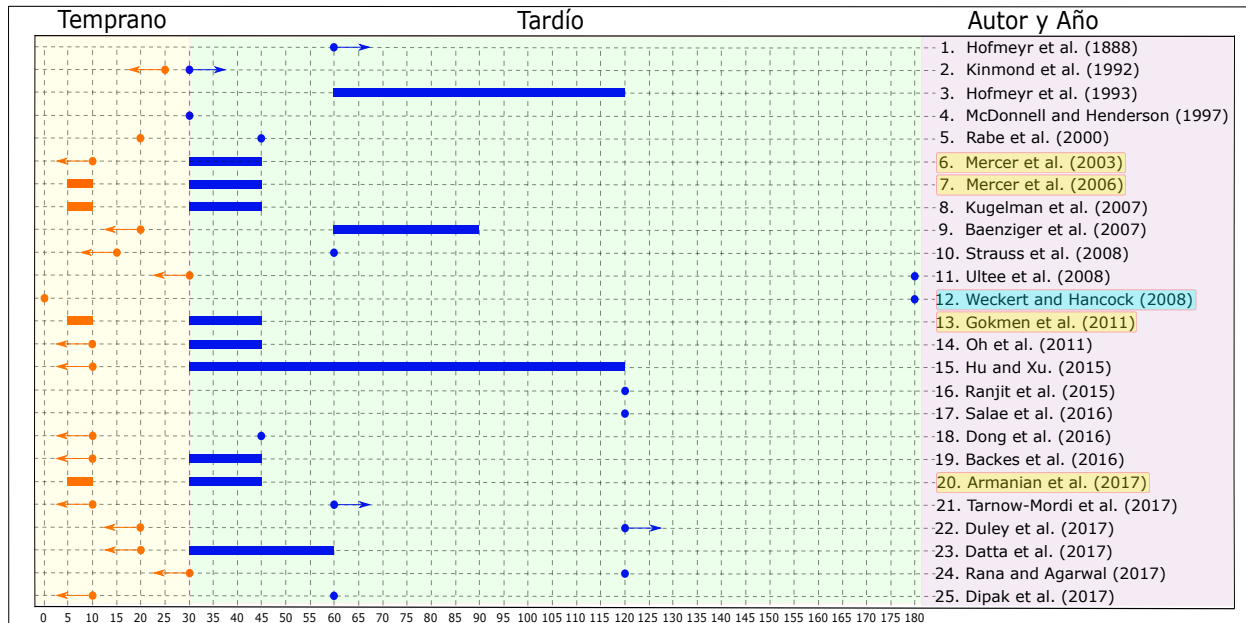


Figura 1-9.: Algunos rangos basados en tiempo del pinzamiento temprano y tardío (*Early - Delayed*) en los últimos 130 años.

La figura 1-9 contiene información de las 25 publicaciones recuperadas con la ecuación (1-1) que reportan tiempo en segundos para los términos más comunes en relación con el PCU *Early* y *Delayed*. En la parte izquierda se ilustran los rangos de tiempo en segundos reportado en las 25 publicaciones. En la parte derecha aparece la información de cada artículo, tabulada del más antiguo al más reciente.

A partir la figura 1-9, podemos notar que cada estudio define sus propios rangos de tiempo. En algunos estudio es reportado como instante preciso (McDonnell y Henderson, 1997; Rabe *et al.*, 2000; Weckert y Hancock, 2008a; Ranjit *et al.*, 2015) y Salae *et al.* (2016). En otros, es un intervalo de tiempo (Hofmeyr *et al.*, 1993; Mercer *et al.*, 2003; Baenziger *et al.*, 2007; Oh *et al.*, 2011; Hu y Xu, 2015; Backes *et al.*, 2016; Duley *et al.*, 2017) y Datta *et al.* (2017). Las barras de color naranja representan los intervalos de tiempo definidos por los estudios sobre el PCU temprano y las barras de color azul, representan los tiempos adjudicados al pinzamiento tardío. Las barras representan intervalos de tiempo definidos, los puntos un instante preciso de tiempo y los puntos con una flecha significan que el intervalo está definido desde el tiempo donde está el punto, y abarcando todo el rango de tiempo en la dirección de la flecha (ver registro 2 de la figura 1-9, (Kinmond *et al.*, 1992)).

La figura 1-9, representa claramente un hecho contundente: *no existe consenso sobre un intervalo de tiempo para las clasificaciones del PCU*. Este hecho ha sido señalado repetida-

mente en la literatura (Rabe *et al.*, 2012; Hutton y Hassan, 2007; McDonald *et al.*, 2013; McDonald y Middleton, 2008; Rabe *et al.*, 2004; Chaparro *et al.*, 2006; Currea *et al.*, 2007; Fogarty *et al.*, 2018). Es importante resaltar que incluso, en estudios que definen coincidentemente los intervalos de tiempo como los de Mercer *et al.* (2006); Kugelman *et al.* (2007); Gokmen *et al.* (2011) y Armanian *et al.* (2017), se presentan espacios de tiempos en los cuales no está definido el tipo de pinzamiento. Revisando nuevamente la figura **1-9**, podemos notar que para estos estudios, el pinzamiento temprano está definido entre los 5 y 10 segundos y el tardío entre los 30 y 45, por consiguiente, un pinzamiento realizado a los 20 segundos no tiene asociada una categoría. En ejemplo más notorio se encuentra en el artículo de Weckert y Hancock (2008a), donde el pinzamiento temprano está definido al segundo 0 (al nacer) y el pinzamiento tardío está definido a los 180 segundos. Por tanto, todo pinzamiento realizado fuera de estos instantes específicos de tiempo no está clasificado.

En la siguiente sección utilizamos un algoritmo matemático llamado *modelado por tópicos*, cuyo objetivo es identificar otros términos diferentes a los referentes al tiempo, asociados al *momento del PCU*.

V. Modelado por tópicos

El modelado por tópicos es una herramienta o estrategia para procesamiento de grandes cantidades de información generalmente no categorizada. El modelado por tópicos, es una forma de minería de textos utilizado para identificar mezclas de categorías o tópicos en un *corpus*⁹. Una forma de entender el modelado por tópicos de acuerdo al ejemplo propuesto por Blei (2012), es imaginar que se va a trabajar en un artículo y para esto contamos con un conjunto de resaltadores. Mientras leemos el artículo utilizamos un color diferente para cada palabra clave de los tópicos identificada dentro del artículo. Al finalizar la lectura, se copian las palabras agrupadas para cada color asignado. Esta lista de palabras corresponde a un tópico y cada color representa un tópico diferente.

Para realizar el modelado por tópicos usamos el método Latent Dirichlet Allocation (LDA) de la herramienta GENSIM¹⁰. El método LDA es uno de los algoritmos más conocidos en el modelado de tópicos (Blei, 2012). El método LDA es un modelo probabilístico no supervisado para modelar grandes cuerpos de texto y generar aleatoriamente los tópicos que se observan en un documento (Blei *et al.*, 2003). Sin embargo, debe determinarse por adelantado el número de tópicos que serán identificados (Zou, 2018). Algunos trabajos del LDA aplicados en medicina son los realizados por Hsin-Min *et al.* (2016) y Zhao *et al.* (2014). Una descripción más completa del método LDA se encuentra disponible en el anexo M.

⁹Un corpus es un conjunto o colección de documentos

¹⁰Conjunto de herramientas GENSIM disponible en <https://radimrehurek.com/gensim/>

Tabla 1-3.: Ejemplos de tópicos obtenidos por el método LDA

Tópico	Término
1	occlusion fetus asphyxia min hypoxia hypotension response pressure bradycardia associate follow hypertension oxygen increase ventilation oxygenation lung onset asphyxiate gravity altitude
2	dcc infant compare bear icc ecc cohort week gestational_age preterm ivh safety month age effect delayed early late deferred twin-twin
3	clamp delay cord infant term benefit mh obstetrics jaundice phst least_second increase decrease incidence society hemorrhage gynecology aid
4	month age clamp infant delay dl anaemia hemoglobin hb improve ci prevalence effect anemia iron_status level bear ferritin iron_deficiency mug polycythemia phototherapy bilirubin_level
5	follow pbcc cbf require cdh hemodynamics cardiac_output cerebral_oxygenation initiate icc adrenaline pulsation ventilation perfusion pulsations_cease

Para nuestro caso, después de varias pruebas usamos el modelo LDA con un número de 100 tópicos con el fin de no perder términos significativos. Para la implementación del modelo LDA fue necesario filtrar palabras irrelevantes antes del procesamiento de datos¹¹. Algunos tópicos obtenidos con este método están descritos en la tabla **1-3**.

Como se puede observar en la tabla **1-3**, cada uno de los tópicos contiene un conjunto de términos relacionados clínicamente. Por ejemplo, el tópico 1, contiene las palabras relacionadas a la presión arterial como *pressure*, *hypotension* e *hypertension*. De igual forma contienen palabras relacionadas con la ventilación como *asphyxia*, *hypoxia*, *oxygen*, *ventilation*, *oxygenation*, *lung* y *asphyxiate*. estas dos relaciones están en el mismo tópico con palabras relacionadas al *PCU* como *occlusion*, *clamp* y *delay*. El tópico 2, contiene palabras relacionadas con los tipos de pinzamiento como *dcc*, *icc*, *ecc*, *delayed*, *early*, *late*, *deferred* y el tipo de estudio como *cohort*, *week*, *gestational_age*, *preterm*, *month* y *age* que son términos generalmente utilizados para determinar las condiciones del estudio en grupos de control.

Es importante resaltar términos emergentes relevantes como: *gravity* y *pbcc*. Debido a la aparición de estos nuevos términos, en la siguiente sección realizaremos una descripción del significado y su relación con el *momento adecuado del PCU*.

VI. Depuración de resultados y términos de relevancia por expertos

Del procesamiento por modelado de tópicos obtuvimos 2150 términos asociados al *momento adecuado del PCU*. Luego estos tópicos generados se revisaron por personal médico experto, para determinar su significado clínico y la posible superposición de términos.

¹¹Las principales palabras que se retiraron fueron stopwords (introduction, summary, conclusions, etc.) y postags (verbos, sustantivos, adjetivos, etc.), por ejemplo “Elsevier” o “Scopus”.

▪ **Términos patológicos asociados al *momento adecuado del PCU***

Con la depuración de expertos identificamos 1000 términos patológicos asociados al *momento adecuado del PCU*. Los términos junto con sus sinónimos y el número de apariciones están consignados en la tabla 1-4.

Tabla 1-4.: Términos patológicos asociados al *momento adecuado del PCU*

registros	Término	registros	Término
95	Anemia (anaemia)	6	Bronchopulmonary dysplasia
52	Intraventricular hemorrhage (IVH)	5	Chorioamnionitis
37	Jaundice (icterus, hyperbilirubinaemia, hyper-bilirubinemia, bilirubinemia, bilirubinaemiahyperbilirubinemia)	5	Hyperviscosity
34	Polycythemia (polycythaemia)	5	Infections
29	Enterocolitis (necrotizing enterocolitis)	4	Meconium amniotic fluid (meconium-stained amniotic fluid, meconium aspiration syndrome, meconium stained liquor, release of meconium, suctioning of meconium-stained)
20	Hypothermia	3	Hypoxemia (hypoxaemia)
17	Asphyxia (hypoxia, fetal hypoxia, asphyxiated, perinatal asphyxia)	3	Pneumonia
16	Hypoglycemia (hypoglycaemia)	2	Hypoperfusion
8	Encephalopathy	2	Intracranial hemorrhage
8	Ischemia (Ischemia)	1	Amnioinfusion
7	Hypotension	1	Diabetes
6	Alloimmunization	1	Transient Tachypnea

Una de las condiciones para determinar el *momento adecuado del PCU* son los riesgos de patologías asociadas (Solano M., 2011). Entre estas patologías encontramos: Policitemia, hiperviscosidad, hiperbilirrubinemia, entre otras. En este estudio, mediante modelado por tópicos y el filtrado por expertos, determinamos 42 términos patológicos asociados al *momento adecuado del PCU*. Algunos términos correspondían a diferentes formas de escribir la misma patología, por cual fueron agrupados por significado médico. Las correlaciones entre los términos patológicos están ilustradas en el grafo de la figura 1-10.

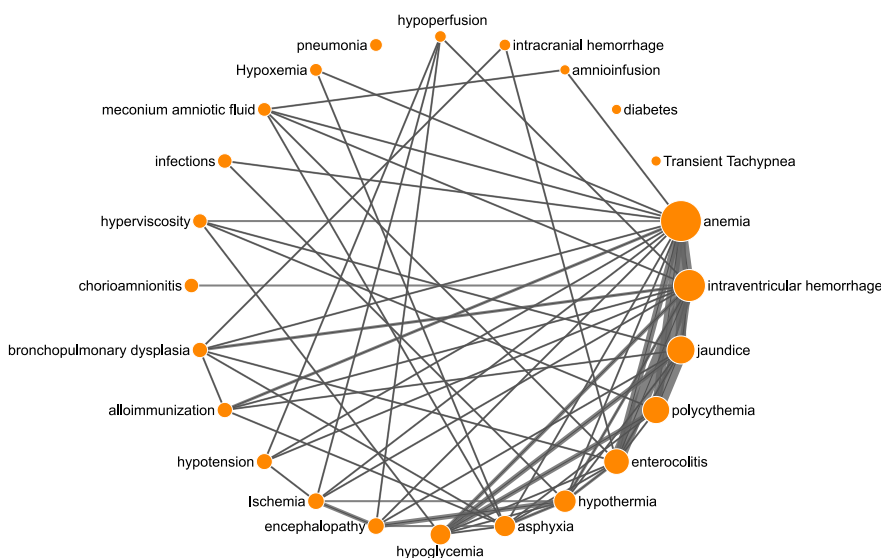


Figura 1-10.: Correlación entre los términos patológicos asociados al *momento adecuado del PCU*

Como podemos observar, patologías como la ictericia y la anemia fuertemente relacionadas con patologías como la enterocolitis necrotizante y la hipertensión. Es también interesante observar patologías como *diabetes*, *neumonía* o *taquipnea transitoria* reportadas en estudios aislados. La figura **1-10** comprime información asociativa, cuya interpretación médica puede ser relevante para especialistas.

■ **Términos relacionados con el momento adecuado del PCU basado en fisiología y la relación de la altitud.**

Uno de los resultados más interesantes del uso del modelado por tópicos es la aparición de términos emergentes relacionados con el pinzamiento basado en fisiología. Generalmente estos términos se encontraban asociados en el mismo tópico con términos como *pulsations cease*, *pulsation* y *ventilation*. Estos últimos términos corresponden a algunas de las condiciones clínicas que han sido expuestas por autores como Currea (2004); Grajeda *et al.* (1997); Jaleel *et al.* (2009); Shi *et al.* (2017); Mivšek *et al.* (2017); Díaz Rosello (2006); Hua *et al.* (2010) cuyos estudios sostienen que para el pinzamiento tardío se debe esperar hasta que finalicen las pulsaciones del cordón umbilical, es decir, condicionando el pinzamiento del cordón a la fisiología del neonato.

En la tabla **1-5**, consignamos el listado de términos relacionados con el pinzamiento basado en fisiología producto del modelado de tópicos.

Tabla 1-5.: Términos relacionados al pinzamiento basado en fisiología

Término	registros	Término	registros	Término	registros
stopped pulsating	5	physiological-based	2	physiologically-based	1
stops pulsating	5	physiologically based	1	physiological based	1
pbcc	3	cessation of pulsations	1	pulsations cease	1

La abreviación *pbcc* de la tabla **1-5**, es utilizada para hacer referencia a los términos: *physiological-based cord clamping*, *physiological based cord clamping*, *physiologically-based cord clamping*, *physiologically based cord clamping*.

■ **Relación de la altitud con el momento adecuado del PCU.**

Otro resultado importante producto del modelado por tópicos fue la aparición de términos relacionados con la altura sobre el nivel del mar en la que ocurre el nacimiento. Estos términos generalmente están acompañados en el mismo tópico con palabras como *ventilation*, *oxygen*, *asphyxia*, *lung*, *increase*, *hypoxia*, *pulmonary_hypertension* y *oxygenation*.

Es conocido que dependiendo de la altura sobre el nivel del mar, se tiene una presión atmosférica diferente, y por tanto, un cambio en la presión parcial de oxígeno PO_2 (diferentes saturaciones de oxígeno arterial). Los términos relacionados con el efecto de la altitud y el pinzamiento del cordón producto del modelado de tópicos están consignados en la tabla 1-6.

Tabla 1-6.: Términos relacionados a la gravedad

Término	registros	Término	registros
altitude	3	high altitude	2

1.5. Fase III:Análisis

Los resultados obtenidos en la fase II produjeron términos emergentes para la construcción de nuevas ecuaciones de búsqueda promisorias en futuras investigaciones. Esta tercera fase de análisis está dividida en dos etapas: *vii) Definición de ecuaciones de búsqueda emergentes de la investigación* y *viii) Discusión de resultados*. En la primera etapa, construimos dos ecuaciones de búsqueda. La primera ecuación de búsqueda, de términos relacionados con el pinzamiento basado en fisiología. La segunda ecuación de búsqueda, de términos relacionados con la altura. En la segunda etapa, discutimos la importancia y relevancia de los resultados obtenidos y la utilización de nuestra metodología propuesta en otros campos de aplicación. Los resultados de investigación obtenidos en cada etapa se explican a continuación.

VII. Definición de ecuaciones de búsqueda emergentes de la investigación

La primera ecuación de búsqueda corresponde a la ecuación con los términos relacionados al pinzamiento basado en fisiología *PBCC*. Para construirla definimos tres grupos de términos. El primer grupo, términos relacionados con el *cordón umbilical*. El segundo grupo, términos relacionados con pinzamiento y sus sinónimos médicos. Por último, el tercer grupo, términos emergentes relacionados con el pinzamiento basado en fisiología de la tabla 1-5. La ecuación (1-2) resultante es:

$$F_2 = \left(\overbrace{\left(\text{"umbilical cord"} \text{ OR } \text{"cord"} \right)}^{\text{Grupo 1}} \text{ W/O } \left(\overbrace{\left(\text{constrict* OR clamp* OR occlu* OR ligat*} \right)}^{\text{Grupo 2}} \right) \right. \\ \left. \text{W/O } \left(\overbrace{\left(\text{"physiological* based"} \text{ OR } \text{"physiological*-based"} \text{ OR } \text{"PBCC"} \right)}^{\text{Grupo 3}} \right) \right) \quad (1-2)$$

La segunda ecuación de búsqueda corresponde a la ecuación con los términos relacionados a la altura. Para construirla definimos 3 grupos. El primer grupo, términos relacionados con el *cordón umbilical*. El segundo grupo, términos relacionados con pinzamiento y sus sinónimos médicos. Por último, el tercer grupo, términos emergentes relacionados con la altura de la tabla 1-6. La ecuación (1-3) resultante es:

$$F_3 = \left(\overbrace{\left(\text{"umbilical cord"} \text{ OR } \text{"cord"} \right)}^{\text{Grupo 1}} \right) \text{ W/O } \left(\overbrace{\left(\text{constrict}^* \text{ OR } \text{clamp}^* \text{ OR } \text{occlu}^* \text{ OR } \text{ligat}^* \right)}^{\text{Grupo 2}} \right) \text{ W/O } \left(\overbrace{\left(\text{"gravity"} \text{ OR } \text{"altitude"} \text{ OR } \text{"high altitude"} \right)}^{\text{Grupo 3}} \right) \quad (1-3)$$

A continuación en la sección de discusión de resultados, exploraremos brevemente los resultados obtenidos con estas nuevas ecuaciones de búsqueda y su relacionado con el *momento adecuado del PCU*.

VIII. Análisis de resultados

Desde el año 1965, la mayoría de publicaciones sobre el *momento adecuado del PCU* han estado orientadas a estudiar los efectos del pinzamiento temprano comparado con el pinzamiento tardío. Según la clasificación por tiempos, reportada en la figura 1-9, pocos estudios se han enfocado en establecer condiciones fisiológicas para el *PCU*.

Como resultado de la ecuación de búsqueda (1-2), obtuvimos 7 documentos (2 del año 2015 y 5 del año 2018) relacionados al *PCU* basados en la fisiología, que equivale al 1,17% de las publicaciones sobre *PCU* (598). Esto indica que *el PCU basado en fisiología*, es un tema promisorio que está comenzando a ser explorado. A estas publicaciones agregamos 17 documentos obtenidos de la ecuación (1-1), que mencionan factores clínicos o fisiológicos importantes para determinar el *momento adecuado del PCU*. Finalmente agregamos dos trabajos (Currea, 2004; Currea *et al.*, 2007) proporcionados por expertos de la División de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia (UNAL).

El listado de artículos y las condiciones que establecen para el *PBCC*, se encuentran descritos en la tabla 1-7.

Tabla 1-7.: Criterios para el *PCU* basado en fisiología

	Autor y año	Criterio <i>PBCC</i>
1	Orajeda <i>et al.</i> (1996)	Cuando el cordón cesó de pulsar
2	Grajeda <i>et al.</i> (1997)	Cuando el cordón cesó de pulsar
3	Maffetti <i>et al.</i> (1999)	Cuando el cordón cesó de pulsar
4	Mercer (2001)	Cese de pulsaciones
5	Emhamed <i>et al.</i> (2004)	Después de que el cordón cesó de pulsar
6	Currea <i>et al.</i> (2007)	{ Interrupción de la pulsación de las arterias umbilicales. Disminución de la ingurgitación de la vena umbilical. Satisfactoria perfusión de la piel del recién nacido.
7	McDonald y Middleton (2008)	Cuando el cordón cesó de pulsar
8	Jaleel <i>et al.</i> (2009)	Cese de pulsaciones en el cordón
9	Hua <i>et al.</i> (2010)	Después de la detención de pulsaciones
10	Moore (2011)	Una vez que ha cesado la pulsación
11	McDonald <i>et al.</i> (2013)	Cuando el cordón cesó de pulsar
12	McDonald <i>et al.</i> (2014)	Cuando el cordón cesó de pulsar
13	Dai <i>et al.</i> (2014)	Cese de pulsaciones
14	Kluckow y Hooper (2015)	Establecimiento de respiración
15	Polglase <i>et al.</i> (2015)	Ventilación previa a pinzar el cordón
16	Fawzy <i>et al.</i> (2015)	Después de que la pulsación hubiera cesado
17	Mateus (2015)	{ Interrupción de la pulsación de las arterias umbilicales. Disminución de la ingurgitación de la vena umbilical. Satisfactoria perfusión de la piel del recién nacido.
18	Shi <i>et al.</i> (2017)	Cese de pulsaciones
19	Mivšek <i>et al.</i> (2017)	Cese de pulsaciones
20	Sun <i>et al.</i> (2017)	Después de la pérdida de pulsación
21	Blank <i>et al.</i> (2018)	Ventilación previa a pinzar el cordón
22	Lio <i>et al.</i> (2018)	Aireación del pulmón
23	Brouwer <i>et al.</i> (2018a)	Después del inicio de ventilación
24	Knol <i>et al.</i> (2018a)	Se ha establecido la transición pulmonar (aireación pulmonar).
25	Chen <i>et al.</i> (2018)	Después de que la pulsación ha sido cesada
26	Polglase <i>et al.</i> (2018)	La ventilación comenzada antes de la PCU; o PCU inmediato

Los factores evaluados, están representados nuevamente en la figura 1-11 con el fin de brindar una rápida perspectiva de esta área. En el eje horizontal tenemos los años en los cuales fueron publicados los artículos de la tabla 1-7. De la misma tabla, generalizamos 4 criterios para determinar el *momento adecuado del PCU*. Los criterios son: 1) *interrupción de la pulsación de las arterias umbilicales*, 2) *disminución de la ingurgitación de la vena umbilical*, 3) *transición pulmonar (aireación pulmonar) iniciada o establecida* y 4) *satisfactoria perfusión de la piel*.

Los trabajos que utilizan cada criterio están listados por año en la figura 1-11, junto con un código de color para cada criterio.

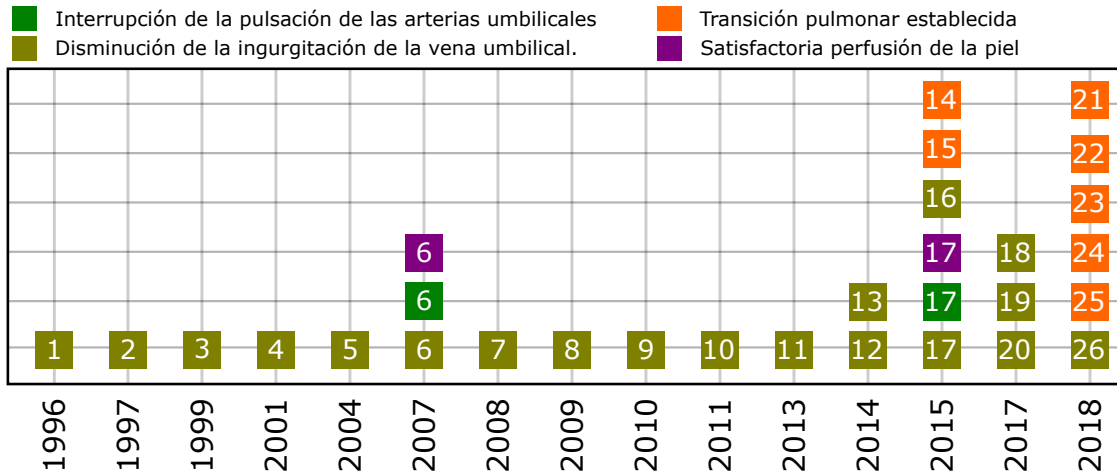


Figura 1-11.: Criterios fisiológicos para la realización del *PCU*

Actualmente estudios como los reportados en la tabla 1-7, han comenzado a definir las ventajas de realizar el *PCU* basados en la evolución y las condiciones fisiológicas del neonato y no basándose exclusivamente en el tiempo. En los estudios de Lio *et al.* (2018); Polglase *et al.* (2018) se afirma, que uno de los beneficios del *PBCC* es que estabiliza gasto cardíaco o débito cardíaco, el suministro de oxígeno y reduce las lesiones cerebrovascular. En el ensayo clínico con corderos realizado por Polglase *et al.* (2018) se concluyó que el *PBCC*, mitigó en gran medida la hipertensión de rebote postasphyxia y por tanto puede ser una opción más adecuada para la reanimación del neonato asfisiado en comparación con la práctica habitual del ECC. En el estudio de Blank *et al.* (2018), se comparan los beneficios del ordeño del cordón umbilical (Umbilical cord milking (UCM)) *vs* el *PBCC*. De este estudio se concluye que el ordeño del cordón umbilical no provee los mismos beneficios que el *PBCC*, y que este último no genera trastornos hemodinámicos.

Según todas estas investigaciones, se hace necesario un nuevo concepto para definir el *momento del PCU*, basandose en criterios fisiológicos (*PBCC*). Como se observa en las tabla 1-5 y 1-7, actualmente el número de publicaciones de documentos relacionados con el pinzamiento basado en fisiología es reducido y reciente.

Esta nueva corriente considera la evolución fisiológica del recién nacido como criterio decisivo para el *momento adecuado del PCU*, basada en diferentes criterios como los expuestos en la figura 1-11.

1.6. Recomendaciones a partir del análisis

Con el objetivo de evitar las ambigüedades respecto a los criterios y términos utilizados para el pinzamiento basado en tiempo (tardío - temprano) y basado en fisiología, los términos de la figura 1-8 y la tabla 1-5 pueden ser unificados en tres grandes categorías llamadas EARLY CORD CLAMPING (ECC), DELAYED CORD CLAMPING (DCC) y PHYSIOLOGICAL BASED CORD CLAMPING (PBCC). La elección de los términos para designar estas categorías es resultado del análisis de términos más frecuentes, según la figura 1-9. En la primera columna de la tabla 1-8 presentamos los términos propuestos para cada categoría. En la segunda columna los términos equivalentes que agrupa. Por último, la tercera columna resume las condiciones de tiempo o fisiológicas que la definen.

Tabla 1-8.: Recomendación de términos asociados al *PCU*

Término recomendado	Sinónimos	Criterios
EARLY CORD CLAMPING (ECC)	immediate cord clamping (ICC)	menor a 30 segundos de nacido según documentos consignados en la figura 1-9.
DELAYED CORD CLAMPING (DCC)	late cord clamping (LCC) deferred cord clamping	mayor o igual a 30 segundos de nacido según documentos consignados en la figura 1-9.
PHYSIOLOGICAL BASED CORD CLAMPING (PBCC)	physiological-based cord clamping physiologically-based cord clamping physiologically based cord clamping	C ₁ : Interrupción de la pulsación de las arterias umbilicales. C ₂ : Disminución de la ingurgitación de la vena umbilical. C ₃ : Satisfactoria perfusión de la piel del recién nacido. C ₄ : Transición pulmonar (aireación pulmonar) iniciada o establecida.

Como podemos observar en la tabla 1-8, como producto del solape de los intervalos de tiempo obtuvimos para pinzamiento temprano todos los pinzamientos realizados antes de los 30 segundos de vida extra uterina y el pinzamiento tardío todos los pinzamientos realizados luego de estos 30 segundos. Es muy importante anotar que la división propuesta para el pinzamiento temprano como el que ocurre antes de los 30 segundos y de pinzamiento tardío como el que ocurre en 30 o más segundos es un intento de sintetizar las clasificaciones de los diferentes estudios consignados en la figura 1-9. Nuestro propósito al formular esta división del tiempo es avivar el debate entre la comunidad médica mundial para que se llegue a un consenso en la definición de ECC y DCC.

Es importante resaltar que algunos estudios como el de Mercer *et al.* (2000) definen una primera categoría llamada *early (EC)* o antes de un minuto, una segunda categoría llamada *intermedio (IC)* o un intervalo de tiempo entre 60 y 180 segundos y una última categoría llamada *late (LC)* o cese de pulsaciones. Esto con el objetivo de separar más las categorías de temprano y tardío.

Una clasificación más detallada es formulada por Currea (2004)¹², quien propone determinar

¹²Libro que recopila años de investigación de la División de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia en cabeza del Doctor Santiago Currea Guerrero, alrededor de la adaptación neonatal inmediata (ANI) normal, la reanimación neonatal y algunos aspectos

antenatalmente el tipo probable de pinzamiento basado en la fisiología. Este pinzamiento se realiza de acuerdo con los factores de riesgo detectados con la historia clínica perinatal y al nacer, teniendo en cuenta las condiciones clínicas y su evolutivo. Como resultado de la integración de estos aspectos, se definen 4 diferentes tipos de pinzamiento que se determinan según el instante de tiempo en la cual el neonato alcanza los criterios fisiológicos de adaptación a la vida extrauterina. Estas categorías son: *inmediato* (0-30 segundos), *precoz* (30-120 segundos), *habitual* (120-360 segundos) y *diferido* (<360 segundos) ¹³(Currea, 2004). Las categorías de *habitual* y *diferido* dependen del tiempo que requiera el neonato en alcanzar las condiciones fisiológicas adecuadas.

Basados en la relación de las patologías consignadas en la tabla 1-9 con nuestra propuesta de estandarización de términos del PCU de la tabla 1-8, presentamos el estado actual de los publicaciones que relacionan patologías y tipos de pinzamiento. Esto útil para detectar relaciones ocultas y futuras investigaciones promisorias.

Tabla 1-9.: Términos patológicos asociados al *momento adecuado del PCU*

Patologías	Sinónimos	Pinzamiento		
		DCC (402)	ECC (290)	PBCC (3)
1 Anemia	Anaemia	85	57	0
2 Intraventricular hemorrhage	IVH	46	34	0
3 Jaundice	Icterus, hyperbilirubinaemia, hyper-bilirubinemia, bilirubinemia, bilirubinaemia hyperbilirubinemia	33	23	0
4 Polycythemia	Polycythaemia	28	28	0
5 Enterocolitis	Necrotizing enterocolitis	26	17	0
6 Hypothermia		16	8	0
7 Asphyxia	Hypoxia, fetal hypoxia, asphyxiated, perinatal asphyxia	10	7	1
8 Hypoglycemia	Hypoglycaemia	8	10	1
9 Encephalopathy		5	2	0
10 Ischemia	Ischemic	4	3	0
1 Hypotension		7	5	0
11 Alloimmunization		5	4	0
12 Bronchopulmonary dysplasia		6	4	0
13 Chorioamnionitis		3	2	1
14 Hyperviscosity		5	4	0
15 Infections		5	2	0
16 Meconium amniotic fluid	Meconium-stained amniotic fluid, meconium aspiration syndrome, meconium stained liquor, release of meconium, suctioning of meconium-stained	3	3	0
17 Hypoxemia	Hypoxaemia	1	1	0
18 Pneumonia		3	2	0
19 Hypoperfusion		1	1	0
20 Intracranial hemorrhage		2	1	0
21 Amnioinfusion		1	1	0
22 Diabetes		1	0	0
23 Transient Tachypnea		1	0	0

En la tabla 1-9, podemos observar que de las 23 patologías asociadas al *momento adecuado del PCU*, solo 3 han sido evaluadas asociándolas al *PBCC*. Esto nos indica un posible conjunto de investigaciones al rededor del estudio de la relación del pinzamiento *PBCC* con al menos las 20 patologías restantes. La representación gráfica de la tabla 1-9 se encuentra en la figura 1-12.

del soporte vital avanzado en pediatría (Currea, 2004).

¹³Esta clasificación será revisada en el capítulo 2

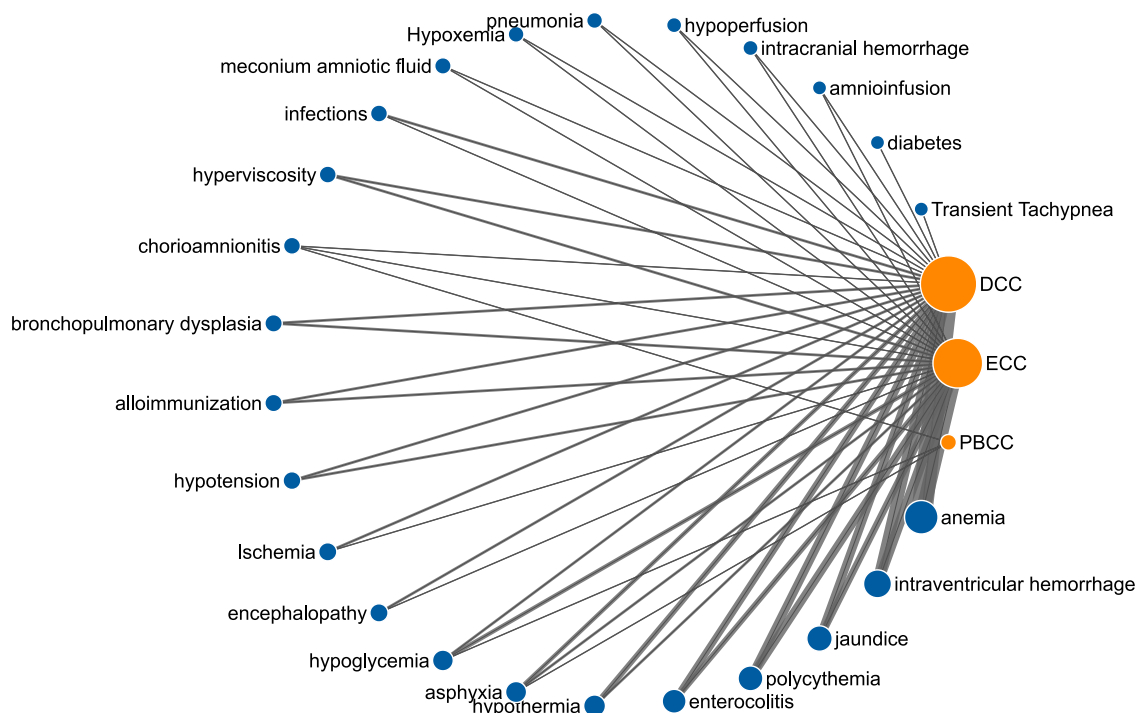


Figura 1-12.: Relación entre patologías asociados al *momento adecuado del PCU*

Como podemos observar en la figura **1-12**, la anemia, la hemorragia intraventricular, la policitemia y la enterocolitis necrotizante están fuertemente relacionadas con estudios sobre el ECC y el DCC. Es importante notar que la asfixia, la hipoglicemia, la corioamnionitis tienen estudios relacionados con los tres tipos de pinzamiento. Por último, es interesante remarcar en la misma figura **1-12** que existen estudios aislados de diabetes y la taquipnea en relación con el DCC. Con la información asociativa condensada en la figura **1-12** y la interpretación de especialistas médicos es posible determinar relaciones ocultas información relevante para futuras investigaciones.

Otro concepto emergente importante resultado de esta investigación, es la aparición de términos ligados a la altura en la que ocurre el parto. Por ejemplo, el estudio de Niermeyer (2003), señala que la transición cardiopulmonar perinatal a gran altura, es diferente que, al nivel del mar debido al importante papel del oxígeno en los cambios de desarrollo del feto a recién nacido, en condiciones de hipoxia a gran altitud. En el mismo estudio refuerza que en grandes alturas debido a la baja saturación de oxígeno los patrones de respiración y la maduración de los reflejos de control respiratorio difieren. De igual forma a grandes alturas la vasculatura pulmonar se desarrolla más lentamente. Estos cambios pueden producir alteraciones de por vida en el reflejo respiratorio o dar lugar a hipertensión pulmonar (Niermeyer (2003), páginas 229, 233).

En el artículo de Llanos *et al.* (2011) se mencionan que los efectos de la altura sobre la

circulación pulmonar en la transición del feto al recién nacido, generan cambios que pueden desencadenar en la aparición de la hipertensión pulmonar e hipoxia crónica. En la transición del nacimiento la circulación pulmonar cambia a una condición de baja resistencia y alto flujo de sangre en el neonato y se inicia la ventilación alveolar, con el aumento sustancial de PO_2 (Rudolph, 1979). El riesgo de pre-eclampsia (término listado en la tabla 1-9), aumenta a medida que aumenta la altura (Gonzales, 2012). En el estudio de Valero *et al.* (2009), se analizan las características de la adaptación de 59 recién nacidos a 3828 *m.s.n.m*¹⁴. En este trabajo concluyen que el periodo de tiempo para la adaptación del neonato a la vida extrauterina en la altura es más prolongado. Además, mencionan que la frecuencia respiratoria, cardiaca y la saturación de oxígeno (inicialmente baja) se estabilizan a partir de las 6 horas.

1.7. Conclusiones, sugerencias y trabajo futuro

El análisis computacional de grandes volúmenes de información (BIG DATA) médica, es prometedor para determinar el desarrollo del conocimiento en un área (Rumsfeld y Joynt, 2016). Permite conocer las sub áreas, autores, países, etc., que más influencia tienen en el tema de interés y sus relaciones. La metodología que proponemos, además, puede ser usada en otros campos de investigación para determinar tendencias consolidadas y emergentes, temas promisorios, preguntas de investigación aún por resolver y principales problemas abiertos de investigación.

Con el uso de esta metodología, realizamos cuatro aportes relevantes a la investigación del *momento adecuado del PCU*: *i*): Propuesta de estandarización de términos relacionados a los tipos de pinzamiento convencionales y tiempos que los define, *ii*): Detección global de términos patológicos relacionados con el *momento adecuado del PCU* y las relaciones entre ellos, *iii*): Identificación de tendencia emergente del pinzamiento basado en fisiología (*PBCC*) y *iii*): Detección de nuevos términos a ser investigados como la altura y su relación con el *momento adecuado del PCU*.

La gran mayoría de las publicaciones relacionadas con el *momento adecuado del PCU* establecen diferencias basadas en el tiempo en que se produjo el pinzamiento. Con esta óptica, clasifican el tipo de pinzamiento (temprano-tardío) y formulan recomendaciones basadas en los segundos transcurridos luego del nacimiento. No obstante, este estudio muestra que no existe un consenso sobre los tiempos que definen los tipos de *PCU*. Por esto, como primer aporte proponemos una estandarización de términos en dos grandes categorías: *Delayed cord clamping (DCC)* (que contiene los términos late, deferred y LCC) para los pinzamientos realizados luego de los 30s y *Early cord clamping (ECC)* (que contiene los términos immediate, ICC y ECC) para los pinzamientos realizados antes de los 30s. Con esta estandarización se

¹⁴metros sobre el nivel del mar

desea que los resultados de las futuras investigaciones puedan ser comparables entre sí y de manera efectiva a un tipo específico de *PCU*.

Como segundo aporte, usando la metodología propuesta construimos un listado de condiciones patológicas asociadas al *momento adecuado del PCU* expuesto en la tabla **1-9**. Este listado reduce el tiempo necesario para encontrar problemas abiertos alrededor del estudio de estas condiciones asociadas a un tipo de *pinzamiento del cordón*. El tercer aporte relevante de este estudio, es la detección de una nueva tendencia promisoriosa de investigación respecto al *momento adecuado del PCU* basado en la fisiología (*PBCC*). Este enfoque evalúa criterios como el cese de las pulsaciones en las arterias umbilicales, la ausencia de ingurgitación venosa, la perfusión cutánea y la transición pulmonar para ofrecer el mayor beneficio al individuo que se encuentra en proceso de adaptación al mundo extrauterino.

El uso de esta metodología brinda una perspectiva global sobre temas promisorios, preguntas de investigación aún por resolver y principales problemas abiertos de investigación. Debido a esta característica el cuarto aporte de nuestra investigación, es la detección de nuevos temas de trabajo como por ejemplo la aparición de términos como *altitud* y *gravedad* en relación con el *momento adecuado del PCU*. La altitud afecta la presión atmosférica y por tanto la presión parcial de oxígeno del ambiente. Un nacimiento a gran altura afecta variables como la saturación de oxígeno y las frecuencias respiratoria y cardiaca. La altura además afecta condiciones hemodinámicas, vasculares y ventilatorias de la madre. Por esto, es un factor que debería ser tenido en cuenta para determinar el *pinzamiento del cordón*.

En este trabajo utilizamos como ejemplo de temas promisorios de investigación los términos de *altitud* y *gravedad*, pero no implica que este estudio no pueda ser utilizado para identificar otros temas promisorios o relaciones interesantes con el *momento adecuado del PCU*. Por ejemplo, temas emergentes la edad gestacional (*gestational_age*) o al nacimiento de gemelos (*twin-twin*), o las relaciones de las patologías de la tabla **1-9** con los tipos de pinzamiento basados en tiempo (*DCC - ECC*) y basado en fisiología (*PBCC*) expuestos en la tabla **1-8**.

Con los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir que seguramente cada día será más necesario integrar el análisis computacional de la información clínica disponible, con la supervisión de expertos para un correcto análisis del área de investigación. Además, quedan abiertas las puertas para continuar o iniciar investigaciones integrando nuevas tecnologías y métodos formales para estudios respecto al *PCU*. En el siguiente capítulo, profundizaremos el proceso completo de adaptación neonatal inmediata propuesto por la División de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia (UNAL). Para esto utilizaremos formalismos matemáticos, con el objetivo de describir las condiciones médicas para ampliar el conocimiento existe alrededor de la práctica del *PCU* basado en fisiología.

2. Modelo del procedimiento de adaptación neonatal inmediata: una aplicación de sistemas de eventos discretos en neonatología

El modelado y la consecuente simulación computacional son herramientas cada vez más relevantes en la enseñanza y la investigación en medicina. El desarrollo de modelos en medicina con base en sistemas de eventos discretos (SED) es un área activa como lo muestran algunos trabajos representativos que mencionamos a continuación: el trabajo de Emerson *et al.* (2013) utiliza el modelamiento de eventos discretos para el entrenamiento médico en la atención terciaria urbana, reduciendo el tiempo de espera de los pacientes; el trabajo de Beate *et al.* (2010) evalúa las ventajas de modelos de SEDs para integrar líneas de espera y colas para tratamientos sin demoras y disponibilidad de todos los recursos necesarios en todo momento; el trabajo de Grigorov y Rudie (2011) usa control supervisorio de SEDs para el modelamiento y simulación de políticas para el control de epidemias.

Un campo prometedor de aplicación de los sistemas de eventos discretos es el modelamiento de guías y protocolos médicos (Méry y Singh, 2012). Las guías y protocolos médicos son declaraciones desarrolladas sistemática y consensuadamente para apoyar a los profesionales de la salud sobre cómo proceder en circunstancias específicas (ten Teije *et al.*, 2006). Existen antecedentes importantes del uso de SEDs para el modelamiento de guías médicas: en el trabajo de Rosalie (2006) se usan autómatas finitos temporizados y no temporizados para representar diferentes escenarios médicos neonatales con base en información extraída del protocolo de Resucitación Neonatal Inmediata de *American Heart Association* (AHA) (Chair *et al.*, 2015). Los trabajos de Guo *et al.* (2016) y Méry y Singh (2012) exploran, respectivamente, el uso de *Statecharts* y del lenguaje EVENT B para el modelado y verificación formal de protocolos médicos.

La división de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia, con sede en el Instituto Materno Infantil de Bogotá (IMI), ha desarrollado durante muchos años de práctica clínica un estudio continuo de la fisiología neonatal para estructurar y sustentar los procedimientos médicos que se realizan durante la

Adaptación Neonatal Inmediata¹ (espontánea, conducida o inducida). Esta información esta publicada en el libro de Currea (2004). Una representación en modelos de eventos discretos de esta adaptación neonatal inmediata fue desarrollada en (Sepulveda *et al.*, 2018b)². Una de las prácticas clínicas más importantes realizadas durante la Adaptación Neonatal inmediata corresponde al *pinzamiento del cordón umbilical*. Como revisamos en el capítulo 1, la mayoría de estudios sobre el *momento del pinzamiento del cordón umbilical* están basados en condiciones de tiempo, omitiendo criterios fisiológicos. Sin embargo, como mostramos en el capítulo 1, existe un concepto emergente *PBCC*³ en el cual el *pinzamiento del cordón umbilical* está basado en criterios fisiológicos. Este tipo de pinzamiento brinda beneficios para el recién nacido en comparación con el pinzamiento basado en tiempo (Lio *et al.*, 2018; Polglase *et al.*, 2018) y el ordeño del cordón umbilical (Blank *et al.*, 2018). Además, varios estudios muestran que este tipo de pinzamiento mejora no solo en el sistema cardiovascular, sino también la oxigenación sistémica y cerebral (Polglase *et al.*, 2015; Lio *et al.*, 2018; Polglase y Stark, 2018; Polglase *et al.*, 2017).

Aunque el término *PBCC* es emergente con (publicaciones a partir del 2015), relacionar el *momento del pinzamiento del cordón umbilical* con la fisiología del neonato y su evolución durante la adaptación no lo es. La división de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia, desde hace más de cuatro décadas ha realizado el *pinzamiento del cordón umbilical* basado en 3 criterios clínicos: *i*) interrupción de la pulsación de las arterias umbilicales; *ii*) disminución de la ingurgitación de la vena umbilical; y *iii*) satisfactoria perfusión de la piel del recién nacido. Estos criterios responden a la evolución del paciente neonato y no al tiempo transcurrido desde su nacimiento. Podemos decir, con certeza, que la división de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia, con la dirección del Doctor Santiago Currea Guerrero, ha sido pionera en proponer y aplicar criterios de *PBCC* para determinar el momento del *pinzamiento del cordón umbilical*.

En este capítulo discutimos la importancia del desarrollo de métodos y técnicas formales de modelamiento de protocolos médicos. El desarrollo de estos modelos formales tiene cinco propósitos fundamentales: *(i)* Mejorar la estructura de los mismos en términos de *consistencia, reducción de ambigüedad y completitud* (ten Teije *et al.*, 2006); *(ii)* Desarrollar herramientas de simulación computacional para que los practicantes puedan aprender y entrenarse con los protocolos médicos; *(iii)* Reducir el tiempo para asimilar los conceptos teóricos, ya que es posible comenzar a utilizarlos y extenderlos desde épocas tempranas de la formación profesional; *(iv)* Visualizar de manera más clara los estados del paciente, criterios e indicadores

¹Conjunto de prácticas clínicas que apoyan, conducen, o inducen las condiciones cardiovasculares, respiratorias, etc., que permiten el adecuado tránsito de la vida intrauterina a la extrauterina.

²Este trabajo fue presentado en el XXII Congreso Brasileiro de Automática (CBA)

³Siglas que significan Physiological based cord clamping

clínicos evaluados durante el procedimiento médico; y (v) Aumentar de manera progresiva el nivel de detalle de la información contenida en un procedimiento médico.

Si bien la experiencia clínica es una metodología de aprendizaje irremplazable en medicina, los avances tecnológicos actuales permiten utilizar herramientas de simulación para complementar el entrenamiento del personal de la salud. En este trabajo, presentamos el modelo, como sistema de eventos discretos, del procedimiento de Adaptación Neonatal Inmediata (ANI) publicado por Currea (2004).

Con la motivación precedente, presentamos este capítulo, estructurado de la siguiente forma: en la sección 2 presentamos los flujogramas de representación de protocolos médicos, su modelamiento como autómatas finitos y también introducimos las características de los *Statecharts* necesarias en este trabajo. En la sección 3 discutimos el flujograma del procedimiento de adaptación neonatal inmediata y presentamos su modelo como sistema de eventos discretos. En la sección 4 presentamos opiniones de realimentación recibidas de diferentes profesionales. Finalmente, en la sección 5 presentamos las conclusiones y recomendaciones para trabajos futuros.

2.1. Preliminares

Con el fin de brindar al lector los principales elementos que fundamentan este trabajo, a continuación, vamos a revisar los siguientes temas: (i) Flujogramas de procedimientos médicos; (ii) Autómatas finitos y su aplicación en medicina; y, (iii) *Statecharts*.

2.1.1. Flujogramas de protocolos médicos

Una forma usual de presentar secuencialmente un protocolo médico es a través de un *flujograma*. Esta es una forma de representación visual que sintetiza la información del protocolo, a manera de algoritmo (el lector puede revisar algunos ejemplos de flujogramas, usados en diferentes contextos médicos, en Keltys *et al.* (2018), Caicedo-Cuenca (2017) y Mencarini *et al.* (2016)). A continuación, presentamos un flujograma muy sencillo para ilustrar el proceso de modelamiento de flujogramas.

Ejemplo 1 *El flujograma de la figura 2-1 es un protocolo para definir el riesgo por posible estado de gestación para un examen de medicina nuclear diagnóstica (James y Warren-Forward, 2015).*

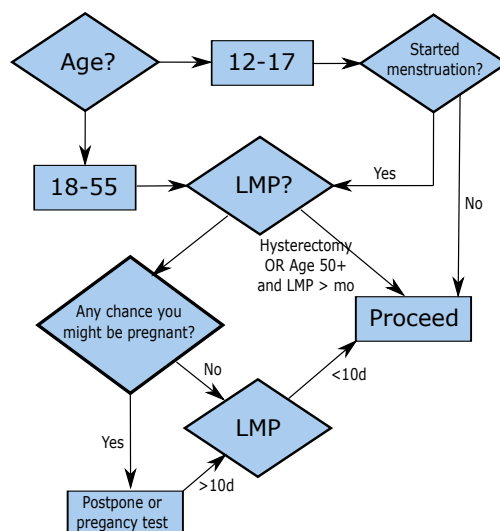


Figura 2-1.: Flujograma de evaluación de riesgo de pacientes con posible gestación para un exámen de medicina nuclear diagnóstica. La abreviatura en inglés LMP significa último periodo menstrual (*Last Menstrual Period*).

Es importante resaltar que el flujograma de la figura 2-1 es el resultado del consenso, obtenido sistemáticamente, entre varios médicos usando métodos como el DELPHI (James y Warren-Forward, 2015). En general, la obtención de estos flujogramas es un proceso iterativo realizado por profesionales de la salud, que necesita varios ciclos de revisión y consenso, antes de convertirse en un protocolo.

La selección de una herramienta formal de modelamiento de protocolos médicos debe considerar cuidadosamente los siguientes aspectos:

- *Versatilidad:* posibilidad de ser usada para modelar diferentes guías y protocolos médicos de manera eficaz y comprensible.
- *Usabilidad:* facilidad de ser usada para comprender las guías y protocolos médicos modelados.
- *Escalabilidad:* Los modelos realizados pueden ser modificados fácilmente, aumentando progresivamente los detalles de un procedimiento médico.
- *Complejidad moderada:* La representación visual del modelo debe ser lo suficientemente clara para ser interpretada fácilmente por personal de la salud, de ingeniería o de otras profesiones interesadas en el modelo. Esto permite acelerar los procesos de desarrollo interdisciplinario.

Teniendo las características anteriores decidimos usar autómatas finitos y *Statecharts* como herramientas de modelamiento. A continuación, expondremos la relación existente entre flujogramas y autómatas finitos y las definiciones más importantes usadas en este trabajo.

2.1.2. Autómatas finitos y su aplicación en medicina.

Formalmente, un autómata finito, denotado por G , es un modelo matemático representado por la quintupla:

$$G = (\Sigma, X, f, x_0, X_m), \quad (2-1)$$

en la cual Σ es el conjunto de eventos, X es el conjunto de estados, $f : \Sigma \times X \rightarrow X$ es la función de transición parcial de estados, $x_0 \in X$ es el estado inicial y $X_m \subseteq X$ es el conjunto de estados marcados. El siguiente ejemplo ilustra la relación entre un flujograma y un autómata.

Ejemplo 2 La figura 2-2 muestra un autómata que representa el flujograma médico presentado en la figura 2-1.

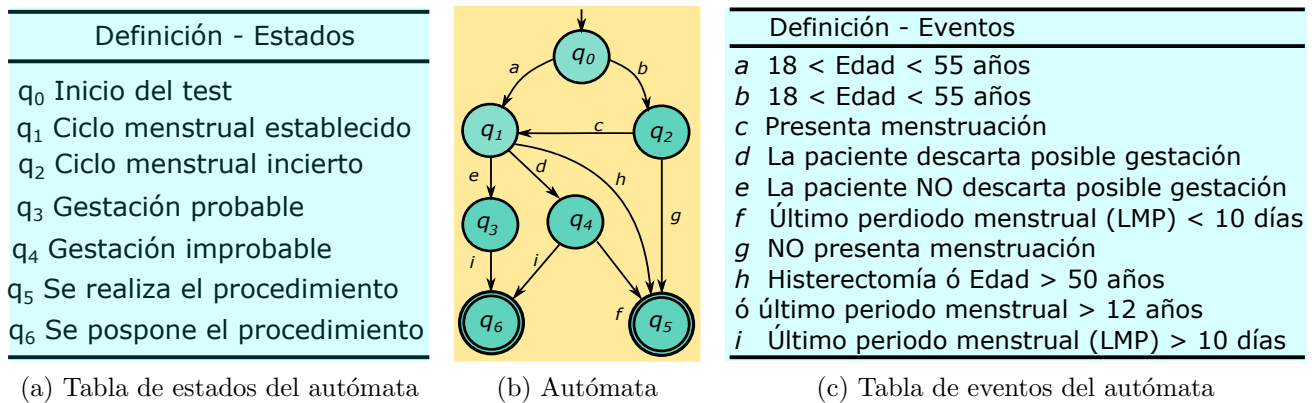


Figura 2-2.: Autómata que describe el flujograma del de la figura 2-1

El estado inicial de este autómata es q_0 (rotulo que significa el inicio del test de riesgo, de acuerdo con la tabla de estados de la figura 2-2a). Los estados marcados son q_5 (rotulo que significa que se realiza el procedimiento) y q_6 (rotulo que significa que se pospone el procedimiento). El conjunto de eventos es $\Sigma = \{a, b, c, d, e, f, g, h, i\}$ (rótulos que expresan las transiciones entre los estados, de acuerdo con la tabla de la figura 2-1). Por ejemplo, el evento a significa que la mujer ha sido clasificada en un rango de edad entre los 18 y 55 años. La función de transición expresa los cambios de estado del autómata, de acuerdo con el procedimiento. Por ejemplo, en términos de autómatas, decimos: $f(q_1, d) = q_4$.

Traducido a términos médicos esto significa de acuerdo al rango de edad (estado q_1) y dadas las condiciones informadas por el paciente (evento d) se diagnostica un posible estado de

gestación (estado q_4). Todos los significados médicos que corresponden a estos rótulos de los estados y eventos están contenidos en la tablas de la figura 2-1.

Un modelo de un procedimiento médico debe mantener una complejidad visual moderada para, así, facilitar su subsecuente verificación y refinamiento por parte de un grupo experto. Esto nos lleva al uso de la representación de *Statecharts*, descrita brevemente a continuación.

2.1.3. Statecharts

El formalismo denominado *Statecharts*, propuesto por Harel (1987), define una representación visual jerárquica de autómatas finitos. Dentro de este formalismo nos interesa usar tres elementos fundamentales: transiciones condicionadas, superestados y estados ortogonales. Estos elementos serán explicados a continuación.

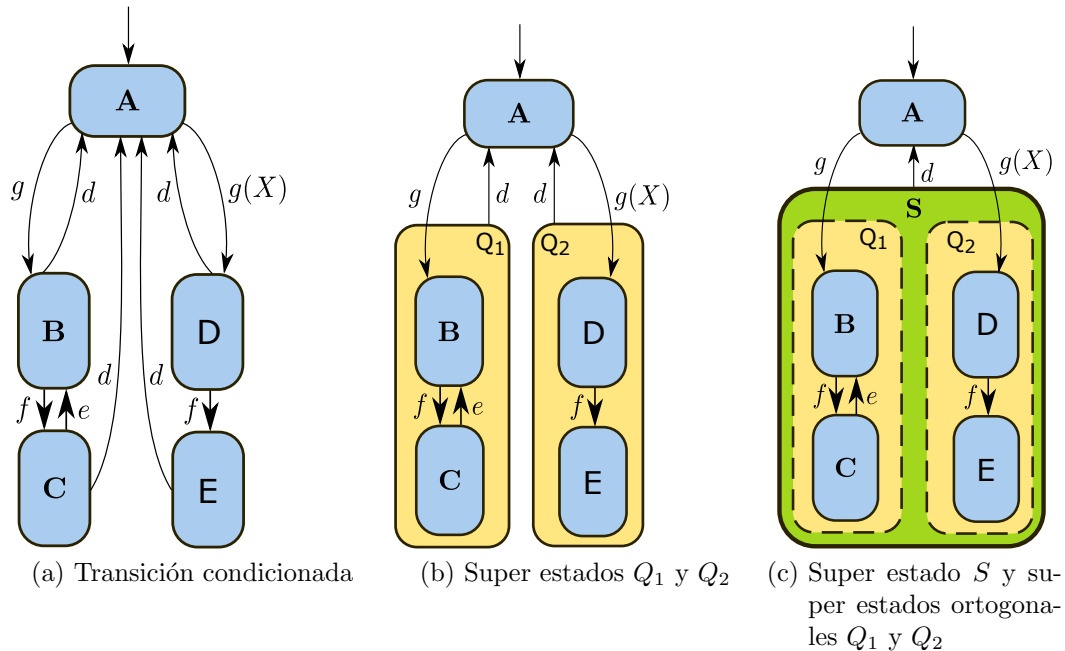


Figura 2-3.: Automata con transición condicionada, super estados y estados ortogonales de los *Statecharts*

- *Transición condicionada.* El autómata de la figura 2-3a posee una transición condicionada, representada por $A \xrightarrow{g(X)} D$. De acuerdo al formalismo *Statecharts*, esta transición implica que el autómata pasa del estado **A** al estado **D** si y solo si se produce el evento g , mientras se cumple la condición X .
- *Superestado.* Consideremos el autómata de la figura 2-3b. En este autómata la ocurrencia del evento d , desde uno de los estados **B** ó **C** (activados por la previa ocurrencia del evento g) y **D** ó **E**, (activados por la previa ocurrencia transición condicionada $\xrightarrow{g(X)}$) implica la

transición al estado **A**. Esto se puede refinar agrupando los estados **B** y **C** dentro de un superestado, denotado por \mathbf{Q}_1 y **D** y **E** dentro de un superestado, denotado por \mathbf{Q}_2 , tal como se ilustra en la figura 2-3b.

De esta forma, las dos transiciones que van de **B** a **A** y de **C** a **A**, respectivamente, se representan por una única transición rotulada por el evento d , de igual forma ocurre con las dos transiciones que van de **D** a **A** y de **E** a **A**, reduciendo, así, la complejidad visual en la representación gráfica de un autómata.

La semántica de los superestados \mathbf{Q}_1 y \mathbf{Q}_2 se representa por una función O-exclusiva de **B**, **C** y **D**, **E** respectivamente. Por ejemplo, esto quiere decir que si el modelo está dentro del super estado \mathbf{Q}_1 debe estar en el estado **B** ó en el estado **C**, pero no en ambos. Así, el superestado \mathbf{Q}_1 es una abstracción de los estados **B** y **C** que captura propiedades comunes de los mismos, disminuyendo el número de transiciones representadas visualmente (Harel, 1987).

- *Estados ortogonales* Los estados ortogonal permiten expresar la concurrencia de estados. En el autómata de la figura 2-3b, la ocurrencia del evento d , desde uno de los super estados \mathbf{Q}_1 ó \mathbf{Q}_2 implica la transición al estado **A**. Por esto han sido agrupados en un super estado denotado **S**, como se aprecia en la figura 2-3c, reduciendo aún más la complejidad visual del autómata.

Sin embargo, en la figura 2-3b hay dos tipos de estímulos considerados para las transiciones salientes del estado **A**: la transición del estado **A** a **B** o el evento $\overset{g}{\rightarrow}$ acompañado de la condición X denotado por $\overset{g(X)}{\rightarrow}$ que permite la transición del estado **A** a **D**. Este fenómeno da posibilidad a que las dos transiciones puedan ocurrir en concurrencia.

Para representar de manera correcta este comportamiento los *Statecharts* poseen una característica llamada estados ortogonales. Los estados ortogonales de los *Statecharts* son representados por rectángulos discontinuos dentro de un super estado. Estos super estados ortogonales contienen estados que pueden estar activos de manera simultánea. Por ejemplo la figura 2-3c contienen un super estado **S** con los estados ortogonales \mathbf{Q}_1 y \mathbf{Q}_2 .

La semántica de los estados ortogonales representa una relación AND de los estados \mathbf{Q}_1 y \mathbf{Q}_2 . Esto quiere decir que existe la posibilidad de activarlos simultáneamente. El ingreso desde un estado a un estado ortogonal como \mathbf{Q}_1 o \mathbf{Q}_2 asegura la activación de al menos un estado en cada componente de los super estados. Por ejemplo para \mathbf{Q}_1 es **B** y con la transición $\overset{e}{\rightarrow}$ es **C**, para \mathbf{Q}_2 es **D** y con la transición $\overset{f}{\rightarrow}$ es **E** como se muestra en la figura 2-3c. El mismo evento puede activar ambos componentes de **S** si, $e = f$ (Hrúz y Zhou, 2007).

En síntesis, los *Statechart* son un formalismo visual para presentar modelos basados en autómatas finitos, cuya finalidad es representarlos con una menor complejidad visual. Aquí hemos omitido muchos detalles técnicos de autómatas y *Statecharts*, teniendo en cuenta que el enfoque principal es el modelado del procedimiento médico de ANI que será descrito a continuación.

2.2. Modelo del procedimiento de Adaptación Neonatal Inmediata

En esta sección presentamos el modelo, como sistema de eventos discretos, del flujograma que representa el procedimiento de Adaptación Neonatal inmediata recomendado la división de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia (Currea, 2004).

2.2.1. Flujograma de Adaptación Neonatal Inmediata

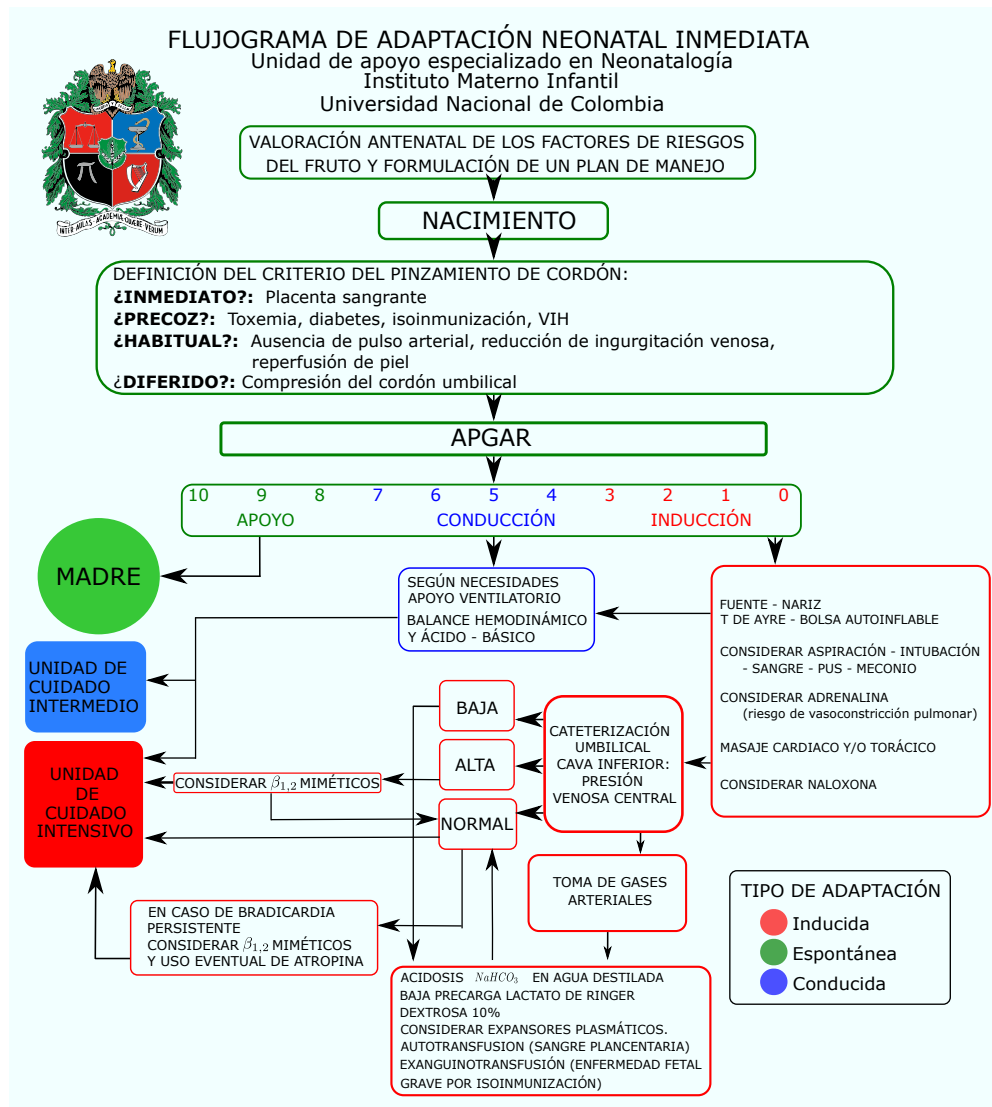


Figura 2-4.: Adaptación gráfica del flujograma de la adaptación neonatal inmediata de la EPN-UNC (Currea, 2004).

La figura 2-4 representa el flujograma de Adaptación Neonatal Inmediata (Currea, 2004). La finalidad de este flujograma es describir los procedimientos clínicos de adaptación de un neonato a sus nuevas condiciones vitales. Con este fin, se recomienda el uso de una escala de medición de la vitalidad del neonato llamada escala APGAR (Apgar, 1953) para determinar la evolución del paciente en diferentes momentos del proceso de adaptación neonatal. Así mismo, clasifica diferentes tipos de *pinzamiento del cordón umbilical basado en criterios fisiológicos (PBCC)*.

Para determinar si hay ventilación y definir si está se realiza con esfuerzo, se utiliza la escala de SILVERMAN-ANDERSEN (Silverman y Andersen, 1956). Según los signos y condiciones fisiológicas del paciente, su proceso de adaptación puede ser *espontáneo, conducido o inducido*. Los bloques en verde de la figura 2-4 contienen información de la adaptación neonatal espontánea; los bloques en azul, de la adaptación conducida; y, en los bloques en rojo, se describe el proceso de adaptación inducida.

2.2.2. Modelo de eventos discretos del Procedimiento de Adaptación Neonatal Inmediata (ANI)

El modelo de eventos discretos que presentamos a continuación en la figura 2-5 contiene información detallada de los procesos de adaptación espontánea y conducida del neonato. En la parte correspondiente a la adaptación inducida se omiten detalles de modelamiento correspondientes a las asistencias ventilatoria - invasiva y no invasiva, debido a que nuestro interés actual se centra en el estudio de las prácticas de *pinzamiento del cordón umbilical basado en fisiología PBCC*. Sin embargo, el modelo de eventos discretos correspondiente a las condiciones de asistencia ventilatoria fue realizado y se encuentra, junto con su respectiva explicación en los anexos A, B.

2.2.3. Metodología

La metodología usada para la realización de este modelo fue realizada por refinamiento incremental. Iniciamos con un modelo con poco nivel de detalle que fue refinado progresivamente como resultado de la interacción entre especialistas de neonatología e ingeniería. Es importante resaltar que la elaboración de este modelo implicó adicionar un gran nivel de detalle aportado por la experiencia e interpretación clínica de los participantes. Como ha sido señalado por ten Teije *et al.* (2006), el uso de métodos formales de modelamiento para protocolos médicos conlleva inherentemente un análisis, refinamiento de detalle e interpretación que produce, necesariamente, una ampliación del protocolo.

2.2.4. Presentación formal del flujograma de Adaptación Neonatal Inmediata

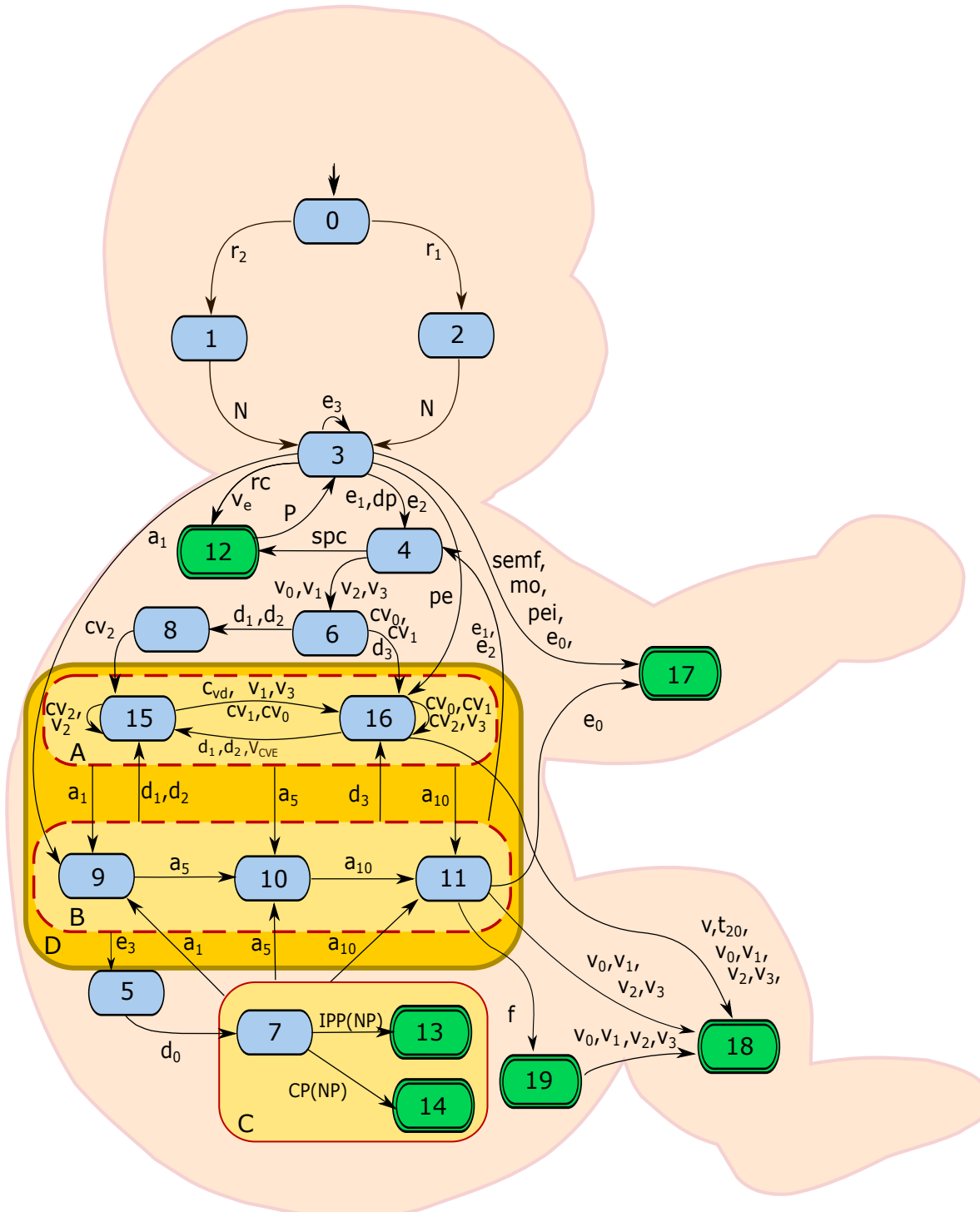


Figura 2-5.: Representación del flujograma de Adaptación Neonatal Inmediata de la figura 2-4 con autómatas finitos y *Statecharts*

La figura **2-5** es el modelo de eventos discretos (con descripción matemática de autómatas finito y extensión visual de *Statechart*) que contiene la representación del flujograma ANI (Currea, 2004). Este modelo está compuesto en total por 20 estados (rotulados de 0 a 19) y 4 superestados (rotulados como A, B, C y D). Note que cada estado corresponde con un diagnóstico o un procedimiento que debe ser realizado al paciente. Los estados marcados con doble línea y color verde sirven para definir momentos definitivos del proceso de Adaptación Neonatal.

El estado inicial rotulado por 0 en lenguaje de autómatas de la figura **2-5** corresponde a *Valoración prenatal*. En este estado se realiza el control prenatal del feto y la valoración antenatal. La valoración antenatal requiere presencia de la madre y profesional médico, interacción con la madre, el padre y la familia, la historia clínica, el análisis inicial del caso, secuencias (diagnóstico antenatal, intervenciones probables, organización estructural y funcional del grupo de ANI, verificación de ambientes, equipos y medicamentos para la ANI), análisis final del caso luego de la ANI y el seguimiento posterior para valorar el evolutivo secuencial de los riesgos o patologías.

Los estados del modelo de eventos discretos fueron agrupados en 5: *i)* Vía de nacimiento, *ii)* Diagnóstico de vitalidad y ventilación, *iii)* Tipo de pinzamiento, *iv)* Asistencia ventilatoria, *v)* Estados que indican que el proceso de adaptación neonatal ha terminado y *vi)* Super estados. Es interesante recalcar que la palabra “evento” del lenguaje de autómatas se asocia con un indicador clínico (signo vital, un síntoma, o una característica del paciente) que puede ser observado por el médico, esto es, con un *evento médico*. Para ilustrar esto consideremos, por ejemplo, la transición $6 \xrightarrow{d_3} 16$, aquí el evento d_3 indica que el paciente fue diagnosticado con un esfuerzo ventilatorio severo (7 a 10 puntos) por tanto debe pasar del estado 6 donde el neonato ha sido diagnosticado con ventilación deficiente al estado 16 donde se le brinda asistencia ventilatoria invasiva *y/o* masaje cardiovascular. A continuación, presentaremos la descripción completa de los 20 estados agrupados en las 5 categorías con sus respectivos eventos médicos (indicadores clínicos). La primera categoría agrupada en la tabla **2-1**, corresponde a las vías de nacimiento.

Tabla 2-1.: Vías de nacimiento

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
r_2 : Riesgo habitual o Riesgo aumentado sin indicación de nacimiento vía abdominal	1	<i>Nacimiento vía genital.</i>
r_1 : Riesgo aumentado con indicación de nacimiento vía abdominal	2	<i>Nacimiento vía abdominal.</i>

El evento 1 de *Nacimiento vía genital* y 2 de *Nacimiento vía abdominal* requieren de la sala

de nacimiento vía genital y abdominal respectivamente y de la sala de adaptación neonatal inmediata (ANI).

El segundo grupo de estados, descrito en la tabla **2-2**, es llamado estados de diagnóstico de vitalidad y ventilación. Determinan el estado actual del neonato en términos de la capacidad para desarrollarse, sobrevivir y recuperarse de cualquier desequilibrio causado en el proceso de nacimiento. La evaluación de la vitalidad se realiza mediante el uso de la escala Apgar⁴. La evaluación de ventilación es una combinación del uso de las escalas Apgar y Silverman - Andersen ⁵.

Tabla 2-2.: Estados de diagnóstico de vitalidad y ventilación

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
N : nacido vivo y feto-neonato e_3 : Evaluación Apgar (8 a 10)	3	<i>Diagnóstico de vitalidad y ventilación al nacer</i>
e_1 : Evaluación Apgar (0 a 3) e_2 : Evaluación Apgar (4 a 7) dp : Desprendimiento placentario con vena umbilical exangüe	4	<i>Diagnóstico de vitalidad deficiente:</i>
e_3 : Evaluación Apgar (8 a 10)	5	<i>Diagnóstico de vitalidad adecuada o normal:</i>
v_0 : Paro Ventilatorio o Apnea v_1 : Bradipnea (1 a 29 ventilaciones por minuto) v_2 : Taquipnea por líquido pulmonar persistente v_3 : Taquipnea por prematuro	6	<i>Diagnóstico de ventilación deficiente:</i>
d_0 : No presenta o Sin esfuerzo ventilatorio – Evaluación del Silverman-Andersen (0 puntos), (SDR severo).	7	<i>Diagnóstico de ventilación adecuada o normal:</i>
d_1 : Esfuerzo Ventilatorio leve (1 a 3 puntos) d_2 : Esfuerzo Ventilatorio moderado (4 a 6 puntos)	8	<i>Diagnóstico de esfuerzo ventilatorio leve o moderado</i>
a_1 : Valoración Apgar y Silverman-Andersen minuto 1.	9	<i>Diagnóstico de vitalidad y ventilación minuto 1:</i>
a_5 : Valoración Apgar y Silverman-Andersen minuto 5.	10	<i>Diagnóstico de vitalidad y ventilación minuto 5:</i>
a_{10} : Valoración Apgar y Silverman-Andersen minuto 10.	11	<i>Diagnóstico de vitalidad y ventilación minuto 10:</i>

El estado 3 rotulado como *diagnóstico de vitalidad y ventilación al nacer*, es el primer diagnóstico clínico realizado al recién nacido en el cual se determina su sexo (masculino -femenino - a determinar), así como la primera valoración de vitalidad y valoración del minuto 0. Los estados 4 - 7, representan la condición diagnosticada del neonato respecto a su vitalidad y ventilación. El estado rotulado 8 llamado *diagnóstico de esfuerzo ventilatorio*, determina el estado actual del neonato en términos de la dificultad que presenta al ventilar. Los estados 9 - 11, corresponden a diagnósticos realizados en el minuto 1, 5 y 10, siguiendo las recomendaciones de la escala Apgar para determinar la evolución fisiológica en la adaptación neonatal

⁴La escala Apgar es la escala de valoración de la vitalidad o desempeño del recién nacido en el logro de la autonomía y suficiencia de su capacidad adaptativa al ambiente exterior (Apgar, 1953).

⁵La escala Silverman - Andersen es una puntuación de gravedad respiratoria diseñada por Silverman y Andersen (1956) para cuantificar la dificultad respiratoria entre los recién nacidos

del recién nacido.

El tercer grupo de estados se llama tipo de pinzamiento. El *pinzamiento del cordón umbilical* es una ligadura que se realiza a las arterias y vena umbilical que impide la circulación sanguínea. Según la taxonomía fisiológica planteada por Currea (2004) se deben definir 4 tipos de pinzamiento: *inmediato*, *precoz*, *habitual* y *diferido*. Los estados 12 - 14 indican el tipo de *pinzamiento del cordón umbilical* realizado al neonato. La descripción de los tipos de pinzamiento y sus rótulos están descritos en la tabla **2-3**.

Tabla 2-3: Tipos del *pinzamiento del cordón umbilical basados en fisiología PBCC*

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
<i>rc</i> : Ruptura del cordón umbilical <i>spc</i> : Sangrado placentario cataclísmico (abruptio placentae, placenta previa sangrante, extracción fetal transplacentaria) <i>ve</i> : vena umbilical exangüe: sangre no disponible al feto - neonato	12	<i>Pinzamiento inmediato del cordón umbilical</i>
<i>IPP(NP)</i> : Indicación de Pinzamiento Precoz (Cordón Umbilical No Pinzado o No ocluido)	13	<i>Pinzamiento precoz del cordón umbilical</i>
<i>CPH(NP)</i> : Ausencia de Pulso Arterial, Vena Umbilical Exangüe y Perfusión Cutánea Adecuada (cordón umbilical no pinzado o no ocluido).	14	<i>Pinzamiento habitual del cordón umbilical</i>
<i>CPH(NP)</i> : Ausencia de Pulso Arterial, Vena Umbilical Exangüe y Perfusión Cutánea Adecuada (cordón umbilical no pinzado o no ocluido).	14	<i>Pinzamiento diferido del cordón umbilical</i>

El estado 12, rotulado como *pinzamiento inmediato del cordón umbilical* o también llamado clampeo al nacimiento. Para realizar esta práctica clínica debe existir una indicación de interrupción de la pérdida de sangre feto - neonatal. El estado 13, corresponde al *pinzamiento precoz del cordón umbilical*. Esta práctica se indica en los casos de: Neonatos hijos de madres toxémicas o diabéticas para reducir el riesgo de poliglobulia roja procurando reducir la masa globular roja. Para reducir el paso de anticuerpos y virus al feto-neonato se recomienda en casos de: enfermedad fetal hemolítica por inmunización materna al antígeno RhD, Miastenia Gravis, enfermedad viral materna (de inmunodeficiencia humana (VIH), Citomegalovirus (CMV), entre otras). Ante el inevitable desequilibrio hemodinámico secundario se realiza posteriormente una reposición volumétrica bajo vigilancia con presión venosa central.

El estado 14, corresponde a dos tipos de pinzamiento: El *pinzamiento habitual del cordón umbilical* y el *pinzamiento diferido del cordón umbilical*. El *pinzamiento habitual del cordón umbilical* se realiza en procura de obtener una satisfactoria perfusión pulmonar - sistémica y un adecuado viraje del patrón circulatorio fetal (en paralelo) a un patrón extrauterino hábil en términos funcionales (circulación en serie). También permite una volemia satisfactoria que permite responder a las exigencias del entorno atmosférico. Para su realización se deben

haber verificado: Ausencia de Pulso Arterial, Vena Umbilical Exangüe y Perfusión Cutánea Adecuada. Se estiman cubiertas las necesidades viscerales cuando la redistribución del flujo sanguíneo permite recuperar la perfusión de la piel. Estas condiciones usualmente ocurren entre los 2 a 3 y hasta los 5 a 6 minutos después del nacimiento.

El segundo tipo de pinzamiento del estado 14 rotulado como *pinzamiento diferido del cordón umbilical*, se realiza al verificar la presencia de: Prolapso y prociencia del cordón, Nacimiento en presentación de pelvis, Ruptura prolongada de membranas, Circulares, bandas y nudos funiculares. Procura recuperar el volumen retenido en la placenta en las circunstancias anotadas. Además, se deben verificar los criterios de interrupción de la palpación de las arterias umbilicales, la disminución de la ingurgitación de la vena umbilical y la Satisfactoria perfusión de la piel. Cabe aclarar que cuando se aplica la técnica de pinzamiento diferido, se debe esperar la presencia de las condiciones clínicas descritas como criterios clínicos indicadores de la oportunidad del pinzamiento habitual del cordón, antes de procederse al pinzamiento y corte del mismo; estas condiciones se obtendrán en un tiempo más prolongado del habitual en condiciones normales de adaptación.

Tabla 2-4.: Superestados de asistencia ventilatoria

Estado	Descripción	Indicadores (eventos)
<i>cv</i> ₂ : Bradicardia (60 a 99 latidos por minuto) <i>d</i> ₁ : Esfuerzo Ventilatorio leve (1 a 3 puntos) <i>v</i> ₂ : Taquipnea por Líquido Pulmonar Persistente <i>d</i> ₂ : Esfuerzo Ventilatorio Moderado (4 a 6 puntos) <i>V_{CVE}</i> : Ventilación y cardiaco-vascular estabilizados	15	<i>Asistencia ventilatoria no invasiva:</i>
<i>cv</i> ₀ : Paro Cardiaco-Vascular Absoluto (0 latidos por minuto) <i>cv</i> ₁ : Paro Cardiaco-Vascular Relativo (1 a 59 latidos por minuto) <i>cv</i> ₂ : Bradicardia (60 a 99 latidos por minuto) <i>C_{vd}</i> : Bradicardia y deterioro de la función cardiaca <i>v</i> ₁ : Bradipnea (1 a 29 ventilaciones por minuto) <i>v</i> ₃ : Taquipnea por Prematuro <i>d</i> ₃ : Esfuerzo Ventilatorio Severo (7 a 10 puntos) <i>pe</i> : Prematuro extremo <i>an</i> : Paro Ventilatorio o Apnea por Anestesia. <i>amsp</i> : Obstrucción Traqueal por Meconio, Sangre o Pus.	16	<i>Asistencia ventilatoria invasiva y/o masaje cardiaco-vascular</i>

El cuarto tipo de estados, corresponde a los super estados de asistencia ventilatoria invasiva y no invasiva. Estos son procedimientos clínicos complejos que el médico debe seguir dependiendo de la evolución del neonato. cada super estado de estos ha sido modelado con el mayor nivel de detalle posible. En el Anexo A se encuentra la descripción del super estado 15 de *asistencia ventilatoria no invasiva*. En el Anexo B se encuentra la descripción del super estado 16 de *asistencia ventilatoria invasiva y/o masaje cardiaco-vascular*. En estos super estados al neonato se le proporciona un flujo de aire y presión en la vía aérea que produce cambios en el volumen pulmonar. El neonato se encuentra en estos super estados cuando se diagnostica que presenta dificultades para el intercambio de aire entre el medio ambiente

y los pulmones por medio de la inhalación y exhalación. El rotulo de los super estados de asistencia ventilatoria junto con su descripción están consignados en la tabla **2-4**.

El estado 15, rotulado como *Asistencia ventilatoria no invasiva* no requiere una incisión en la piel o la inserción de instrumentos o dispositivos médicos en el neonato, mientras que el estado 16, rotulado como *Asistencia ventilatoria invasiva* es aquel en el cual el cuerpo del neonato es “invadido” o penetrado con una aguja, una sonda, un dispositivo o un endoscopio. El quinto grupo presentado en la tabla **2-5** corresponde a estados finales que indican que el proceso de adaptación neonatal ha terminado.

Tabla 2-5.: Estados que indican que el proceso de adaptación neonatal ha terminado

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
<i>mo</i> : Mortinato. <i>pei</i> : Prematuro extremo e inviabile. <i>e₀</i> : Evaluación Apgar(0). <i>semf</i> : Signos evolutivos de muerte fetal	17	<i>Neonato declarado fallecido</i>
<i>v</i> : presenta esfuerzo ventilatorio <i>v₀</i> : Paro ventilatorio o Apnea. <i>v₁</i> : Bradipnea (1 a 29 ventilaciones-respiraciones por minuto). <i>v₂</i> : Taquipnea por líquido pulmonar persistente. <i>v₃</i> : Taquipnea por prematuro. <i>t₂₀</i> : Tiempo mayor a 20 minutos.	18	<i>Traslado a la unidad de cuidado neonatal</i>
<i>f</i> : Examen Clínico Normal o Adecuado y No Presenta Esfuerzo Ventilatorio, (NO SDR)	19	<i>Traslado con la madre al alojamiento conjunto</i>

El estado 17 es rotulado como *Neonato declarado fallecido* según la tabla **2-5**. En algunos casos el neonato nace muerto o con condiciones vitales que no permiten que sobreviva, por lo cual es declarado fallecido (Evaluación Apgar (0)). Algunas de las principales causas de muerte son problemas en la placenta, defectos de nacimiento, restricción en el crecimiento, infecciones, accidentes del cordón umbilical, la diabetes en la madre o sufrimiento fetal (Signos evolutivos de muerte fetal) lo que conduce a un neonato declarado como mortinato. También existen otras causas relacionadas al tiempo de gestación como un embarazo de más de 42 semanas o prematuros extremos, lo que indica que son individuos inviiables.

El estado 18 rotulado como *Traslado a la unidad de cuidado neonatal* en la tabla **2-5**, indica que el neonato debe ser trasladado a la unidad de cuidado neonatal. Esta unidad es la sección del hospital que se encarga de la asistencia y cuidado del neonato o recién nacido. Incluye la asistencia en el momento del parto, la atención de los recién nacidos que están con sus madres y la de aquellos neonatos enfermos que necesitan cuidados médicos (Stahlman, 1996).

El estado 19 rotulado como *Traslado con la madre al alojamiento conjunto* en la tabla **2-5**, indica que el neonato puede pasar a con la madre al alojamiento conjunto. Este programa

de alojamiento conjunto ofrece a la madre enseñanza directa y práctica sobre el cuidado del recién nacido, hecho que le asegura al niño un crecimiento y desarrollo normales (Osorio *et al.*, 1975).

El sexto grupo de estados corresponde a los super estados *A*, *B*, *C*, *D*. Los dos primeros super estados (*A* y *B*) contienen la característica de ortogonalidad. Es decir, el neonato puede estar en asistencia ventilatoria mientras se le realizan los diagnósticos de vitalidad y ventilación de manera simultánea.

Tabla 2-6.: Super estados del autómata del la figura 2-5

Estado	Descripción
<i>A</i>	<i>Asistencia ventilatoria y cardiovascular.</i>
<i>B</i>	<i>Diagnóstico temporal de vitalidad y ventilación.</i>
<i>C</i>	<i>Tipo de pinzamiento realizado.</i>
<i>D</i>	<i>Atención médica de vitalidad y ventilación.</i>

El estado rotulado como *A* (*Asistencia ventilatoria y cardiovascular*) agrupa los estados: *i*) Asistencia ventilatoria no invasiva (estado 15) y *ii*) Masaje cardiaco-vascular y la asistencia invasiva (estado 16). En estos estados al neonato se le proporciona un flujo de aire y presión en la vía aérea que produce cambios en el volumen pulmonar. El estado rotulado como *B* (*Diagnóstico temporal de vitalidad y ventilación*) agrupa los estados: *i*) Diagnóstico de vitalidad y ventilación minuto 1 (estado 9), *ii*) Diagnóstico de vitalidad y ventilación minuto 5 (estado 10) y *iii*) Diagnóstico de vitalidad y ventilación minuto 10 (estado 11). En este superestado se diagnostica la vitalidad y ventilación basados en la escala Apgar y Silverman Andersen.

El estado rotulado como *C* (*Tipo de pinzamiento realizado*) agrupa los estados: *i*) Diagnóstico de ventilación y vitalidad adecuada o normal (estado 7), *ii*) Pinzamiento precoz (estado 13) y *iii*) Pinzamiento habitual - Diferido (estado 14). En este estado dependiendo del tiempo que tarde en lograr una adaptación adecuada a la vida extrauterina, se realiza el pinzamiento habitual o diferido.

El estado rotulado como *D* (*Atención médica de vitalidad y ventilación*) agrupa los superestados ortogonales: *i*) A. Asistencia ventilatoria y cardiovascular y *ii*) B. Diagnóstico temporal de vitalidad y ventilación. Este estado indica que de manera simultánea el neonato puede estar siendo asistido ventilatoriamente o siendo asistido con un masaje cardiovascular mientras es diagnóstico su estado de vitalidad y ventilación⁶.

⁶Una descripción médica más detallada del modelo de la figura 2-5 se encuentra disponible **Aquí**.

2.2.5. Relevancia del uso de Statecharts para modelar la ANI

Es importante comentar que el uso de *Statecharts* en este modelo produce una reducción visual considerable de transiciones (producida por los superestados) y de estados (producida por las transiciones condicionadas), conservando comportamiento como la ocurrencia en simultaneo de estados del neonato (super estados ortogonales).

Según la tabla **2-3**, la condición *NP* significa que el cordón umbilical no ha sido pinzado. Así, las transiciones condicionadas $15 \xrightarrow{IPP(NP)} 16$ y $15 \xrightarrow{CPH(NP)} 17$ solo ocurrirán cuando el cordón umbilical no haya sido pinzado. Desde el punto de vista médico, el *pinzamiento del cordón umbilical* es un hecho irreversible, así que el neonato pasa a la condición *P*, en la cual el cordón umbilical ya ha sido pinzado. Sin usar estas transiciones, se hace necesario adicionar estados sin significado médico en el modelo, dificultando la comprensión.

El uso del formalismo visual de *Statecharts* nos permite describir correctamente y sintéticamente la estructura del procedimiento médico modelado. Sin embargo, es importante comentar que un modelo como el presentado aquí puede ser traducido fácilmente en un autómata finito determinista, posibilitando, así, el uso de métodos de verificación y diagnóstico desarrollados para SEDs modelados por autómatas finitos.

2.3. Retroalimentación recibida

El modelo presentado en la sección 2.2.4 fue evaluado por un panel interdisciplinario con personal de la salud e ingeniería. El uso de autómatas con extensión visual *Statecharts* permitió establecer un lenguaje visual común, entendido por profesionales de diferentes disciplinas. A continuación, consignamos los resultados de la evaluación realizada a 21 participantes (3 estudiantes de ingeniería, 4 residentes de pediatría y 14 estudiantes de medicina de 8 semestre) sobre el modelo de adaptación neonatal presentado en este trabajo.

El 71.4% de los participantes consideran que el lenguaje matemático, gráfico y clínico que utiliza esta representación por eventos discretos es clara, concreta y transversal para diferentes áreas del conocimiento. Incluso, el 62% consideran que solo con la explicación contenida en las tablas de eventos y estados es posible comprender el diagrama de la figura **2-5**. En comparación con la metodología convencional de representación de la información clínica (flujogramas y/o texto) el 57.1% de los participantes consideró que es una herramienta intuitiva que representa consistentemente la información de la figura **2-4** y permite entender de manera sencilla y rápida la adaptación neonatal inmediata y que les hubiera gustado haberla conocido desde su formación temprana. Sin embargo, consideran que para entender a profundidad el concepto clínico es necesario tener conceptos de lógica matemática y conocimientos en salud o ciencias básicas. El 62% de los participantes considera que con un nivel de formación básica secundaria sería posible entender al menos de manera general el proceso

de adaptación neonatal inmediata y el 38 % restante afirmó que, aunque es posible entenderlo, es necesario estar al menos en los primeros semestres de medicina para comprender a profundidad el sentido del procedimiento clínico. El 66.7 % considera que no existen barreras de conocimiento o de transmisión de instrucciones que eviten la correcta comprensión del modelo.

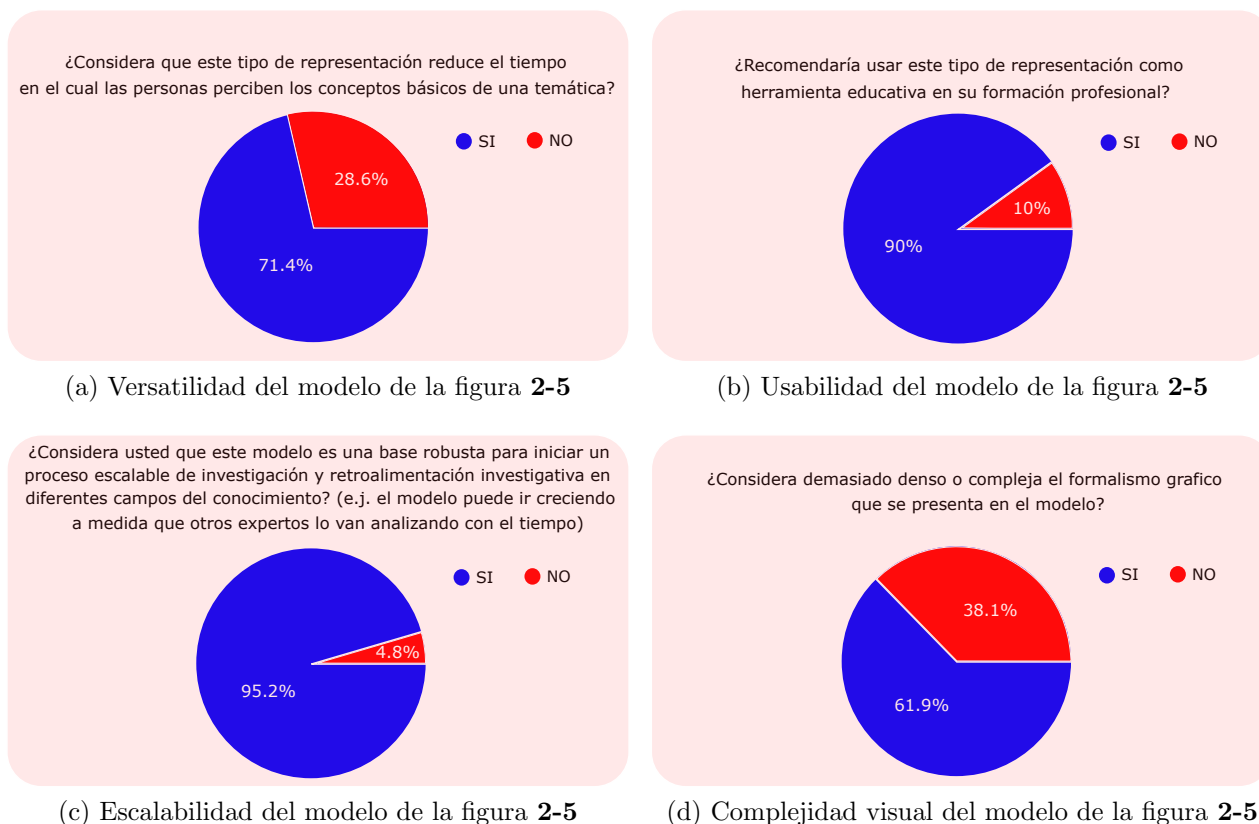


Figura 2-6.: Validación de aspectos técnicos de la herramienta formal de modelado del autómata de la figura 2-5.

En la figura 2-6 podemos observar la evaluación de las 4 características de una herramienta formal de modelamiento de protocolos médicos que propusimos en la sección 2.1.1. En la figura 2-6a el 72 % de los participantes considera que este tipo de representación es lo suficientemente versátil para reducir el tiempo en el cual las personas perciben los conceptos básicos de una temática en general. En la figura 2-6b podemos evidenciar que debido a la usabilidad del modelo propuesto, el 90 % recomendaría usar este tipo de representación como herramienta educativa en su formación profesional. En la figura 2-6c, podemos observar que el 95.2 % de los participantes considera que este modelo es una base robusta para iniciar un proceso escalable de investigación y retroalimentación en investigación para diferentes campos del conocimiento. Por último, en la figura 2-6d el 61.9 % afirmó que teniendo en cuenta la cantidad de información contenida en el diagrama y la complejidad del funcionamiento

de los diversos sistemas involucrados en el funcionamiento adecuado del cuerpo humano, la representación es una buena aproximación que puede ser extendida fácilmente. Sin embargo, el 60 % de los participantes recomiendan mejorar la complejidad gráfica en cuanto a la cantidad de letras que se encuentran ubicadas en las transiciones para reducir el tiempo necesario para identificarlas.

A continuación, consignamos algunas opiniones de los participantes acerca del modelo de adaptación neonatal presentado en este trabajo:

2.3.1. Profesionales de la salud

- ▶ *Crear un modelo que represente un procedimiento rutinario de una manera sencilla de comprender, sirve de base para plasmar en un futuro distintos procedimientos interdisciplinarios que permitan plantear nuevos modelos más complejos que incluyen detalles desde diferentes áreas del conocimiento. Sin embargo, se debe reducir aún más la complejidad visual, teniendo en cuenta que a futuro contendrá aún más información.*
- ▶ *Yo usaría este diagrama ya que me parece muy útil. Este tipo de representación permite organizar y documentar grandes cantidades de información clínica de manera eficiente.*
- ▶ *Considero que este tipo de representaciones pueden ser una potencial base para iniciar procesos futuros de investigación en diferentes campos del conocimiento. Sin embargo, es un reto y me parece adecuado comenzar a arriesgarse. En mi opinión este es un avance significativo, que aún tiene aspectos sobre la interfaz gráfica que mejorar.*

2.3.2. Profesionales de ingeniería

- ▶ *El desarrollo de este modelo permite concebir herramientas para presentar las guías y procedimientos médicos de forma interactiva. Estos ser entendidos por personas con formación diferente a la salud, incluyendo, por supuesto, a los pacientes. Esto también permite el desarrollo de simuladores con escenarios médicos de entrenamiento.*
- ▶ *El desarrollo de modelos como el presentado aquí, puede ser escalable para hacer diagramas de este tipo en otros procesos médicos, biológicos o de ingeniería. Además, su mayor ventaja es la posibilidad que ofrece para redirigir eventos y hacer el proceso menos “lineal” y este basado en el comportamiento del neonato.*
- ▶ *La abstracción de un modelo biológico que considera la mayor cantidad de escenarios posibles en una situación de riesgo para un neonato, convierte o adapta el método de valoración de forma mecánica sin perder la noción de la evolución del neonato.*

Debido a nuestro interés en el desarrollo de herramientas computacionales como apoyo al proceso de formación en salud, evaluamos cuales son los requerimientos que ellos desearían

encontrar en una herramienta computacional de enseñanza. El resultado de las características de menor prioridad a mayor se encuentran ilustradas en la figura 2-7.

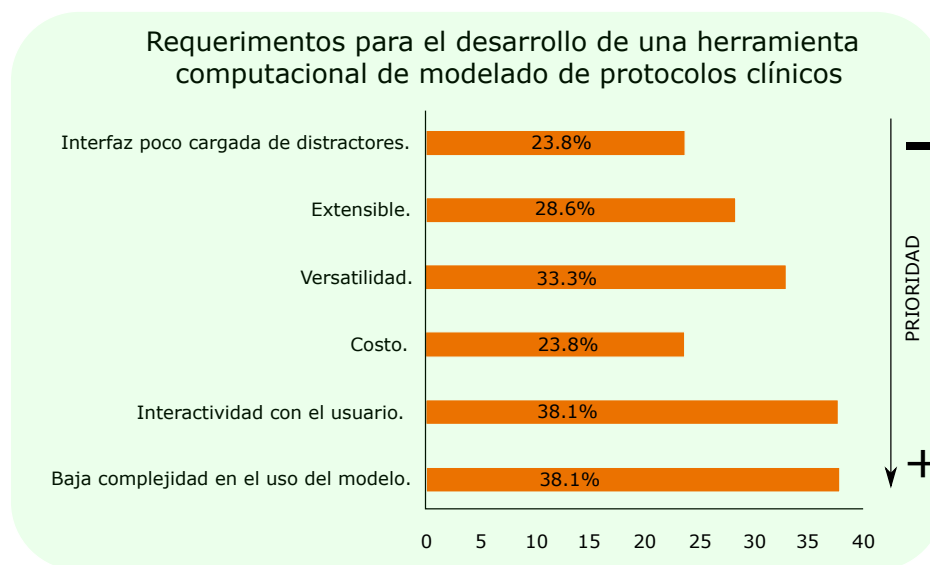


Figura 2-7.: Requerimientos de diseño propuestos para el desarrollo de la herramienta computacional de simulación de protocolos médicos

Como podemos observar en la figura 2-7 el 38.1% de los participantes considera que *la baja complejidad en el uso del modelo* es el componente más relevante y el requerimiento con menos prioridad es la *interfaz poco cargada de distractores*. Es interesante mencionar que el *costo* no es un criterio prioritario a la hora de la selección de una herramienta computacional para entrenamiento e investigación médica. Esta información nos brinda un panorama general sobre el trabajo futuro que continua para la siguiente etapa de diseño del modelo presentado en este capítulo. La encuesta realizada se encuentra en el anexo K y el formato de consentimiento en el Anexo L.

2.4. Conclusiones

Hemos presentado un modelo de autómata finito con extensión visual para el procedimiento de adaptación neonatal inmediata. En este modelo se ha intentado agregar el mayor nivel de detalle posible, manteniendo la consistencia y profundidad del flujograma original expuesto por Currea (2004). El uso de estos modelos, permite explorar de manera sistemática diferentes escenarios clínicos que ayudan a fortalecer el proceso de aprendizaje de los estudiantes y permite una interacción progresiva y temprana con el conocimiento desde los inicios de su carrera profesional aumentando la posibilidad de obtener mejores resultados a la hora de asimilar los conceptos. El modelo es una herramienta de apoyo y soporte para la enseñanza y entrenamiento en neonatología y un paso en el desarrollo de herramientas de simulación

para la investigación de la interacción médico - paciente.

Los modelos de autómatas finitos y los *Statecharts* proveen un lenguaje visual común que permite la interacción entre especialistas de diferentes áreas, para desarrollar modelos de procedimientos médicos. Esta representación visual permite identificar de manera más clara los estados del paciente, criterios e indicadores clínicos evaluados durante el procedimiento médico, abriendo la posibilidad de aumentar de manera progresiva el nivel de detalle de la información contenida en un procedimiento médico por parte de médicos en formación y especialistas. Como podemos ver en los resultados de la sección 2.3, en general hubo satisfacción al evaluar las características de una herramienta formal de modelamiento de protocolos médicos que propusimos en la sección 2.1.1: *Versatilidad, Usabilidad, Escalabilidad y Complejidad moderada*.

El uso de estos formalismos visuales para representar procedimientos médicos, conlleva el riesgo de que los estudiantes tomen decisiones basados exclusivamente en las alternativas previstas por el modelo. Por esta razón, es de vital importancia que durante el proceso formativo de los estudiantes se cree una conciencia que permita entender que estas herramientas son solo una guía y un apoyo en su formación. Por tanto, el criterio principal y la toma de decisiones es llevada a cabo por el médico basado en su experiencia y las condiciones clínicas del paciente.

Como trabajos futuros pueden usarse autómatas temporizados para reducir aún más la complejidad visual. Es también importante introducir la noción de *observación parcial* (signos no visibles en el paciente) para que los especialistas médicos dispongan de herramientas de apoyo en diagnóstico o pronóstico a partir de los modelos de sistemas de eventos discretos desarrollados. En próximos trabajos es posible diseñar un software transversal a la medicina e ingeniería, con un lenguaje visual y formalismo matemático que permita implementar y extender este tipo de modelos basado en los requerimientos de la figura 2-7. En investigaciones futuras se puede integrar este modelo de eventos discretos con modelos basados en ecuaciones diferenciales que permitan simular, almacenar y procesar el comportamiento evolutivo fisiológico del neonato a medida que se van realizando diferentes prácticas clínicas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica y al Departamento de Pediatría de la Universidad de Colombia por su apoyo en este trabajo.

3. Desarrollo de una herramienta de simulación educativa del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal para la enseñanza y la investigación

Estudios como el de Donaldson *et al.* (2000) señalan que alrededor de 100.000 muertes anuales en EEUU se deben a errores médicos. En este sentido, el uso de simulaciones en medicina contribuye a la reducción del error humano. Las simulaciones médicas pueden mejorar la formación profesional, minimizando el error y el conflicto ético (Ziv *et al.*, 2003). Esto aumenta la confiabilidad del diagnóstico de enfermedades y la formulación de guías de prácticas clínicas¹. Por esta razón, nace la educación médica basada en simulaciones (Palés y Gomar, 2010) y, la basada en competencias (Fernández-Deaza *et al.*, 2017) que proponen la simulación como método de exploración de posibles escenarios clínicos.

Aspectos como la seguridad y la experticia (vitales en la educación médica) no logran ser apropiados desde las metodologías de enseñanza tradicionales (Ruiz-Gómez *et al.*, 2018). Una de las principales ventajas del uso de la simulación es que permite repetir los casos o escenarios mediante la práctica deliberada, mejorando la curva de aprendizaje de los estudiantes respecto al aprendizaje con metodologías convencionales (Vazquez-Mata y Guillamet-Lloveras, 2009). Esto brinda una formación flexible a los estudiantes, una aceleración del proceso de aprendizaje y una rápida retroalimentación formativa, dada por la supervisión del docente y la experticia sintetizada en el sistema de simulación.

La simulación en medicina comenzó con prototipos mecánicos como los desarrollados por Denson y Abrahamson (1969) y Cooper y Taqueti (2004). A pesar del elevado costo de fabricación de los simuladores mecánicos, la relación costo – beneficio, es alta comparada con el costo del tiempo del profesorado necesario para alcanzar similares resultados de experticia en el estudiante (Cantrell y Deloney, 2007). La simulación por software reduce el costo de la fabricación de simuladores, ya que no requiere de una manufactura física para su desarrollo. Solo se requiere de modelos biológicos basados en ecuaciones dinámicas. La simulación de

¹Un ejemplo de ello es el sistema de predicción de ataques cardíacos desarrollado por investigadores de la universidad de Nottingham (Science, 2017)

un modelo computacional para estudiar procedimientos médicos debe considerar dos componentes: *el procedimiento médico y el paciente*. Como vimos en el capítulo 2, el procedimiento médico puede ser representado por modelos de eventos discretos Sepulveda *et al.* (2018b). Por otra parte, el paciente puede ser representado mediante modelos matemáticos de la fisiología humana basados en ecuaciones diferenciales.

Existe un avance considerable en el modelado de los procesos fisiológicos cardiovasculares y respiratorios de un paciente usando modelos dinámicos de ecuaciones diferenciales. A continuación, mencionaremos algunos trabajos importantes en la simulación del sistema cardiovascular y del sistema respiratorio.

Para el sistema cardiovascular, Goodwin *et al.* (2004), Lankhaar *et al.* (2009) y Yigit *et al.* (2015) proponen modelos de analogía hidráulica; Myers y Capper (2002) modelos de analogía eléctrica; Albanese *et al.* (2016) y Pennati *et al.* (1997) una combinación de analogías eléctricas, hidráulicas y químicas. Algunos simuladores comerciales basados en estos modelos son el PhysioExTM (PhysioEx, 2018) y el Human Patient Simulator HPSTM (HPS, 2018). En los estudios de Riley (2017); Sá-Couto *et al.* (2006) se simularon patologías cardíacas y en el artículo de Ellweina *et al.* (2013) pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En cuanto al sistema respiratorio, en el trabajo de Ben-Tal (2006) se proponen modelos de analogía eléctrica; Riedlinger *et al.* (2013); Maury (2013); Chiari *et al.* (1997) proponen modelos de analogía hidráulica y en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2002), se desarrolla un modelo matemático con analogía hidráulica para simulación educacional del suministro de oxígeno al feto, por parte de la madre.

Actualmente, sociedades científicas como la Society for Simulation in Health Care (SSIH) y la Simulation Applied to Medicine (SESAM) promueven el campo científico de la simulación médica, dentro del cual se enmarca el trabajo reportado en este capítulo. Este trabajo es el desarrollo de un simulador del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal en colaboración de la división de Apoyo especializado en Pediatría Perinatal y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia. Este simulador permite examinar la presión, el volumen, el flujo sanguíneo, cambios en la elastancia, la relación de presión-volumen (PV) y la saturación de oxígeno en cualquiera de las cámaras elásticas. Es posible visualizar efectos en la fisiología como producto de cambios en la resistencia de los ductos sanguíneos o anomalías cardíacas.

El simulador fue desarrollado en el lenguaje especializado MODELICA (Fritzson, 2011). Este lenguaje permite la reutilización de componentes, sub-modelos y modelos para representar sistemas complejos como un conjunto de sistemas simples. Además, permite la implementación de una interfaz gráfica intuitiva y cuenta con una amplia librería que permiten trabajar de manera adecuada en diferentes áreas del conocimiento.

Es importante mencionar que estos simuladores presentan limitaciones debido a la fidelidad, disponibilidad y fuente de los datos experimentales que los alimentan, el nivel de detalle y precisión de las ecuaciones diferenciales que definen los comportamientos fisiológicos y la falta de interacción con factores como el ambiental. Aunque estos simuladores educativos, no pretenden representar completa y exactamente el comportamiento fisiológico de un paciente, a pesar de sus limitaciones son una aproximación importante a la comprensión de los fenómenos subyacentes que ocurren bajo diversas condiciones clínicas de interés.

Este capítulo está estructurado de la siguiente forma: en la sección 2 descripción del modelo matemático adoptado para el simulador. En la sección 3 se presenta la metodología de diseño e implementación. En la sección 3 se discuten los resultados del simulador con datos reales y, finalmente, en la sección 4 presentamos las conclusiones, limitantes y recomendaciones para trabajos futuros.

3.1. Descripción del modelo matemático adoptado para el simulador neonatal

En esta sección nos centraremos en la descripción del modelo matemático de la figura 3-1 adoptado para nuestro simulador del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal. A continuación, realizaremos la descripción general del modelo matemático, sus componentes y las relaciones entre ellos.

3.1.1. Modelo del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal del simulador

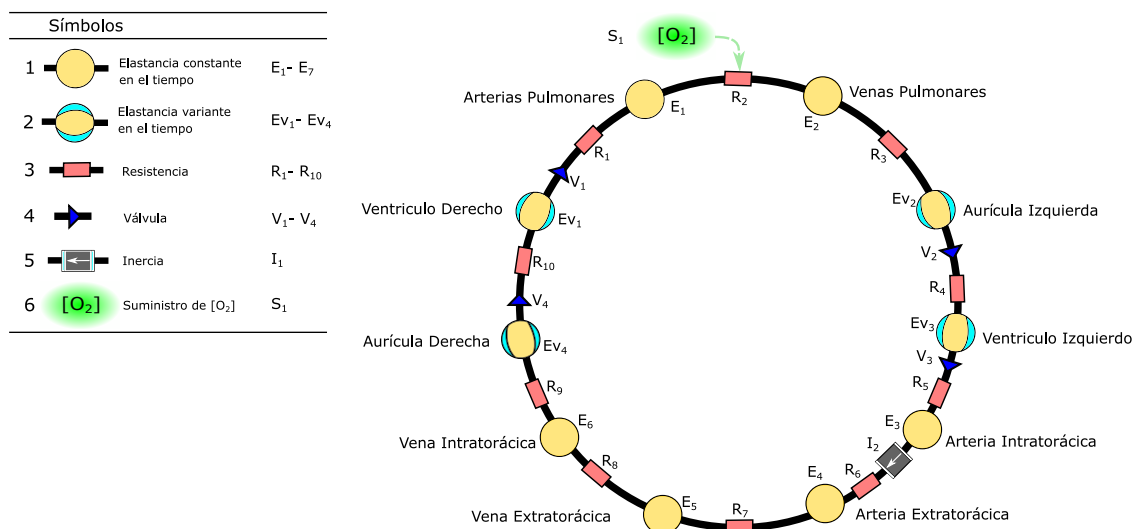


Figura 3-1.: Analogía hidráulica del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal

El modelo ilustrado en la figura **3-1** lo hemos desarrollado adaptando el modelo compartimental de la fisiología cardiovascular infantil propuesto por Goodwin *et al.* (2004) para simulación educativa, base del *Human Patient Simulator HPSTM* (HPS, 2018) desarrollado por la Universidad de Florida. En nuestra adaptación hemos integrado dos funciones fisiológicas: *i*) la *captación y suministro de gases* (Hoppensteadt y Peskin, 2002) y *ii*) el *transporte y consumo* de gases (Sá-Couto *et al.*, 2002). Para la *captación* de gases, modificamos estructuralmente el modelo original incluyendo un componente que representa la captación de oxígeno del ambiente (componente S_1 en figura **3-1**). Para el *transporte y consumo* de gases, dos ecuaciones diferenciales acopladas al sistema hemodinámico en todos los componentes del sistema (resistencias vasculares, válvulas cardiacas, compartimentos elásticos e inercia). Estas adaptaciones al modelo implican la inclusión de un conjunto de sistemas de ecuaciones diferenciales del sistema respiratorio que están acopladas a las ecuaciones diferenciales del sistema hemodinámico del modelo original de Goodwin *et al.* (2004).

El modelo de la figura **3-1**, contempla las siguientes variables hemodinámicas y respiratorias:

- *Volumen sanguíneo* (denotado por v): Cantidad de sangre que se encuentra en un determinado compartimento.
- *Presión sanguínea* (denotada por p): Presión que ejerce el flujo sanguíneo sobre las paredes de los vasos sanguíneos.
- *Flujo sanguíneo* (denotado por f): Volumen de sangre que atraviesa la sección transversal de un vaso, en la unidad de tiempo.
- *Saturación de oxígeno* (denotado por SO_2): Porcentaje de oxígeno disponible en la sangre en relación con la cantidad de oxígeno que puede transportar la hemoglobina.
- *Concentración de oxígeno* (denotado por $[O_2]$): Medida de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre.

En este trabajo usamos el conjunto de ecuaciones hemodinámicas presentadas anteriormente en el modelo de Goodwin *et al.* (2004) para simular el comportamiento hemodinámico de la figura **3-1**. En el modelo de la figura **3-1** debido al comportamiento pulsátil de los ventriculos y aurículas podemos visualizar el lazo típico de presión-volumen ventricular o ciclo cardiaco (ciclo descrito en el Anexo D). Para simular el comportamiento respiratorio del modelo de la figura **3-1** integramos las ecuaciones de balance de masa para transporte de gases propuestas en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2002) y las ecuaciones de captación de gases basadas en la difusión mecánica de los gases entre alveolo y capilar presentadas por Hoppensteadt y Peskin (2002). El proceso de difusión mecánica esta descrito en detalle en el Anexo E. Por conveniencia computacional la concentración de oxígeno inspirada del ambiente $[O_2]_{ins}$ que entra a la sangre a través de la membrana alveolo-capilar al lecho pulmonar (*PAB*) ocurre en las arterias pulmonares.

3.1.2. Descripción de los componentes del modelo

El modelo de la figura **3-1** está compuesto por 6 tipos de elementos: *Elastancias constantes en el tiempo* (denotadas por E), *elastancias variantes en el tiempo* (denotadas por E_v), *resistencias vasculares* (denotadas por R), *válvulas cardíacas* (denotadas por V), *inercia sanguínea* (denotada por I) y un elemento que no constituye un elemento fisiológico sino la representación de la captación de oxígeno del ambiente llamado *suministro* $[O_2]$ (denotada por S). A continuación, realizaremos la descripción matemática de cada componente y los parámetros que lo definen.

Elastancias constantes en el tiempo (E)

El conjunto de estructuras rotuladas por $E_1 - E_6$ en la figura **3-1** representan cavidades o compartimentos que acumulan sangre y cuya elastancia permite a la estructura recuperar su forma inicial una vez el estrés de deformación ha sido suprimido. La descripción de los parámetros y ecuaciones constitutivas de las elastancias constantes en el tiempo están descritas en la tabla **3-1**.

Tabla 3-1.: Parámetros y ecuaciones constitutivas de las elastancias constantes en el tiempo

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
$p(t)$	Presión sanguínea.	$p(t) = \begin{cases} P_{int} & \text{si } v(t) < V_u, \\ E(v(t) - V_u) + P_{int} & \text{otro caso,} \end{cases} \quad (3-1)$
P_{int}	Presión intratorácica.	
$v(t)$	Volumen de sangre actual en el órgano.	$\dot{v}(t) = f_{in}(t) - f_{out}(t), \quad (3-2)$
V_u	Volumen sin estrés.	
E	Elastancia constante.	$[\dot{O}_2]_i = (\dot{v}(t) ([O_2]_{in} - [O_2]_i) - \dot{M}) / v(t), \quad (3-3)$
$f_{in}(t)$	Flujo sanguíneo entrante.	
$f_{out}(t)$	Flujo sanguíneo saliente.	$SO_2 = ([O_2] / (1,34 * [Hb])) * 100, \quad (3-4)$
$[O_2]_i$	Concentración de O_2 del compartimento actual.	
$[O_2]_{in}$	Concentración de O_2 entrante al compartimento.	
\dot{M}	Tasa de consumo de oxígeno.	
SO_2	Saturación de oxígeno.	
$[Hb]$	Concentración de hemoglobina en la sangre.	

Como podemos observar en la ecuación (3-1) la presión transmural $p(t)$ del compartimento es una función lineal que depende del volumen actual $v(t)$ del compartimento, del volumen sin estrés² V_u , de la elastancia E ; y en algunos compartimentos, de la presión intratorácica P_{int} que se adiciona para para obtener la presión absoluta. El transporte de gas en el sistema cardiovascular está gobernado por la ecuación (3-3) de balance de masa. Esta ecuación describe el balance de masa para un gas con una concentración de oxígeno $[O_2]$ en un compartimento i , único y homogéneo con volumen sanguíneo constante v , una tasa de consumo metabólico \dot{M} , perfundido con un caudal $\dot{v}(t)$ que transporta el O_2 con una concentración $[O_2]_{in}$ desde el compartimento j al compartimento de entrada i . La ecuación (3-4), tomada

²Mínimo volumen de sangre necesario para llenar el lecho vascular hasta ejercer una fuerza sobre las paredes del vaso

del trabajo de Serov *et al.* (2015), representan la saturación de oxígeno SO_2 . La SO_2 es un indicador porcentual que representa la cantidad de oxígeno disponible en la sangre. En condiciones normales cada gramo de hemoglobina [Hb] puede combinarse máximo con 1,34 ml de oxígeno.

Elastancias variantes en el tiempo (Ev)

El conjunto de estructuras rotuladas de $Ev_1 - Ev_4$ en la figura **3-1** representan compartimentos elásticos con flujo pulsátil y una elastancia variante en el tiempo. Estos elementos reflejan la diástole y sístole de las aurículas y ventrículos, emulando el comportamiento cardiaco de distensión y contracción muscular. Las elastancias variantes en el tiempo (Ev) heredan el comportamiento hemodinámico y respiratorio de las elastancias constantes en el tiempo (E). En la tabla **3-2** se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de las elastancias ventriculares y auriculares.

Tabla 3-2.: Parámetros y ecuaciones constitutivas de las elastancias variantes en el tiempo

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
$p(t)$	Presión en el compartimento.	$p(t) = \begin{cases} P_{int} & \text{si } v(t) < V_u, \\ e(t)(v(t)-) + P_{int} & \text{otro caso,} \end{cases} \quad (3-5)$
$v(t)$	Volumen de sangre actual en el órgano.	
V_u	Volumen sin estrés.	$e_v(t) = \begin{cases} E_{min} + (E_{max} - E_{min}) \left(\sin \left(\pi \frac{t - \Delta T}{T_{vs}} \right) \right)^5 & \text{si } \Delta T \leq t < \Delta T + T_{vs}, \\ E_{min} & \text{otro caso,} \end{cases} \quad (3-6)$
$e_v(t)$	Elastancia ventricular variante en el tiempo.	
P_{int}	Volumen sin estrés.	$\Delta T = 0,16 + 0,3HP, \quad (3-7)$
E_{min}	Elastancia de sístole.	
E_{max}	Elastancia de diástole.	$T_{vs} = 0,02HP, \quad (3-8)$
t	Tiempo en segundos.	$e_a(t) = \begin{cases} E_{min} + (E_{max} - E_{min}) \left(\sin \left(\pi \frac{t}{T_{as}} \right) \right)^5 & \text{si } 0 \leq t < T_{as} \\ E_{min} & \text{otro caso,} \end{cases} \quad (3-9)$
T_{vs}	Duración de la sístole ventricular.	
ΔT	Retardo en la activación ventricular.	$T_{as} = 0,3HP, \quad (3-10)$
HP	Periodo cardiaco.	
$e_a(t)$	Elastancia auricular variante en el tiempo.	
T_{as}	Duración de la sístole auricular.	

La ecuación (3-5) es una versión modificada de la ecuación (3-1). En la ecuación (3-5) la elastancia constante E ha sido reemplazada por una elastancia variable en el tiempo $e(t)$. El término $e(t)$ corresponde al término $e_v(t)$ descrito en la ecuación (3-6) para los ventrículos y al término $e_a(t)$ de la ecuación (3-9) para las aurículas. Las ecuaciones (3-6) y (3-9) representan el comportamiento pulsátil del modelo hemodinámico.

Resistencias vasculares (R)

El conjunto de elementos rotulados por $R_1 - R_{10}$ en la figura **3-1** representan las resistencias vasculares que emulan los conductos arteriosos o venosos. Este elemento no tiene acumulación de sangre en el tejido y permite el ingreso de concentración de oxígeno del exterior. En este elemento se computa el flujo sanguíneo $f_{ji}(t)$ de los elementos conectados en sus extremos

en sentido del flujo del elemento j al elemento i . En la tabla **3-3** se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de las resistencias vasculares.

Tabla 3-3.: Parámetros y ecuaciones constitutivas de las resistencias vasculares

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
f_{ji}	Flujo del compartimento j al i	
p_j	Presión en el compartimento j	
p_i	Presión en el compartimento i	
R_{ji}	Resistencia al paso de la sangre de j a i	$f_{ji}(t) = (P_j - P_i) / R_{ji},$ (3-11)
$[O_2]_j$	Concentración de O_2 en el compartimento j	$[O_2]_{in} = [O_2]_j + [O_2]_{ins},$ (3-12)
$[O_2]_{ins}$	Concentración de O_2 inspirado	
$[O_2]_{in}$	Concentración de O_2 entrante al compartimento.	

La ecuación (3-11) relaciona flujo del compartimento j al i denotado como $f_{ji}(t)$ como una función lineal que depende de la presión del compartimento anterior P_j , de la presión del compartimento actual P_i y de la resistencia vascular R_{ji} que se opone a la entrada del flujo. El termino $[O_2]_{in}$ de la ecuación (3-12), corresponde a la concentración de oxígeno entrante al compartimento i llevada por el flujo $f_{ji}(t)$. Esta concentración depende de la concentración del compartimento j sumado con el oxígeno inspirado del ambiente a través de la membrana alveolo-capilar.

Válvula cardíaca (V)

El conjunto de elementos rotulados por $V_1 - V_4$ en la figura **3-1** representan las válvulas que permiten un flujo sanguíneo q en una dirección en caso de que el gradiente de presión \dot{p} sea mayor. Este elemento no almacena sangre en su tejido y simula las válvulas mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar. Las ecuaciones constitutivas de las válvulas cardíacas fueron tomadas del trabajo de Mateják *et al.* (2014) quien las representa como un diodo ideal donde la presión P_{knee} define el cierre o conducción del mismo. En la tabla **3-4** se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de las válvulas cardíacas.

Tabla 3-4.: Parámetros y ecuaciones constitutivas de las válvulas cardíacas

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
$p(t)$	Presión en el compartimento	
$pass$	Estado de la válvula	$\dot{p}(t) = \begin{cases} (pass/g_{on}) + P_{knee} & si \quad pass > 0, \\ pass + P_{knee} & otro \text{ caso}, \end{cases}$ (3-13)
g_{on}	Conductancia de válvula abierta $[m3/(Pa.s)]$	
P_{knee}	Presión de umbral $[Pa]$	
$g(t)$	Flujo a través de la válvula	$q(t) = \begin{cases} pass + P_{knee} * g_{off} & si \quad pass > 0, \\ (pass + P_{knee}) * g_{off} & otro \text{ caso}, \end{cases}$ (3-14)
g_{off}	Conductancia de válvula cerrada $[m3/(Pa.s)]$	

En las ecuaciones 3-13 y 3-14 el parámetro g_{on} con valores típicos entre $(1, 25013e^{-07}$ y $4, 16708e^{-07} [m3/(Pa.s)])$ reportados en el trabajo de Huikeshoven *et al.* (1980), define el flujo de salida y el parámetro g_{off} con un valor de $1,25e^{-12} m3/(Pa.s)$ reportado por Mateják *et al.* (2014), define el flujo de retorno. La variable auxiliar $pass$ determina el estado de la válvula. Si $pass > 0$ la válvula se encuentra abierta y permite el flujo, si $pass < 0$ la válvula se encuentra cerrada y existe flujo de retorno y si $pass = 0$ la presión se encuentra en el umbral P_{knee} . La válvula cardiaca (V) permite el flujo sanguíneo en caso de que el gradiente \dot{p} sea mayor a 0.

Inercia sanguínea (I)

La estructura rotulada como I_1 en la figura 3-1 representa el comportamiento inercial de la sangre. Esta inercia produce una reducción en presión cuando la velocidad del flujo se incrementa. Además, con este elemento se simula que la velocidad del flujo en la aorta incrementa hasta su máximo durante la sístole, mientras que el flujo se reduce durante la diástole. En la tabla 3-5 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de la inercia sanguínea.

Tabla 3-5.: Parámetros y ecuaciones constitutivas de la inercia sanguínea arterial

Término	Descripción	Ecuación constitutiva
$f_{ext}(t)$	Flujo extratorácico	$\dot{f}_{ext}(t) = \frac{P_{int}(t) + \bar{P}_{int}(t) - R_{ext} * f_{ext}(t) - P_{ext}(t)}{I_{sang}}, \quad (3-15)$
$P_{int}(t)$	Presión intratorácica	
$\bar{P}_{int}(t)$	Presión promedio intratorácica	
R_{ext}	Resistencia extratorácica	
$P_{ext}(t)$	Presión extratorácica	
I_{sang}	Inercia de la sangre	

La ecuación (3-15) fue propuesta originalmente por Goodwin *et al.* (2004). Como podemos observar en la ecuación (3-15) debido al flujo pulsátil, si la presión extratorácica P_{ext} es mayor que la presión intratorácica P_{int} (caso de diástole) el flujo disminuye o cambia de sentido. Para este caso hemos simulado la presión promedio intratorácica definida como $\bar{P}_{int}(t)$ con un valor de 0.

Suministro de $[O_2]$ (S)

La estructura rotulada como S_1 en la figura 3-1 representa el elemento relacionado con la captación y suministro de O_2 . Esta estructura representa el oxígeno disponible en el ambiente, el proceso de inspiración de los pulmones y la respiración que ocurre entre alveolo y capilar. En la tabla 3-6 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de la captación de O_2 .

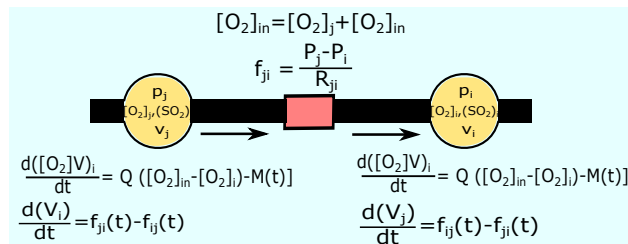
Tabla 3-6.: Parámetros y ecuaciones constitutivas de la captación y suministro de oxígeno

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
r	tasa de ventilación/perfusión	
$[O_2]_I$	Concentración de oxígeno inspirado	
$[O_2]_{PA}$	Concentración de oxígeno en la arteria pulmonar	
$[O_2]_{in}$	Concentración de O_2 entrante al compartimento.	$[O_2]_{in} = r[O_2]_I - r \frac{H([O_2]_{in} + [O_2]_{PA})}{\gamma KT} + r \frac{(1-\gamma)H([O_2]_{PA})}{\gamma KT}$ (3-16)
γ	Eficiencia respiratoria (valor entre 0 y 1)	
$H([O_2])$	Función de Hill	$[O_2] = \frac{150 \text{ mmHg}}{KT}$, (3-17)
K	Constante ideal de los gases	
P_{50}	Presión parcial de oxígeno al 50 % de saturación.	$H([O_2]) = P_{50} \left(\frac{[O_2]}{1,34([Hb]) - [O_2]} \right)^{\frac{1}{2,7}}$, (3-18)
$[Hb]$	Concentración de hemoglobina en la sangre.	
T	Temperatura absoluta	(3-19)

La ecuación (3-16) representa la captación de oxígeno (Hoppensteadt y Peskin, 2002). En esta ecuación r es la tasa de ventilación/perfusión con un valor clínico observado a las 24 horas de vida de $r = 0,63 \pm 0,7$ (reportado en el trabajo de Koch (1968)). $[O_2]_I$ es la concentración de oxígeno inspirada del aire a temperatura de 25°C . $H([O_2])$ es la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina representada por la función de Hill dada una presión parcial de oxígeno PO_2 en la sangre. γ es el parámetro de eficiencia respiratoria que ajusta el nivel de equilibrio entre la sangre y la presión parcial de oxígeno en el aire a la salida de los capilares pulmonares. La sangre y el aire alveolar están totalmente en equilibrio cuando $\gamma = 1$, cuando no se presenta intercambio de oxígeno $\gamma = 0$. La descripción detallada de la captación de oxígeno esta descrita en detalle en el Anexo E.

Acople de las ecuaciones diferenciales del sistema

Las ecuaciones de los componentes del modelo están acopladas, como se ilustra en la figura 3-2. Esta sintetiza las leyes de interconexión de las ecuaciones 3-2, 3-3, 3-11 y 3-12.

**Figura 3-2.:** Acople de las ecuaciones diferenciales del sistema

Así, el flujo de entrada del compartimento i depende de la presión del compartimento anterior j o viceversa en el sentido del flujo. El cambio en el volumen es la diferencia entre los flujos de entrada de entrada y salida. La concentración de oxígeno en el compartimento i , depende del volumen de sangre en el compartimento, la concentración entrante al sistema y la presente en el compartimento anterior j . La saturación de oxígeno depende de la concentración de oxígeno. La presión de los compartimentos además depende del volumen.

A continuación, presentamos una breve descripción del lenguaje de programación MODELICA utilizado y del simulador implementado.

3.2. Metodología de diseño e implementación del simulador neonatal

Para contextualizar y presentar el simulador implementado en este trabajo desarrollaremos esta sección de la siguiente manera: *i*) descripción del lenguaje especializado de programación OPENMODELICA; *ii*) implementación en MODELICA del simulador neonatal y *iii*) casos de estudio con el simulador implementado.

3.2.1. Descripción del lenguaje especializado de programación OpenModelica

El lenguaje MODELICA expresa sistemas complejos de ecuaciones diferenciales y algebraicas en modelos auto descriptivos, conservando el fundamento matemático en otra capa del modelo. Por tanto es un lenguaje matemático de alto nivel que permite obtener modelos más precisos y complejos a partir de modelos simples basados en leyes elementales expresadas en ecuaciones en lugar de asignación de estados³. En este lenguaje los componentes básicos, librerías personalizadas o submodelos tienen la capacidad de ser multidominio (hidráulico, eléctrico, químico, fisiológico, etc.). Esto permite trabajar de manera cooperativa multidisciplinaria con expertos en otros dominios que no están familiarizados con los métodos de modelado. Para más información consultar <https://www.modelica.org> donde encontrará modelos desarrollados para casi todos los dominios del conocimiento.

El lenguaje MODELICA tiene cuatro características útiles para el modelado de sistemas complejos que son: *herencia*, *no causalidad*, *conectores* y *compilación en C*. La *herencia* permite utilizar o extender modelos y funciones previamente estructuradas y probadas (solo cambiando los parámetros respectivos). La *no causalidad* permite expresar las ecuaciones directamente en su forma matemática de manera declarativa (sin un orden previo de cálculos) y MODELICA decidirá qué variables son dependientes e independientes en el proceso de compilación. Los *conectores* permiten la interacción entre los compartimentos elásticos, las válvulas cardíacas, etc., compartiendo información sobre las variables computadas en el elemento. El entorno de desarrollo que usamos en esta simulación genera un archivo ejecutable compilado en *C*, que hace posible que el modelo se pueda utilizar para aplicaciones *standalone*⁴.

³Modelos matemáticos descritos mediante un vector de entradas u , y variables de estado x relacionadas mediante la ecuación de primer orden $\dot{x} = f(x, u)$ por ecuaciones diferenciales de orden infinito que se combinan en una ecuación diferencial matricial de primer orden.

⁴Hace referencia a programas informáticos (aplicaciones) que pueden ser utilizados en cualquier ordenador sin necesidad de ser instalada.

MODELICA ha sido usado ampliamente en modelado de procesos fisiológicos (vea, por ejemplo, los trabajos de Ježek *et al.* (2017); Kulhánek *et al.* (2014a); Fernandez de Canete *et al.* (2014); Kulhánek *et al.* (2014b); Mateják (2014)). Incluso se han desarrollado librerías dedicadas a el modelado del ser humano para fines educativos e investigación en medicina (Mateják y Kofránek, 2015; Mateják *et al.*, 2014).

A continuación, describimos nuestro simulador implementado en lenguaje MODELICA sobre el entorno de desarrollo OPENMODELICA.

3.2.2. Implementación en modelica del simulador neonatal

La figura 3-3 representa gráficamente el diagrama de interconexión para implementar el modelo de la figura 3-1.

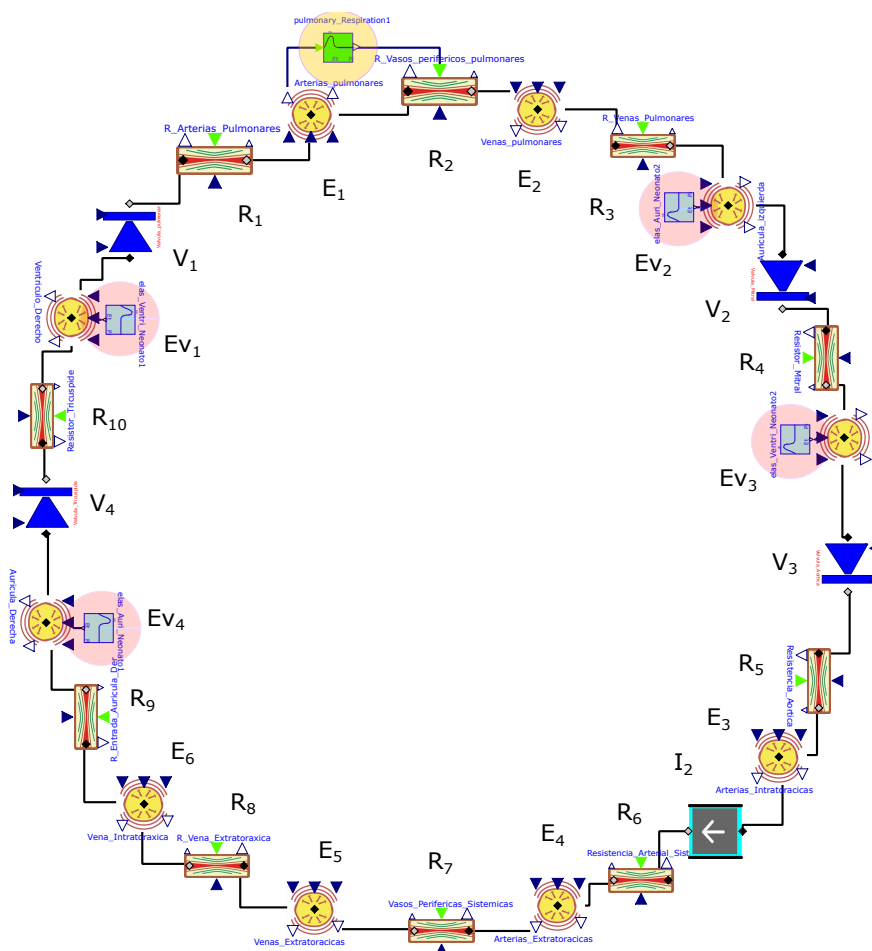


Figura 3-3.: Sistema cardiovascular y respiratorio neonatal simulado en MODELICA.

Es importante resaltar que el funcionamiento de cada bloque debe ser programado en len-

guaje MODELICA. Entonces, existen códigos de modelamiento desarrollados para cada bloque de acuerdo con las ecuaciones de la sección 3.1.1. El código completo de programación con las 1000 líneas de código para el simulador implementado en este capítulo se encuentra en el Anexo J.

El simulador de la figura 3-3 desarrollado en este trabajo, es capaz de computar las variables hemodinámicas presentadas en la sección 3.1.1. A continuación, presentamos algunas de estas variables hemodinámicas y respiratorias simuladas en el ventrículo izquierdo, las arterias y venas intratrácicas y las arterias pulmonares.

El ciclo cardiaco representado por nuestra herramienta en la figura 3-4 es consistente con el ciclo cardiaco detallado en el anexo D, comandado por la apertura y cierre de las válvulas mitral y aórtica.

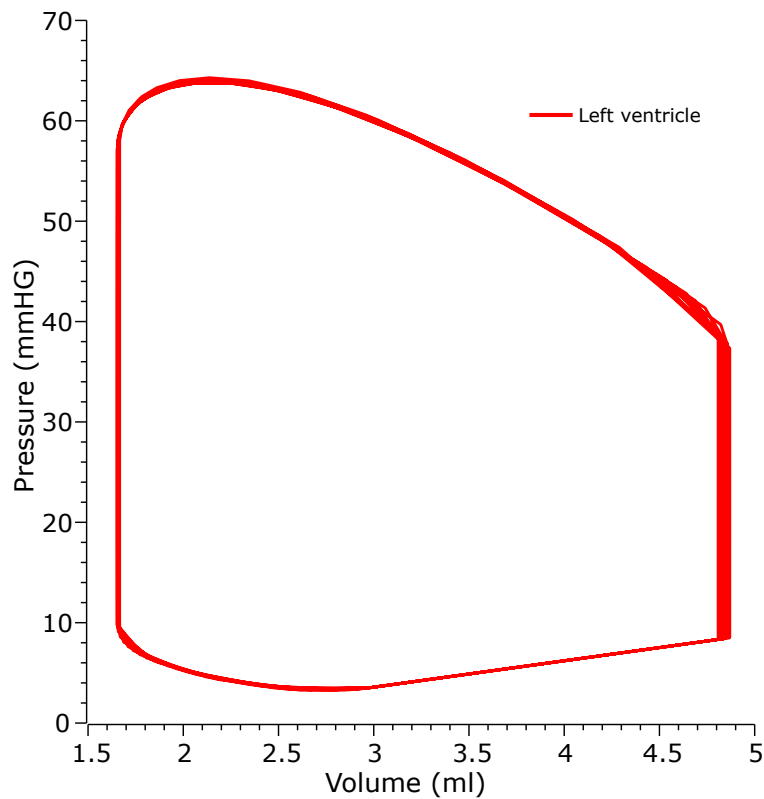


Figura 3-4.: Ciclo cardiaco del ventrículo izquierdo

La figura 3-5, representa el comportamiento en la saturación de oxígeno en las venas intratorácicas basada en la curva de disociación de hemoglobina⁵ de la ecuación (3-18).

⁵La curva de disociación de hemoglobina es la relación entre la presión parcial de oxígeno PO_2 en sangre y su concentración de oxígeno $[O_2]$.

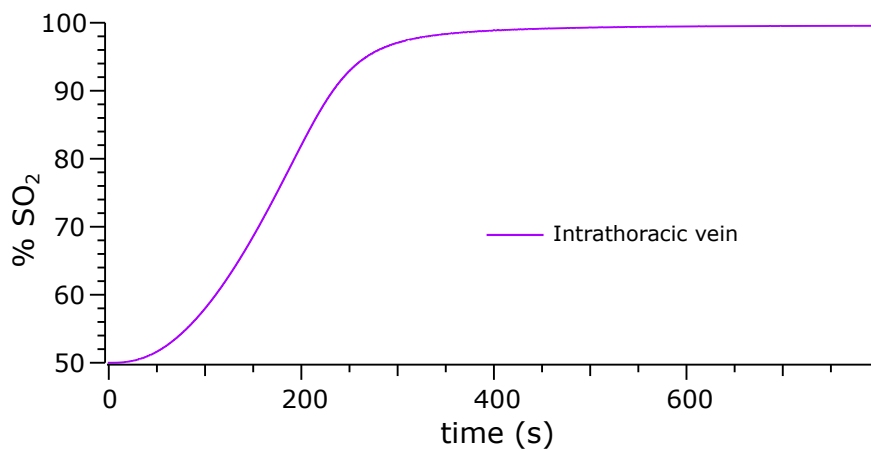
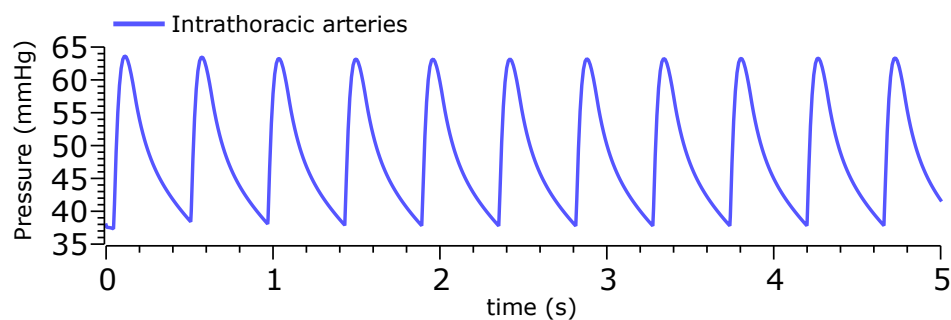
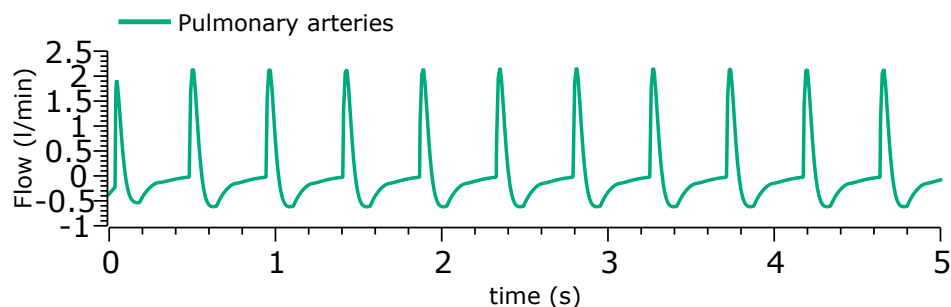


Figura 3-5.: Saturación de oxígeno en las venas intratorácicas

La figura 3-6a, representa la presión sanguínea en las arterias intratorácicas y la figura 3-6b, representa el flujo pulsátil en las arterias pulmonares.



(a) Presión sanguínea en las arterias intratorácicas



(b) Flujo en las arterias pulmonares

Figura 3-6.: Presión en las arterias intratorácicas y flujo a través de las arterias pulmonares obtenidas con el simulador desarrollado

El simulador desarrollado en este trabajo tiene dos consideraciones: *i*) cada compartimento elástico inicia la simulación con una saturación de oxígeno al 50% y *ii*) los elementos que simulan las resistencias vasculares, las válvulas cardíacas y la inercia no acumulan sangre ni consumen oxígeno. Este simulador es capaz de recrear el comportamiento de variables como:

flujo, presión, saturación de oxígeno, el ciclo cardiaco, elastancias, resistencias vasculares, volumen, entre otras.

El simulador está conformado por 26 componentes, cada uno contiene un conjunto de ecuaciones representadas en líneas de código de programación. Para ilustrar como es la programación de un componente en MODELICA vamos a presentar el caso de la elastancia variante en el tiempo (Ev_1, Ev_3), representado en la figura 3-1. La figura 3-7b, representa la equivalencia según el modelo de la figura 3-1. Finalmente la figura 3-7c, representa el símbolo del modelo computacional de la figura 3-3.

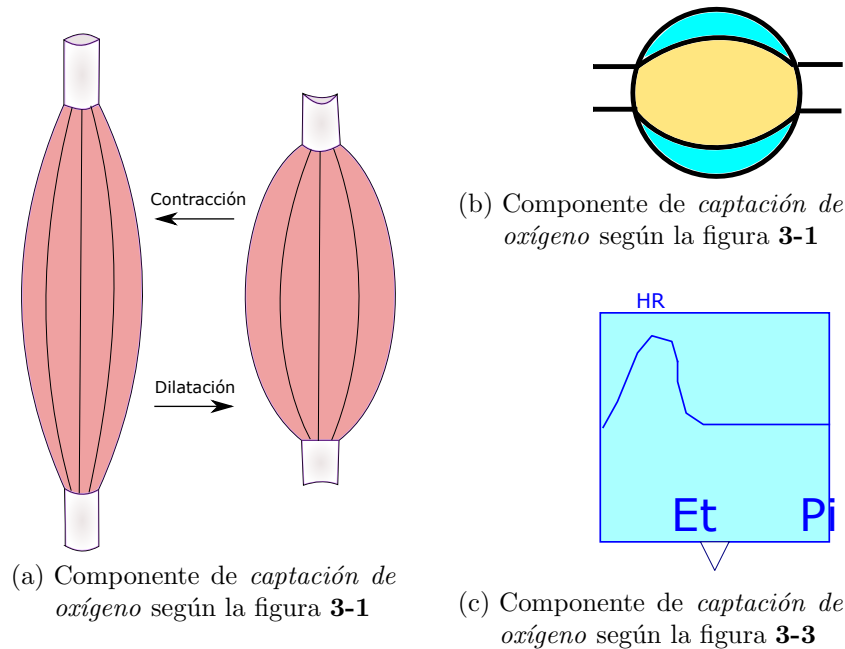


Figura 3-7.: Elastancia ventricular variante en el tiempo

El código de programación asociado a la ecuación (3-6) de elastancia ventricular variable en el tiempo esta implementado mediante el código 3.1.

Listing 3.1: Código fuente de la elastancia ventricular variante en el tiempo

```

model Elas_Ventri_Neonato
parameter Real ELVMIN "Elastancia Diastolica";
parameter Real ELVMAX "Elastancia Sistolica";
parameter Real HR      "Frecuencia cardiaca";
discrete Real HP      "Periodo cardiaco";
discrete Real t0      "Tiempo de inicio del ciclo cardiaco";
discrete Real tvs     "Duracion de sistole";
discrete Real DeltaT  "Retardo en la activacion ventricular";
Real tm      "Tiempo relativo desde el inicio del ciclo cardiaco.";
Real a;
    
```

```

Real PI = Modelica.Constants.pi;
Real E; "Elastancia en el tiempo";
HydraulicComplianceOutput C; "Complacencia en el tiempo";
equation
  tm = time - t0;
  if tm >= (DeltaT) and tm < (DeltaT + tvs) then
    a = sin(PI * (tm - (DeltaT)) / tvs);
  else
    a=0;
  end if;
  E = ELVMIN + (ELVMAX - ELVMIN) * (a^2);
  C = 1/E;
  when { initial (), tm >= pre(HP) } then
    HP = 1/HR;
    t0 = time;
    tvs = 0.16 + 0.3 * HP;
    DeltaT = 0.02 * HP;
  end when;
end Elas_Ventri_Neonato;

```

Como podemos observar en el código 3.1, la variable C de complacencia corresponde al inverso de la elastancia E , dicha implementación se realizó por temas computacionales. La variable tm corresponde al tiempo relativo hasta el inicio del ciclo cardiaco. En el código 3.1 también podemos observar los parámetros de elastancia mínima E_{min} (sístole), elastancia máxima (diástole) E_{max} , activación ventricular ΔT y la duración de la sístole ventricular T_{vs} que hacen parte del cálculo de la elastancia ventricular variable en el tiempo descrita por la ecuación (3-6). A continuación, presentaremos dos casos de estudio con el objetivo de presentar el potencial en investigación y enseñanza del simulador implementado.

3.2.3. Casos de estudio con el simulador implementado

Una de las grandes ventajas del modelo seleccionado y del lenguaje MODELICA es que tanto la estructura como los parámetros que alimentan el modelo pueden ser fácilmente extensibles para diseñar nuevos modelos para representen patologías, incidentes críticos, etapas de la vida, o en general escenarios clínicos de interés para la formación de los profesionales de salud o la investigación. Los escenarios de simulación y valores para alimentar los casos de estudio de nuestro simulador fueron tomados de valores expuestos en los trabajos de Goodwin *et al.* (2004) y Sá-Couto *et al.* (2006). El primer caso de estudio corresponde a una simulación con cambios paramétricos. El segundo caso de estudio corresponde a una simulación con cambios paramétricos y estructurales.

Las ecuaciones del modelo se integraron usando el método *dassl* de OPENMODELICA con un numero de intervalos de 500 y una tolerancia de $1e^{-06}$. Todas las simulaciones se implemen-

taron en Openmodelica v1.13.2 en un computador de sistema operativo windows de 64 bits con un procesador AMD FX-7600 Radeon R7, 12 Compute Cores 4C+8G de 2.70GHz.

Simulación con cambios paramétricos

Las simulaciones con cambios paramétricos permiten simular escenarios como *cambios fisiológicos asociados a la edad individuo, efectos de patologías no congénitas* o, en general, escenarios que no modifiquen la estructura base del modelo. Las diferencias entre el sistema cardiovascular y respiratorio de un individuo en cualquier etapa de desarrollo luego de una semana de vida (en el cual las transiciones del nacimiento ya se han establecido), son cuantitativas y no cualitativas. Para el caso de estudio con cambios paramétricos, simulamos el sistema cardiovascular y respiratorio de un niño de 6 meses de vida extrauterina y un peso de 8 Kg bajo dos escenarios: *sano* y con *estenosis aórtica no congénita*. Los valores para la simulación de este caso de estudio y su explicación se encuentran en el anexo G.

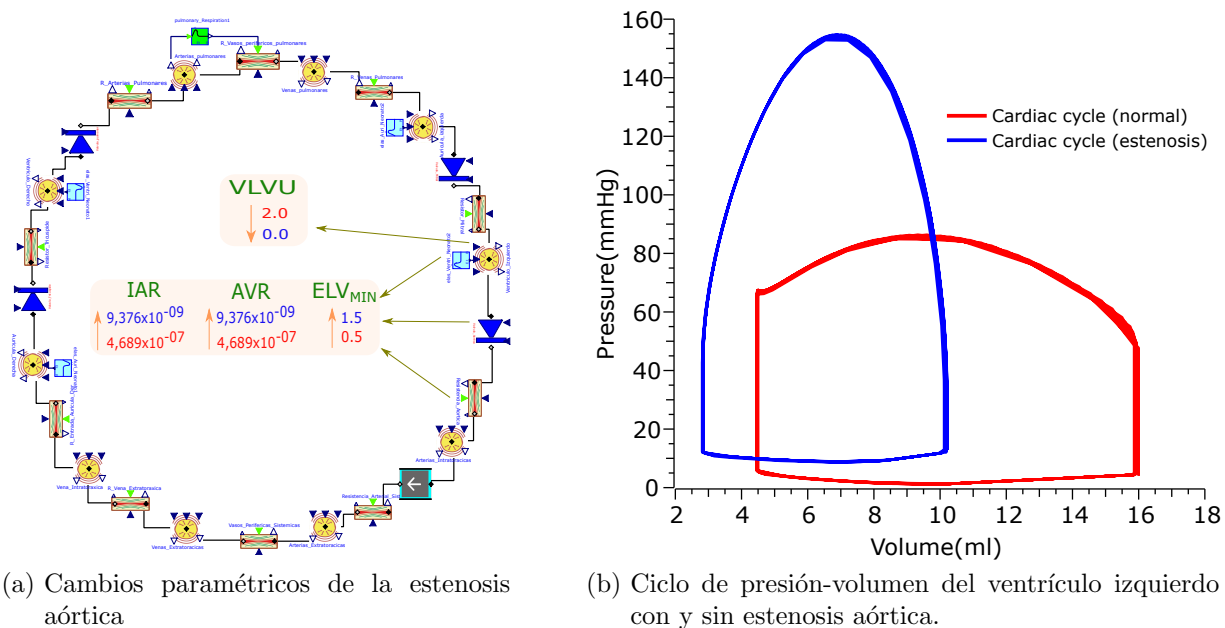


Figura 3-8.: Cambios paramétricos de la estenosis aórtica y comparación del ciclo cardiaco con el estado normal y la estenosis aórtica

En la figura 3-8, indicamos los parámetros que fueron modificados del simulador inicial de la figura 3-3 y la diferencia en el ciclo cardiaco debido al efecto de la estenosis aórtica no congénita. Los nuevos valores de los parámetros ELV_{min} , $VLVU$, AVR y IAR , ilustrados en la figura 3-8a está basado en el artículo de Goodwin *et al.* (2004). Los cambios presentados en la figura 3-8a tienen como objetivo simular el aumento de la masa muscular cardiaca y la reducción en el flujo desde el ventrículo izquierdo a la aorta. En la figura 3-8b se evidencia el cambio en volumen y presión del ventrículo izquierdo en estado normal (color rojo) y con

estenosis aórtica (color azul).

La reducción del flujo sanguíneo afecta la cantidad de oxígeno que se transporta por el sistema y, por tanto, la saturación de oxígeno (SO_2) en los órganos. Un individuo que presenta esta patología cardiaca tiene una saturación oxígeno menor en los órganos debido a que se presenta un desbalance en la relación de oxígeno disponible en la sangre y el consumo del mismo por parte del órgano. En la figura 3-9, ilustramos la saturación de oxígeno (SO_2) en las arterias intratorácicas en estado normal y bajo el efecto de la estenosis aórtica.

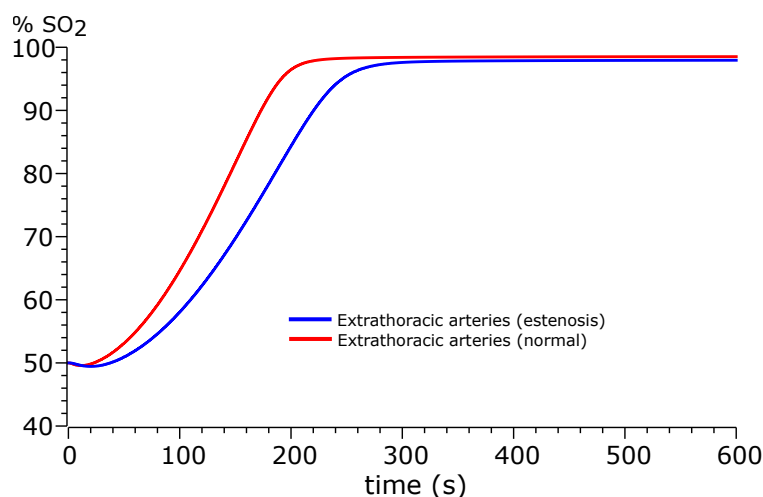


Figura 3-9.: Comparación en la saturación del oxígeno entre el estado normal y el estado con estenosis aórtica

Simulación con cambios paramétricos y estructurales

En el segundo caso de estudio simulamos los efectos de las cardiopatías congénitas. La simulación de este tipo de cardiopatías requiere realizar modificaciones paramétricas y estructurales en el modelo (Sepulveda *et al.*, 2018a)⁶. Las cardiopatías congénitas se producen debido a malformaciones en la vida fetal del corazón o los vasos asociados a este. Estas cardiopatías comúnmente son causantes de la mayor mortalidad y morbilidad pediátrica y están clasificadas en 4 categorías básicas: *derivaciones de izquierda a derecha*, *derivaciones de derecha a izquierda*, *lesiones obstructivas* y *derivaciones complejas* (Brook *et al.*, 2001). Basados en esta clasificación y en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2006) seleccionamos la *Tetralogía de Fallot* para ser simulada como ejemplo de cambio paramétrico y estructural. Como complemento a este trabajo, en el anexo H, describimos en detalle las 4 categorías de cardiopatías

⁶Este trabajo fue presentado en el XLVI Congreso Brasileiro de Educação em engenharia (COBENGE) y primer Simposio Internacional de Educação em Engenharia de la Asociación Brasileña de Educação em Engenharia (ABENGE)

la parte sistémica del individuo.

En la figura 3-11, se representa el efecto de la *Tetralogía de Fallot* sobre el flujo de salida del ventrículo derecho.

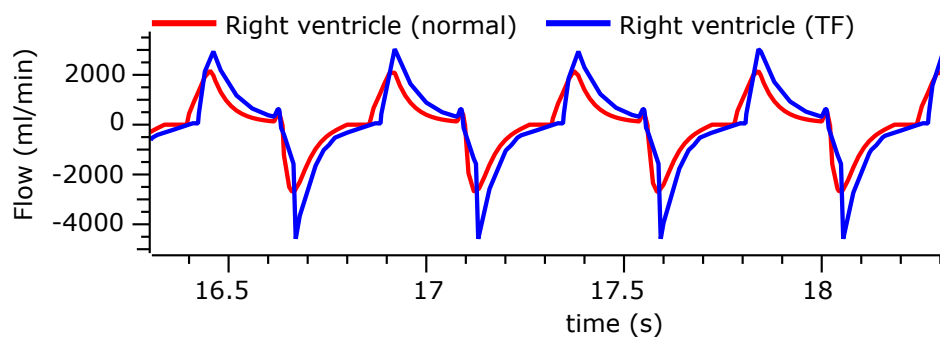


Figura 3-11.: Efecto de la TF sobre el flujo que pasa a través del ventrículo derecho

En la figura 3-12 se representa el efecto de la *Tetralogía de Fallot* sobre el flujo sanguíneo pulmonar.

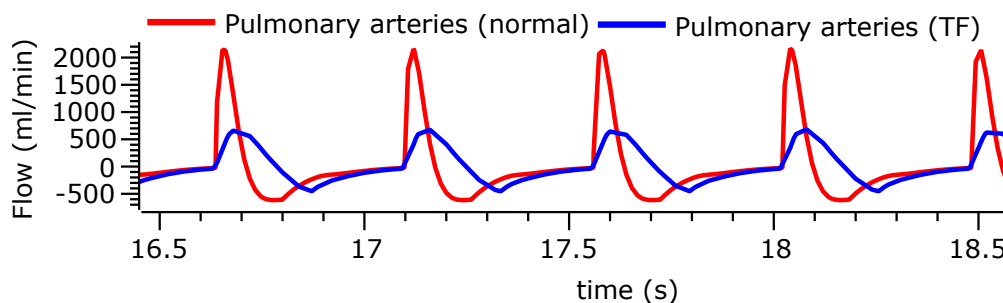


Figura 3-12.: Efecto de la TF sobre el flujo que pasa a través del lecho pulmonar

La *Tetralogía de Fallot* reduce la saturación de oxígeno en los órganos de la parte sistémica del individuo como se observa en la figura 3-13.

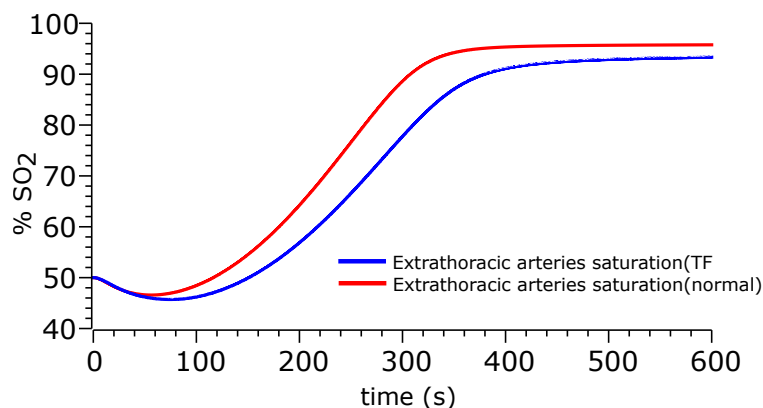


Figura 3-13.: Efecto de la TF sobre la saturación de oxígeno de las arterias extratorácicas

3.3. Discusión

La versatilidad del modelo implementado permite simular el comportamiento cardiovascular y respiratorio en estado normal o con cardiopatías de un neonato con transiciones de nacimiento establecidas o un niño, como se muestra en las figuras **3-8** y **3-10**. Nuestro simulador representa el comportamiento pulsátil, el ciclo cardiaco, la saturación de oxígeno, elastancias variables y demás comportamientos asociados al modelo de manera muy aproximada. Por tanto, consideramos que estos modelos de simulación en enseñanza permiten replicar casos de la vida real para adquirir experticia reduciendo el tiempo en la detección de anomalías cardiacas.

Estudios como el presentado en este trabajo dependen de la fidelidad del modelo y los parámetros que lo alimentan. En la tabla **3-7** consignamos los valores de referencia y simulados para el caso de estudio del niño sano con un volumen de sangre de 700 mL . Como se puede observar, las variables de flujo y presión del final de la diástole y sístole tienen valores muy cercanos a los valores de referencia.

Tabla 3-7.: Valores simulados y de referencia del ventrículo izquierdo (niño sano)

Variable	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Volumen diástole	16 mL	17 mL	(Graham y Jarmakani, 1971)
Presión sístole	$5,2\text{ mmHg}$	5 mmHg	(Graham y Jarmakani, 1971)
Volumen sístole	$4,5\text{ mL}$	5 mL	(Graham y Jarmakani, 1971)
Presión diástole	84 mmHg	82 mmHg	(Graham y Jarmakani, 1971)

En el caso de estudio del niño, el simulador representó dos escenarios: el niño sano y con estenosis aórtica. Nuestro simulador represento los dos escenarios con una buena aproximación como podemos observar en la figura **3-8b**. La comparación de los valores simulados y de referencia (Graham y Jarmakani, 1971) para el niño sano se presentan en la tabla **3-7**. Para el caso de la estenosis aórtica, en la figura **3-8b** evidenciamos el aumento del valor de presión del ventrículo izquierdo de 80 mmHg a 158 mmHg . Este resultado es consistente con el aumento aproximadamente de 100 mmHg a 200 mmHg en la presión del ventrículo izquierdo como producto de la estenosis aórtica presentado en el trabajo de Paul y Das (2017). En la figura **3-8b** observamos el desplazamiento hacia la izquierda por la reducción del volumen sin estrés (V_{LVU}) del ventrículo izquierdo. Este resultado es consistente con el efecto de la estenosis aórtica explicado en el trabajo de Goodwin *et al.* (2004).

Para el segundo caso simulados un neonato con 350 mL mililitros de sangre. En este escenario comparamos el estado normal del neonato y el estado bajo la patología de la *Tetralogía de Fallot*. En la tabla **3-8**, podemos observar la comparación de los valores simulados y los valores de referencia.

Tabla 3-8.: Valores simulados y de referencia del ventrículo izquierdo (neonato sano)

Variable	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Volumen diástole	3,65 mL	3,54 mL	(Takahashi <i>et al.</i> , 1996)
Presión sístole	5,19 mmHg	5 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Volumen sístole	1,1 mL	1,29 mL	(Tamura <i>et al.</i> , 1997)
Presión diástole	30,25 mmHg	30 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)

En el caso del neonato con la cardiopatía de *Tetralogía de Fallot*. Como se observa en las figuras **3-11** y **3-12**, el simulador fue capaz de representar de manera adecuada el aumento en el flujo de salida del ventrículo izquierdo inversamente proporcional a la disminución del flujo de salida de las arterias pulmonares. En la *Tetralogía de Fallot* la conexión existente entre el ventrículo derecho y la aorta produce que sangre no oxigenada recircule por el sistema sin pasar por el pulmón, causando hipoxemia y cianosis (Guyton, 1991; Bell y Kain, 1997). Esto disminuye la concentración de oxígeno que viaja a los órganos. Como se observa en la figura **3-13**, este efecto también fue aproximadamente representado por nuestro simulador. Por causa de la *TF* efectivamente se evidencia la disminución de la presión en el ventrículo izquierdo en 22,5 mmHg aproximadamente. La comparación de los valores simulados y los valores de referencia para la *TF* están consignados en la tabla **3-9**.

Tabla 3-9.: Valores simulados y de referencia del neonato con *Tetralogía de Fallot*

Neonato con Tetralogía de Fallot TF			
Variable	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Presión sistólica VI	83,2 mmHg	85 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión diastólica VI	2,36 mmHg	4 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión sistólica sistémica	81,9 mmHg	83 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión diastólica sistémica	46,93 mmHg	48 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión sistólica VD	83,044 mmHg	85 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión diastólica VD	2,2 mmHg	5 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión sistólica pulmonar	18,06 mmHg	20 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)
Presión diastólica pulmonar	7,1 mmHg	6 mmHg	(Avery <i>et al.</i> , 1999)

La *Tetralogía de Fallot* debido a la obstrucción en el flujo del ventrículo izquierdo hacia la aorta, reduce el flujo sanguíneo y por tanto la cantidad de oxígeno transportada a los órganos, lo que se refleja en una saturación de oxígeno (SO_2) más lenta que en estado normal. Este comportamiento fue correctamente representado por nuestro simulador, como se observa en la figura **3-9**.

3.4. Conclusiones y trabajo futuro

Este trabajo presentó un simulador -producto de trabajo interdisciplinario entre medicina e ingeniería- para entrenamiento, aprendizaje, enseñanza e investigación que deja una puerta

abierta a un promisorio campo de investigación de simuladores basados en modelos. Los objetivos técnicos, clínicos, y pedagógicos, fueron alcanzados satisfactoriamente. En la figura **3-3**, se evidencia como nuestra herramienta es capaz de simular las formas de presión arterial y la relación de volumen/presión del ventrículo izquierdo (ver Anexo D). En nuestra opinión, estas simulaciones son lo suficientemente representativas como para poder ser utilizadas en educación. Además, simula cardiopatías con su influencia en el ciclo cardiaco, permitiendo identificar la fase es la más afectada, su efecto sobre las presiones y volúmenes sanguíneos y demás variables de interés para la toma de decisiones clínicas. Este simulador permite realizar un estudio para evaluar cuáles son las condiciones cardiacas-vasculares-hemodinámicas-respiratorias que se producen en el neonato bajo diferentes cardiopatías. En la tabla **3-9**, podemos observar una pequeña discrepancia en la presión diastólica. No consideramos que esto refleje una limitación estructural del modelo, sino una inconsistencia en los datos de los parámetros obtenidos de diferentes fuentes. El limitado tiempo de aprendizaje con pacientes reales en medicina y la forma en la que los alumnos deben adaptarse para adquirir experiencia es a menudo subóptima (Sá-Couto *et al.*, 2010). Por esta razón, estas herramientas sirven como un apoyo en el entrenamiento médico y la investigación que permiten al estudiante cometer errores sin consecuencias para el paciente o el estudiante, a diferencia del ambiente clínico donde estos errores deben evitarse o repararse (Ziv *et al.*, 2000).

A nivel de simulación, hemos demostrado el gran potencial que tienen estas herramientas desarrolladas en el lenguaje MODELICA para simular comportamientos fisiológicos con resultados similares a los reportados con datos experimentales u otros simuladores. Según Sá-Couto *et al.* (2010), las patologías o incidentes no reconocidos pueden convertirse rápidamente en fatales o causar daños permanentes. Bajo este escenario los simuladores basados en modelos, con interpretación fisiológica intuitiva, pueden ser extendidos apropiadamente para simular diferentes escenarios clínicos o patologías, brindando una idea general al profesional de la salud sobre los comportamientos internos que están ocurriendo en el recién nacido.

Las diferencias entre el sistema cardiovascular de un niño de una semana de vida (en el cual las transiciones del nacimiento ya se han establecido), y un adulto son cuantitativas y no cualitativas. Por esta razón, modelar la fisiología cardiovascular y respiratoria de un adulto no requiere la re-estructuración del modelo, solo el establecimiento de los nuevos parámetros que lo alimentan (Goodwin *et al.*, 2004). Con pequeñas modificaciones de los parámetros que alimentan el modelo se pueden evidenciar escenarios para entrenamiento médico como: la diferencia en la fisiología de un niño y un adulto, características específicas de patologías para mejorar la precisión y reducir el tiempo de diagnóstico de las mismas, extenderlo para evaluar comportamientos como el del CO_2 , medicamentos suministrados, efectos anestésicos, suministro de gases como en la oxigenoterapia hiperbárica, etc. El entrenamiento con estos escenarios puede dar una comprensión global sobre el momento adecuado de una intervención en el neonato.

Una de las limitantes de nuestro modelo es el tiempo de procesamiento. Generalmente, los simuladores médicos utilizan un conjunto de modelos aumentando la complejidad de la simulación. Bajo algunos escenarios y tiempos de simulación extensos la compilación toma demasiado tiempo debido a la cantidad de cálculos computacionales que debe realizar para la resolución de las ecuaciones diferenciales. Una posible solución que se debe explorar es importar el código de MODELICA en otro lenguaje como *C* para ser ejecutado desde un compilador diferente. El aumento de la complejidad computacional, afectaría directamente la estimación de parámetros, por lo cual se podrían utilizar algoritmos auxiliares como la optimización bioinspirada para calcularlos. Sin embargo, debido a la naturaleza circular del modelo sería necesario trabajar modularmente (dividir el modelo en sub sistemas como: sección sistemas, pulmonar, cardiaca derecha, cardiaca izquierda, etc.) que luego serían combinados en un solo modelo.

Aunque estos simuladores, cuentan con limitaciones debido a la fidelidad, disponibilidad y fuente de datos, son un gran paso y una aproximación importante en la comprensión de de fenómenos que ocurren en el paciente bajo condiciones de interés. Por tanto, en nuestra opinión este simulador puede ser una herramienta de apoyo interesante para complementar la formación de los profesionales de la salud y consolidar procesos de trabajo colaborativo entre diferentes áreas del conocimiento.

Como trabajo futuro esperamos desarrollar una aplicación móvil usando el archivo de código compilado en *C* reduciendo el tiempo de cómputo y permitiéndonos ejecutarlo para probar cambios paramétricos. El objetivo con esta aplicación será brindarles esta herramienta en los teléfonos móviles al personal de la salud en formación para crear un ambiente interactivo de aprendizaje.

Esta herramienta de simulación ha sido utilizada en la asignatura Taller de proyectos interdisciplinarios de la facultad de ingeniería de la Universidad Nacional de Colombia con estudiantes de diseño industrial, ingeniería y medicina. Como resultado de esta interacción los estudiantes de ingeniería y diseño en poco tiempo eran capaces de utilizar terminología adecuada al campo médico y entender el problema estructural de las patologías cardíacas, logrando trabajar e investigar en conjunto con estudiantes de medicina. Como producto de esto y otros trabajos conjuntos actualmente se está consolidando la creación de un semillero de investigación de medicina, diseño, industrial e ingeniería.

Con el desarrollo y validación de proyectos interdisciplinarios como el aquí presentado, esperamos que la simulación juegue un papel en los programas de formación profesional (tanto de médicos como de ingenieros) que contribuya a la difusión de los conceptos fundamentales de la medicina neonatal, inclusive para no expertos.

3.5. Agradecimientos

Agradecemos al departamento de ingeniería eléctrica y electrónica y de pediatría de la Universidad Nacional de Colombia quienes permitieron que el aprendizaje y trabajo interdisciplinar fuera posible para el desarrollo y validación del proyecto.

4. Transición fetal a neonatal: Efecto del momento del pinzamiento del cordón umbilical (PCU) y el nacimiento sobre la fisiología neonatal

El tránsito de un ser humano desde su condición prenatal o fetal hasta convertirse en un recién nacido es un proceso complejo de adaptación de las funciones fisiológicas al nuevo entorno de la vida extra uterina. En esta transición ocurre el cierre de derivaciones fetales, la expansión de los pulmones, la eliminación de la circulación placentaria (Friedman y Fahey, 1993; Rudolph, 1970) y cambios en la presión intratorácica de un valor de 0 mmHg a alrededor de -3 mmHg (Hooper y Wallace, 2006). La adaptación a la vida extrauterina es gestionada por el PCU. El momento en que se realiza el PCU influye en la fisiología de los órganos vitales de los recién nacidos normales, los bebés prematuros y los pacientes con defectos cardíacos congénitos ya que el flujo placentario contiene agentes vaso activos como el oxígeno y las prostaglandinas PGE_2 asociados al cierre de derivaciones fetales y la expansión de los pulmones (Hutchon, 2013; Coceani y Olley, 1973; Leung *et al.*, 2006). En los resultados obtenidos en el capítulo 2, mostramos claramente que no existe un consenso sobre el momento adecuado del PCU y que, convencionalmente, se ha realizado el *pinzamiento temprano (ECC)* en los primeros 30 segundos de vida extrauterina y el *pinzamiento tardío (DCC)* luego de los 30 segundos de vida extrauterina y recientemente el pinzamiento basado en fisiología (PBCC).

Un método usual para evaluar el PCU son los ensayos clínicos controlados (Martín N., 2014; Nesheli *et al.*, 2014; Andersson *et al.*, 2011; Hutton y Hassan, 2007; Ceriani C., 2006; McDonald *et al.*, 2013; Escarpa A, 2012) o con animales (Bhatt *et al.*, 2013; Polglase *et al.*, 2015). Sin embargo, estos estudios con pacientes neonatos conllevan serias limitaciones éticas, toda vez que, de comprobarse mejor efectividad en uno de los procedimientos, implica que los grupos expuestos a los otros procedimientos estuvieron sometidos a riesgos no contemplados inicialmente. Por esta razón, el uso de simuladores basados en modelos matemáticos dinámicos para describir los subsistemas fisiológicos del neonato como (Chiara *et al.*, 2017; Sepulveda *et al.*, 2018a; Yigit *et al.*, 2015; Goodwin *et al.*, 2004; Sá-Couto *et al.*, 2010) proporcionan un entorno de investigación, educación y respaldo clínico seguro (Gordon *et al.*,

2001). La validez de esta metodología depende de la calidad de los modelos utilizados y de la sensibilidad con que se puedan estimar sus parámetros. Estos parámetros tradicionalmente han sido obtenidos de estudios clínicos con humanos y mamíferos fisiológicamente “similares” (Bhatt *et al.*, 2013; Polglase *et al.*, 2015).

Para el estudio de la transición de feto a neonato y el efecto del *PCU*, en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2010) se desarrolló un simulador hemodinámico fetal de propósito educativo. Este simulador es capaz de representar el aumento en la resistencia sistémica neonatal debido al *PCU*, los cambios en la presión intratorácica debido a que el fluido pulmonar en el tracto broncoalveolar es reemplazado por aire, la resistencia pulmonar por la expansión de los pulmones y el cierre del ducto arterioso, desde el nacimiento hasta las 24 horas de vida extrauterina. Este modelo de simulación destaca por su simplicidad y fidelidad, sin embargo aspectos como la ocurrencia del *PCU* en diferentes instantes de tiempo, la eliminación de la circulación placentaria por la oclusión de la vena y arterias umbilicales con el *PCU*, la captación, transporte y consumo de oxígeno o la transferencia de la función respiratoria placentaria a pulmonar al nacer o la altura en la cual ocurre el nacimiento (Niermeyer, 2003) no son tenidos en cuenta en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2010).

En la misma vía del trabajo de Sá-Couto *et al.* (2010), uno de los modelos más completos de la transición fetal a neonatal y el efecto de los pinzamientos ECC (pinzamiento al nacer) y DCC (pinzamiento cuando el flujo placentario ha cesado) es el propuesto por Yigit *et al.* (2015). En este modelo, además de los efectos simulados en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2010), se incluye la transferencia de la función respiratoria pulmonar a placentaria, la oclusión de la vena y arterias umbilicales, la captación, transporte y consumo de oxígeno y discriminan algunas estructuras como cerebro, hígado, intestinos, etc. Cabe resaltar que en este modelo no es posible evaluar la ocurrencia del *PCU* en diferentes instantes de tiempo o evaluar la altura en la cual ocurre el nacimiento (Niermeyer, 2003), el efecto inercial de la sangre en el ducto arterioso (Huikeshoven *et al.*, 1980), la inercia de la sangre entre los compartimentos arteriales sistémicos (Pennati *et al.*, 1997), el cambio en la presión extratorácica y la resistencia a la entrada de flujo sanguíneo en las aurículas. Además, la eliminación de la circulación placentaria progresiva permite el flujo placentario durante toda la transición.

Con el objetivo de estudiar a profundidad los cambios fisiológicos que ocurren en el nacimiento bajo diferentes alturas sobre el nivel del mar y por efecto del momento del pinzamiento en la adaptación del neonato a la vida extra uterina, en este capítulo presentamos un simulador en el lenguaje de modelamiento MODELICA (Fritzson, 2011). Este simulador está basado en un nuevo modelo de parámetros agrupados del sistema cardio-respiratorio fetal que abarca el período de gestación tardía a neonatal. Este simulador es capaz de representar la transición de feto a neonato integrando constantemente varios aspectos de los modelos presentados en los trabajos de Sá-Couto *et al.* (2010) y Yigit *et al.* (2015). En la construcción de este

simulador hemos agregado un conjunto de estructuras y formalismos matemáticos que nos permiten simular el PCU en cualquier instante de tiempo bajo diferentes alturas sobre el nivel del mar, la eliminación de la circulación placentaria y el efecto de la inercia sanguínea. Además, el simulador puede ser usado para representar patologías cardíacas como las expuestas en el capítulo 3.

Este capítulo está estructurado de la siguiente forma: en la sección 2 se presenta la metodología de diseño e implementación. En la sección 3 se discuten los resultados del simulador bajo diferentes escenarios de *PCU* y, finalmente, en la sección 4 presentamos las conclusiones, limitantes y recomendaciones para trabajos futuros.

4.1. Descripción del modelo matemático de la transición feto a neonato

El simulador propuesto para el análisis de las transiciones hemodinámicas y respiratorias en el periodo de feto a neonato, consiste en un modelo controlado por dos eventos trascendentales en la adaptación a la vida extrauterina: *el nacimiento* y el *PCU*. *El nacimiento* desencadena el inicio de la respiración pulmonar, la disminución de la resistencia vascular pulmonar y la oclusión del ducto arterioso. *El PCU*, desencadena un aumento en la resistencia vascular sistémica, la oclusión de la vena y las arterias umbilicales cesando el flujo sanguíneo de la placenta al neonato. Los efectos de los cambios fisiológicos pueden ser observados durante la fase transitoria hasta las 24 horas después del nacimiento a través de cambios seleccionados en diferentes parámetros del modelo. A continuación, presentaremos formalmente el modelo utilizado junto con la descripción matemática, de componentes y las relaciones entre ellos que cambian en relación al modelo presentado en el capítulo 3.

4.1.1. Modelo del sistema cardiovascular y respiratorio neonatal simulado

En este trabajo hemos adaptado el modelo de la figura 3-1 para adicionar elementos de la fisiología fetal como: *el ducto arterioso*, *el foramen oval* y *la circulación placentaria*, basados en el modelo fetal propuesto por Sá-Couto *et al.* (2010) de la transición hemodinámica al nacer. El modelo que proponemos se presenta en la figura 4-1. En este modelo los vasos de color azul representan los cambios de resistencias vasculares sistémicas que aumentan con *PCU*. Los vasos de color verde representan las resistencias vasculares que disminuyen con el *nacimiento*.

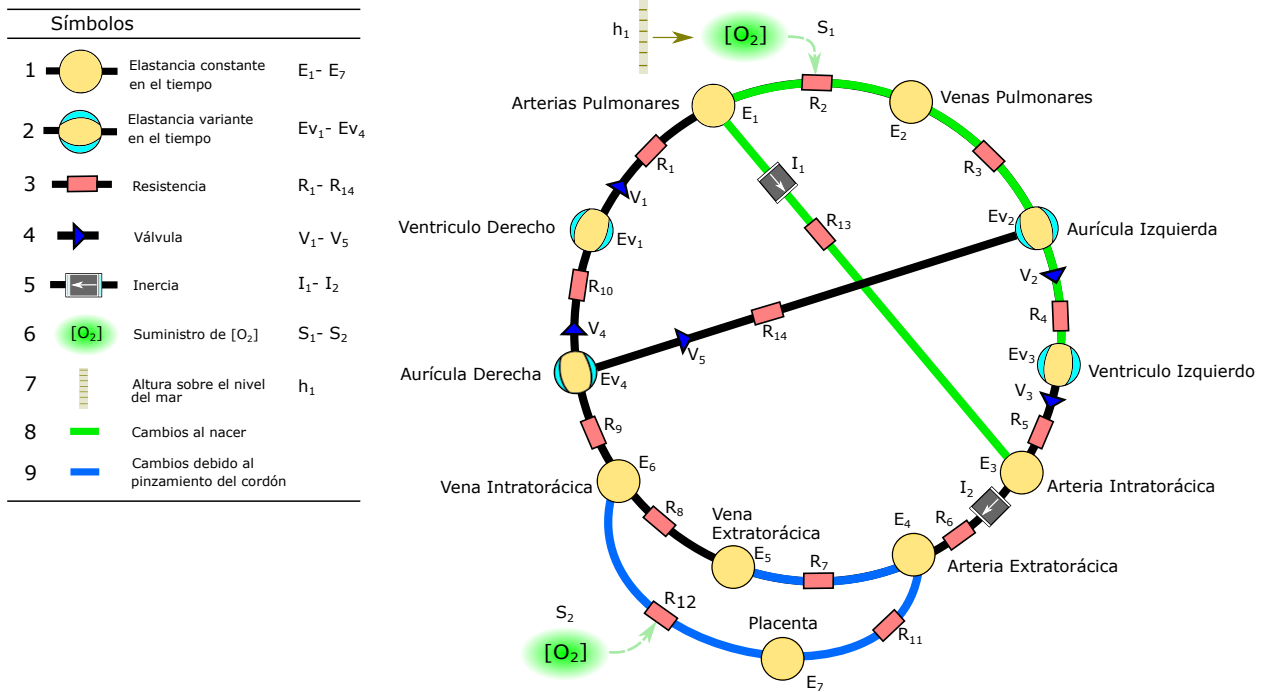


Figura 4-1.: Modelo cardiovascular y respiratorio que incluye el nacimiento y el PCU

En esta adaptación hemos realizado cuatro aportes: *i)* la *captación y suministro de $[O_2]$ pulmonar*, *ii)* la *captación y suministro de $[O_2]$ placentario*, *iii)* el *transporte y consumo de gases* y *iv)* el *cese de flujo sanguíneo de la placenta al neonato* luego del PCU. Para la *captación y suministro de $[O_2]$ pulmonar*, incluimos un componente que representa la captación de oxígeno del ambiente a través de la membrana alveolo-capilar. Para la *captación y suministro de $[O_2]$ placentario*, incluimos un componente que representa la captación de oxígeno a través de la barrera placentaria. Para el *transporte y consumo de gases*, agregamos un nuevo conjunto de ecuaciones matemáticas a todos los componentes del sistema (resistencias vasculares, válvulas cardiacas, compartimentos elásticos e inercia). Por último para el *cese de flujo sanguíneo de la placenta al neonato* debido al PCU desarrollamos una ecuación matemática implementada dentro de un componente en la vena umbilical y otro en las arterias umbilicales que representan el cambio de resistencia vascular umbilical del valor fetal a un valor infinito simulando la práctica clínica del PCU. Este cambio en la resistencia vascular umbilical simula la eliminación del flujo desde y hacia la placenta luego de realizar el PCU.

El modelo de la figura 4-1, nos permite computar las mismas variables hemodinámicas y respiratorias del modelo de la figura 3-1, explicado en el capítulo 3 y además permite simular las siguientes transiciones fisiológicas propias de la adaptación a la vida extrauterina, durante las primeras 24 horas de vida extrauterina:

TF1. *Cambio en la presión intratorácica.*

- TF2. *Inicio de la respiración pulmonar.*
- TF3. *Reducción en la resistencia vascular pulmonar.*
- TF4. *Cierre del ducto arterioso.*
- TF5. *Aumento de la resistencia vascular sistémica fetal.*
- TF6. *Finalización de la respiración placentaria.*
- TF7. *Eliminación de la circulación placentaria por el PCU.*

Este modelo también permite simular la *transición de feto a neonato en diferentes alturas sobre el nivel del mar*, y el efecto de esto sobre la saturación de oxígeno en el neonato. Las adaptaciones al modelo implicaron la inclusión de un conjunto de ecuaciones diferenciales del sistema respiratorio que están acopladas a las ecuaciones diferenciales del sistema hemodinámico del modelo original de Sá-Couto *et al.* (2010). Los valores numéricos para los parámetros del modelo fueron tomados de valores clínicos reportados en los trabajos Sá-Couto *et al.* (2010) y Pennati *et al.* (1997).

A continuación describimos formalmente los cambios fisiológicos que ocurren al nacer y debido al *PCU*, junto con los 4 aportes contenidos en el modelo de la figura 4-1, a saber: *i) captación y suministro de $[O_2]$ pulmonar, ii) captación y suministro de $[O_2]$ placentario, iii) transporte y consumo de gases y iv) el cese de flujo sanguíneo de la placenta al neonato luego del PCU.*

4.1.2. Transiciones fisiológicas simuladas

A continuación realizaremos la descripción fisiológica y matemática de las transiciones, $TF_1 - TF_7$ implementadas en el modelo de la figura 4-1.

TF_1 . Cambio en la presión intratorácica

En el feto, el tracto broncoalveolar se encuentra lleno de líquido pulmonar, esto causa que los pulmones estén distendidos y que la presión intratorácica tenga un valor alrededor de 0 *mmHg* (Vilos y Liggins, 1982). Con el *nacimiento*, el líquido pulmonar es reemplazado por aire y comienza la ventilación. Este proceso fisiológico de ventilación espontánea genera una contracción en el diafragma y por tanto la reducción de la presión intratorácica P_{int} hasta un valor de alrededor de -3 *mmHg* (Hooper y Wallace, 2006).

TF2. Inicio de la respiración pulmonar

El sistema circulatorio tanto fetal como neonatal suministra O_2 a los órganos metabolizadores y retorna la sangre con CO_2 al órgano de intercambio de gases para reponer el oxígeno

y eliminar el CO_2 . Con el *nacimiento* se trasfiere la función del intercambio de gases de la placenta a los pulmones, es decir, el ingreso de oxígeno al individuo pasa de la circulación sistémica a la circulación pulmonar (Friedman y Fahey, 1993). En nuestro modelo la respiración pulmonar está definida por la ecuación (4-1) de captación y suministro de O_2 .

Tabla 4-1.: Descripción de la ecuación de captación y suministro de oxígeno pulmonar $[O_2]$

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
r	tasa de ventilación/perfusión	$[O_2]_{in} = r[O_2]_I - r \frac{H([O_2]_{in} + [O_2]_{PA})}{\gamma KT} + r \frac{(1 - \gamma)H([O_2]_{PA})}{\gamma KT}, \quad (4-1)$
$[O_2]_I$	Concentración de oxígeno inspirado	
$[O_2]_{PA}$	Concentración de oxígeno en la arteria pulmonar	$[O_2] = \frac{PAO_2}{KT}, \quad (4-2)$
$[O_2]_{in}$	Concentración de O_2 entrante al compartimento.	
PAO_2	Presión parcial de oxígeno alveolar	$r = \begin{cases} 0,7 \left(\frac{t}{24h} \right) & \text{si } 0 < t < 2h, \\ 0,7 & \text{si } \textit{otro caso}, \end{cases} \quad (4-3)$
γ	Eficiencia respiratoria (valor entre 0 y 1)	
$H([O_2])$	Función de Hill	$H([O_2]) = P_{50} \left(\frac{[O_2]}{1,34([Hb]) - [O_2]} \right)^{\frac{1}{2,7}}, \quad (4-4)$
K	Constante ideal de los gases	
P_{50}	Presión parcial de oxígeno al 50% de saturación.	
$[Hb]$	Concentración de hemoglobina en la sangre.	
T	Temperatura absoluta	
t_0	tiempo de nacimiento	
τ	Tiempo de establecimiento de la respiración pulmonar	
t	Tiempo en horas	

En la tabla 4-1 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de la captación de O_2 . La ecuación (4-1) de *captación y suministro de oxígeno* fue presentada anteriormente por Yigit *et al.* (2015). El ingreso del oxígeno captado por la ecuación (4-1) ocurre en los vasos periféricos pulmonares etiquetados como R_2 en el modelo de la figura 4-1. Los demás parámetros de la ecuación (4-1) corresponden a los descritos en la sección 3.1.2. La ecuación (4-2) de concentración de oxígeno alveolar fue adaptada del trabajo de Hoppensteadt y Peskin (2002), adicionamos el término PAO_2 , que depende de la presión atmosférica. La ecuación (4-3) define la tasa de ventilación/perfusión como una función que depende del tiempo de vida extrauterino y fue adaptada de la originalmente presentada por Yigit *et al.* (2015) para incluir los límites de transición pulmonar. Este comportamiento controla el establecimiento de la respiración pulmonar con un crecimiento lineal durante el inicio de la respiración pulmonar hasta llegar al valor final a las 24 horas de vida. Este valor final de 0,7 está basado en el valor clínico para

$$r = 0,63 \pm 0,7,$$

observado a las 24 horas de vida extrauterina en el trabajo de Koch (1968).

TF3. Reducción de la resistencia vascular pulmonar

El inicio de la ventilación pulmonar permite el intercambio de gases pulmonares aumentando el PO_2 . Este aumento de PO_2 disminuye la resistencia vascular pulmonar (Kato y Staub, 1966). Esta reducción es abrupta en el inicio de la respiración pulmonar, sin embargo, luego de este periodo es gradual durante los siguientes días y semanas (Friedman y Fahey, 1993).

Estudios como el de Dawes *et al.* (1953) estiman una reducción del 74% en la resistencia vascular pulmonar con el inicio de la ventilación. En nuestro modelo adoptamos la ecuación (4-5) presentada anteriormente por Sá-Couto *et al.* (2010) que representa la reducción en la resistencia vascular pulmonar.

Tabla 4-2.: Descripción de la ecuación de reducción de la resistencia vascular pulmonar

Término	Descripción	Ecuación constitutiva
R_0	Resistencia vascular pulmonar inicial	$R_p(t) = \begin{cases} R_0(1 - 0,74(1 - e^{6t})) & \text{si } 0 \leq t \leq 2h, \\ R_0(0,26 - 9,5x10^{-4}(t - 2)) & \text{si } 2 \leq t \leq 24h, \end{cases} \quad (4-5)$
$R_p(t)$	Resistencia pulmonar	
t	Tiempo en horas	

En la tabla 4-2 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de la ecuación (4-5). En la ecuación (4-5) durante las primeras 2 horas de vida extrauterina la disminución de la resistencia tiene un comportamiento exponencial y luego una disminución gradual representada por una función lineal hasta las 24 horas de vida. En nuestro modelo la reducción en la resistencia pulmonar ocurre en los elementos etiquetados como R_2 y R_3 en el modelo de la figura 4-1, que representan las venas y arterias pulmonares.

TF4. Cierre del ducto arterioso

El *nacimiento*, y la oxigenación de la sangre a través del ducto arterioso (DA) inician el cierre del mismo y la persistencia de esta derivación fetal puede llevar a un compromiso circulatorio (Friedman y Fahey, 1993). Aunque aún no se tiene certeza sobre el momento preciso del cierre del ducto arterioso (Nagasawa *et al.*, 2016), algunos estudios señalan que el cierre funcional del DA ocurre aproximadamente entre las 12 a 48 horas luego del *nacimiento* (Rudolph, 1970; Sá-Couto *et al.*, 2010). En el estudio realizado por Rasanen *et al.* (1996) se presentan algunos valores experimentales del cambio de diámetro del DA durante las 24 horas de vida extrauterina en humanos. En nuestro modelo hemos asumido las siguientes ecuaciones anteriormente presentadas en el trabajo de Sá-Couto *et al.* (2010).

Tabla 4-3.: Descripción de la ecuación de cierre del ducto arterioso

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
$DAD(t)$	Función del diámetro en centímetros	$DAD(t) = 0,29e^{-0,43t} + 0,30e^{-0,054t}, \quad (4-6)$
$DAR(t)$	Resistencia ducto arterioso	
K	Constante de ajuste en <i>mmHg.s.cm</i>	$DAR(t) = K/(DAD(t)^4), \quad (4-7)$

En la tabla 4-3 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de las ecuaciones (4-6) y (4-7). En nuestro modelo el cambio en el ducto arterioso ocurre en el elemento etiquetado como R_{14} en el modelo de la figura 4-1 que representa el ducto arterioso. El comportamiento de la ecuación (4-6) está basado en la ley de Poiseuille (presentada en el trabajo de Migliavacca *et al.* (2000)) que calcula la resistencia del ducto arterioso en función del diámetro del mismo. En la ecuación (4-7) la constante K corresponde al valor de 0.0145 mmHg.s.cm seleccionado para calibrar la ecuación con el valor inicial de la resistencia vascular del ducto arterioso.

TF5. Aumento de la resistencia vascular sistémica fetal

Con el nacimiento inicia la eliminación de la circulación placentaria. Como consecuencia de esta, aumenta la resistencia vascular sistémica fetal (Rudolph, 1970) aproximadamente hasta doblar su valor (Guyton, 1991). Este aumento al comienzo es acelerado, seguido de un aumento más sostenido (Sá-Couto *et al.*, 2010).

Tabla 4-4.: Descripción de la ecuación del aumento en la resistencia vascular sistémica fetal

Término	Descripción	Ecuación constitutiva
$TSR(t)$ t	Resistencia vascular sistémica Tiempo en horas	$TSR(t) = \begin{cases} 0,0846t + 3,45 & \text{si } 0 \leq t \leq 12h, \\ 0,00420t + 4,42 & \text{si } 12h \leq t \leq 24h, \end{cases} \quad (4-8)$

En la tabla 4-4 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas del aumento en la resistencia sistémica fetal. Para simular este aumento hemos construido la ecuación (4-8) adaptando la originalmente presentada por Sá-Couto *et al.* (2010), adicionando el término t_p para poder realizar el pinzamiento del cordón en cualquier instante de tiempo. La ecuación (4-8) describe el rápido aumento de la resistencia sistémica durante las primeras 12 horas de vida después del pinzamiento y luego un crecimiento sostenido hasta las 24 horas. En nuestro modelo el aumento de la resistencia sistémica fetal ocurre en la resistencia rotulada por R_7 en la figura 4-1, la cual representa los vasos periféricos sistémicos.

TF6. Finalización de la respiración placentaria

El órgano de intercambio de gases en el feto es la placenta y el intercambio de gases placentario ocurre cuando la sangre materna fluye alrededor del espacio intervilloso con sangre rica en oxígeno y las moléculas de oxígeno se difunden en la circulación sistémica fetal a través de la barrera placentaria (Wang y Zhao, 2010). El feto se encuentra unido a la placenta mediante el cordón umbilical que tiene una vena umbilical y dos arterias umbilicales. La vena umbilical transporta sangre oxigenada y rica en nutrientes de la placenta al feto, y

las arterias umbilicales transportan sangre desoxigenada y baja en nutrientes del feto a la placenta (Wang y Zhao, 2010). Una descripción más detallada de la respiración placentaria se encuentra descrita en el Anexo F.

Tabla 4-5.: Descripción de la ecuación de captación y suministro de oxígeno placentario $[O_2]$

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
r	Tasa de ventilación/perfusión	$[O_2]_{in} = r[O_2]_U - rH_M^{-1} \left(\frac{H([O_2]_{in} + [O_2]_{PLAC})}{\gamma} + \frac{(1 - \gamma) + [O_2]_{PLAC}}{\gamma} \right), \quad (4-9)$
$[O_2]_U$	Concentración de oxígeno uterino	
H_M^{-1}	Función inversa de Hill maternal	$r = \frac{600 \text{ ml/min}}{Q_{plac}}, \quad (4-10)$
$H([O_2])$	Función de Hill fetal	
$[O_2]_{in}$	Concentración de O_2 entrante al compartimento.	$H_M^{-1} = \frac{(1,34 * [Hb]) \left(\frac{H([O_2])}{P_{50}} \right)^{2,7}}{1 + \left(\frac{H([O_2])}{P_{50}} \right)^{2,7}} \quad (4-11)$
$[O_2]_{PLAC}$	Concentración de O_2 en la placenta	
γ	Eficiencia respiratoria	
P_{50}	Presión parcial de oxígeno al 50 % de saturación.	
$[Hb]$	Concentración de hemoglobina en la sangre.	
$[Q_2]_{PLAC}$	Flujo placentario fetal	

En la tabla 4-5 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de la respiración placentaria. La captación de oxígeno esta descrita por la ecuación (4-9), anteriormente presentada por Yigit *et al.* (2015). En nuestro modelo el ingreso de oxígeno de la ecuación (4-9) ocurre en la vena umbilical rotulada como R_{12} en la figura 4-1. La $[O_2]$ placentaria que ingresa al feto es controlada por ecuación (4-10) anteriormente presentada por Yigit *et al.* (2015), que representa la relación del flujo placentario fetal y el flujo de sangre materna a la placenta con un valor aproximadamente de 600 a 700 ml/min (Wang y Zhao, 2010). La ecuación (4-11), representa la función inversa de Hill maternal (la descripción detallada de esta función está en el anexo F).

TF7. Eliminación de la circulación placentaria por el PCU

Con el *PCU* se corta el flujo sanguíneo desde y hacia la placenta. Eliminar el flujo de sangre dentro del cordón umbilical puede ser un evento perjudicial para el feto (Wang y Zhao, 2010). La eliminación de la circulación placentaria aumenta el valor de la resistencia de la vena umbilical y las arterias umbilicales desde su valor fetal a infinito, evitando el flujo desde y hacia la placenta.

Tabla 4-6.: Descripción de la ecuación del *pinzamiento del cordón umbilical*

Término	Descripción	Ecuación constitutiva
R_0	Resistencia umbilical inicial	$R(t) = \frac{R_f^{(t/\tau)}}{R_0^{(t-\tau)/(\tau)}}, \quad (4-12)$
R_f	Resistencia umbilical final	
τ	Tiempo de oclusión del cordón umbilical en horas	
t	Tiempo en horas	

En la tabla 4-6 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas del PCU que genera la eliminación de la circulación placentaria. Para representar el aumento en el valor de la resistencia vascular hemos construido la ecuación (4-12) que tiene un inicio suave y es controlada por el instante de tiempo en el que se realiza el PCU. En nuestro modelo la ecuación (4-12) ocluye completamente las resistencias rotuladas por R_{11} y R_{12} en la figura 4-1, correspondientes a la vena y arterias umbilicales. El PCU simulado en el modelo de la figura 4-1 y su representación clínica, se presentan en la figura 4-2.

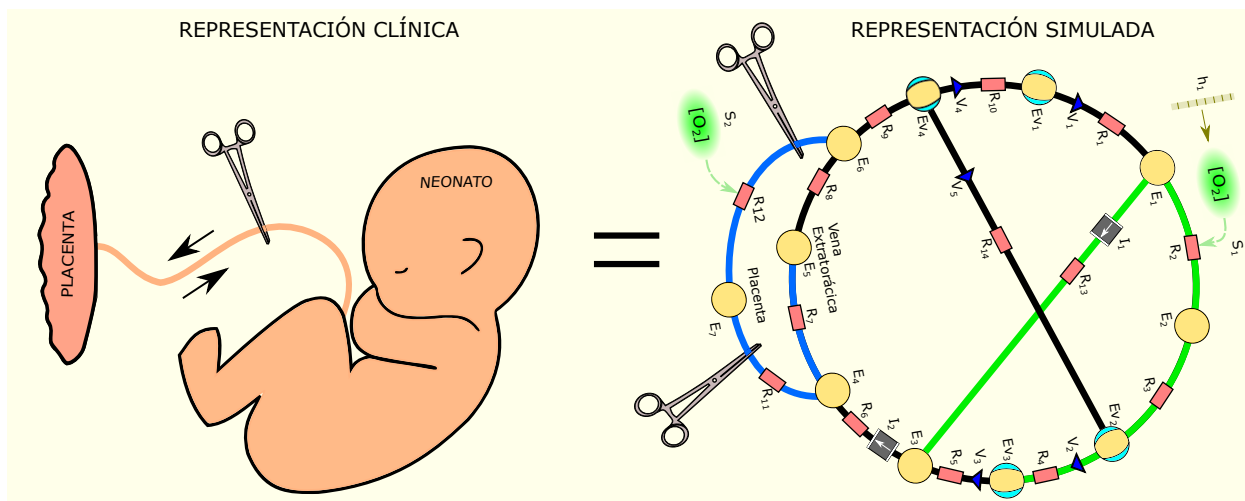


Figura 4-2.: Representación clínica y simulada del *pinzamiento del cordón umbilical*

4.1.3. Transición de feto a neonato en diferentes alturas

La transición de feto a neonato está controlada por la disponibilidad de oxígeno en el ambiente, razón por la cual el nacimiento a gran altitud difiere de la del nivel del mar (Niermeyer, 2003). La reducción de la presión parcial de oxígeno PO_2 en el aire alveolar está relacionada con el aumento de la resistencia vascular pulmonar (Kato y Staub, 1966). En el estudio de Khriesat *et al.* (2016) sobre el nacimiento de neonatos a 200 metros sobre el nivel mar,

afirman que los estudios de la saturación de oxígeno SO_2 pre- y post- ductal¹ a diferentes alturas son necesarios para una evaluación precisa del bienestar neonatal. En los estudios de Jackson *et al.* (1987) y Carter (1999) se argumenta la pérdida de entre el 17 % y 21 % del peso fetal como consecuencia de la saturación fetal de oxígeno arterial baja. De forma más rotunda, estudios como el de McCullough *et al.* (1977) afirman que además de retardar el crecimiento fetal, la hipoxia crónica resultante de vivir a grandes altitudes se asocia con un aumento de la mortalidad perinatal.

Con el objeto de brindar un primer escenario donde se puedan evaluar efectos de la altura en la transición cardiovascular y respiratoria, hemos adicionado dos ecuaciones acopladas al sistema hemodinámico y respiratorio que permiten determinar la presión parcial de oxígeno disponible en el ambiente para la respiración pulmonar neonatal.

Tabla 4-7.: Descripción de las ecuaciones de la presión parcial de oxígeno en función de la altura

Término	Descripción	Ecuaciones constitutivas
h	Metros sobre el nivel del mar	
P_0	Presión al nivel del mar	
m	Masa de una molécula	
g	Gravedad	
K	Constante de los gases	$P_{atm} = P_0 e^{(-mg/KT)h}, \quad (4-13)$
T	Temperatura del ambiente	$PAO_2 = (P_{atm} - PH_2O)FiO_2, \quad (4-14)$
PAO_2	Presión parcial de oxígeno alveolar	
FiO_2	Fracción de oxígeno inspirado	
P_{atm}	Presión barométrica	
PH_2O	Presión parcial de agua (47 mmHg)	

En la tabla 4-7 se encuentran descritos los parámetros y ecuaciones constitutivas de la presión atmosférica (4-13) y la presión parcial de oxígeno (4-14). La ecuación (4-13) que define la presión atmosférica fue tomada del trabajo de Lerner (1996) y la ecuación (4-14) es una versión simplificada de la presentada en el artículo de Cruickshank y Hirschauer (2004), en la cual eliminamos el término relacionado con el dióxido de carbono. En nuestro modelo la presión parcial de oxígeno alveolar de la ecuación (4-14) es computada en el elemento rotulado como h_1 en la figura 4-1.

¹Términos que indican saturación de oxigenación de la parte superior (preductal) e inferior (posductal) del cuerpo

En este momento, es importante recordar que el funcionamiento de cada uno de los bloques debe ser programado en el lenguaje MODELICA. (este simulador está conformado por un total de 47 componentes con sus 1600 líneas de programación²). El simulador de la figura 4-3 desarrollado en este trabajo, es capaz de computar las variables hemodinámicas descritas en la sección 3.1.1 y las transiciones fisiológicas $TF_1 - TF_7$ descritas en la sección 4.1.1. A continuación, presentamos el efecto de estas transiciones en la presión pulmonar y sistémica, los cambios en la resistencia vascular del cierre del ducto arterioso, el flujo a través del ducto arterioso (DA) y el pinzamiento del cordón del cordón umbilical.

4.1.5. Simulación de las transiciones al nacer y debido al PCU

En la figura 4-4, ilustramos el cambio en la presión arterial sistémica y el cambio en la resistencia vascular del ducto arterioso por el nacimiento y el PCU. 4-4a, podemos observar los cambios en la presión sanguínea arterial por el PCU a los 60 segundos y el nacimiento. El aumento en la presión sistémica es producto de la oclusión de la vena y arterias umbilicales y el aumento en la resistencia sistémica fetal. La reducción de la presión pulmonar se debe a la reducción de la resistencia pulmonar al nacer. En la figura 4-4b, observamos los cambios en la resistencia vascular del ducto arterioso (DA) durante las 24 primeras horas de vida extrauterina.

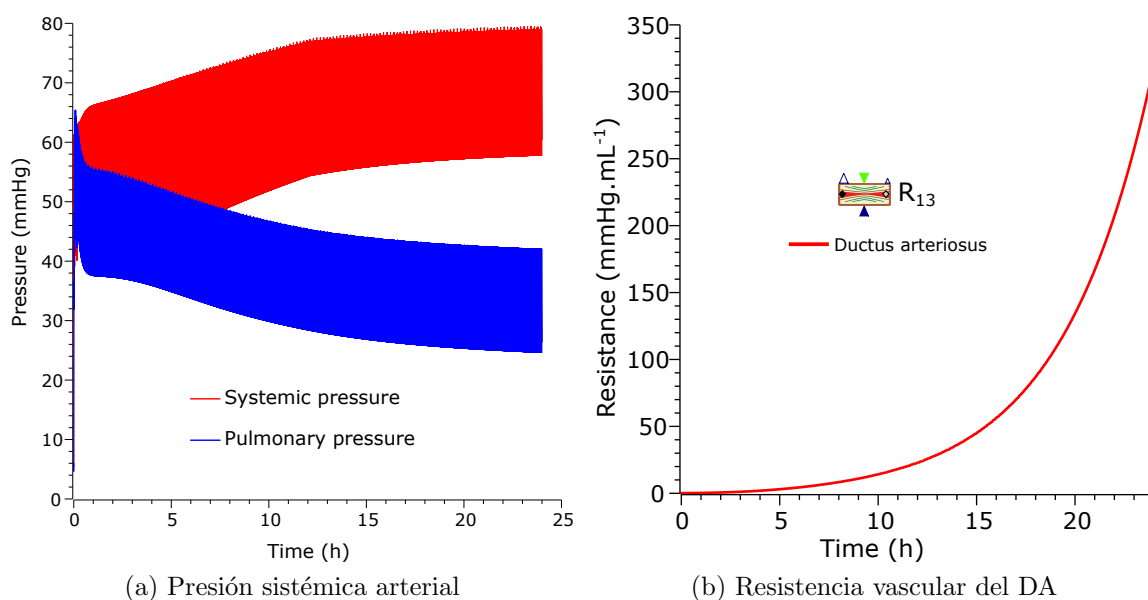


Figura 4-4.: Cambios en las presiones arteriales y el ducto arterioso por el PCU y el nacimiento

²El código completo del simulador se encuentra disponible en el repositorio <https://github.com/ehsepulvedao/modeling-of-fetal-and-neonatal-physiology>.

En la figura 4-5, ilustramos el cambio en la resistencia vascular sistémica, pulmonar y umbilical por el nacimiento y el PCU. En la figura 4-5a, observamos los cambios en la resistencia vascular pulmonar (vasos periféricos y vena pulmonar) y la resistencia vascular sistémica (vasos periféricos sistémicos). En la figura 4-5b, observamos la oclusión de la vena umbilical y las arterias umbilicales con el PCU.

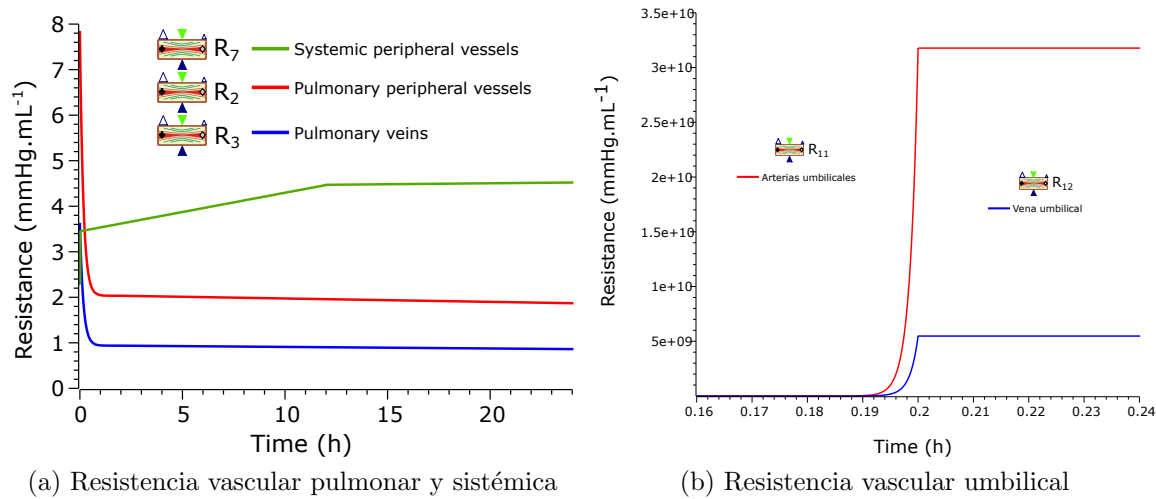


Figura 4-5.: Cambios en la resistencia vascular sistémica, pulmonar y umbilical por el PCU y el nacimiento

En el simulador desarrollado en este trabajo se considera que los elementos que simulan las resistencias vasculares, las válvulas cardiacas y la inercia no acumulan sangre ni consumen oxígeno. Las tasas de consumo metabólico han sido tomadas del libro de Rudolph (2009). A continuación, analizaremos los efectos del momento del PCU sobre el sistema cardiovascular y respiratorio, realizado en diferentes instantes de tiempo y en diferentes alturas sobre el nivel del mar.

4.2. Análisis del momento adecuado del PCU mediante el modelo de la figura 4-1

Como vimos en el capítulo 1, no existe un consenso sobre el momento en el cual se debe realizar el PCU. En la mayoría de estudios se ha definido el pinzamiento temprano ECC (antes de los 30 segundos de vida extrauterina) y el pinzamiento tardío DCC (a los 30 segundos o más de vida extrauterina). Existen múltiples estudios donde evalúan beneficios o efectos adversos de estos tipos de pinzamiento sobre el sistema cardiovascular y respiratorio (vea los estudios en (OMS, 2014; Weckert y Hancock, 2008b; Grajeda *et al.*, 1997; Andersson *et al.*, 2011; Boere *et al.*, 2015; Mercer *et al.*, 2010; Alzaree *et al.*, 2018; Fogarty *et al.*, 2018; Rabe

et al., 2011; Mercer *et al.*, 2010)).

Uno de los aspectos más debatidos en el estudio del *momento del PCU* es la transfusión placentaria y el volumen de sangre que reciben los órganos en los primeros instantes de vida extrauterina. El estudio de Kakkilaya *et al.* (2008), señala que realizar el *PCU* al nacer deja al neonato con un volumen de sangre similar al que tenía *in utero* y retardar el *PCU* facilita la transfusión placentaria de sangre adicional al neonato, como se evidencia en los trabajos de Hutton y Hassan (2007); Rabe *et al.* (2004); Ogata *et al.* (1977); Yao *et al.* (1969); Yao y Lind (1969); Philip y Saigal (2004); Mercer *et al.* (2006). En el trabajo de Guyton (1991), se asegura que al nacer el neonato tiene alrededor de 300 *ml* de sangre, pero si se deja al neonato unido al cordón unos minutos después del nacimiento aproximadamente obtiene 75 *ml* de sangre extra. Luego de unas horas, este volumen extra se pierde, pero la ganancia en el hematocrito³ se conserva.

Un primer factor importante a tener en cuenta para la toma de decisiones respecto al *momento adecuado del PCU* es la saturación de oxígeno del neonato SO_2 . La saturación de oxígeno SO_2 es considerada como un indicador del progreso en la adaptación neonatal (Maharaj *et al.*, 2018) que se ve afectada directamente por la realización del *PCU*. Por otra parte, la SO_2 se ve influenciada además, por la altura a la que ocurre el nacimiento. Por esto motivo, otro factor importante a la hora de realizar el *PCU*, es la concentración de oxígeno disponible en el ambiente. Esto, teniendo en cuenta que la presión parcial de oxígeno alveolar para la respiración pulmonar, depende directamente de la presión atmosférica como se aprecia en las relaciones entre las ecuaciones (4-14) y (4-14). El estudio de Niermeyer (2003) señala que la transición cardiopulmonar en grandes alturas es diferente que, sobre el nivel del mar, debido a la concentración de oxígeno disponible y la importancia que este tiene en las transiciones de adaptación postnatal. Así mismo, las bajas saturaciones de oxígeno pueden afectar los patrones de respiración y los reflejos de control respiratorio, así como generar un desarrollo vascular pulmonar más lento. En el estudio de Huicho (2007) se manifiesta que las adaptaciones postnatales a gran altura son un componente clave para enfrentar la hipoxia.

Por estas razones, a continuación, simularemos y analizaremos el *PCU* realizado en diferentes instantes de tiempo. También realizaremos el *PCU* en el mismo instante de tiempo, pero en diferentes alturas. Todo esto con el objetivo de dar un primer paso en el análisis por simulación de la práctica clínica del *PCU* y, por tanto, de ampliar la comprensión alrededor de los efectos de realizar el *PCU* en diferentes instantes de tiempo y en diferentes condiciones de altura. Para este fin, simularemos 3 escenarios: *E1*) el efecto del *momento del PCU* en la transfusión placentaria y el volumen sanguíneo suministrado a los órganos en los primeros instantes de vida extrauterina; *E2*) el efecto del *momento del PCU* en la saturación de oxígeno; y *E3*) el efecto de la altura en el oxígeno disponible al nacer.

³Volumen de glóbulos rojos con relación al total de la sangre

E1. Efecto del momento del PCU en la transfusión placentaria

Existen numerosos estudios que adjudican beneficios de la transfusión placentaria en la adaptación neonatal (vea los estudios de Rabe *et al.* (2004); Hutton y Hassan (2007); Mercer *et al.* (2003); Ibrahim *et al.* (2000); Nelle *et al.* (1998); Hofmeyr *et al.* (1888); Rabe *et al.* (2012); Guyton (1991)). Otros estudios, afirman que la transfusión placentaria trae consigo efectos adversos (vea los estudios de Linderkamp (1982); Peltonen (1981)). En el estudio de Ceriani (2017) se señala que la transferencia placentaria es un mecanismo importante para la comprensión de los efectos del *pinzamiento del cordón umbilical* sobre el recién nacido.

Por esta razón, utilizaremos nuestro simulador de la figura 4-3, para realizar el PCU en diferentes instantes de tiempo. Se realizará el pinzamiento cada 5 segundos en los primeros 5 minutos de vida extrauterina, luego cada minuto hasta los 10 minutos, luego cada 5 minutos hasta los 60 minutos, y por ultimo cada hora, hasta las 8 horas de vida extrauterina. Hemos realizado de manera detallada los 10 primeros minutos de vida, debido a que son instantes cruciales en la adaptación del neonato. El resultado de las 83 simulaciones esta condensado en la figura 4-6.

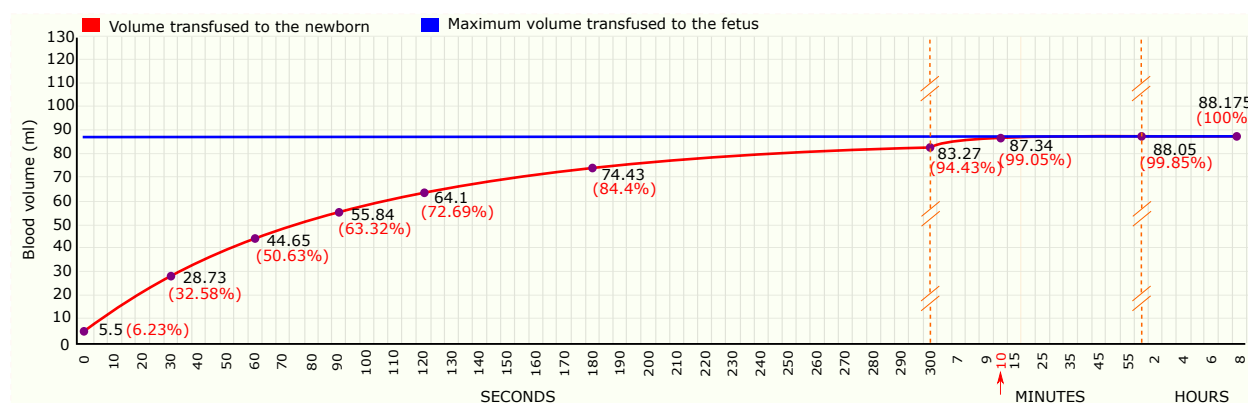


Figura 4-6.: Ganancia en volumen del neonato por la transfusión placentaria

En la figura 4-6, la línea roja indica el volumen de sangre extra que obtiene el neonato por la transfusión placentaria luego del PCU. La línea azul indica el volumen máximo de sangre que podría ser transfundido al neonato desde la placenta según la simulación. La relación de volumen contenido en la placenta y en el feto fue obtenido de las relaciones de volumen fetoplacentarias presentadas en el trabajo de Kakkilaya *et al.* (2008) para un neonato con un peso de 3445 *gramos* al nacer.

En la figura 4-6, hemos detallado 6 instantes de tiempo ($t = 0, 30, 60, 90, 120, 180$ segundos), basados en los límites de los rangos de tiempo descritos para los pinzamientos ECC y DCC en la tabla 1-9 del capítulo 1. Hemos seleccionado estos instantes de tiempo, debido a la controversia existente que mostramos en ese capítulo, alrededor de realizar el pinzamiento

del cordón umbilical en cualquiera de estos momentos. Por otra parte, hemos seleccionado también, tres instantes de tiempo adicionales ($t = 5, 10, 60$ minutos) y un tiempo de ($t = 8$ horas), en los cuales la transfusión placentaria está llegando a su máximo valor de transfusión sanguínea. El tiempo de ($t = 8$ horas) simula el pinzamiento hasta el cese de pulsaciones, criterio del pinzamiento llamado *PBCC* (pinzamiento basado en fisiología).

Como podemos observar en la figura 4-6, el volumen de sangre de un neonato al nacer, aumenta dependiendo del momento del *PCU*. En nuestra simulación el máximo volumen que podría ser transfundido al neonato es de 88,175 ml. Transfundir el 100 % de estos 88,175 ml de sangre, requiere esperar hasta un periodo aproximadamente entre las 4 y las 8 horas de vida extrauterina (según nuestra simulación) y es el efecto de realizar un pinzamiento basado en fisiología *PBCC*. Sin embargo, es interesante resaltar que a los 10 minutos de vida (instante de tiempo señalado con la flecha roja) ya se han transfundido 87,34 ml de sangre de los 88,175 ml posibles, esto quiere decir que se ha transfundido el 99 % de la máxima sangre que puede recibir el neonato de la placenta.

Como mostramos claramente en la tabla 1-9 del capítulo 1, generalmente los pinzamientos del cordón son realizados en los 3 primeros minutos de vida extrauterina. Sin embargo, no existe un consenso sobre los criterios para realizarlo en un instante o en el otro. Si analizamos los 5 primeros minutos de vida extrauterina (entre los cuales se encuentra la mayor controversia), podemos ver, que los cambios en el volumen de sangre transfundida son significativos. Por ejemplo, realizar el pinzamiento del cordón umbilical al nacer, evita que el neonato reciba el 93,76 % de sangre extra que estaba disponible en la placenta para su adaptación fisiológica al nuevo entorno. De la misma manera, al realizar el *PCU* a los 30 segundos el neonato pierde el 67.41 %, al realizarlo a los 60 segundos pierde el 49.4 %, a los 90 segundos pierde el 36.6 %, a los 120 pierde el 27.3 % y por último realizarlo a los 3 minutos evita que el neonato reciba aproximadamente el 16 % de la sangre placentaria.

Con el objetivo de profundizar en el estudio de más criterios para la toma de decisiones sobre el momento adecuado del *PCU*, a continuación, simularemos el efecto del momento del *PCU* sobre la saturación de oxígeno del neonato.

E2. Efecto del momento del PCU en la saturación de oxígeno

Existen estudios que evalúan los efectos del momento del pinzamiento del cordón umbilical sobre la saturación de oxígeno SO_2 (vea los estudios de Brouwer *et al.* (2018b); Polglase *et al.* (2015); Knol *et al.* (2018b)). En el estudio de Maharaj *et al.* (2018), se afirma que la saturación de oxígeno es un indicador importante que se mide en la sala de parto y permite conocer el progreso en la adaptación del neonato a la vida extrauterina. En el estudio de Saugstad (2006), se señala que conocer la saturación de oxígeno es vital para alrededor de 1

millón de recién nacidos en todo el mundo que requieren reanimación extensa, y entre el 5 % y el 10 % que necesitan reanimación activa al nacer.

Por esto, usando nuestro simulador de la figura 4-3, hemos evaluado el PCU en tres instantes de tiempo: *i)* ECC al nacer; *ii)* DCC a los 10 minutos (99,05 % de sangre transfundida); y *iii)* PBCC con el cese de pulsaciones (100 % de sangre transfundida). En la figura 4-7, representamos la saturación de oxígeno para estos tres instantes de tiempo.

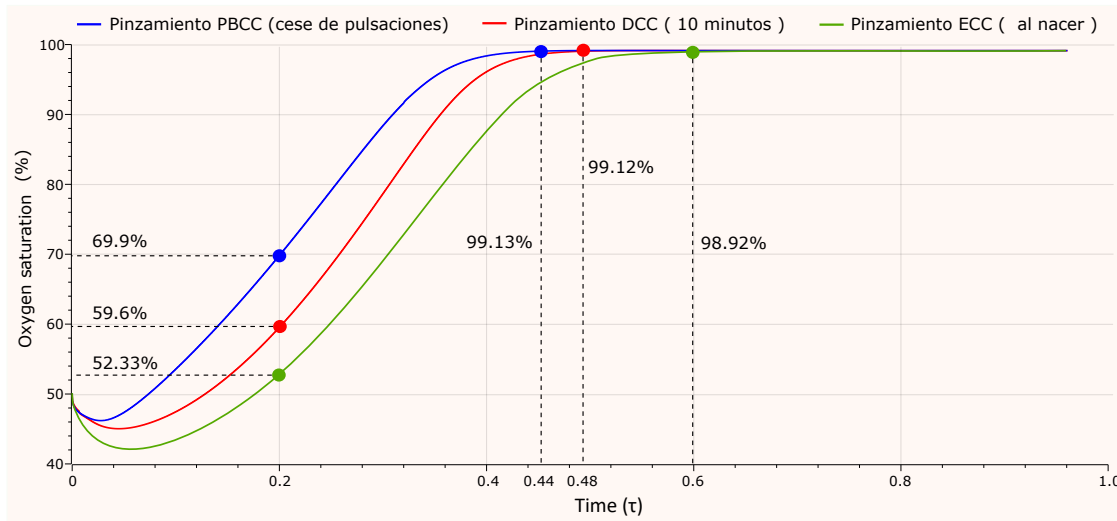


Figura 4-7.: Efecto de la altura en la saturación de oxígeno de las arterias pulmonares normalizado al tiempo de establecimiento de la respiración pulmonar τ .

Debido a que desconocemos la duración de la transición pulmonar, hemos definido el tiempo τ , como el tiempo en el que finalizan todas las transiciones del nacimiento que afecta el establecimiento de la respiración pulmonar y hemos definido el efecto de la saturación de oxígeno en base a este tiempo de transición fisiológica. La figura 4-7, ilustra el efecto del momento del PCU sobre la saturación de oxígeno en un tiempo τ . Como podemos observar en la figura 4-7, los comportamientos para los tres pinzamientos ECC (al nacer), DCC (a los 10 minutos) y PBCC (con el cese de pulsaciones) fueron diferentes. Si analizamos el instante de tiempo $0,2\tau$ podemos evidenciar que, con el ECC, se presenta una caída en los niveles de oxígeno de aproximadamente 7,3 % con respecto al pinzamiento DCC a los 10 minutos y de 17,57 % con respecto al pinzamiento PBCC realizado con el cese de pulsaciones.

En la figura 4-7, se puede evidenciar que el tiempo necesario para el establecimiento de la respiración pulmonar se ve afectado por el tipo de pinzamiento. Para el ECC, el tiempo necesario para llegar a su valor máximo de saturación de oxígeno SO_2 (98,92 %) fue de $0,6\tau$, mientras que para el pinzamiento DCC y el PBCC, los tiempos de establecimiento de la respiración pulmonar fueron muy cercanos entre ellos, con valores de $0,44\tau$ y $0,48\tau$. El pinzamiento DCC y el PBCC tuvieron valores de saturación de oxígeno SO_2 de 99,13 % y

99,12% respectivamente, más altos en comparación con los obtenidos por el *ECC*. Este conjunto de datos permite evidenciar que los neonatos sometidos a un pinzamiento *DCC*, y con mayor razón los sometidos a un *PBCC*, necesitaron un menor tiempo para el establecimiento de la saturación de oxígeno y alcanzaron valores mayores de saturación de oxígeno SO_2 que los del *ECC*. Sin embargo, el establecimiento de la respiración pulmonar no depende solo del tipo de pinzamiento realizado, además depende de la altura a la que ocurre el nacimiento, temática que evaluamos a continuación.

E3. Efecto de la altura en el oxígeno disponible al nacer

El nacimiento en grandes alturas afecta variables como la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno (Valero *et al.*, 2009). Al nacer, la circulación pulmonar cambia a una condición de baja resistencia y alto flujo de sangre en el neonato, y junto con este cambio, inicia la ventilación alveolar con el aumento del PO_2 alveolar (Rudolph, 1979). La relación de la PO_2 alveolar con la presión atmosférica P_{atm} esta expresada por la ecuación (4-14). En esta ecuación, se observa la dependencia directa con la presión atmosférica P_{atm} definida por la ecuación (4-13), que a su vez depende de la altura sobre el nivel del mar.

Debido a la importancia que tiene evaluar la altura a la que ocurre el nacimiento como condición para determinar el *momento del PCU*, usando nuestro simulador de la figura 4-3, hemos evaluado en tres diferentes alturas sobre el nivel del mar, dos tipos de pinzamiento: *i)* *ECC* al nacer; y *ii)* *PBCC* con el cese de pulsaciones. Los dos pinzamientos fueron evaluados en las ciudades de Lhasa (China), Popayán (Colombia) y Lisboa (Portugal) situadas a 3650, 1760 y 0 *m.s.n.m* respectivamente. El objetivo es determinar cuándo tiempo extra requiere el neonato para lograr el establecimiento de la respiración pulmonar en diferentes alturas. En la figura 4-8, representamos los valores de saturación de oxígeno obtenidos de la simulación del pinzamiento *ECC* realizado al nacer.

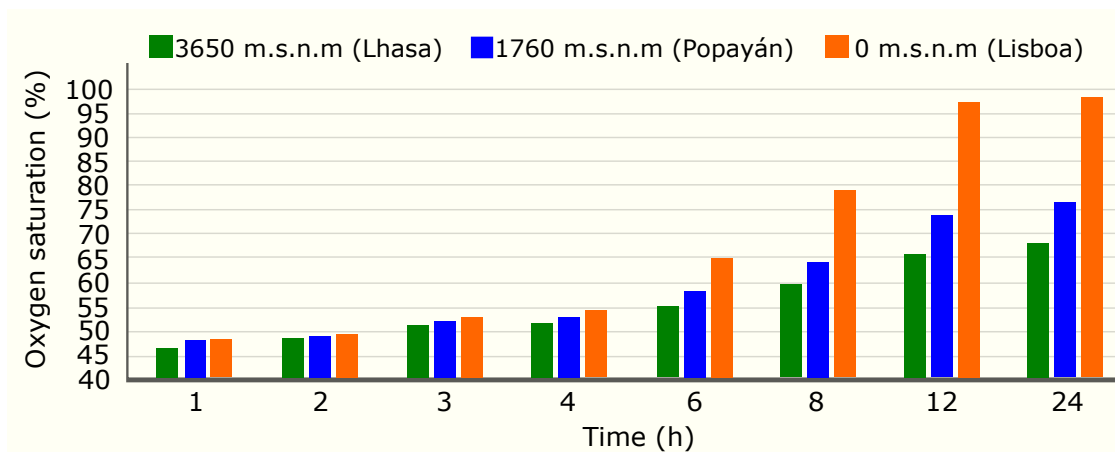


Figura 4-8.: Saturación de oxígeno arterial con un pinzamiento *ECC* (al nacer) en diferentes alturas sobre el nivel del mar.

Como podemos observar en la figura 4-8, el establecimiento de la respiración pulmonar a grandes alturas como en la ciudad de Lhasa, presenta un retraso significativo respecto al mismo pinzamiento, realizado sobre el nivel mar. Es importante comentar que, según nuestra simulación, en el caso de las ciudades de Lhasa y Popayán, el establecimiento de la respiración pulmonar puede durar más de 24 horas. Por el contrario, para alturas sobre el nivel mar como en la ciudad de Lisboa comienza a las 12 horas. En la misma figura, podemos evidenciar claramente que el nivel de oxígeno una vez han transcurrido 24 horas tiene grandes diferencias en los neonatos nacidos en las tres ciudades. Por ejemplo la SO_2 arterial del neonato a las 12 horas en la ciudad de Lisboa es de 97,5 %, mientras que en Popayán es de 74,2 %, y aún más crítico en Lhasa donde es 65,2 %.

En la figura 4-9, representamos los valores de saturación de oxígeno obtenidos de la simulación del pinzamiento *PBCC*, realizado con el cese de pulsaciones en las tres ciudades.

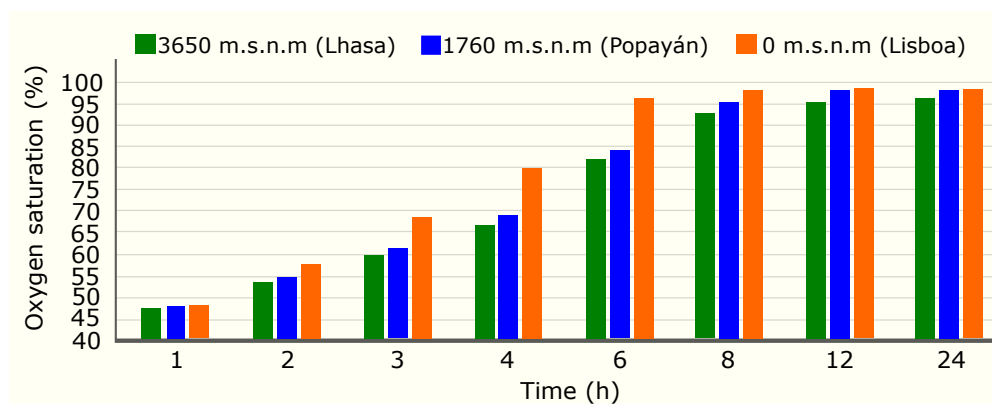


Figura 4-9.: Saturación de oxígeno arterial con un pinzamiento *PBCC* (cese de pulsaciones) en diferentes alturas sobre el nivel del mar.

Como se puede observar en la figura 4-9, a la altura de Lisboa, el establecimiento de la respiración pulmonar inicia a las 6 horas mientras que en alturas como Popayán o Lhasa inicia a las 12 horas. En la misma figura, podemos evidenciar que el nivel de saturación de oxígeno bajo los tres escenarios a las 12 horas sobre pasa el 95 % y es muy próximo entre ellos.

Relacionando los resultados obtenidos en las figuras 4-8 y 4-9, es interesante notar que, la realización del pinzamiento *PBCC* en la ciudad de Lisboa causó el inicio del establecimiento de la respiración pulmonar a nivel del mar a las 6 horas, mientras que el pinzamiento *ECC* causó que iniciara a las 12 horas, es decir, realizar el *ECC* duplicó el tiempo necesario para el establecimiento de la respiración pulmonar.

4.2.1. Discusión

El simulador presentado en este capítulo permite simular con gran aproximación los cambios en el sistema cardiovascular y respiratorio al nacer y como consecuencia del *PCU*, como se puede observar en las figuras 4-4a, 4-4b, 4-5a y 4-5b. Los valores finales de la presión arterial simulados fueron comparados con valores clínicos en la tabla 4-8.

Tabla 4-8.: Cambios en la presión arterial sistémica y pulmonar por el *PCU* y el *nacimiento*

Presiones (mmHg)	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Sistémica arterial diastólica	73,3 ± 7,5	68	(Emmanouilides <i>et al.</i> , 1970)
Sistémica arterial sistólica	49,6 ± 5,2	50	(Emmanouilides <i>et al.</i> , 1970)
Sistémica pulmonar diastólica	56,5 ± 7,4	43,5	(Moss <i>et al.</i> , 1964)
Sistémica pulmonar sistólica	21,7 ± 5,2	24,3	(Moss <i>et al.</i> , 1964)

Existe una pequeña inconsistencia en el valor de la presión sistémica pulmonar diastólica. Sin embargo, consideramos que esta diferencia en el valor es causada por el origen de los datos que alimentan el modelo de simulación.

El primero de los escenarios simulados corresponde a la *transfusión placentaria*. Respecto a este debatido tema, en la figura 4-6, podemos observar que a los 30 minutos de vida extrauterina el feto ha recibido un 94.43% o 83,27 *ml* de la sangre placentaria. El volumen de sangre *in utero* del neonato en nuestra simulación es de 241,15 *ml*, por tanto esa ganancia de 83,27 *ml* corresponde al 34.53% de su sangre *in utero*. En esta misma figura, podemos evidenciar que a las 4 horas se estabiliza la ganancia de sangre del feto. Estos valores son consistentes con la estabilización a las 4 horas de vida, junto con la ganancia del 33% a los 30 minutos de vida extrauterina reportados en el estudio de Kakkilaya *et al.* (2008).

En la figura 4-6, podemos notar que a los 5 minutos de vida extrauterina, el neonato ha ganado aproximadamente 83,27 *ml* de sangre y esto es consistente con los 81 *ml* a los 5 minutos de vida extrauterina reportados en el trabajo de Katheria *et al.* (2017). La ganancia de volumen de sangre por la transfusión placentaria refuerza la idea presentada en el capítulo 1, donde se mencionan las ventajas hemodinámicas y respiratorias de retardar el *PCU*.

El pinzamiento del cordón al nacer y a los 30 segundos, según los rangos de tiempo que expusimos en el capítulo 1, pueden ser clasificados como pinzamiento temprano (*ECC*). Sin embargo, entre ellos existe un 26.35% de diferencia en el volumen de sangre suministrado al neonato. Esta diferencia en el volumen de sangre, y por tanto en el hematocrito, podría causar alguna patología que sea asociada de manera general al pinzamiento temprano, pero que solo sea causada por el pinzamiento que ocurre a los 5 segundos. De igual forma ocurre con el pinzamiento tardío (*DCC*) a los 30 segundos y en un caso extremo a las 8 horas. En el

primer escenario el neonato obtiene solo 32.58 % de la sangre disponible, mientras que en el segundo obtiene un 99.85 % o más. Una diferencia de 67.27 % de sangre extra puede mejorar y acelerar la adaptación del neonato, además como menciona Ceriani (2017), aumenta el hematocrito y por tanto disminuye la deficiencia de hierro lo que puede prevenir problemas de anemia y del sistema nervioso. Con estos resultados consideramos, que como se menciona en el trabajo de Bennet *et al.* (2007), la transfusión de placentaria es un método extremadamente eficaz para mejorar el contenido de oxígeno arterial, el gasto cardiaco y el suministro de oxígeno.

Como se evidencia en la figura 4-6, en los primeros minutos de vida, cambia drásticamente la cantidad de sangre transfundida al neonato. Por tanto, consideramos que los intervalos de tiempo que presentamos en el capítulo 1, que definen los pinzamientos convencionales basados en tiempo *ECC* (para los pinzamientos realizados antes de los 30 segundos de vida extrauterina) y *DCC* (para los realizados a los 30 o más segundos de vida extrauterina) no son adecuados para clasificar los efectos del momento del *PCU* de manera adecuada. Por esta razón, es muy conveniente estudiar el pinzamiento basado en fisiología *PBCC* para obtener los mayores beneficios para el recién nacido. En el estudio de Brouwer *et al.* (2018b) se señala que el *PBCC* condujo a una adaptación cardiovascular más estable y con mejor oxigenación.

Entre los efectos benéficos adjudicados a la transfusión placentaria están: la *reducción del número de transfusiones de sangre por anemia* (Rabe *et al.*, 2004; Hutton y Hassan, 2007; Mercer *et al.*, 2003; Ibrahim *et al.*, 2000), la *mejora en la presión arterial* (Ibrahim *et al.*, 2000; Nelle *et al.*, 1998), la *disminución de la hemorragia intraventricular* (Mercer *et al.*, 2003; Hofmeyr *et al.*, 1888), la *reducción de la sepsis de inicio tardío y la mejora en el estado inmune debido a la transfusión de hematopoyéticos células progenitoras* (Mercer *et al.*, 2003; Hofmeyr *et al.*, 1888). En el estudio de Rabe *et al.* (2012) se afirma que la transfusión placentaria aumenta el volumen sanguíneo circulante al nacer, mejorando el estado hemodinámico de los bebés prematuros.

En el estudio detallado de Ceriani (2017), se señala que esta ganancia de volumen sanguíneo representa un suministro de hierro mayor para prevenir la deficiencia de hierro suficiente para los 6 primeros meses de vida o hasta el año. En el mismo estudio sostiene que el riesgo de muerte en las primeras 24 horas de vida, disminuye aproximadamente un 20 % por cada 10 segundos adicionales transcurridos hasta el *PCU* y que la presencia de células madre en la sangre placentaria es un factor importante en el desarrollo del recién nacido. En el estudio de Guyton (1991) se afirma que el volumen de sangre extra que adquiere el neonato de la placenta al nacer, se pierde en las siguientes horas entre los espacios de tejido del neonato, volviendo a un valor de volumen inicial, pero con un hematocrito aumentado importante para su desarrollo. Según Guyton (1991), el recuento de glóbulos rojos en un recién nacido puede pasar de 4 millones por milímetro cúbico, a 4,75 millones por milímetro

cúbico con esta sangre placentaria extra. Por otra parte, en algunos trabajos mencionan que la transfusión placentaria puede tener efectos adversos como policitemia, hiperbilirrubinemia e insuficiencia respiratoria debido a la hipervolemia (Linderkamp, 1982; Peltonen, 1981).

Un segundo factor relevante evaluado en este capítulo es el *efecto del momento del PCU en la saturación de oxígeno*. Como se observa en la figura 4-7, la realización de un pinzamiento al nacer, aumenta el tiempo requerido por el recién nacido para lograr niveles adecuados de saturación de oxígeno. Por otra parte, es interesante analizar la diferencia en saturación de oxígeno entre el pinzamiento *DCC* realizado a los 10 minutos y el pinzamiento *PBCC* realizado con el cese de pulsaciones. Basados en la transfusión placentaria sería posible pensar que la realización de un pinzamiento a los 10 minutos con una transfusión del 87.34 % de volumen de sangre es suficiente para una adecuada adaptación neonatal. Sin embargo, analizando en detalle la figura 4-7, podemos observar que existe una notoria diferencia en saturación de oxígeno de alrededor 10 %, esto es significativo, si tenemos en cuenta que el neonato necesita del oxígeno para terminar de manera adecuada sus transiciones vasculares como se menciona en el trabajo de Niermeyer (2003). Por esta razón, cobra aún más sentido, el hecho de realizar estudios basados en los diferentes criterios fisiológicos que ocurren en torno de los hechos transcendentales de nacimiento y del *PCU*.

El tercer factor relevante evaluado en este capítulo es el *efecto la altura en el oxígeno disponible al nacer*. En la figura 4-8, realizamos un pinzamiento *ECC* al nacer, en 3 alturas diferentes, como se puede evidenciar en la figura, el establecimiento de la respiración pulmonar y los niveles adecuados de saturación de oxígeno solo se consiguen antes de las 24 horas de vida extrauterina cuando el neonato nació en una ciudad sobre el nivel mar. Por otra parte, cuando se realizó este pinzamiento en un neonato a grandes alturas como en Lhasa, la diferencia de saturación de oxígeno llego a ser de 30 %, lo cual puede comprometer la adaptación del neonato, o puede indicar que probablemente estos neonatos necesitan de asistencia ventilatoria para lograr adecuadamente su adaptación al nuevo entorno.

En la figura 4-9, realizamos un pinzamiento *PBCC* con el cese de las pulsaciones en 3 alturas diferentes, como se puede evidenciar en la figura, aproximadamente a las 6 horas se comienza a estabilizar el valor de saturación de oxígeno de un nacimiento a los 3650 *m.s.n.m.* en la ciudad de Lhasa. Este dato es consistente con el reportado en el trabajo de Valero *et al.* (2009), donde mencionan que en un estudio de adaptación de 59 recién nacidos a 3828 *m.s.n.m* la frecuencia respiratoria, cardiaca y la saturación de oxígeno (inicialmente baja) se estabilizan a partir de las 6 horas.

En la figura 4-9, se puede observar que para la ciudad de Lhasa la saturación de oxígeno SO_2 está en 95.3% a las 24 horas de vida. Este valor es próximo con los valores reportados en el trabajo de Reshetnikova *et al.* (1994), quien menciona que los valores de saturación de

oxígeno SO_2 para los tibetanos oscilan entre los 90% y 94% y entre 86% to 92% para los hans. Esto teniendo en cuenta que el neonato está en proceso de adaptación y aún conserva reservar ricas en oxígeno y hierro de la sangre placentaria.

Es importante mencionar que los habitantes de las grandes alturas se encuentran fisiológicamente adecuados para esos ambientes. Sin embargo, se debe tener en cuenta este factor a la hora de realizar el *PCU*, debido que el cierre de las derivaciones fetales y en general los cambios vasculares pueden tardar más tiempo Niermeyer (2003); Valero *et al.* (2009). En el estudio de Llanos *et al.* (2011), se afirma que el nacimiento en la altura puede generar hipertensión pulmonar e hipoxia crónica y en el estudio de (Gonzales, 2012), expresan que el riesgo de pre-eclampsia aumenta con la altura.

4.3. Conclusiones

El desarrollo de este tipo de simuladores, modelos y captura de información cuantitativa para análisis del evolutivo neonatal luego del nacimiento o el efecto de intervenciones clínicas como el *momento del PCU* o incluso escenarios con cardiopatías como las del capítulo 3 son necesarios para la investigación de nuevas estrategias de manejo durante la reanimación neonatal. Realizar investigaciones que permitan cambiar del pinzamiento basado en tiempo al pinzamiento basado en la fisiología del recién nacido pueden ser evaluadas mediante estas herramientas. Por ejemplo, este tipo de simuladores permite realizar estudios como los planteados por Niermeyer y Velaphi (2013), sobre la evaluación de condiciones como el inicio de la ventilación y el *PCU* para explorar los beneficios potenciales de la reanimación con el cordón intacto.

Con el estudio de prácticas clínicas mediante el uso de estas metodologías de simulación es posible realizar diferentes intervenciones sobre el recién nacido sin efectos catastróficos en el desarrollo de un ser vivo. Por otra parte, aunque este tipo de simuladores no representan cuantitativamente con exactitud las respuestas fisiológicas ante diferentes intervenciones o condiciones de nacimiento, si son una base de estudio para comprender de manera general los fenómenos que ocurren en el neonato.

Basados en los resultados de la figura 4-6, podemos deducir que realizar el *PCU* de manera temprana, trae efectos adversos en la hemodinámica y los componentes respiratorios del individuo. Por el contrario, realizar un pinzamiento tardío tiene un impacto benéfico significativo en la hemodinámica del recién nacido, principalmente debido a la mejora del volumen sanguíneo y la respiración placentaria sostenida. Un pinzamiento tardío DCC o uno basado en fisiología permiten que la placenta suministre al neonato alrededor de 83~110 ml de sangre como se demostró en este capítulo y se señala en Asfour y Bewley (2011).

Por otra parte, debemos tener claridad que, con los resultados expuestos en este trabajo, tiene sentido realizar una investigación a profundidad que pueda definir y estandarizar criterios fisiológicos del neonato que permitan determinar el momento adecuado para realizar el *PCU*, que no estén basados en tiempo. Esto debido a que existen muchas otras variables como la altura, que pueden afectar el establecimiento de un tiempo como norma para la realización del pinzamiento. Es necesario volverse hacia análisis individualizado del recién nacido, para identificar el momento idóneo de realizar la intervención clínica (*PCU*).

Debido a los resultados obtenidos en este capítulo, consideramos que es necesario un estudio extendido, que permita explorar los beneficios o efectos adversos en la reanimación neonatal, con el pinzamiento diferido hasta obtener el máximo volumen de sangre de la transfusión placentaria y teniendo en cuenta condiciones de humedad, temperatura, y demás que afectan la presión parcial de oxígeno alveolar, y la vasoconstricción de las derivaciones fetales.

Con el desarrollo de este trabajo se espera que los profesionales de la salud puedan desarrollar investigaciones que les permitan acelerar procesos de consenso y el desarrollo de protocolos y guías clínicas que mejoren la atención al recién nacido.

5. Conclusiones y trabajo futuro

5.1. Conclusiones

Los desarrollos realizados en este trabajo estuvieron motivados por la necesidad clínica de mejorar la comprensión existente alrededor de la realización del *pinzamiento del cordón umbilical*. Para tal fin utilizamos tres metodologías: *i)* análisis computacional de la información; *ii)* modelado de protocolos médicos como sistemas de eventos discretos; y *iii)* simulación basada en modelos fisiológicos.

La metodología de análisis computacional de grandes volúmenes de información propuesta por nosotros brinda una visión general sobre las subáreas, autores, países, etc., que más influencia tienen en el tema de interés y sus relaciones. Además, puede ser usada en otros campos de investigación para determinar tendencias consolidadas y emergentes, temas promisorios, preguntas de investigación aún por resolver y principales problemas abiertos de investigación.

Con los resultados obtenidos por el análisis computacional, podemos afirmar que la gran mayoría de las publicaciones relacionadas con el *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical* establecen diferencias basadas en el tiempo en que se produjo el pinzamiento. Con estas diferencias clasifican el pinzamiento (temprano-tardío) y manifiestan recomendaciones para la realización del pinzamiento. Sin embargo, este estudio mostró exhaustivamente que no existe un consenso sobre los tiempos que definen los tipos de *pinzamiento del cordón umbilical*. Por esta razón, como primer aporte de este trabajo proponemos una estandarización de términos y tiempos que los definen, que permita que los resultados de futuras investigaciones puedan ser comparables entre sí y de manera efectiva a un tipo específico de *pinzamiento del cordón umbilical*. Nuestra propuesta es una estandarización en dos grandes categorías basadas en el tiempo de vida extrauterino: *Delayed cord clamping (DCC)* para los pinzamientos realizados luego de los 30s y *Early cord clamping (ECC)* para los pinzamientos realizados antes de los 30s. Esta propuesta es un punto de partida y una invitación a las organizaciones médicas para que definan unívocamente esta clasificación.

Uno de los factores de controversia alrededor del *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical* radica en las patologías asociadas a la realización del pinzamiento en diferentes instantes de tiempo. Bajo esta óptica, como segundo aporte en este trabajo, usando

la metodología propuesta construimos un listado de condiciones patológicas asociadas al *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical* expuesto en la tabla **1-9**. Este listado potencialmente permite encontrar problemas abiertos en el estudio de la relación de estas patologías con un tipo de *pinzamiento del cordón*.

Recomendar el tipo de *pinzamiento del cordón umbilical* basados en el tiempo transcurrido desde el nacimiento deja de lado el enfoque fisiológico e individualizado de cada recién nacido. En este estudio, como tercer aporte, hemos detecto una nueva tendencia promisoriosa de investigación que estudia el *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical* basado en la fisiología (*PBCC*). Este enfoque evalúa criterios como el cese de las pulsaciones en las arterias umbilicales, la ausencia de ingurgitación venosa, la perfusión cutánea y la transición pulmonar para ofrecer el mayor beneficio al individuo que se encuentra en proceso de adaptación al mundo extrauterino. Debemos recalcar que aunque el término *PBCC* es emergente (con publicaciones a partir del 2015), relacionar el *momento del pinzamiento del cordón umbilical* con la fisiología del neonato y su evolución durante la adaptación no es nuevo. En la escuela de Perinatología y Neonatología de la Universidad Nacional de Colombia, se ha realizado durante casi cuarenta años el pinzamiento habitual del cordón de acuerdo a criterios clínicos (basado en fisiología) sin importar el tiempo necesario para alcanzarlos. Es interesante realizar también que, aunque ya se tenía conocimiento de algunos estudios basados en la fisiología neonatal para determinar el *momento del pinzamiento del cordón umbilical*, este estudio nos permitió identificar el término estandarizado *PBCC* de la corriente promisoriosa de investigación que está comenzando a tener visibilidad mundial y está comenzando a cambiar el concepto de clasificación del *pinzamiento del cordón umbilical* basado en tiempo, a basado en fisiología, el cual, en nuestro concepto, debería volverse regla en la atención neonatal.

Como cuarto aporte, nuestra metodología propuesta, nos permite detectar términos asociados a temas promisorios como *altitud* y *gravedad* relacionados con el *pinzamiento del cordón umbilical*. Un nacimiento a gran altura afecta variables como: la presión parcial de oxígeno alveolar y la saturación de oxígeno que dependen de la presión atmosférica, y las frecuencias respiratoria y cardiaca. Además, afecta condiciones hemodinámicas, vasculares y ventilatorias de la madre. Aunque utilizamos como ejemplo de temas promisorios de investigación los términos de *altitud* y *gravedad*, esto no implica que este estudio no pueda ser utilizado para identificar otros temas promisorios o relaciones interesantes con el *momento adecuado del pinzamiento del cordón umbilical*. Por ejemplo, relaciones del *pinzamiento del cordón umbilical* con la edad gestacional (gestational_age) o al nacimiento de gemelos (twin-twin), o las relaciones de las patologías de la tabla **1-9** con los tipos de pinzamiento basados en tiempo (DCC - ECC) y basado en fisiología (*PBCC*) expuestos en la tabla **1-8**.

Basados en los resultados condensados en la tabla **1-8**, recomendamos que se realice un acuerdo global de la comunidad médica sobre el tiempo, criterios y asociaciones relacionadas

con el *PCU*. Es trascendental que las grandes asociaciones médicas lleguen a un acuerdo, para evitar discrepancias en los resultados de las investigaciones, teniendo en cuenta que, el mismo tipo de pinzamiento tiene diferentes criterios de tiempo que lo definen.

El *pinzamiento del cordón umbilical* se realiza en el marco de la adaptación neonatal inmediata. Por este motivo, es de vital importancia que los profesionales de la salud, puedan comprenderlo de manera adecuada y explorar de manera sistemática diferentes escenarios clínicos que ocurren durante la adaptación. Por esto como quinto aporte de esta tesis, hemos desarrollado un modelo de autómata finito con extensión visual de *Statecharts* para el procedimiento de adaptación neonatal inmediata (Currea, 2004). Este modelo agrega el mayor nivel de detalle posible, manteniendo la consistencia y profundidad del flujograma original.

Este modelo de autómatas finitos fortalece el proceso de aprendizaje de los estudiantes y permite una interacción progresiva y temprana con el conocimiento desde los inicios de su carrera profesional, aumentando la posibilidad de obtener mejores resultados a la hora de asimilar los conceptos. Este modelo puede ser utilizado para el estudio sistemático de diferentes escenarios clínicos y extendido para ser usado en la representación de otros protocolos médicos. Debido a la extensión visual de *Statecharts*, este modelo provee un lenguaje visual común que permite la interacción entre especialistas de diferentes áreas, para desarrollar modelos de procedimientos médicos. Este modelo también permite identificar de manera más clara los estados del paciente, criterios e indicadores clínicos evaluados durante el procedimiento médico, abriendo la posibilidad de aumentar de manera progresiva el nivel de detalle de la información contenida en un procedimiento médico por parte de profesionales de la salud en formación y especialistas.

El modelo de SED de la ANI fue evaluado por un panel de 21 participantes (3 estudiantes de ingeniería, 4 residentes de pediatría y 14 estudiantes de medicina de 8 semestre) quienes, en general, afirmaron que el desempeño de la herramienta formal de modelamiento de protocolos médicos que propusimos fue satisfactorio. Sin embargo, utilizar este tipo de modelos puede llevar a los estudiantes a que tomen decisiones basados exclusivamente en las alternativas previstas por el modelo. Por esta razón, es de vital importancia que durante el proceso formativo de los estudiantes se cree una conciencia que permita entender que estas herramientas son solo una guía y un apoyo en su formación.

Para comprender de manera adecuada la adaptación neonatal inmediata, es necesario estudiar el protocolo médico y la evolución fisiológica del paciente. El protocolo clínico fue representado como un modelo de eventos discretos y la fisiología del paciente fue representada como un conjunto de ecuaciones diferenciales que representa la fisiología del neonato. Para esto, en esta tesis desarrollamos dos modelos de simulación para entrenamiento, enseñanza e investigación que representan el sistema cardiovascular y respiratorio basados en ecuaciones

diferenciales. En nuestra opinión, las simulaciones obtenidas en nuestros simuladores son lo suficientemente representativas como para poder ser utilizadas en educación. Estos simuladores dejan abierta la puerta a un promisorio campo de investigación de simuladores basados en modelos. El limitado tiempo de aprendizaje con pacientes reales en medicina y la forma en la que los alumnos deben adaptarse para adquirir experiencia es a menudo subóptima (Sá-Couto *et al.*, 2010). Por esta razón, estas herramientas sirven como sistema de apoyo en la formación de los profesionales de la salud.

A nivel de simulación hemos demostrado el gran potencial que tienen estas herramientas desarrolladas en el lenguaje MODELICA para simular comportamientos fisiológicos con resultados similares a los reportados con datos experimentales. Aunque estos simuladores educativos, no pretenden representar completa y precisamente el comportamiento fisiológico de un paciente, a pesar de sus limitaciones son una aproximación importante a la comprensión de los fenómenos subyacentes que ocurren bajo diversas condiciones clínicas de interés. Según Sá-Couto *et al.* (2010), las patologías o incidentes no reconocidos pueden convertirse rápidamente en fatales o causar daños permanentes. Bajo este escenario los simuladores basados en modelos con interpretación fisiológica intuitiva (y reducida complejidad visual) pueden ser extendidos exponencialmente para simular diferentes escenarios clínicos o patologías, brindando una idea general al profesional de la salud sobre los comportamientos internos y variaciones de interés que están ocurriendo en el recién nacido.

Como sexto aporte en este trabajo, desarrollamos un simulador que representa el sistema cardiovascular y respiratorio neonatal e infante donde las transiciones del nacimiento ya se han establecido. Este simulador fue capaz de simular de manera aproximada en comparación con los parámetros empíricos, las variables hemodinámicas descritas en la sección 3.1.1, así como la forma de presión arterial y la relación de volumen/presión del ventrículo izquierdo, simuló cardiopatías y su efecto hemodinámico y respiratorio para evaluar cuáles son las condiciones cardiacas-vasculares-hemodinámicas-respiratorias que se producen en el neonato bajo diferentes cardiopatías. Aunque, el modelo en la simulación de las cardiopatías presentó una pequeña discrepancia en la presión diastólica. Consideramos que es causa de la incertidumbre en los valores de los parámetros que alimentan el modelo y no un problema estructural del mismo. Teniendo en cuenta que las diferencias entre el sistema cardiovascular de un niño de una semana de vida, y un adulto son cuantitativas y no cualitativas. Modelar la fisiología cardiovascular y respiratoria de un adulto no requiere la re-estructuración del modelo, solo el establecimiento de los nuevos parámetros que lo alimentan (Goodwin *et al.*, 2004). Con pequeñas modificaciones de los parámetros que alimentan el modelo se pueden evidenciar escenarios para entrenamiento médico como: la diferencia en la fisiología de un niño y un adulto, características específicas de patologías para mejorar la precisión y reducir el tiempo de diagnóstico de las mismas, extenderlo para evaluar comportamientos como el del CO_2 , medicamentos suministrados, efectos anestésicos, estenosis de las válvulas pulmonar,

mitral, tricúspide, etc. El entrenamiento con estos escenarios puede dar una comprensión global sobre el momento adecuado de una intervención en el neonato.

Como séptimo aporte en esta tesis, desarrollamos un simulador que representa la transición del sistema cardiovascular y respiratorio de feto a neonato al nacer, por efecto del *pinzamiento del cordón umbilical* y la altura a la que nace durante el periodo de las primeras 24 horas de vida extrauterina. Este simulador fue validado por especialistas en medicina y comparando con datos clínicos *in vivo*. Este simulador fue capaz de estimar con precisión los patrones de flujo dinámico *in vivo*.

De los resultados obtenidos en la figura 4-6, podemos concluir que realizar el *pinzamiento del cordón umbilical* de manera temprana desarrolla efectos adversos en la hemodinámica del neonato. Además, evita elevar el hemocrito, y por tanto los neonatos pueden ser más susceptibles a anemia o enfermedades del sistema nervioso. Por otra parte, realizar el pinzamiento tardío permite la transfusión placentaria y por tanto permite el aumento en el volumen de sangre que pasa de la placenta al neonato. Estos resultados refuerzan la idea de iniciar y continuar estudios alrededor de los criterios fisiológicos que definen el *pinzamiento del cordón umbilical*, para cambiar la clasificación basada en tiempo por un tipo de pinzamiento basado en la evolución del neonato.

Basados en los resultados de la simulación de la transición feto a neonato, podemos argumentar además que retardar el *pinzamiento del cordón umbilical* brinda un volumen de sangre significativo. En nuestra simulación, realizar un pinzamiento tardío o PBCC permite al neonato obtener alrededor de 88,2 ml de sangre extra proveniente de la placenta, lo que es consistente con los 83 – 110 ml de sangre transfundida de la placenta reportados en Asfour y Bewley (2011). Con la realización de 83 simulaciones pudimos determinar que aproximadamente a los 10 minutos de vida extrauterina el neonato ha obtenido del 99.02% de la máxima sangre que puede recibir de la placenta. Sin embargo, se deben evaluar aspectos como la saturación de saturación de oxígeno debido al PCU y la altura a la que ocurre el nacimiento para tomar una mejor decisión sobre el momento adecuado del *pinzamiento del cordón umbilical*. Con la simulación realizada en el capítulo 4, demostramos que el DCC (a los 10 minutos) aunque tienen casi el mismo nivel de sangre perfundida que el PBCC, presenta un 10% menos en el nivel de saturación de oxígeno en las etapas tempranas de las transiciones fisiológicas del nacimiento.

Por medio de las simulaciones, demostramos que el nacimiento a grandes alturas retarda el proceso de adaptación neonatal y por tanto debe ser evaluado a la hora de escoger el *momento adecuado del PCU*. Además, demostramos que en casos de ECC con nacimientos a grandes alturas, es probable que los neonatos requieran asistencia ventilatoria por sus bajos niveles de saturación de oxígeno.

Con la simulación desarrollada en el capítulo 4 demostramos que, en los primeros minutos de vida, cambia drásticamente la cantidad de sangre transfundida al neonato. Por lo cual, consideramos que los intervalos de tiempo que presentamos en el capítulo 1, que definen los pinzamientos convencionales basados en tiempo *ECC* (para los pinzamientos realizados antes de los 30 segundos de vida extrauterina) y *DCC* (para los realizados a los 30 o más segundos de vida extrauterina) no son adecuados para clasificar los efectos del momento del *PCU* de manera adecuada. Por esta razón, es muy conveniente estudiar el pinzamiento basado en fisiología *PBCC* para obtener los mayores beneficios para el recién nacido.

Los desarrollos contenidos en esta tesis, permiten concluir que efectivamente cada día será más útil combinar la tecnología (análisis computacional de la información, simulaciones basadas en modelos, simulaciones de eventos discretos, etc) con la supervisión de expertos en medicina, para investigar un tema de interés. Este trabajo deja abiertas las puertas para futuras investigaciones en modelado de protocolos médicos, simulaciones de sistemas biológicos, uso de metodologías híbridas de análisis de la información. Además, es paso importante en el desarrollo de herramientas de entrenamiento e investigación que medicina que permitan estudiar la interacción médico – paciente.

Con el desarrollo y validación de proyectos interdisciplinarios como el aquí presentado, esperamos que la simulación juegue un papel en los programas de formación profesional (tanto de médicos como de ingenieros) que contribuya a la difusión de los conceptos fundamentales de la medicina neonatal, inclusive para no expertos.

5.2. Trabajo futuro

Como trabajo futuro queda abierto la exploración de las ecuaciones emergentes obtenidas por el modelado de tópicos, para determinar el estado del arte en dichas temáticas. También someter a un análisis por un panel de expertos, los resultados obtenidos respecto a las relaciones de las patologías identificadas y los criterios fisiológicos en relación con el *pinzamiento del cordón umbilical* obteniendo resultados más detallados.

En cuanto a la simulación de protocolos médicos, en un futuro esperamos utilizar autómatas temporizados para reducir aún más la complejidad visual del modelo de autómatas finitos de la adaptación neonatal inmediata. Con la validación de esta herramienta de representación formal por parte del panel de expertos, esperamos diseñar un software transversal a la medicina e ingeniería, con un lenguaje visual y formalismo matemático que pueda ser usado para modelar diferentes guías y protocolos médicos, que sea de fácil uso, cuyos modelos puedan ser modificados fácilmente y con una representación visual moderada. En investigaciones futuras se puede integrar este modelo de eventos discretos con modelos basados en ecuacio-

nes diferenciales que permitan simular, almacenar y procesar el comportamiento evolutivo fisiológico del neonato a medida que se van realizando diferentes prácticas clínicas.

Respecto a los modelos basados en ecuaciones diferenciales, en trabajos futuros esperamos extender el modelo propuesto para la transición de feto a neonato, aumentando su nivel de detalle, incluyendo otros factores que afectan las condiciones de adaptación del individuo a la vida extrauterina como la temperatura ambiente a la que ocurre el nacimiento. También es necesario, analizar el efecto de la altura en la vasculatura neonatal, así como el pH , ya que afecta la curva de saturación de oxígeno. También esperamos desarrollar una aplicación móvil usando el archivo de código compilado en C reduciendo el tiempo de cómputo y permitiéndonos ejecutarlo para probar cambios paramétricos. El objetivo con esta aplicación será brindarles esta herramienta en los teléfonos móviles al personal de la salud en formación para crear un ambiente interactivo de aprendizaje.

A. Anexo: Asistencia ventilatoria no invasiva

Las figura **A-1**, contiene información sobre el procedimiento médico de asistencia ventilatoria no invasiva que no requiere una incisión en la piel o la inserción de instrumentos o dispositivos médicos en el neonato. El primer estado rotulado como 20 corresponde al *Masaje ventilatorio*. Este masaje permite inducir (caso de Apnea, boqueo) o conducir (caso de bradipnea o irregularidad ventilatoria) la ventilación durante el proceso de adaptación feto-neonatal mediante compresión (fase espiratoria) y descompresión (fase inspiratoria) del tórax. La compresión del tórax involucra compresión (pulmonar y cardiaca). La descompresión induce presión negativa intra pleural generando un gradiente con la presión positiva del ambiente ingresando los gases a los pulmones.

El estado rotulado como 21 corresponde a la *fuelle nariz* es un dispositivo diseñado y usado por personal de la salud para inducir o conducir la ventilación del neonato que requiere fuente de gases. Este dispositivo ingresa por un orificio nasal utilizando el sistema en T natural y funcional de la vía aérea. *La fuelle nariz* tiene dos modos de uso (pasivo o activo). En modo pasivo genera gradientes de flujo continuo, presión espiratoria final, volumen y tensión de pared en la vía aérea, de valor constante.

La fuelle nariz en modo activo requiere la oclusión intermitente del otro orificio nasal para ventilar de manera periódica generando otras variables ventilatorias como: fracción inspirada de oxígeno (mezcla de oxígeno y aire), frecuencia, tiempos (inspiratorio y espiratorio), relación inspiración-espiración, presiones (inspiratoria, espiratoria final y media de la vía aérea) y flujo. El paciente puede utilizar la *fuelle nariz* para ventilarse al accionar la *fuelle nariz* en modo activo. Requiere el paso previo de una sonda de drenaje oral gástrica para evitar distensión gástrica y restricción pulmonar secundaria.

El estado rotulado como 22 corresponde a la *bolsa autoinflable* con mascara o tubo, es un dispositivo diseñado y usado por personal de la salud para ventilar al neonato. Al usar la máscara se ventila por boca y nariz; En la *bolsa autoinflable* con tubo, este es introducido por nariz o boca. Requiere el paso previo de una sonda de drenaje oral gástrica para evitar distensión gástrica y restricción pulmonar secundaria.

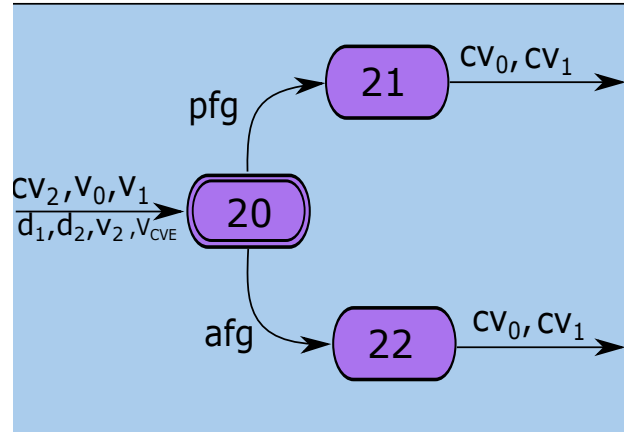


Figura A-1.: Estado 8 de la figura 2-5, Asistencia ventilatoria No invasiva

Tabla A-1.: Eventos y estados del autómata de la figura A-1

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
v_0 : Paro Ventilatorio o Apnea. v_1 : Bradipnea (1 a 29 ventilaciones por minuto).	20	<i>Masaje ventilatorio:</i>
v_0 : Paro Ventilatorio o Apnea. d_1 : Esfuerzo Ventilatorio leve (1 a 3 puntos). d_1 : Esfuerzo Ventilatorio moderado (4 a 6 puntos). cv_1 : Paro Cardiaco-Vascular Relativo (1 a 59 latidos por minuto). cv_2 : Bradicardia (60 a 99 latidos por minuto). pfg : Presencia de fuente de gases y los eventos v_0 , d_1 , d_1 , cv_1 , cv_2 .	21	<i>Fuente nariz activa o pasiva:</i>
v_0 : Paro Ventilatorio o Apnea. d_1 : Esfuerzo Ventilatorio leve (1 a 3 puntos). d_2 : Esfuerzo Ventilatorio moderado (4 a 6 puntos). cv_1 : Paro Cardiaco-Vascular Relativo (1 a 59 latidos por minuto). cv_2 : Bradicardia (60 a 99 latidos por minuto). afg : Ausencia de fuente de gases y los eventos v_0 , d_1 , d_1 , cv_1 , cv_2 .	22	<i>Bolsa autoinflable:</i>

B. Anexo: Asistencia ventilatoria invasiva

En la asistencia ventilatoria invasiva el cuerpo del neonato es “invadido” o penetrado con una aguja, una sonda, un dispositivo o un endoscopio. En la figura B-1 se representa el proceso de intubación. El estado rotulado como 23 corresponde a la práctica clínica de *intubación*. Este es un método clínico mediante en el cual introducen una cánula o sonda (tubo) en una cavidad, generalmente en la tráquea, a través de la boca o a través de la nariz. Esta técnica es utilizada con anestesia y reanimación para asistir ventilatoriamente de manera mecánica y aislar las vías respiratorias de las digestivas.

El estado rotulado como 24 corresponde a la intubación *oral traqueal* donde se realiza la introducción de una cánula o sonda (tubo) vía oral en la tráquea. El estado rotulado como 25 corresponde a la intubación *nasal traqueal* donde se realiza la introducción de una cánula o sonda (tubo) vía nasal en la tráquea.

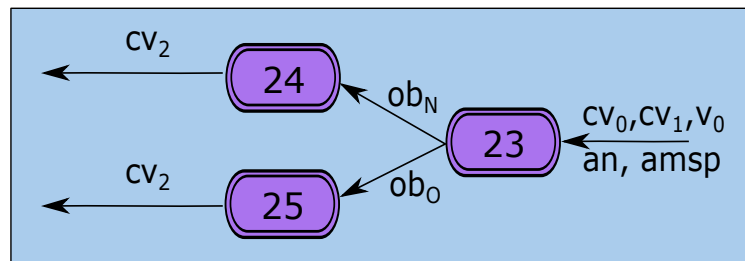


Figura B-1.: Estado de intubación del super estado 9 de la figura 2-5 (ventilatoria invasiva)

Tabla B-1.: Eventos y estados del automata de la figura B-1

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
cv_0 : Paro Cardíaco-Vascular Absoluto (0 latidos por minuto).		
cv_1 : Paro Cardíaco-Vascular Relativo (1 a 59 latidos por minuto).		
v_0 : Paro Ventilatorio o Apnea.	23	<i>Intubación.</i>
an : Paro Ventilatorio o Apnea por Anestesia.		
$amsp$: Obstrucción Traqueal por Meconio, Sangre o Pus.		
ab_n : Obstrucción Malformativa o Deformativa Nasal.	24	<i>Oral traqueal.</i>
ab_o : Obstrucción Malformativa o Deformativa Oral.	25	<i>Nasal traqueal.</i>

En la figura B-2 se representa el proceso de cateterización de la vena umbilical superior y administración de medicamentos para efectos farmacológicos. El estado rotulado como 26 corresponde a *Valoración metabólica y ventilatoria-respiratoria con gasometría de sangre arterial de la vena umbilical (gsavu)*. En este estado se realiza la medición de los gases disueltos en una muestra de sangre arterial o venosa. El estado rotulado como 27 corresponde a *Cateterización de vena umbilical (cordón) a vena cava inferior torácica (central)* que es el proceso mediante el cual se realiza la medición de Presión Venosa Central (PVC) El estado rotulado como 28 corresponde a la *Presión venosa central aumentada*. Este estado describe la presión de la sangre en la vena cava superior como normal. El estado rotulado como 29 corresponde a la *Presión venosa central normal*. Este estado describe la presión de la sangre en la vena cava superior como normal. El estado rotulado como 30 corresponde a la *Presión venosa central disminuida*: este estado describe la presión de la sangre en la vena cava superior como normal.

El estado rotulado como 31 corresponde a *Medicamentos*: Estos son los medicamentos utilizados para estimular condiciones adecuadas para la ventilación. Conjunto de medicamentos que generan los efectos farmacológicos: batmotropia, Inotropia y cronotropia. Se suministran: Agonistas β_2 - Estimulantes de la adenilciclasa (Orciprenalina y Terbutalina), Antagonista de la acetilcolina (Atropina) y Agentes alcalinizantes (Bicarbonato de sodio). El agente alcalinizantes favorece las condiciones para el efecto farmacológico de los otros medicamentos en casos de acidosis. El estado rotulado como 32 corresponde a *Neonato con soluciones volumétricas*. EN este estado al neonato se le suministra la sangre feto-neonatal de la reserva placentaria y del cordón umbilical. Soluciones Hídrico-Eléctricas (solución salina 0,9% y lactato de Ringer. Infusión (ml/h), cada 15 o 30 ml realizar revaloración clínica.

El estado rotulado como 33 corresponde a *Hemodinámica adecuada*. En este estado el neonato tiene una condición de ventilación adecuada.

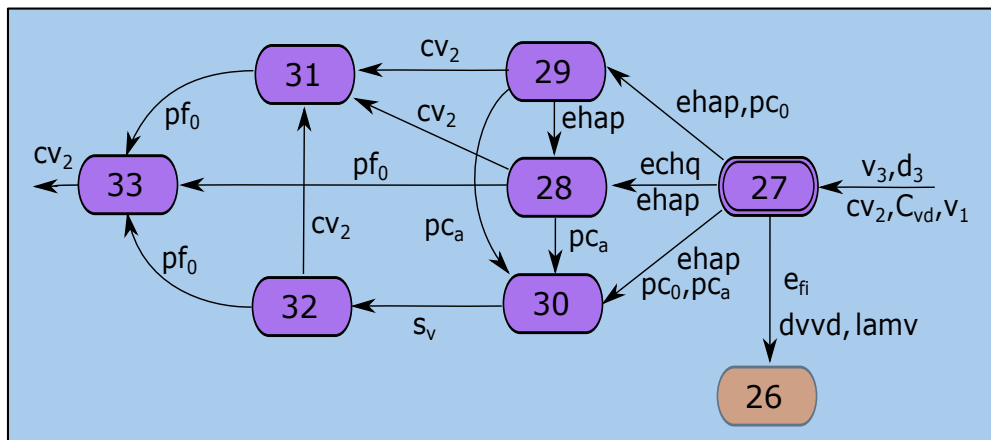


Figura B-2.: Estado de Cateterización de la vena umbilical del super estado 9 de la figura 2-5 (Asistencia ventilatoria invasiva)

Tabla B-2.: Eventos y estados del autómata de la figura B-2

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
e_{fi} : Estado Fetal Insatisfactorio. $lamv$: Líquido Amniótico Meconiado Viscoso. d_{vvd} : Diagnósticos de Vitalidad y Ventilación Deficientes al Nacer.	26	<i>Valoración metabólica y ventilatoria-respiratoria con gasometría de sangre arterial de la vena umbilical (gsavu).</i>
cv_2 : Bradicardia (60 a 99 latidos por minuto). Cvd : definir. v_1 : Bradipnea (1 a 29 ventilaciones por minuto). v_3 : Taquipnea por Prematuro. d_3 : Esfuerzo Ventilatorio Severo (7 a 10 puntos). $VCVE$: por definir.	27	<i>Cateterización de vena umbilical (cordón) a vena cava inferior torácica (central).</i>
$echq$: Estado de hipovolemia y choque. $ehap$: Estado hiperadrenérgico secundario.	28	<i>Presión venosa central aumentada.</i>
pc_0 : Precarga normal. $ehap$: Estado hiperadrenérgico secundario probable.	29	<i>Presión venosa central normal.</i>
pc_a : Precarga disminuida. pc_0 : Precarga normal. $ehap$: Estado hiperadrenérgico secundario.	30	<i>Presión venosa central disminuida.</i>
cv_2 : Bradicardia (60 a 99 latidos por minuto)	31	<i>Medicamentos.</i>
s_v : Suministro de soluciones volumetricas.	32	<i>Neonato con soluciones volumetricas.</i>
pf_0 : Toda la sangre colectada, suministro de solución hídrico-electrolítica a necesidad y corrección de las variables clínicas alteradas (Signos vitales (SV) normales o adecuados, PVC normal o adecuada y perfusión cutánea adecuada)	33	<i>Hemodinámica adecuada.</i>

Los estados metabólicos y ventilatorios (cateterización, manejo de volúmenes, suministro de medicamentos) fueron modelados y se encuentran junto con su explicación en el C.

C. Anexo: Valoración metabólica y ventilatoria

La figura C-1, contiene información sobre valoración metabólica y ventilatoria. El estado rotulado como 34 corresponde a *Neonato en toma de gases arteriales*. En este estado se realiza la medición de los gases disueltos en una muestra de sangre (arterial o venosa) mediante un gasómetro. Con esta prueba se mide el intercambio pulmonar de gases y el equilibrio ácido-base. El estado rotulado como 35 corresponde a *Normal o adecuado*. En este estado el neonato es diagnosticado con un estado normal de adaptación del metabolismo a los nutrientes y de movimiento de entrada y salida de aire en los pulmones.

El estado rotulado como 36 corresponde a *Acidosis metabólica*: La acidosis metabólica es el fenómeno que ocurre cuando el cuerpo presenta un trastorno ácido-base, incrementando la acidez del plasma sanguíneo. Por lo general indica trastornos metabólicos en el organismo. El estado rotulado como 37 corresponde a *Acidosis ventilatoria*. Esta acidosis es uno de los trastornos del equilibrio ácido-base en la que la disminución en la frecuencia de las respiraciones o hipoventilación, provoca una concentración creciente del dióxido de carbono en el plasma sanguíneo y la consecuente disminución del pH de la sangre.

El estado rotulado como 38 corresponde a *Alcalosis ventilatoria*. Esta alcalosis es un trastorno del equilibrio ácido-base, en hiperventilación eleva el pH del plasma sanguíneo. El estado rotulado como 39 corresponde a *Alcalosis metabólica*. Esta alcalosis es un trastorno del equilibrio ácido-base donde el pH del plasma sanguíneo se eleva por encima de los niveles normales (7,35 - 7,45). Generalmente ocurre a causa de una concentración baja de hidrogeniones circulantes y un aumento de la concentración de bicarbonato. El estado rotulado como 40 corresponde a *Acidosis metabólica persistente*. En este estado el neonato continúa presentando incrementando la acidez del plasma sanguíneo. En algunos casos este es un indicador de una lesión intestinal e incluso necrosis

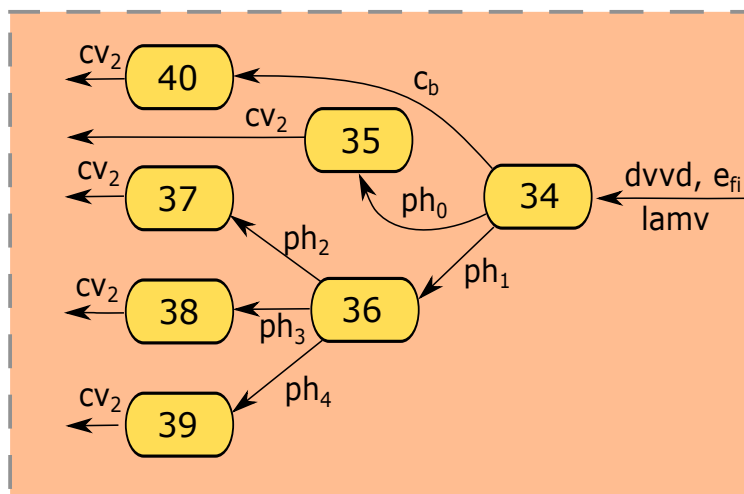


Figura C-1.: Estado 22 de la figura B-2, Estados metabólicos y ventilatorios

Tabla C-1.: Eventos y estados del automata de la figura C-1

Indicadores (eventos)	Estado	Descripción
e_{fi} : Estado Fetal Insatisfactorio. $lamv$: Líquido Amniótico Meconiado Viscoso. $dvvd$: Diagnósticos de Vitalidad y Ventilación.	34	<i>Neonato en toma de gases arteriales.</i>
ph_0 : pH , PCO_2 , PO_2 , Bicarbonato, Base, Lactato normales.	35	<i>Normal o adecuado.</i>
ph_1 : pH disminuido, PCO_2 normal o disminuido, PO_2 normal o disminuido, Bicarbonato disminuido, Base disminuida, Lactato aumentado.	36	<i>Acidosis metabólica.</i>
ph_2 : pH disminuido, PCO_2 aumentado, PO_2 normal o disminuido, Bicarbonato normal o aumentado, Base normal o aumentada, Lactato normal o aumentado.	37	<i>Acidosis ventilatoria.</i>
ph_3 : pH aumentado, PCO_2 disminuido, PO_2 normal o aumentado, Bicarbonato normal o disminuido, Base normal o disminuida, Lactato normal.	38	<i>Alcalosis ventilatoria.</i>
ph_4 : pH aumentado, PCO_2 normal o disminuido, PO_2 normal o disminuido, Bicarbonato aumentado, Base aumentada, Lactato normal.	39	<i>Alcalosis metabólica.</i>
c_b : Corrección de Bicarbonato de Sodio.	40	<i>Acidosis metabólica persistente.</i>

D. Anexo: Ciclo cardiaco

El ciclo cardíaco es la secuencia de eventos relacionados con el flujo de sangre en las cavidades cardíacas. En el corazón izquierdo el ciclo cardiaco depende de las válvulas mitral, aórtica y los valores de presión interna. Cuando la presión en la aurícula izquierda es más alta que la presión en el ventrículo izquierdo, la válvula mitral se abre permitiendo el flujo de sangre hacia el ventrículo. Esta fase es llamada *fase de llenado*. Luego el ventrículo se contrae, pero su volumen no cambia, por lo que existe una acumulación de presión. Esta fase es llamada *contracción isovolumétrica*. Cuando esta presión es mayor que la presión en la aorta, la válvula aórtica se abre dando paso a fluido sanguíneo, esta fase es llamada *fase de eyección*. Cuando la presión de la aorta comienza a aumentar la válvula aórtica se cierra, el ventrículo se relaja y comienza la fase llamada *relajación isovolumétrica* a la espera de comenzar la fase de llenado de nuevo. En la figura F-1, se observan las 4 fases del ciclo cardiaco del ventrículo izquierdo (VI) en estado normal definidas en función del volumen, la presión y el comportamiento de las válvulas cardiacas.

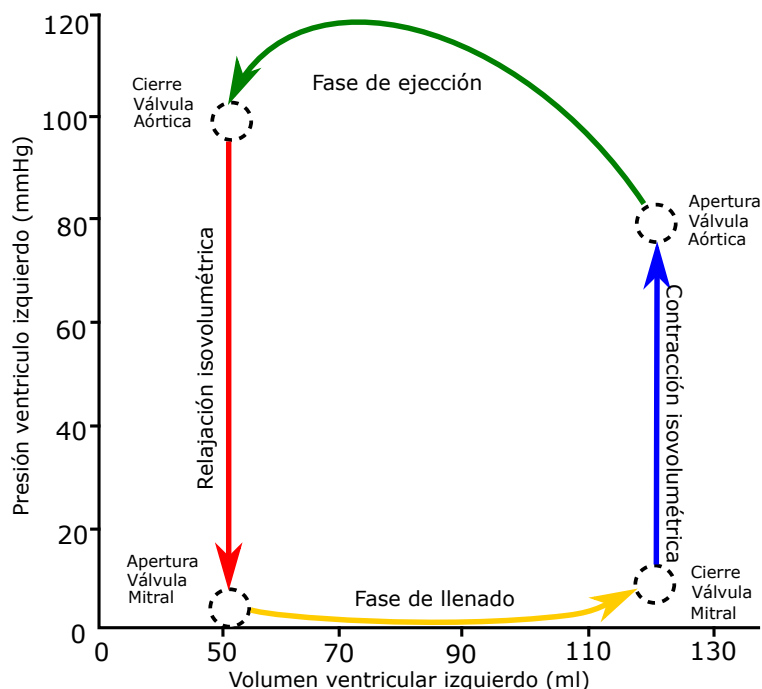


Figura D-1.: Fases del ciclo cardiaco del VI

E. Anexo: Intercambio de gases en el pulmón

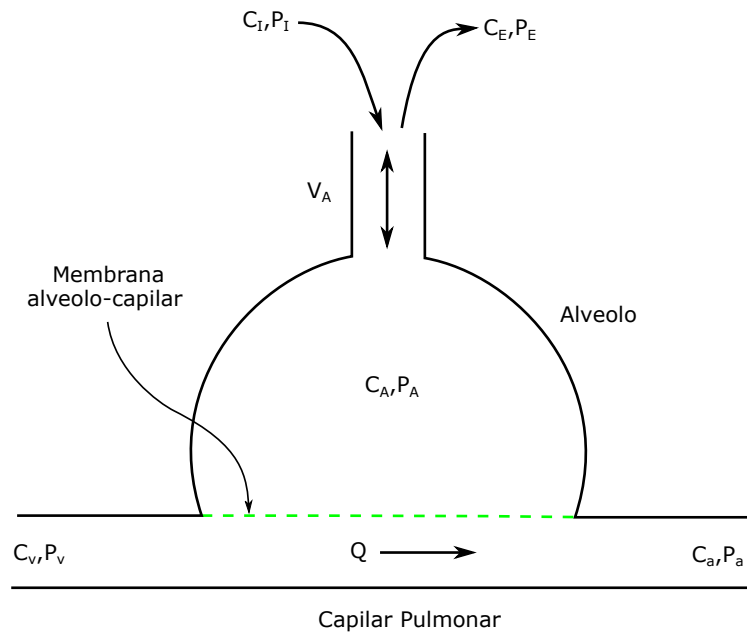


Figura E-1.: Intercambio de gas entre alveolo y capilar en el pulmón

Los pulmones contienen aproximadamente 3×10^8 alvéolos (sacos pequeños) donde el aire (principalmente O_2) y la sangre se acercan para el intercambio de gases. Los principales gases intercambiados son O_2 recogido por la sangre y CO_2 que sale del torrente sanguíneo y entra en los espacios de aire del pulmón. El intercambio de gases ocurre mediante difusión, a través de la delgada membrana alveolar-capilar hacia los capilares pulmonares, donde hay una menor presión de oxígeno. Normalmente esta membrana presenta una barrera de difusión tan leve que la sangre en los capilares alveolares logra el equilibrio con el aire alveolar antes de abandonar los capilares (Hoppensteadt y Peskin, 2002).

La sangre que sale del corazón derecho está subdividida muchas veces por el árbol arterial pulmonar que se ramifica antes de que llegue a los alvéolos. Después de pasar a través de los alvéolos, es recogido por las venas pulmonares. Los capilares alveolares están conectados en paralelo en el sentido en que el flujo sanguíneo pulmonar es la suma de los flujos sanguíneos

de los alvéolos individuales (Hoppensteadt y Peskin, 2002).

De manera similar, el aire que ingresa a la tráquea está subdividido muchas veces por el árbol bronquial antes de que alcance los alvéolos, y la ventilación alveolar total es la suma de las ventilaciones alveolares individuales. Sin embargo, a diferencia de la sangre, el aire sale de los alvéolos al expirar por medio del mismo árbol bronquial a través del cual entró en la inspiración (Hoppensteadt y Peskin, 2002).

La figura **E-2** es la descripción gráfica del intercambio de gas en los pulmones. P significa la presión parcial de oxígeno. Q es el flujo sanguíneo. V_A es la ventilación alveolar¹. La descripción de los subíndices es: I : inspirado, E : expirado, A : alveolar, v : venoso, a : arterial. Las designaciones *arterial* y *venoso* hace referencia al carácter de la sangre no a la anatomía de los vasos envueltos.

En los pulmones, el flujo de sangre a través del lecho pulmonar inicialmente tiene una concentración de oxígeno de C_v , el flujo que sale del lecho pulmonar tiene una concentración de oxígeno C_a equivalente a la $C_A + C_v$, después de que ocurre el intercambio de gases. Para el desarrollo del modelo nosotros tomamos una serie de suposiciones que describimos a continuación.

- El cambio en el volumen de O_2 alveolar residual se ignora, por lo que la diferencia entre los volúmenes de O_2 de las corrientes de aire inspiradas y expiradas es igual al volumen de O_2 que ingresa al flujo sanguíneo pulmonar.
- Los caudales inspirados y expirados son iguales entre sí (V_A) y la tasa de ventilación está determinada por una proporción constante de ventilación / perfusión (r);
- La PO_2 en la corriente sanguínea que sale de los alvéolos está determinada por la constante de eficiencia de difusión pulmonar (γ).

La ecuación E-1 es resultado de la primera suposición, donde \dot{V}_A es la tasa de ventilación alveolar, Q es la tasa de perfusión, $[O_2]_I$ es el oxígeno inspirado y $[O_2]_E$ es el oxígeno expirado.

$$\dot{V}_A([O_2]_I - [O_2]_E) = Q([O_2]_{in}) \quad (\text{E-1})$$

Sin embargo, debido a la segunda suposición, sabemos que $r = \frac{\dot{V}_A}{Q}$, por tanto la ecuación E-1 se puede expresar como en la ecuación E-2.

$$[O_{in}] = r([O_2]_I - [O_2]_E) \quad (\text{E-2})$$

¹Hace referencia al volumen de aire fresco suministrado al alveolo por unidad de tiempo.

La eficiencia de la difusión alveolo/sangre es especificada por la constante γ_{PAB} del lecho pulmonar (PAB) descrita en la ecuación E-3. Esta eficiencia es la ganancia de PO_2 a través de los capilares pulmonares ($PO_{2,PAB} - PO_{2,PA}$, PA: arterias pulmonares), respecto a la máxima ganancia posible ($PO_{2,E} - PO_{2,PA}$). Este caso es posible cuando se equilibra el $PO_{2,PAB}$ del lecho pulmonar con el $PO_{2,E}$ del aire espirado alveolar. Caso en el cual la máxima difusión de gas sería $\gamma = 1$.

$$[\gamma_{PAB}] = \frac{PO_{2,PAB} - PO_{2,PA}}{PO_{2,E} - PO_{2,PA}} \quad (\text{E-3})$$

La curva de disociación oxígeno-hemoglobina representa la relación entre la presión parcial de oxígeno PO_2 en la sangre y la concentración de oxígeno $[O_2]$. La función de Hill es usada para la representación de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina (Hoppensteadt y Peskin, 2002). La función de Hill está descrita en la ecuación E-4 donde $[Hb]$ representa la concentración de hemoglobina en la sangre. Cada gramo de Hb puede transportar 1.34 ml de oxígeno. En la figura E-2, se ilustran la función de Hill.

$$PO_2 = H([O_2]) = P_{50} \left(\frac{[O_2]}{1,34([Hb]) - [O_2]} \right)^{\frac{1}{2,7}} \quad (\text{E-4})$$

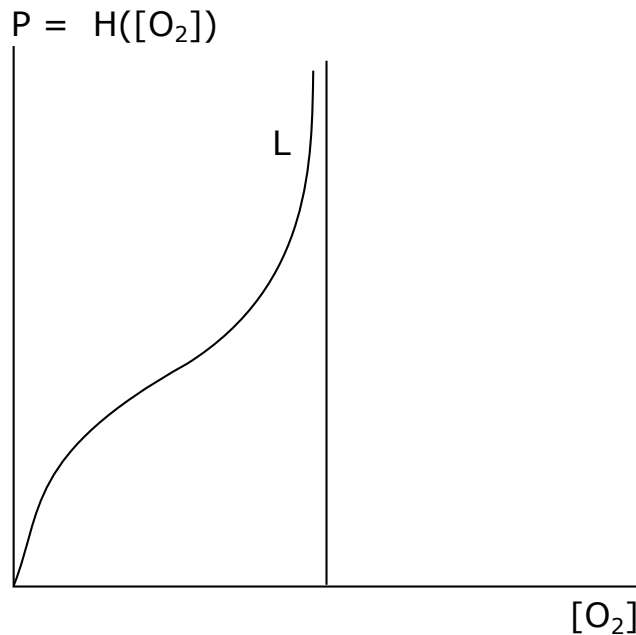


Figura E-2.: Función de Hill

La ecuación E-5 de los gases ideales relaciona la presión parcial de oxígeno PO_2 del aire con la concentración de oxígeno en el alveolo $[O_2]$, mediante los factores dependientes K y T que

son la constante ideal de los gases y la temperatura absoluta respectivamente.

$$PO_2 = [O_2]KT \quad (\text{E-5})$$

La concentración de oxígeno $[O_2]_{in,PAB}$ entrante en el lecho pulmonar se determina por las ecuaciones de intercambio de gases de O_2 en el pulmón. La concentración de $[O_2]_{in}$ entrante está determinada por: la relación ventilación / perfusión (r) (ecuación E-2), la eficiencia de difusión (γ) de la unidad de intercambio de gases (ecuación E-3), la curva de disociación oxígeno-hemoglobina (ecuación E-4) y la presión parcial de oxígeno (ecuación E-5). Como resultado de integrar estas ecuaciones obtenemos la concentración de oxígeno entrante en el lecho pulmonar $[O_2]_{in,PAB}$ definida en la ecuación E-6.

$$[O_2]_{in,PAB} = r[O_2]_I - r \frac{H([O_2]_{in,PAB} + [O_2]_{PA})}{\gamma_{PAB}KT} + r \frac{(1 - \gamma_{PAB})H([O_2]_{PA})}{\gamma_{PAB}KT} \quad (\text{E-6})$$

F. Anexo: Intercambio de gases en la placenta

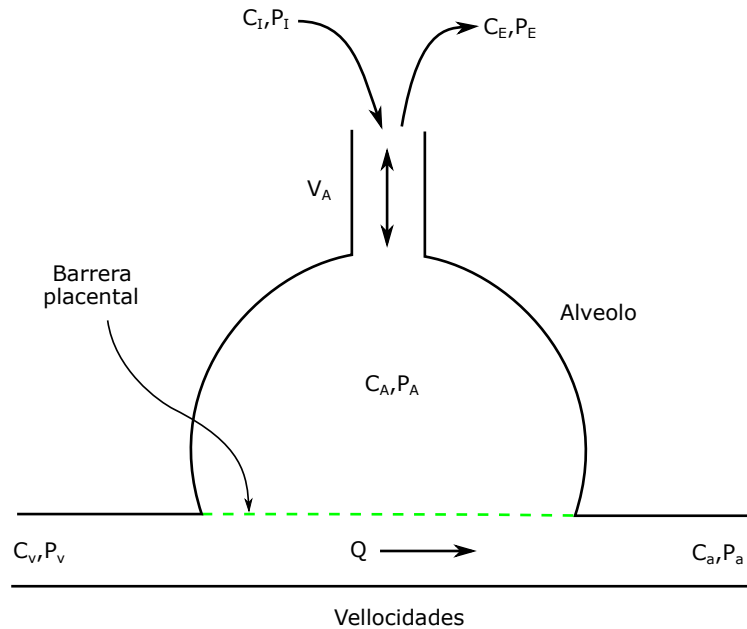


Figura F-1.: Intercambio de gas entre alveolo y capilar en la placenta

El intercambio de gases en la placenta ocurre cuando la sangre materna perfunde el espacio intervascular con sangre rica en oxígeno, desde donde las moléculas de oxígeno se difunden en el torrente sanguíneo fetal a través de la barrera placentaria. Por tanto para nuestro modelo el intercambio de gases placentario será una modificación de la ecuación final del modelo pulmonar expuesto en el Anexo E. Como resultado de esta modificación obtuvimos la ecuación F-1.

$$[O_2]_{in,PB} = r[O_2]_U - rH_M^{-1} \left(\frac{H([O_2]_{in,PB} + [O_2]_{PLAC})}{\gamma_{PB}} + \frac{(1 - \gamma_{PB}) + [O_2]_{PLAC}}{\gamma_{PB}} \right) \quad (F-1)$$

En la ecuación F-1, el término H_M^{-1} corresponde a la función inversa de Hill representando la curva de disociación oxígeno-hemoglobina maternal. El término $[O_2]_U$ es la concentración de oxígeno en las arterias uterinas. $[O_2]_{PLAC}$ es la concentración de oxígeno entrando de la

placenta. $[O_2]_{in,PB}$ es el incremento en la concentración de oxígeno a través del lecho placentario. Finalmente γ_{PB} es la eficiencia de respiración placentaria. En la ecuación F-1, r , se calcula como la relación del flujo placentario fetal con el flujo materno uterino supuesto de 600 ml/min .

La función de Hill inversa esta descrita en la ecuación F-2 donde $[Hb]$ representa la concentración de hemoglobina en la sangre. Cada gramo de Hb puede transportar 1.34 ml de oxígeno. En la figura **F-2**, se ilustran la función de Hill y su inversa.

$$H_M^{-1} = \frac{(1,34 * [Hb]) \left(\frac{H([O_2])}{P_{50}} \right)^{2,7}}{1 + \left(\frac{H([O_2])}{P_{50}} \right)^{2,7}} \quad (\text{F-2})$$

La curva de la figura **F-2** corresponde a la inversa de la función de Hill (curva de disociación de oxígeno-hemoglobina) presentada en (Hoppensteadt y Peskin, 2002)

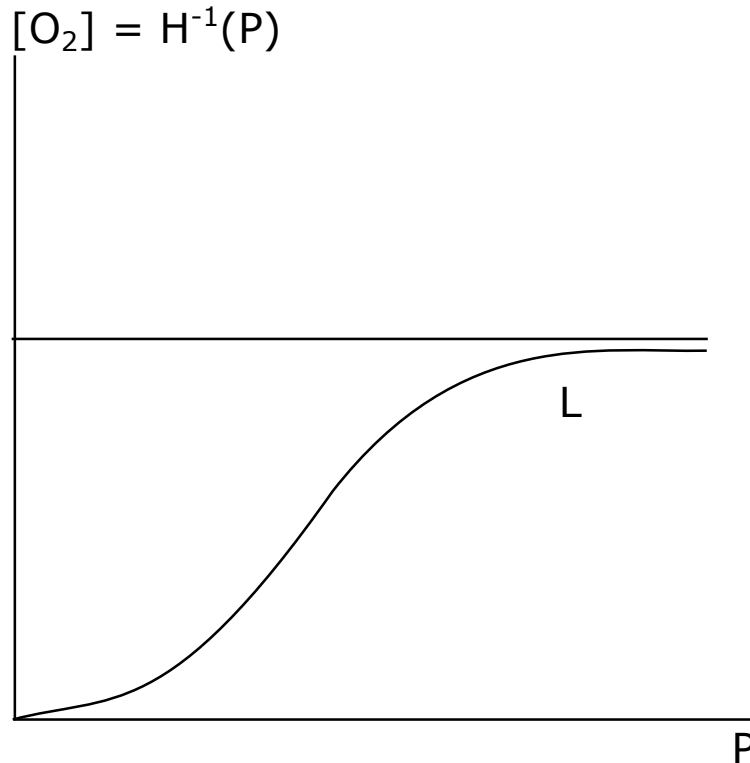


Figura F-2.: Función de Hill inversa

G. Anexo: Selección y Simulación de cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas se producen por malformaciones en la vida fetal del corazón o los vasos asociados a este y generalmente están clasificadas en 4 categorías básicas: *derivaciones de izquierda a derecha*, *derivaciones de derecha a izquierda*, *lesiones obstructivas* y *derivaciones complejas* (Brook *et al.*, 2001).

La ***derivación de izquierda a derecha***: Permite que la sangre fluya desde el corazón o la aorta a la arteria pulmonar o la arteria pulmonar derecha, evitando la circulación sistémica. Ejemplos son: *Persistencia del ducto arterioso*, los defectos septales auricular y ventricular, o un foramen oval permeable (Brook *et al.*, 2001).

Las ***lesiones obstructivas***: Pueden ser estenosis valvular o bandas vasculares. Causan una disminución de la salida y la sobrecarga de presión del ventrículo correspondiente y generalmente esta asociada a la insuficiencia cardíaca progresiva. Ejemplos son la *coartación de la aorta*, la *estenosis aórtica* y la *estenosis mitral* (Bell y Kain, 1997; Avery *et al.*, 1999).

La ***derivación de derecha a izquierda***: Conexiones que permiten el flujo de sangre de las cámaras del corazón de la derecha a la izquierda, evitando así el pulmón. El ventrículo izquierdo luego expulsa menos oxigenada a la circulación sistémica, causando hipoxemia y cianosis Guyton (1991); Bell y Kain (1997). Ejemplo de una derivación de derecha a izquierda es la *tetralogía de Fallot*.

Las ***derivaciones complejas***: La sangre venosa y arterial se mezcla antes de ser expulsada del corazón, y puede existir o no una obstrucción al flujo. La sangre expulsada del corazón tiene una saturación de oxígeno “combinada” (70 % a 80 %) (Bell y Kain, 1997). Ejemplo es la *transposición de las grandes arterias*.

G.0.1. Simulación del sistema cardiovascular y respiratorio con cardiopatías

Debido a que el simulador presentado en el capítulo 4 de esta tesis permite representar anomalías cardíacas, implementamos las cardiopatías seleccionadas en la sección anterior mediante la extensión del modelo estructural de un neonato sano. Esta implementación se realizó basada en los datos de simulación publicados en Sá-Couto (2009). La descripción de las patologías y las modificaciones necesarias en el simulador son explicadas a continuación.

Descripción y simulación de las cardiopatías congénitas

Hemos seleccionado una cardiopatía por cada categoría. Debido a que la *Tetralogía de Fallot* ya fue implementada en el capítulo 4 de esta tesis, implementaremos solamente la *Persistencia del ducto arterioso*, la *Coartación de la aorta* y la *Transposición de las grandes arterias*.

Persistencia del ducto arterioso (PDA): El Ducto arterioso es un vaso grande que conecta el lecho pulmonar con la aorta descendente, generalmente se cierra luego del nacimiento y su persistencia lo convierte en patología cardíaca. La PDA disminuye la resistencia vascular pulmonar, convirtiendo la derivación fetal de derecha a izquierda en derivación de izquierda a derecha generando un flujo sanguíneo pulmonar excesivo y dilatación del ventrículo izquierdo. La PDA además causa que entre la mitad y dos tercios de la sangre aórtica cruce el conducto arterioso hacia la circulación pulmonar (Brook *et al.*, 2001). Como efecto de esta cardiopatía, los individuos presentan un alto gasto cardíaco del ventrículo izquierdo, de dos a tres veces superior al normal (Guyton, 1991).

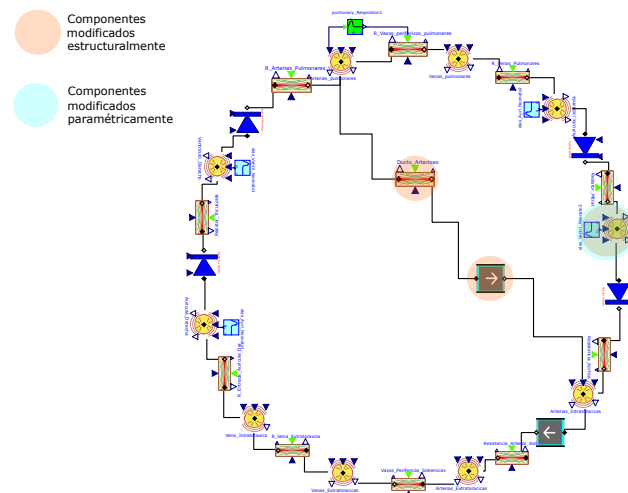


Figura G-1.: Efecto de la PDA sobre el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo

En la figura **G-1** se observan los 13 elementos que fueron modificados para la PDA. Se incluyó el ductus arterioso junto con la inercia (disminución de la perfusión) conectados entre

las arterias pulmonares y arterias intra torácicas. La dilatación del ventrículo izquierdo fue simulada aumentando la elastancia máxima del ventrículo izquierdo, ELV_{MAX} y disminuyendo ELV_{MIN} .

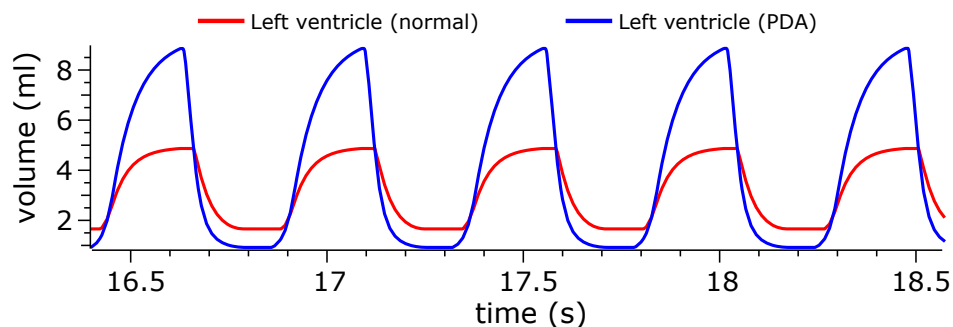


Figura G-2.: Efecto de la PDA sobre el gasto cardiaco del ventriculo izquierdo

Como podemos observar en la figura **G-2** como efecto de la *PDA*, se produce un aumento del volumen sanguíneo por la eliminación del flujo ventrículo – aorta. La eliminación del flujo ventrículo – aorta aumenta la concentración de oxígeno que es transportada a las arterias intratorácicas como se observa en la saturación de oxígeno (SO_2) de la figura **G-3**.

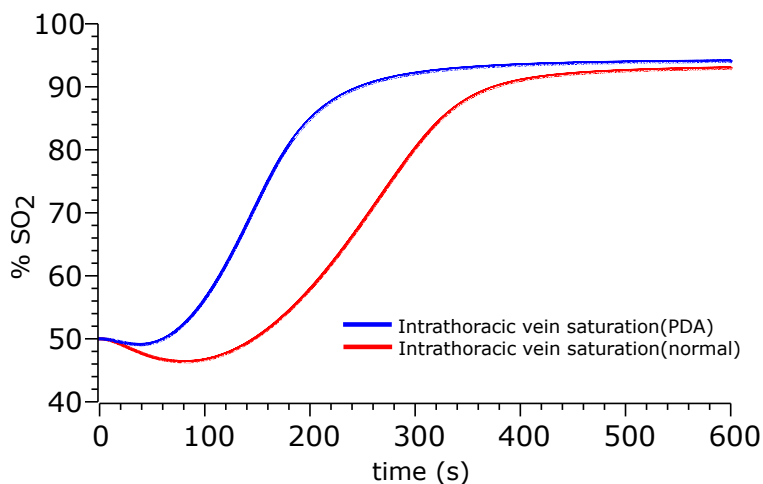


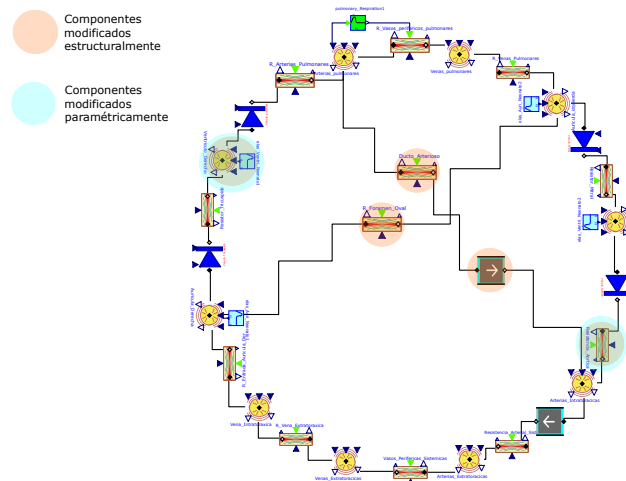
Figura G-3.: Efecto de la PDA sobre la saturación de oxígeno

La comparación de los valores simulados y los valores de referencia para la PDA están consignados en la tabla **G-1**.

Tabla G-1.: Valores simulados y de referencia del neonato con *Persistencia del ducto arterioso*

Neonato con Persistencia del ducto arterioso PDA			
Variable	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Presión sistólica VI	69,4 mmHg	70 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión diastólica VI	2,6 mmHg	7 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión sistólica sistémica	64,8 mmHg	70 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión diastólica sistémica	20,1 mmHg	30 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión sistólica VD	44,03 mmHg	50 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión diastólica VD	2,4 mmHg	4 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión sistólica pulmonar	44,6 mmHg	50 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)
Presión diastólica pulmonare	18,3 mmHg	28 mmHg	(Klaus y Fanaroff, 2001)

La coartación de la aorta (CA): Obstrucción vascular que disminuye la perfusión sanguínea generando una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo y dilatando el ventrículo derecho (Sá-Couto *et al.*, 2006).

**Figura G-4.:** Efecto de la CA sobre el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo

En la figura **G-4** se observan los 7 componentes que fueron modificados para la CA. Se incluyó el foramen oval conectado entre las aurículas izquierda y derecha y el ductus arterioso junto con una inercia (disminución de la perfusión) conectados entre las arterias pulmonares y las arterias intra torácicas. La obstrucción del ventrículo izquierdo fue simulada aumentando el valor de la resistencia mitral y la dilatación del ventrículo derecho, disminuyendo E_{min} y aumentando E_{max} .

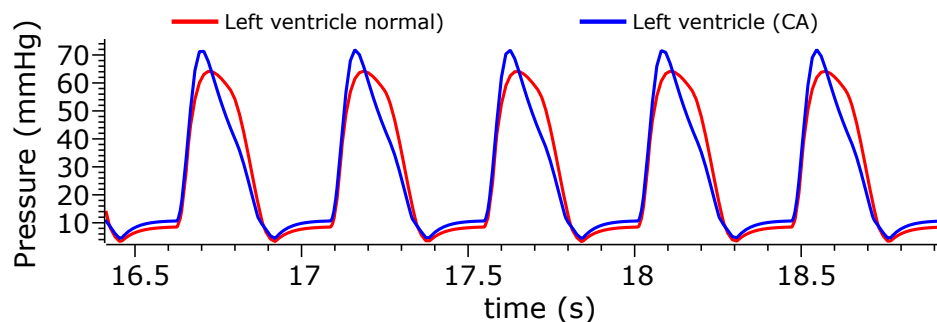


Figura G-5.: Efecto de la CA sobre la presión del ventrículo izquierdo

En la figura G-5 Como resultado de la CA, se observa una disminución de la presión en el ventrículo izquierdo en 10 $mmHg$ aproximadamente. Como efecto de la persistencia del ductus arterioso la concentración de oxígeno que llega a las arterias extratorácicas es mayor, por tanto la saturación de oxígeno (SO_2) es acelerada como se observa en la figura G-6.

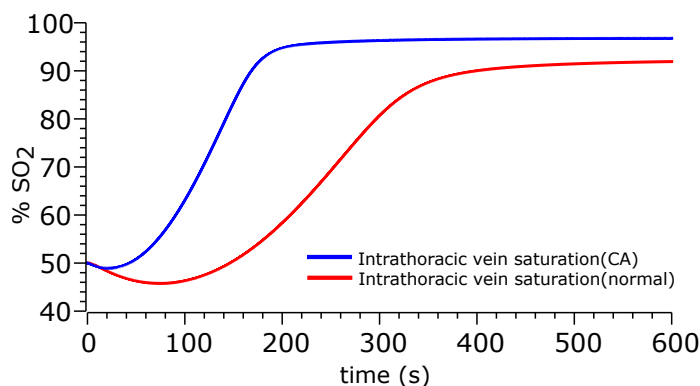


Figura G-6.: Efecto de la CA sobre la saturación de oxígeno

La comparación de los valores simulados y los valores de referencia para la CA están consignados en la tabla G-2.

Tabla G-2.: Valores simulados y de referencia del neonato con *Coartación de la aorta*

Neonato con Coartación de la aorta CA			
Variable	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Presión sistólica sistémica	50,21 $mmHg$	60 $mmHg$	(Hartman <i>et al.</i> , 1967)
Presión diastólica sistémica	20,6 $mmHg$	30 $mmHg$	(Hartman <i>et al.</i> , 1967)
Presión sistólica VD	38,21 $mmHg$	51 \pm 21 $mmHg$	(Hartman <i>et al.</i> , 1967)
Presión diastólica VD	0,4 $mmHg$	0 $mmHg$	(Hartman <i>et al.</i> , 1967)
Presión sistólica pulmonar	39,10 $mmHg$	48 \pm 7 $mmHg$	(Hartman <i>et al.</i> , 1967)
Presión diastólica pulmonare	15,4 $mmHg$	24 \pm 12 $mmHg$	(Hartman <i>et al.</i> , 1967)

La transposición de las grandes arterias (TGA): Enfermedad congénita de las más comunes en los recién nacidos, en la que se transponen la arteria pulmonar y la aorta. Como

consecuencia, la sangre pobre en oxígeno no pasa por los pulmones y recircula por todo el cuerpo (Riley, 2017). Es una cardiopatía que causa frecuente de muerte entre los pacientes no operados (Bell y Kain, 1997; Avery *et al.*, 1999). Solo es compatible con la vida extrauterina cuando existe un defecto del septo ventricular u otras anomalías cardíacas que permiten la mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada o en caso de existir una intervención clínica oportuna. Debido al alto flujo que entra en el ventrículo derecho, se desarrolla dilatación e hipertrofia.

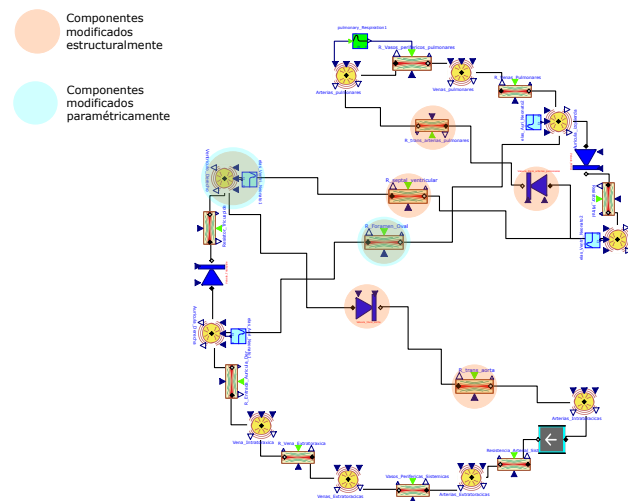


Figura G-7.: Efecto de la TGA sobre el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo

En la figura **G-7** se observan los 13 componentes que fueron modificados para la TGA. Se implementó una resistencia lineal que sale del ventrículo derecho y la arteria pulmonar hacia el ventrículo izquierdo y la comunicación interventricular junto con la persistencia del foramen oval. Se eliminó el flujo del ventrículo izquierdo-aorta y ventrículo derecho-arteria pulmonar. Las modificaciones del defecto septal ventricular, y la transposición de la arteria pulmonar se representan como las resistencias que se oponen al flujo en los vasos transpuestos.

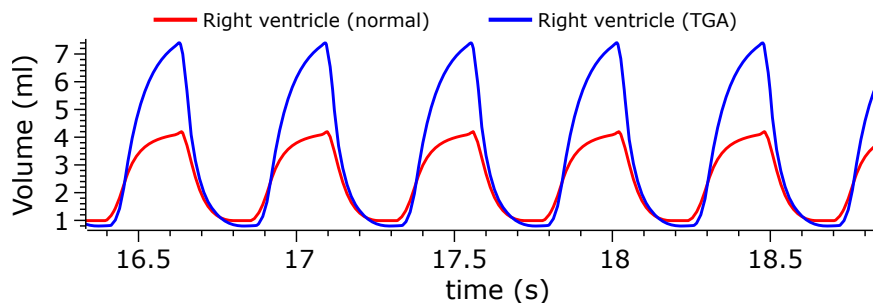


Figura G-8.: Efecto de la TGA sobre el ventrículo derecho

Finalmente debido a la *TGA* en la figura **G-8** se observa un aumento del volumen sanguíneo

por la eliminación del flujo ventrículo – aorta. El efecto de la *TGA* sobre la saturación de oxígeno de las arterias intratorácicas se ilustra en la figura **G-9**.

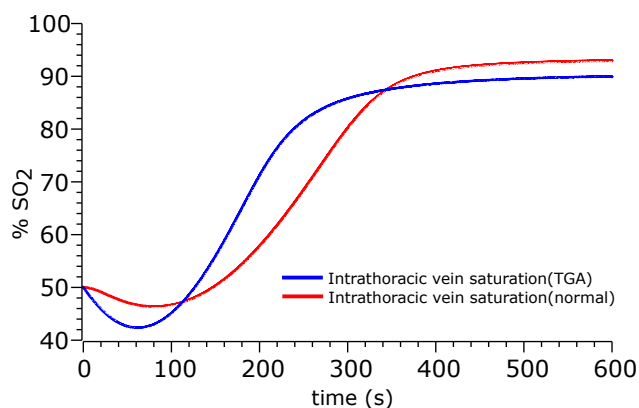


Figura G-9.: Efecto de la TGA sobre la saturación de oxígeno

La comparación de los valores simulados y los valores de referencia para la TGA están consignados en la tabla **G-3**.

Tabla G-3.: Valores simulados y de referencia del neonato con *Transposición de las grandes arterias*

Neonato con Transposición de las grandes arterias TGA			
Variable	V. Simulado	V. Referencia	Referencia
Presión sistólica VI	74,6 mmHg	88 ± 23 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión diastólica VI	5 mmHg	8 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión sistólica sistémica	76,18 mmHg	76 ± 19 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión diastólica sistémica	43,6 mmHg	45 ± 16 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión sistólica VD	77 mmHg	88 ± 15 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión diastólica VD	0,23 mmHg	4 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión sistólica pulmonar	35,26 mmHg	47 ± 6 mmHg	(Shaher, 1964)
Presión diastólica pulmonare	8,3 mmHg	16 ± 6 mmHg	(Shaher, 1964)

La simulación de cardiopatías como la transposición de las grandes arterias permite que podamos identificar, investigar y enseñar sobre adaptaciones celulares como la dilatación e hipertrofia.

H. Anexo: Datos para la simulación del capítulo 4

Tabla H-1.: Valores *hemodinámicos* del simulador

Compartment	Parameter description	Parameter name	parameter values	
			Neonate	infant
All	Initial total blood volume	VTOTAL	310	685
Atria and ventricles	Heart rate	HR	130	129
All intrathoracic	Average intrathoracic pressure	PTH	-3	-3,25
Left atrium	Resistance to forward flow	RLAIN	5,0005e-07	1,25013e-06
	Mitral Resistance	MR	1,25013e-07	1,25013e-06
	Mitral valve resistance	MVR	1,25013e-07	1,25013e-06
	Diastolic elastance	ELAMIN	3,5	0,733
	Maximum systolic elastance	ELAMAX	3,72	1,99
	Unstressed volume	VLAU	0,25	1
	initial volume	V0LAU	3,46601	6,9955
Left ventricle	Aortic valve resistance	AVR	4,16708e-07	4,69e-07
	Intrathoracic artery resistance	IAR	4,16708e-07	4,68797e-07
	Diastolic elastance	ELVMIN	2,63	0,55
	Maximum systolic elastance	ELVMAX	53,1	28,4
	Unstressed volume	VLVU	0,5	2
	initial volume	V0LVU	4,86548	16,043
Intrathoracic arteries	Elastance	EITHA	5,51517e-10	9,66577e-10
	Unstressed volume	VITHAU	9,16	18,2
	initial volume	V0ITHAU	12,1673	25,0263
Extrathoracic arteries	Blood flow inertia	LETHA	2,E+05	26664
	Resistance	RETHA	5,0005e-09	6,25063e-08
	Elastance	EETHA	1,29321e-09	2,48365e-09
	Unstressed volume	VETHAU	24,2	48,1
	initial volume	V0ETHAU	30,6887	64,3086
Peripheral vessels	Resistance	RSP	1,78589e-09	3,75038e-09
Extrathoracic veins	Resistance (to forward flow)	RETHV	3,57179e-08	4,16708e-08
	Elastance	EETHV	3,00026e-08	8,17063e-08
	Unstressed volume	VETHVU	65,4	130
	initial volume	V0ETHVU	101,3751	223,475
	Elastance	EITHV	1,50013e-08	7,58406e-08
Intrathoracic veins	Unstressed volume	VITHVU	77,8	155
	initial volume	V0ITHVU	99,7110325	228,569
	Resistance to forward flow	RRAIN	5,0005e-07	1,25013e-06
Right atrium	Tricuspid valve resistance	TVR	1,25013e-07	1,25013e-06
	Tricuspid resistance	TR	1,25013e-07	1,25013e-06
	Diastolic elastance	ERAMIN	2,6	0,317
	Maximum systolic elastance	ERAMAX	10,1	0,63
	Unstressed volume	VRAU	0,25	1,5
	initial volume	V0RAU	3,030605	22,3065
Right ventricle	Pulmonary artery resistance	PAR	4,16708e-07	1,25013e-06
	Pulmonar valve resistance	PVR	4,16708e-07	1,25013e-06
	Diastolic elastance	ERVMIN	2,62	0,348
	Maximum systolic elastance	ERVMAX	34,4	2,09
	Unstressed volume	VRVU	0,33	3
Pulmonary arteries	initial volume	V0RVU	2,759605	17,9118
	Elastance	EPA	6,88132e-10	5,90601e-09
	Unstressed volume	VPAU	3,27	6,5
	initial volume	V0PAU	4,81283	21,6176
Peripheral vessels	Resistance	RPP	8,82441e-09	3,40943e-08
Pulmonary veins	Elastance	EPV	1,56263e-08	3,0367e-08
	Unstressed volume	VPVU	22,9	45,5
	initial volume	V0PVU	47,1283	76,3464

Tabla H-2.: Valores para la *captación de $[O_2]$* del simulador

Parameter	Parameter description	Parameter value
γ	Diffusion efficiency of respiratory membrane	1
P_{50}	Partial pressure of $[O_2]$ at 50% saturation	26,6 mmHg
$[Hb]$	Concentration of Hb in blood	12 g Hb/dl

Bajo condiciones normales las concentraciones de hemoglobina $[Hb]$ para un recién nacido están alrededor de 14 – 24 g/dl y para un niño alrededor de 11 – 16 g/dl. Para el caso de estudio del niño tomamos un valor de 17 g/dl y para el neonato de tomamos un valor de 17 g/dl.

H.0.1. Valores para el simulador de estenosis aórtica

Tabla H-3.: Valores para la *captación de $[O_2]$* del simulador

Compartment	Parameter description	Parameter name	Parameter value
Left ventricle	Aortic valve resistance	AVR	9,38e-09
	Intrathoracic artery resistance	IAR	9,38e-09
	Diastolic elastance	ELVMIN	1,5
	Unstressed volume	VLVU	0

H.0.2. Valores para el simulador cardiopatías congénitas

Tabla H-4.: Valores para la simulación basada en cambios parametricos y estructurales

Part of circulation	Compartment	Parameter description	Parameter name	Descripción
Disease	Part of circulation	Parameter description	parameter name	parametr value
Patent ductus arteriosus	Left ventricle	Maximum systolic elastance	ELVMAX	106
		Diastolic elastance	ELVMIN	1,75
	Patent ductus arteriosus	Resistance	RDA	1,50015e-08
		Inertia	LDA	2,40E+05
Tetralogy of Fallot	Right ventricle	Maximum systolic elastance	ERVMAX	51,6
		Diastolic elastance	ERVMIN	1,75
		Outflow resistance	RRV	2,08354e-09
		Resistance	RVSD	1,50015e-08
Coarctation of the aorta	Overriding aorta	Resistance	ROA	1,50015e-07
	Left ventricle	Resistance	RLV	2,08354e-08
		Patent ductus arteriosus	Resistance	RDA
	Foramen ovale	Right ventricle	Inertia	LDA
Resistance			RFO	1,50015e-08
Right ventricle		Maximum systolic elastance	ERVMAX	114
		Diastolic elastance	ERVMIN	1,31
Transposition of the great arteries	Transposition of the pulmonary artery	Resistance	RTPA	1,50015e-08
	Transposition of the aorta	Resistance	RTA	1,50015e-07
	Ventricular septal defect	Resistance	RVSD	7,50075e-08
	Foramen ovale	Resistance	RFO	1,50015e-08
	Right ventricle	Maximum systolic elastance	ERVMAX	85,9
		Diastolic elastance	ERVMIN	1,31

I. Anexo: Datos para la simulación del capítulo 5

Tabla I-1.: Valores para la *captación de [O₂]* del simulador

Parameter	Parameter description	Parameter value	
$[O_2]_u$	Uterine $[O_2]$ concentration	$H^{-1}(100 \text{ mmHg})$	(I-1)
r	Ventilation-Perfusion Ratio	$r = \frac{600 \text{ ml/min}}{Q_{plac}}$	(I-2)
γ	Diffusion efficiency of placental membrane	0,45	
P_{50}	Partial pressure of $[O_2]$ at 50 % saturation	20 <i>mmHg</i>	
$[Hb]$	Concentration of <i>Hb</i> in blood	17,5 <i>g Hb/dl</i>	

$HM^{-1}(\text{pressure})$: inverse fill function of maternal blood. Q_{plac} : placental perfusion rate (*ml/min*)

Tabla I-2.: Valores *hemodinámicos* del simulador

Part of circulation	Compartment	Parameter description	Parameter name	Parameter value
Total All, except placenta		Initial total blood volume	VTOTAL	234
circulation Placenta		Initial total blood volume	VPL	135
Heart Atria and ventricles		Heart rate	HR	148
Intrathoracic All intrathoracic		Average intrathoracic pressure	PTH	0
Left heart Left atrium		Pulmonary venous resistance	RLAIN	2,08354E-09
		Mitral Resistance	RM	2,08354E-09
		Mitral valve resistance	RMV	1,25013E-07
		Diastolic elastance	ELAMIN	0,33
		Maximum systolic elastance	ELAMAX	1
		Unstressed volume	VLAU	0
		Initial volume	V0LAU	15,7053
Left ventricle		Aortic valve	RLV	4,16708E-07
		Intrathoracic artery resistance	RAI	4,16708E-07
		Diastolic elastance	ELVMIN	0,324
		Maximum systolic elastance	ELVMAX	12
		Unstressed volume	VLVU	-4
		Initial volume	V0LVU	1,36424
Systemic Intrathoracic arteries		Elastance	EITHA	9,75375E-10
circulation		Unstressed volume	VITHAU	6,86
		Initial volume	V0ITHAU	8,7821
Extrathoracic arteries		Blood flow inertia	LETHA	2,67e+05
		Resistance	RETHA	9,13611E-09
		Elastance	EETHA	1,2001E-09
		Unstressed volume	VETHAU	18,1
		Initial volume	V0ETHAU	20,2882
Peripheral vessels		Resistance	RSP	3,2612E-09
Extrathoracic veins		Resistance (to forward flow)	RETHV	2,23237E-08
		Elastance	EETHV	3,00026E-08
		Unstressed volume	VETHVU	47,5
		Initial volume	V0ETHVU	91,1963
Intrathoracic veins		Elastance	EITHV	1,50013E-08
		Unstressed volume	VITHVU	56,5
		Initial volume	V0ITHVU	77,3618
Ductus arteriosus		Resistance	RDA	6,25063E-08
		Inertia	LDA	2,40e+06
Placental Umbilical arteries		Resistance	RPLIN	2,35873E-09
circulation Placenta		Elastance	EPL	1,12453E-08
		Unstressed volume	VPLU	60
		Initial volume	V0PLU	135
Umbilical vein and ductus venosus		Resistance	RPLOUT	1,37376E-08
Right heart Right atrium		Resistance to forward flow	RRAIN	3,12531E-07
		Tricuspid valve resistance	RRAYOUT	1,25013E-07
		Diastolic elastance	ERAMIN	0,33
		Maximum systolic elastance	ERAMAX	1
		Unstressed volume	VRAU	0
		Initial volume	V0RAU	3,05727
Right ventricle		Pulmonic valve	RRV	4,16708E-07
		Pulmonary artery resistance	RRV	4,16708E-07
		Diastolic elastance	ERVMIN	0,324
		Maximum systolic elastance	ERVMAX	12
		Unstressed volume	VRVU	-4
		Initial volume	V0RVU	2,05069
Foramen ovale		Resistance	RFO	3,50502E-08
Pulmonary Pulmonary arteries		Elastance	EPA	1,2001E-09
circulation		Unstressed volume	VPAU	40,5
		Initial volume	V0PAU	42,8482
Peripheral vessels		Resistance	RPP	9,59175E-10
Pulmonary Veins		Elastance	EPV	2,27292E-09
		Unstressed volume	VPVU	27
		Initial volume	V0PVU	29,8748

J. Anexo: Código en modelica del capítulo 4

A continuación en el código J.1 se encuentra descrito el código completo en MODELICA correspondiente al simulador implementado en el capítulo 4.

J.1. Código modelica

Listing J.1: Código fuente de la resistencia vascular

```
model Compartimiento_elastico "Elastic container for blood vessels, bladder,
  lumens"
  extends Physiobrary.Icons.ElasticBalloon;
  extends Physiobrary.SteadyStates.Interfaces.SteadyState(state_start =
    volume_start, storeUnit = "ml");

  Conector_Neonatal_in q_in(conc(start = (((SO2/100))*((Conc_Hb * 1340)*((1)
    /(1000*22.4)))))) annotation(
    Placement(transformation(extent = {{-14, -14}, {14, 14}})));
  constant Physiobrary.Types.Volume NormalVolume=0.001 "1 liter"
    annotation(Evaluate=true, HideResult=true);
  parameter Physiobrary.Types.Volume volume_start = 1e-11 "Volume start
    value" annotation(
    Dialog(group = "Initialization"));
  //default = 1e-5 ml
  Physiobrary.Types.Volume excessVolume "Additional volume, that generate
    pressure";
  parameter Boolean useV0Input = false "=true, if zero-pressure-volume input
    is used" annotation(
    Evaluate = true,
    HideResult = true,
    choices(checkBox = true),
    Dialog(group = "External inputs/outputs"));

  parameter Physiobrary.Types.Volume ZeroPressureVolume = 1e-11 "Maximal
    volume, that does not generate pressure if useV0Input=false" annotation
    (
    Dialog(enable = not useV0Input));
  //default = 1e-5 ml
```

```

parameter Physioblibrary.Types.Volume CollapsingPressureVolume = 1e-12 "
  Maximal volume, which generate negative collapsing pressure"; //default
  = 1e-6 ml
  //-----
  //-----
  //-----Metabolic Rate-----
  //-----
  //-----
parameter Physioblibrary.Types.MolarFlowRate Mi = 0 "Diffusion conductance
  if useMetabolicRateInput=false" ;
parameter Real SO2 (final unit="") = 50 "% Saturation";
Real Saturacion(start = SO2);
parameter Modelica.SIunits.MassConcentration Conc_Hb = 175 "Concentration
  of Hb in blood in [mol Hb/l]";
Modelica.SIunits.Concentration O2_Hb_max "Concentration carried by
  hemoglobin";
//Physioblibrary.Types.Pressure PO2;
Real k1 = 1.62 ,k2 = 0.22;
OxygenFlowRateOutput O2_current annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {91, -104}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270), iconTransformation(origin =
    {86, -64}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = -90)));
//-----
//-----
//-----
//-----
Physioblibrary.Types.RealIO.VolumeInput zeroPressureVolume(start =
  ZeroPressureVolume) = zpv if useV0Input annotation(
  Placement(transformation(extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation =
    270, origin = {-80, 80})));
parameter Boolean useComplianceInput = false "=true, if compliance input
  is used" annotation(
  Evaluate = true,
  HideResult = true,
  choices(checkBox = true),
  Dialog(group = "External inputs/outputs"));
parameter Physioblibrary.Types.HydraulicCompliance Compliance = 1 "
  Compliance if useComplianceInput=false" annotation(
  Dialog(enable = not useComplianceInput));
Physioblibrary.Types.RealIO.HydraulicComplianceInput compliance(start =
  Compliance) = c if useComplianceInput annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {0, 80}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270), iconTransformation(origin =
    {0, 80}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270)));
parameter Boolean useExternalPressureInput = false "=true, if external
  pressure input is used" annotation(
  Evaluate = true,
  HideResult = true,

```

```

    choices(checkBox = true),
    Dialog(group = "External inputs/outputs");
parameter Physiobrary.Types.Pressure ExternalPressure = 0 "External
    pressure. Set zero if internal pressure is relative to external. Valid
    only if useExternalPressureInput=false." annotation(
    Dialog(enable = not useExternalPressureInput));
parameter Physiobrary.Types.Pressure MinimalCollapsingPressure =
    -101325;
    Physiobrary.Types.RealIO.PressureInput externalPressure(start =
    ExternalPressure) = ep if useExternalPressureInput annotation(
    Placement(transformation(extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation =
    270, origin = {80, 80})));
    Physiobrary.Types.RealIO.VolumeOutput volume annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {1, -100}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270), iconTransformation(origin =
    {-80, -80}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270)));

    Real presion(unit="mmHG");
    Real flujo;
    Real volumen;
    Modelica.SIunits.AmountOfSubstance solute;//[mol]
    Physiobrary.Types.Time tiempo_normalizado;

protected

    Physiobrary.Types.Volume zpv;
    Physiobrary.Types.HydraulicCompliance c;
    Physiobrary.Types.Pressure ep;
parameter Physiobrary.Types.Pressure a = MinimalCollapsingPressure / log
    (Modelica.Constants.eps);

equation
    if not useV0Input then
        zpv = ZeroPressureVolume;
    end if;
    if not useComplianceInput then
        c = Compliance;
    end if;
    if not useExternalPressureInput then
        ep = ExternalPressure;
    end if;

    excessVolume = max(0, volume - zpv);
    q_in.pressure = smooth(0, if noEvent(volume > CollapsingPressureVolume)
        then excessVolume / c + ep else a * log(max(Modelica.Constants.eps,
        volume / CollapsingPressureVolume)) + ep);

    state = volume;//der (volume) = q_in.q

```



```

change = q_in.q;
presion = q_in.pressure * 0.0075;
flujo = q_in.q * 6e4;
volumen = volume * 1e6;
tiempo_normalizado = time / 600;

O2_Hb_max = (Conc_Hb * 1340)*((1)/(1000*22.4)); // Hb asimila 1340 ml O2/
      Kg Hb
Saturacion = (q_in.conc/O2_Hb_max)*100;
solute = q_in.conc * volumen;
O2_current = q_in.conc;
// Modelica.Math.log(PO2) = (k1 + k2)* Modelica.Math.log(Saturacion / (100
- Saturacion));
der(volumen * q_in.conc) = actualStream(q_in.conc)*q_in.q - Mi;
end Compartimiento_elastico;

model Conductor_Neonatal
extends Conector_Neonatal_Puertos;
extends Physioblibrary.Icons.HydraulicResistor;

//-----
//-----
//-----External Breathing-----
//-----
//-----

parameter Boolean useOxygenInput = false "=true, if compliance input is
used" annotation(
  Evaluate = true,
  HideResult = true,
  choices(checkBox = true),
  Dialog(group = "External inputs/outputs"));
parameter Modelica.SIunits.Concentration Oxygen = 0 "Compliance if
useComplianceInput=false" annotation(
  Dialog(enable = not useOxygenInput));
OxygenFlowRateInput oxygen(start = Oxygen) = O2_in if useOxygenInput
annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {0, 106}, extent =
{{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270), iconTransformation(origin =
{0, -64}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 90)));
OxygenFlowRateOutput O2_current annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {91, -104}, extent =
{{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 270), iconTransformation(origin =
{-94, -64}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = -90)));
Physioblibrary.Types.RealIO.VolumeFlowRateOutput Q_PLAC annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-82, -96}, extent =
{{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = -90), iconTransformation(origin =
{108, -54}, extent = {{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = -90)));

```

```

//-----
//-----
//-----Hydraulic Conductance-----
//-----
//-----
parameter Boolean useConductanceInput = false "=true, if external
  conductance value is used" annotation(
  Evaluate = true,
  HideResult = true,
  choices(checkBox = true),
  Dialog(group = "External inputs/outputs"));
parameter Physilibrary.Types.HydraulicConductance Conductance = 0 "
  Hydraulic conductance if useConductanceInput=false" annotation(
  Dialog(enable = not useConductanceInput));
Physilibrary.Types.RealIO.HydraulicConductanceInput cond(start =
  Conductance) = c if useConductanceInput annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {0, -106}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 90), iconTransformation(origin =
    {0, 68}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = -90)));
//-----
//-----
Real conductancia(unit="l*mmHG/min"), flujo;

Physilibrary.Types.Time tiempo_normalizado;
protected
Physilibrary.Types.HydraulicConductance c;//Final conductance value
Modelica.SIunits.Concentration O2_in;

equation
if not useConductanceInput then //If the conductance input is used
  c = Conductance;
end if;
if not useOxygenInput then
  O2_in = Oxygen;
end if;

flujo = q_in.q * 6e4;
conductancia = c * 8e6;

q_in.q = c * (q_in.pressure - q_out.pressure);

q_in.conc = inStream(q_out.conc) ;
q_out.conc = inStream(q_in.conc) + O2_in;
O2_current = inStream(q_in.conc);

Q_PLAC = q_in.q;
tiempo_normalizado = time/600;

```

```

end Conductor_Neonatal;

connector Conector_Neonatal

//-----
//-----Variables para la parte cardiovascular-----
//-----
  Physiolibrary.Types.Pressure pressure "Presion Sanguinea";
  flow Physiolibrary.Types.VolumeFlowRate q "Flujo Sanguineo";

//-----
//-----Variables para la parte respiratoria-----
//-----
  stream Modelica.SIunits.Concentration conc "Concentracion de oxigeno";

end Conector_Neonatal;

connector Conector_Neonatal_in
  extends Conector_Neonatal;

end Conector_Neonatal_in;

connector Conector_Neonatal_out
  extends Conector_Neonatal;

end Conector_Neonatal_out;

partial model Conector_Neonatal_Puertos "Hydraulic OnePort"

  Conector_Neonatal_in q_in "Volume inflow" annotation(
    Placement(transformation(extent = {{-114, -14}, {-86, 14}})));
  Conector_Neonatal_out q_out "Volume outflow" annotation(
    Placement(transformation(extent = {{86, -14}, {114, 14}})));
  Physiolibrary.Types.VolumeFlowRate volumeFlowRate "Volumetric flow";
  Physiolibrary.Types.Pressure dp "Pressure gradient";

equation
//-----
//-----Ecuaciones para la parte cardiovascular-----
//-----
  q_in.q + q_out.q = 0;
  volumeFlowRate = q_in.q;
  dp = q_in.pressure - q_out.pressure;

```

```

//-----
//-----Ecuaciones para la parte respiratoria-----
//-----

//-----
//-----
//-----

end Conector_Neonatal_Puertos;

model Elas_Auri_Neonato

parameter Physiobrary.Types.HydraulicElastance ELAMIN
  "Elastancia Diastolica";
parameter Physiobrary.Types.HydraulicElastance ELAMAX
  "Elastancia Sistolica";
parameter Physiobrary.Types.Frequency HR "Frecuencia cardiaca";

  Physiobrary.Types.Time tm
    "relative time from the beginning of cardiac cycle";
  discrete Physiobrary.Types.Time HP "heart period";
  discrete Physiobrary.Types.Time t0
    "time of beginning of the cardiac cycle";
  discrete Physiobrary.Types.Time tas "duration of systole";
  Real a;
  Real PI = Modelica.Constants.pi;
  Physiobrary.Types.RealIO.HydraulicComplianceOutput C
    annotation (Placement(transformation(extent={{-4,-102},{16,-82}}),
      iconTransformation(
        extent={{-10,-10},{10,10}},
        rotation=270,
        origin={0,-90})));
    Physiobrary.Types.HydraulicElastance E;
equation
  tm = time - t0;
  if (0 <= tm and tm < tas) then
    a = sin(PI * ((tm) / tas));
  else
    a = 0;
  end if;
  E = ELAMIN + (ELAMAX - ELAMIN) * (a^2);
  C = 1/E;

  when {initial(), tm >= pre(HP)} then
    HP = 1/HR;
    t0 = time;

```

```

    tas = 0.3 * HP;
  end when;
  annotation (Icon(coordinateSystem(preserveAspectRatio=false, initialScale
    = 0.1),
    graphics={Rectangle(lineColor = {0, 0, 255},
      fillColor = {170, 255, 255}, fillPattern =
      FillPattern.Solid, extent = {{-80, 80}, {80,
      -80}}), Line(points = {{-78, 0}, {-68, 18},
      {-54, 52}, {-44, 64}, {-30, 60}, {-26, 46}},
      color = {0, 0, 255}), Line(points = {{-26, 46},
      {-26, 32}, {-20, 10}, {-8, 2}, {36, 2}, {80,
      2}}, color = {0, 0, 255}), Text(lineColor = {0,
      0, 255}, extent = {{-70, 98}, {-22, 80}},
      textString = "HR"), Text(lineColor = {0, 0,
      255}, extent = {{-74, -40}, {40, -80}},
      textString = "Et"), Text(lineColor = {0, 0,
      255}, extent = {{42, -40}, {100, -80}},
      textString = "Pi"), Text(origin = {-8, 136},
      lineColor = {0, 0, 255}, extent = {{-272, 16},
      {276, -40}}, textString = "%aame"))));

end Elas_Auri_Neonato;

model Elas_Ventri_Neonato

parameter Physioblibrary.Types.HydraulicElastance ELVMIN
  "Elastancia Diastolica";
parameter Physioblibrary.Types.HydraulicElastance ELVMAX
  "Elastancia Sistolica";
parameter Physioblibrary.Types.Frequency HR "Frecuencia cardiaca";
  Physioblibrary.Types.Time tm
  "relative time fryom the beginning of cardiac cycle";
discrete Physioblibrary.Types.Time HP "heart period";
discrete Physioblibrary.Types.Time t0
  "time of beginning of the cardiac cycle";
discrete Physioblibrary.Types.Time tvs "duration of systole";
discrete Physioblibrary.Types.Time DeltaT
  "atrioventricular delay";
Real a;
Real PI = Modelica.Constants.pi;
Physioblibrary.Types.RealIO.HydraulicComplianceOutput C
  annotation (Placement(transformation(extent={{-4,-102},{16,-82}}),
    iconTransformation(
      extent={{-10,-10},{10,10}},
      rotation=270,
      origin={0,-90})));

```

```

        Physioblibrary.Types.HydraulicElastance E;
equation

    tm = time - t0;
    if tm >= (DeltaT) and tm < (DeltaT + tvs) then
        a= sin(PI * (tm - (DeltaT)) / tvs);
    else
        a=0;
    end if;
    E=ELVMIN+(ELVMAX - ELVMIN)* (a^2);
    C=1/E;

when {initial() , tm >= pre(HP)} then
    HP = 1/HR;
    t0= time;
    tvs = 0.16 + 0.3 * HP;
    DeltaT = 0.02 * HP;
end when;
annotation (Icon(coordinateSystem(preserveAspectRatio=false, initialScale
    = 0.1),
                                graphics={Rectangle(lineColor = {0, 0, 255},
                                fillColor = {170, 255, 255}, fillPattern =
                                FillPattern.Solid, extent = {{-80, 80}, {80,
                                -80}}), Line(points = {{-78, 0}, {-68, 18},
                                {-54, 52}, {-44, 64}, {-30, 60}, {-26, 46}},
                                color = {0, 0, 255}), Line(points = {{-26, 46},
                                {-26, 32}, {-20, 10}, {-8, 2}, {36, 2}, {80,
                                2}}, color = {0, 0, 255}), Text(lineColor = {0,
                                0, 255}, extent = {{-70, 98}, {-22, 80}},
                                textString = "HR"), Text(lineColor = {0, 0,
                                255}, extent = {{-74, -40}, {40, -80}},
                                textString = "Et"), Text(lineColor = {0, 0,
                                255}, extent = {{42, -40}, {100, -80}},
                                textString = "Pi"), Text(origin = {-4, 134},
                                lineColor = {0, 0, 255}, extent = {{-272, 16},
                                {276, -40}}, textString = "%name"))));

end Elas_Ventri_Neonato;

function fun_Pulmonar "y = u - a + b - c"
    extends Modelica.Math.Nonlinear.Interfaces.partialScalarFunction;
    input Real r "Ventilation-Perfusion Ratio";
    input Modelica.SIunits.Concentration O2_i "Uterine Concentration";
    input Real Gamma "Diffusion efficiency";

```

```

input Modelica.SIunits.Concentration O2_PA "Angular velocity";
input Modelica.SIunits.Concentration O2_Hb_fetal "Angular velocity";
input Modelica.SIunits.Pressure PO2_50 "Angular velocity";
input Real T;
input Real K;

```

```

protected
Real a,b,c;

```

algorithm

```

a := r * O2_i ;
b := r * ((H(O2_Hb_fetal, (O2_PA + u), PO2_50) / (Gamma * K * T)));
c := r * (((1 - Gamma) * (H(O2_Hb_fetal, O2_PA, PO2_50))) / (Gamma * K * T));
y := u - a + b - c;
end fun_Pulmonar;

```

function H

```

input Modelica.SIunits.Concentration O2_Hb;
input Modelica.SIunits.Concentration Conc_O2;
input Modelica.SIunits.Pressure PO2_50;
output Real H_O2;

```

algorithm

```

H_O2 := PO2_50 * (((Conc_O2) / (O2_Hb - Conc_O2)) ^ (1/2.7));
end H;

```

function H.1

```

input Modelica.SIunits.Concentration O2_Hb;
input Real HO2;
input Modelica.SIunits.Pressure PO2_50;
output Modelica.SIunits.Concentration O2;

```

algorithm

```

O2 := ((O2_Hb) * (((HO2) / (PO2_50)) ^ 2.7)) / (((((HO2) / (PO2_50)) ^ 2.7) + (1)));
end H.1;

```

model Inercia_sangre "Inertia of the volumetric flow"

```

extends Conector_Neonatal_Puertos;
extends Physiobrary.SteadyStates.Interfaces.SteadyState(state_start =
  volumeFlow_start, storeUnit = "ml/min");
extends Physiobrary.Icons.Inertance;
parameter Physiobrary.Types.VolumeFlowRate volumeFlow_start = 0.3 "
  Volumetric flow start value" annotation(
  Dialog(group = "Initialization"));
//5 l/min is normal volumetric flow in aorta

```

```

parameter Physioblibrary.Types.HydraulicInertance I "Inertance";
equation
  state = q_in.q;
  // I*der(q_in.q) = (q_in.pressure - q_out.pressure);
  change = (q_in.pressure - q_out.pressure) / I;
  q_in.conc = inStream(q_out.conc);
  q_out.conc = inStream(q_in.conc);

end Inercia_sangre;

connector OxygenFlowRateInput = input Modelica.SIunits.Concentration
  "input Concentration as connector" annotation(
  defaultComponentName = "volumeflowrate",
  Icon(graphics = {Polygon(lineColor = {85, 255, 0}, fillColor = {85, 255,
    0}, fillPattern = FillPattern.Solid, points = {{-100, 100}, {100, 0},
    {-100, -100}, {-100, 100}})}, coordinateSystem(initialScale = 0.2)),
  Diagram(coordinateSystem( initialScale = 0.2, grid = {1, 1}), graphics = {
    Polygon(lineColor = {85, 255, 0}, fillColor = {85, 255, 127},
    fillPattern = FillPattern.Solid, points = {{0, 50}, {100, 0}, {0, -50},
    {0, 50}}), Text(lineColor = {0, 0, 127}, extent = {{-10, 85}, {-10,
    60}}, textString = "%name"})),
  Documentation(info = "<html>
    <p>
      Connector with one input signal of type VolumeFlowRate.
    </p>
    </html>"));

connector OxygenFlowRateOutput = output Modelica.SIunits.Concentration
  "Output Concentration as connector" annotation(
  defaultComponentName = "volumeflowrate",
  Icon(coordinateSystem(preserveAspectRatio = true, extent = {{-100, -100},
    {100, 100}}, grid = {1, 1}), graphics = {Polygon(points = {{-100, 100},
    {100, 0}, {-100, -100}, {-100, 100}}, lineColor = {0, 0, 127},
    fillColor = {255, 255, 255}, fillPattern = FillPattern.Solid)}),
  Diagram(coordinateSystem(preserveAspectRatio = true, extent = {{-100,
    -100}, {100, 100}}, grid = {1, 1}), graphics = {Polygon(points =
    {{-100, 50}, {0, 0}, {-100, -50}, {-100, 50}}, lineColor = {0, 0, 127},
    fillColor = {255, 255, 255}, fillPattern = FillPattern.Solid), Text(
    extent = {{30, 110}, {30, 60}}, lineColor = {0, 0, 127}, textString = "
    %name"})),
  Documentation(info = "<html>
    <p>
      Connector with one output signal of type Real.
    </p>
    </html>"));

model Pulmonary_Respiration

```



```

//-----
//---Constantes-----
//-----
parameter Modelica.SIunits.Temperature T = 298.15 "Body temperature";
final constant Real K(final unit="(m3*Pa)/(mol.K)") = 8.3144598 "Molar gas
constant";
Real tolerance = 100 * Modelica.Constants.eps;
//-----
//---Concentraciones-----
//-----
parameter Modelica.SIunits.MassConcentration Conc_Hb_fetal = 175 "
Concentration of Hb in blood in [mol Hb/l]";
Modelica.SIunits.Concentration O2_Hb_fetal "Concentration carried by
hemoglobin";
Modelica.SIunits.Concentration O2_i "Uterine oxygen concentration";
//-----
//---Variables auxiliares-----
//-----
Real r, Tao, a, b;
parameter Real Gamma = 1 "Diffusion efficiency";
//-----
//---Presiones-----
//-----
parameter Physiolibrary.Types.Pressure P_Con_O2 = 19998.3 "Presion oxigeno
entrante";
parameter Physiolibrary.Types.Pressure PO2_50 = 2666.44 "Partial pressure
of O2 at 50% saturation";

OxygenFlowRateInput O2_PA annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-120, 32}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 0), iconTransformation(origin = {
    -102, 0}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 0)));
OxygenFlowRateOutput O2_inPAB annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-120, -32}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 180), iconTransformation(origin =
    {102, 4}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 0)));

//-----
//---Tiempo nacimiento-----
//-----
parameter Modelica.SIunits.Time t0 = 10 "time of birth";

equation
//-----
//---Ventilation-Perfusion Ratio---
//-----
Tao = 10 * 60;

```

```

if 0 <= time and time <= t0 then
  r = 0;
elseif t0 < time and time <= t0 + Tao then
  r = 0.7 * ((time - t0) / Tao);
else
  r = 0.7;
end if;

//-----
//---Maximum concentration-----
//-----
O2_Hb_fetal = Conc_Hb_fetal * 1340 * (1 / (1000 * 22.4));

//-----
//---Inspired concentration [O2]_{i}-----
//-----
O2_i = P_Con_O2 / (K * T);

//-----
//---Hill Function-----
//-----
a = 0; //limite inferior.
//b = -((O2_PA*O2_Hb*(1 - Gamma)^(10/27))/(O2_Hb - O2_PA + O2_PA*(1 -
Gamma)^(10/27)) - O2_PA);
//b = O2_Hb* (((K * T * O2_PA)^2.7)/((PO2_50^2.7)-(K * T * O2_PA)^2.7));
b = (O2_Hb_fetal - O2_PA)*0.99;
//is that it is the oxygen concentration in blood that is
//allowed to equilibrate directly with the inspired air,without
/the intervention of the lungs

//-----
//---O2 concentration intake-----
//---of the blood passing the-----
//---pulmonary arterial bed-----
//-----

O2_inPAB = Modelica.Math.Nonlinear.solveOneNonlinearEquation(function
  fun_Pulmonar(r = r, O2_i = O2_i, Gamma = Gamma, O2_PA = O2_PA,
  O2_Hb_fetal = O2_Hb_fetal, PO2_50 = PO2_50, T = T, K = K), a, b,
  tolerance);
annotation(
  Icon(coordinateSystem(preserveAspectRatio = false, initialScale = 0.1),
    graphics = {Rectangle(lineColor = {0, 0, 255}, fillColor = {0, 255,
    0}, fillPattern = FillPattern.Solid, extent = {{-80, 80}, {80, -80}})
    , Line(points = {{-78, 0}, {-68, 18}, {-54, 52}, {-44, 64}, {-30,
    60}, {-26, 46}}), Line(points = {{-26, 46}, {-26, 32}, {-20, 10},
    {-8, 2}, {36, 2}, {80, 2}}), Text(lineColor = {0, 0, 255}, extent =
    {{-70, 98}, {-22, 80}}, textString = "HR"), Text(lineColor = {0, 0,

```

```

    255}, extent = {{-74, -40}, {40, -80}}, textString = "Et"), Text(
    lineColor = {0, 0, 255}, extent = {{42, -40}, {100, -80}}, textString
    = "Pi"), Text(origin = {-10, 166}, lineColor = {0, 0, 255}, extent =
    {{-272, 16}, {276, -40}}, textString = "%name"))),
  uses(Physiolibrary(version = "2.3.2-beta"));
end Pulmonary_Respiration;

model Pulmonary_Respiration_infante
  //-----
  //---Constantes-----
  //-----
  parameter Modelica.SIunits.Temperature T = 298.15 "Body temperature";
  final constant Real K(final unit = "(m3*Pa)/(mol.K)") = 8.3144598 "Molar
  gas constant";
  Real tolerance = 100 * Modelica.Constants.eps;
  //-----
  //---Concentraciones-----
  //-----
  parameter Modelica.SIunits.MassConcentration Conc_Hb_fetal = 175 "
  Concentration of Hb in blood in [mol Hb/l]";
  Modelica.SIunits.Concentration O2_Hb_fetal "Concentration carried by
  hemoglobin";
  Modelica.SIunits.Concentration O2_i "Uterine oxygen concentration";
  //-----
  //---Variables auxiliares-----
  //-----
  Real r, Tao, a, b;
  parameter Real Gamma = 1 "Diffusion efficiency";
  //-----
  //---Presiones-----
  //-----
  parameter Physiolibrary.Types.Pressure P_Con_O2 = 19998.3 "Presion oxigeno
  entrante";
  parameter Physiolibrary.Types.Pressure PO2_50 = 2666.44 "Partial pressure
  of O2 at 50% saturation";
  OxygenFlowRateInput O2_PA annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-120, 32}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 0), iconTransformation(origin =
    {-102, 0}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 0)));
  OxygenFlowRateOutput O2_inPAB annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-120, -32}, extent =
    {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 180), iconTransformation(origin =
    {102, 4}, extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation = 0)));
  //-----
  //---Tiempo nacimiento-----
  //-----
  parameter Modelica.SIunits.Time t0 = 10 "time of birth";
equation

```

```

//-----
//---Ventilation-Perfusion Ratio---
//-----
Tao = 10 * 60;
if 0 <= time and time <= t0 then
  r = 0;
elseif t0 < time and time <= t0 + Tao then
  r = 0.7 * ((time - t0) / Tao);
else
  r = 0.7;
end if;
//-----
//---Maximum concentration-----
//-----
O2_Hb_fetal = Conc_Hb_fetal * 1340 * (1 / (1000 * 22.4));
//-----
//---Inspired concentration [O2]_{i}-----
//-----
O2_i = P_Con_O2 / (K * T);
//-----
//---Hill Function-----
//-----
a = 0;
//limite inferior.
//b = -((O2_PA*O2_Hb*(1 - Gamma)^(10/27))/(O2_Hb - O2_PA + O2_PA*(1 - Gamma)
  ^ (10/27)) - O2_PA);
//b = O2_Hb* (((K * T * O2_PA) ^2.7)/((PO2_50 ^2.7)-((K * T * O2_PA) ^2.7)));
  b = (O2_Hb_fetal - O2_PA) * 0.99;
//is that it is the oxygen concentration in blood that is
//allowed to equilibrate directly with the inspired air,without
//the intervention of the lungs
//-----
//---O2 concentration intake-----
//---of the blood passing the-----
//---pulmonary arterial bed-----
//-----
O2_inPAB = Modelica.Math.Nonlinear.solveOneNonlinearEquation(function
  fun_Pulmonar(r = r, O2_i = O2_i, Gamma = Gamma, O2_PA = O2_PA,
  O2_Hb_fetal = O2_Hb_fetal, PO2_50 = PO2_50, T = T, K = K), a, b,
  tolerance);
annotation(
  Icon(coordinateSystem(preserveAspectRatio = false, initialScale = 0.1),
    graphics = {Rectangle(lineColor = {0, 0, 255}, fillColor = {0, 255,
    0}, fillPattern = FillPattern.Solid, extent = {{-80, 80}, {80, -80}})
    , Line(points = {{-78, 0}, {-68, 18}, {-54, 52}, {-44, 64}, {-30,
    60}, {-26, 46}}), Line(points = {{-26, 46}, {-26, 32}, {-20, 10},
    {-8, 2}, {36, 2}, {80, 2}}), Text(lineColor = {0, 0, 255}, extent =
    {{-70, 98}, {-22, 80}}, textString = "HR"), Text(lineColor = {0, 0,

```

```

    255}, extent = {{-74, -40}, {40, -80}}, textString = "Et"), Text(
    lineColor = {0, 0, 255}, extent = {{42, -40}, {100, -80}}, textString
    = "Pi"), Text(origin = {-10, 166}, lineColor = {0, 0, 255}, extent =
    {{-272, 16}, {276, -40}}, textString = "%name")),
    uses(Physiolibrary(version = "2.3.2-beta"));
end Pulmonary_Respiration_infante;

model Valvula_Cardiaca
extends Conector_Neonatal_Puertos;
Boolean open(start = true) "Switching state";
Real passableVariable(start = 0, final unit = "1") "Auxiliary variable for
    actual position on the ideal diode characteristic";
/* = 0: knee point
    < 0: below knee point, diode locking
    > 0: above knee point, diode conducting */
parameter Physiolibrary.Types.HydraulicConductance _Gon(final min = 0,
    displayUnit = "1/(mmHg.min)") = 1.2501026264094e-02 "Forward state-on
    conductance (open valve conductance)" annotation(
    Dialog(enable = not useLimitationInputs));
//= the same as resistance 1e-5 mmHg/(l/min)
parameter Physiolibrary.Types.HydraulicConductance _Goff(final min = 0,
    displayUnit = "1/(mmHg.min)") = 1.2501026264094e-12 "Backward state-off
    conductance (closed valve conductance)" annotation(
    Dialog(enable = not useLimitationInputs));
//= 1e-5 (l/min)/mmHg
parameter Physiolibrary.Types.Pressure Pknee(final min = 0) = 0 "Forward
    threshold pressure";
parameter Boolean useLimitationInputs = false "=true, if Gon and Goff are
    from inputs" annotation(
    Evaluate = true,
    HideResult = true,
    choices(checkBox = true),
    Dialog(group = "External inputs/outputs"));
Physiolibrary.Types.RealIO.HydraulicConductanceInput Gon(start = _Gon) =
    gon if useLimitationInputs "open valve conductance = infinity for ideal
    case" annotation(
    Placement(transformation(extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation =
    270, origin = {-60, 100})));
Physiolibrary.Types.RealIO.HydraulicConductanceInput Goff(start = _Goff) =
    goff if useLimitationInputs "closed valve conductance = zero for ideal
    case" annotation(
    Placement(transformation(extent = {{-20, -20}, {20, 20}}, rotation =
    270, origin = {60, 100})));
protected
Physiolibrary.Types.HydraulicConductance gon, goff;
constant Physiolibrary.Types.Pressure unitPressure = 1;
constant Physiolibrary.Types.VolumeFlowRate unitFlow = 1;

```

```

equation
  if not useLimitationInputs then
    gon = _Gon;
    goff = _Goff;
  end if;
  open = passableVariable > Modelica.Constants.eps;
  dp = passableVariable * unitFlow * (if open then 1 / gon else 1) + Pknee;
  volumeFlowRate = passableVariable * unitPressure * (if open then 1 else
    goff) + goff * Pknee;

  //q-in.conc = inStream(q-out.conc);
  //q-out.conc = inStream(q-in.conc);
  q-in.conc = inStream(q-out.conc);
  q-out.conc = inStream(q-in.conc);

end Valvula_Cardiaca;

model Modelo_SaCouto_Neonato "Model of cardiovascular system with pulsatile
  dynamic"
  extends Physiollibrary.Icons.CardioVascular;
  Conductor_Neonatal R_Venas_Pulmonares(Conductance(displayUnit = "m3/(Pa.s)
    ") = 5e-07, useConductanceInput = false) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {112, 198}, extent =
      {{15, -15}, {-15, 15}}, rotation = 180)));
  Conductor_Neonatal R_Vasos_perifericos_pulmonares(Conductance(displayUnit
    = "m3/(Pa.s)") = 8.82e-09, useConductanceInput = false, useOxygenInput
    = true) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {0, 228}, extent =
      {{17.5, -17.5}, {-17.5, 17.5}}, rotation = 180)));
  Compartimiento_elastico Auricula_izquierda(Compliance(displayUnit = "ml/
    mmHg"), ExternalPressure = -400, ZeroPressureVolume = 2.5e-07,
    useComplianceInput = true, useExternalPressureInput = false,
    volume_start(displayUnit = "ml") = 3.46601e-06) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {159, 165}, extent =
      {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 90)));
  Valvula_Cardiaca Valvula_Mitral(_Gon(displayUnit = "m3/(Pa.s)") = 1.25
    e-07, useLimitationInputs = false) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {189, 123}, extent =
      {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = -90)));
  Compartimiento_elastico Ventriculo_Izquierdo( ExternalPressure = -400,
    ZeroPressureVolume = 5e-07, useComplianceInput = true,
    useExternalPressureInput = false, volume_start = 4.86548e-06)
  annotation(

```

```

Placement(visible = true, transformation(origin = {223, 37}, extent =
  {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 90)));
Conductor_Neonatal Resistor_Mitral(Conductance(displayUnit = "m3/(Pa.s)")
  = 1.25e-07, useConductanceInput = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {213, 81}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = -90)));
Valvula_Cardiaca Valvula_Aortica(_Gon(displayUnit = "l/(mmHg.min)") =
  4.16667e-07, useLimitationInputs = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {225, -33}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = -90)));
Compartimiento_elastico Arterias_Intratoracicas(Compliance(displayUnit = "
  ml/mmHg") = 5.51516e-10, ExternalPressure = -400, ZeroPressureVolume =
  9.16e-06, volume_start = 1.21673e-05) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {187, -139}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 0)));
Conductor_Neonatal Resistencia_Aortica(Conductance(displayUnit = "m3/(Pa.s
  )") = 4.17e-07, useConductanceInput = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {209, -97}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = -90)));
Compartimiento_elastico Arterias_Extratoracicas(Compliance(displayUnit = "
  ml/mmHg") = 1.29321e-09, ZeroPressureVolume = 2.42e-05, volume_start =
  3.06887e-05) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {65, -221}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 0)));
Conductor_Neonatal Vasos_Perifericas_Sistemicas(Conductance(displayUnit =
  "m3/(Pa.s)") = 1.79e-09, useConductanceInput = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {1, -235}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 180)));
Valvula_Cardiaca Valvula_Tricuspile(_Gon(displayUnit = "l/(mmHg.min)") =
  1.25e-07, useLimitationInputs = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-217, -1}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 90)));
Compartimiento_elastico Ventriculo_Derecho( ExternalPressure = -400,
  ZeroPressureVolume = 3.3e-07, useComplianceInput = true,
  useExternalPressureInput = false, volume_start = 2.75961e-06)
  annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-203, 103}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = -90)));
Conductor_Neonatal Resistor_Tricuspile(Conductance(displayUnit = "m3/(Pa.s
  )") = 1.25e-07, useConductanceInput = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-219, 49}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 90)));
Valvula_Cardiaca Valvula_pulmonar(_Gon(displayUnit = "l/(mmHg.min)") =
  4.1667e-07, useLimitationInputs = false) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-171, 151}, extent =
    {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 90)));
Compartimiento_elastico Arterias_pulmonares(Compliance(displayUnit = "ml/
  mmHg") = 6.8813e-10, ExternalPressure = -400, ZeroPressureVolume = 3.27

```

```

    e-06, volume_start = 4.81283e-06) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-71, 215}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 180)));
Compartimiento_elastico Venas_pulmonares(Compliance(displayUnit = "ml/mmHg"
    ") = 1.56263e-08, ExternalPressure = -400, Mi(displayUnit = "mol/s") =
    2.6e-6, ZeroPressureVolume = 2.29e-05, volume_start = 4.71283e-05)
annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {54, 218}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 0)));
Compartimiento_elastico Venas_Extratoracicas(Compliance(displayUnit = "ml/
    mmHg") = 3.00025e-08, Mi(displayUnit = "mol/s") = 2.6e-6,
    ZeroPressureVolume = 6.54e-05, volume_start(displayUnit = "ml") =
    0.000101375) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-69, -223}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 0)));
Conductor_Neonatal R_Arterias_Pulmonares(Conductance(displayUnit = "m3/(
    Pa.s)") = 4.17e-07) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-124, 190}, extent =
        {{17.5, -17.5}, {-17.5, 17.5}}, rotation = 180)));
Conductor_Neonatal Resistencia_Arterial_Sistemica(Conductance(displayUnit
    = "m3/(Pa.s)") = 5e-09, useConductanceInput = false) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {111, -207}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 180)));
Conductor_Neonatal R_Vena_Extratoraxica(Conductance(displayUnit = "m3/(
    Pa.s)") = 3.57e-08) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-123, -199}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 180)));
Compartimiento_elastico Vena_Intratoraxica(Compliance(displayUnit = "ml/
    mmHg") = 1.50012e-08, ExternalPressure = -400, ZeroPressureVolume =
    7.78e-05, volume_start(displayUnit = "ml") = 9.97711e-05) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-163, -165}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 0)));
Conductor_Neonatal R_Entrada_Auricula_Der(Conductance(displayUnit = "m3/(
    Pa.s)") = 5e-07) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-195, -117}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = 90)));
Compartimiento_elastico Auricula_Derecha(Compliance(displayUnit = "ml/mmHg"
    "), ExternalPressure = -400, ZeroPressureVolume = 2.5e-07,
    useComplianceInput = true, useExternalPressureInput = false,
    volume_start(displayUnit = "ml") = 3.03061e-06) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {-217, -65}, extent =
        {{-15, -15}, {15, 15}}, rotation = -90)));
Inercia_sangre Inercia_flujo_sanguineo(I (displayUnit = "Pa.s2/m3") = 2.40
    e05, volumeFlow_start = 2.16667e-05) annotation(
    Placement(visible = true, transformation(origin = {152, -180}, extent =
        {{15, -15}, {-15, 15}}, rotation = 0)));
Elas_Ventri_Neonato elas_Ventri_Neonato1(ELVMAX = 4.58629e+09, ELVMIN =
    3.49305e+08, HR = 2.16667) annotation(

```



```

Placement(visible = true, transformation(origin = {-176, 102}, extent =
  {{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = -90));
Elas_Ventri_Neonato elas_Ventri_Neonato2(ELVMAX = 7.07942e+09, ELVMIN =
  3.50638e+08, HR = 2.16667) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {196, 36}, extent =
    {{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = 90));
Elas_Auri_Neonato elas_Auri_Neonato1(ELAMAX = 1.34656e+09, ELAMIN =
  3.46638e+08, HR = 2.16667) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-188, -68}, extent =
    {{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = -90));
Elas_Auri_Neonato elas_Auri_Neonato2(ELAMAX = 4.95959e+08, ELAMIN =
  4.66628e+08, HR = 2.16667) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {132, 164}, extent =
    {{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = 90));
Pulmonary_Respiration pulmonary_Respiration1(t0 = 0) annotation(
  Placement(visible = true, transformation(origin = {-56, 252}, extent =
    {{-10, -10}, {10, 10}}, rotation = 0));

```

equation

```

connect(pulmonary_Respiration1.O2_inPAB,
  R_Vasos_perifericos_pulmonares.oxygen) annotation(
  Line(points = {{-46, 252}, {0, 252}, {0, 240}}, color = {0, 0, 127}));
connect(Arterias_pulmonares.O2_current, pulmonary_Respiration1.O2_PA)
annotation(
  Line(points = {{-84, 224}, {-84, 252}, {-66, 252}}, color = {0, 0, 127})
);
connect(Arterias_pulmonares.q_in, R_Vasos_perifericos_pulmonares.q_in)
annotation(
  Line(points = {{-71, 215}, {-17.5, 215}, {-17.5, 230}}));
connect(R_Arterias_Pulmonares.q_out, Arterias_pulmonares.q_in) annotation(
  Line(points = {{-106.5, 190}, {-72, 190}, {-72, 215}, {-71, 215}}));
connect(elas_Ventri_Neonato1.C, Ventriculo_Derecho.compliance) annotation(
  Line(points = {{-187, 102}, {-190, 102}, {-190, 104}}, color = {0, 0,
  127}));
connect(Valvula_pulmonar.q_in, Ventriculo_Derecho.q_in) annotation(
  Line(points = {{-170, 136}, {-186, 136}, {-186, 124}, {-198, 124},
  {-198, 104}, {-202, 104}}));
connect(elas_Ventri_Neonato2.C, Ventriculo_Izquierdo.compliance)
annotation(
  Line(points = {{207, 36}, {208, 36}, {208, 37}, {211, 37}}, color = {0,
  0, 127}));
connect(elas_Auri_Neonato2.C, Auricula_izquierda.compliance) annotation(
  Line(points = {{139, 164}, {146, 164}, {146, 166}, {148, 166}}, color =
  {0, 0, 127}));
connect(elas_Auri_Neonato1.C, Auricula_Derecha.compliance) annotation(
  Line(points = {{-195, -68}, {-204, -68}, {-204, -64}}, color = {0, 0,
  127}));
connect(Valvula_Aortica.q_in, Ventriculo_Izquierdo.q_in) annotation(
  Line(points = {{226, -18}, {222, -18}, {222, 37}, {223, 37}}));

```

```

connect(Resistor_Mitral.q_out, Ventriculo_Izquierdo.q_in) annotation(
  Line(points = {{214, 66}, {223, 66}, {223, 37}}));
connect(R_Vasos_perifericos_pulmonares.q_out, Venas_pulmonares.q_in)
  annotation(
  Line(points = {{17.5, 228}, {48.75, 228}, {48.75, 218}, {54, 218}}));
connect(Venas_pulmonares.q_in, R_Venas_Pulmonares.q_in) annotation(
  Line(points = {{54, 218}, {97.5, 218}, {97.5, 198}, {95, 198}}));
connect(Auricula_izquierda.q_in, Valvula_Mitral.q_in) annotation(
  Line(points = {{159, 165}, {190, 165}, {190, 138}}));
connect(R_Venas_Pulmonares.q_out, Auricula_izquierda.q_in) annotation(
  Line(points = {{128, 198}, {156, 198}, {156, 165}, {159, 165}}));
connect(Valvula_Mitral.q_out, Resistor_Mitral.q_in) annotation(
  Line(points = {{190, 108}, {214, 108}, {214, 96}, {214, 96}}));
connect(Resistencia_Aortica.q_in, Valvula_Aortica.q_out) annotation(
  Line(points = {{210, -82}, {226, -82}, {226, -48}, {226, -48}}));
connect(Arterias_Intratoracicas.q_in, Resistencia_Aortica.q_out)
  annotation(
  Line(points = {{188, -138}, {208, -138}, {208, -112}, {210, -112}}));
connect(Valvula_Tricuspide.q_out, Resistor_Tricuspide.q_in) annotation(
  Line(points = {{-216, 14}, {-218, 14}, {-218, 34}, {-218, 34}}));
connect(Valvula_Tricuspide.q_in, Auricula_Derecha.q_in) annotation(
  Line(points = {{-219, -16}, {-216, -16}, {-216, -65}, {-217, -65}}));
connect(R_Entrada_Auricula_Der.q_out, Auricula_Derecha.q_in) annotation(
  Line(points = {{-194, -102}, {-214, -102}, {-214, -64}, {-214, -64}}));
connect(Vena_Intratoraxica.q_in, R_Entrada_Auricula_Der.q_in) annotation(
  Line(points = {{-162, -164}, {-196, -164}, {-196, -132}, {-194, -132}}))
  ;
connect(R_Vena_Extratoraxica.q_out, Vena_Intratoraxica.q_in) annotation(
  Line(points = {{-138, -198}, {-164, -198}, {-164, -164}, {-162, -164}}))
  ;
connect(Venas_Extratoracicas.q_in, R_Vena_Extratoraxica.q_in) annotation(
  Line(points = {{-68, -222}, {-110, -222}, {-110, -198}, {-108, -198}}));
connect(Vasos_Perifericas_Sistemicas.q_out, Venas_Extratoracicas.q_in)
  annotation(
  Line(points = {{-14, -234}, {-70, -234}, {-70, -222}, {-68, -222}}));
connect(Arterias_Intratoracicas.q_in, Inercia_flujo_sanguineo.q_in)
  annotation(
  Line(points = {{189, -139}, {189, -176.5}, {167, -176.5}, {167, -180}}))
  ;
connect(Inercia_flujo_sanguineo.q_out, Resistencia_Arterial_Sistemica.q_in
) annotation(
  Line(points = {{139, -180}, {121, -180}, {121, -207}, {126, -207}}));
connect(Resistencia_Arterial_Sistemica.q_out, Arterias_Extratoracicas.q_in
) annotation(
  Line(points = {{96, -209}, {82.5, -209}, {82.5, -221}, {65, -221}}));
connect(Vasos_Perifericas_Sistemicas.q_in, Arterias_Extratoracicas.q_in)
  annotation(
  Line(points = {{16, -235}, {51, -235}, {51, -223}, {65, -223}}));

```

```

connect(Valvula_pulmonar.q_out, R_Arterias_Pulmonares.q_in) annotation(
  Line(points = {{-171, 166}, {-143.5, 166}, {-143.5, 190}}));
connect(Ventriculo_Derecho.q_in, Resistor_Tricuspide.q_out) annotation(
  Line(points = {{-203, 103}, {-203, 84.5}, {-219, 84.5}, {-219, 64}}));
annotation(
  Diagram(coordinateSystem(extent = {{-250, -250}, {250, 250}},
    preserveAspectRatio = false)),
  Icon(coordinateSystem(extent = {{-250, -250}, {250, 250}},
    preserveAspectRatio = false)),
  Documentation(info = "<html>
<p>Model of neonatal cardiovascular system </p>
<ul>
<li>Edgar Hernando Sepulveda Oviedo
</html>", revisions = "<html>
<ul>
<li><i>Sep 2014 </i>by Tomas Kulhanek: <br>Created. </li>
</ul>
</html>"),
    experiment(StopTime = 5),
    uses(Physiolibrary(version = "2.3.1")),
    version = "",
    __OpenModelica_commandLineOptions = "");
end Modelo_SaCouto_Neonato;

```

K. Encuesta de valoración del modelo de eventos discreto de la ANI

DATOS PERSONALES

Nombre(s):

Apellido(s):

Identificación:

Teléfono:

Dirección:

Ciudad de nacimiento:

Edad:

Nivel de formación:

Sexo:

Correo electrónico:

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL MODELO DE EVENTOS DISCRETOS DE LA ANI

¿Considera usted que el lenguaje matemático, gráfico y clínico que utiliza esta representación por eventos discretos es: clara, concreta y transversal para diferentes áreas del conocimiento?, es decir, ¿el uso de esta representación es intuitivo?

SI _____ NO _____

Justificación: _____

¿Es posible comprender el diagrama sin una breve explicación? es decir, (e.j. solo evidenciando las tablas de eventos y transiciones).

SI _____ NO _____

Justificación: _____

¿El uso del modelo requiere alguna competencia o habilidad considerable?, si existen, menciónelas.

SI_____ NO_____

¿Cuál es el mínimo nivel de formación que considera necesario para entender estos modelos?

¿Considera demasiado denso o compleja el formalismo grafico que se presenta en el modelo?
SI_____ NO_____

Justificación: _____

¿Considera usted que este modelo es una base robusta para iniciar un proceso escalable de investigación y retroalimentación investigativa en diferentes campos del conocimiento? (e.j. el modelo puede ir creciendo a medida que otros expertos lo van analizando con el tiempo)

SI_____ NO_____

Justificación: _____

¿Hay barreras de conocimiento o de transmisión de instrucciones que considera usted evitan la correcta comprensión del modelo? Si existen, menciónelas.

SI_____ NO_____

Justificación: _____

¿Cuál considera que es la característica más importante del uso de este tipo de representación?

¿Cuál considera que es la experiencia más gratificante y beneficiosa del uso de esta representación de eventos discretos?

¿Cuál considera el mayor problema para utilizar este tipo de representaciones y como le gustaría que fuera solucionado?

¿Si pudiera cambiar algo en el tipo de representación, que sería y cuál sería el cambio?

¿Si esta representación estuviera disponible al público que tan probable sería que la volvieran a usar?

¿Considera que este tipo de representación reduce el tiempo en el cual las personas perciben los conceptos básicos de una temática?

Desde su opinión personal, y la experiencia de conocer esta representación, ¿Recomendaría usar este tipo de representación como herramienta educativa en su formación profesional?

Según su criterio, ¿qué es lo más importante a la hora de utilizar herramientas computacionales o gráficas como apoyo en la formación profesional?

¿Qué tan útil considera realizar esta representación en comparación con la forma convencional?

Por favor entregue una ponderación de mayor a menor en su percepción de los siguientes requerimientos. (siendo 1 el más importante y 6 el menos importante.)

- a). Versatilidad. (la versatilidad del diseño permite distintas posibilidades de aplicación).

- b). Costo. (Tanto en su implementación como actualización y mantenimiento en funcionamiento) _____
- c). Interactividad con el usuario. (Brinda al usuario la experiencia de navegar por el modelo con diferentes niveles de detalle en cada objeto) _____

- d). Baja complejidad en el uso del modelo. (NO necesita de un entrenamiento experto para poder utilizarlo o modificarlo). _____
- e). Interfaz poco cargada de distractores. (poco cargada de elementos que confundan el objetivo principal de la enseñanza con esta herramienta). _____
- f). Extensible. (Extenderlo como usuario sin necesidad de conocimientos técnicos). _____

Además, puedes dejar tus comentarios, sugerencias y demás conceptos que sean constructivos para este proyecto. Te invitamos a ser parte de esta iniciativa de la Universidad Nacional de Colombia para mejorar día a día las herramientas de enseñanza e investigación pedagógica en diversas áreas del conocimiento.

L. Consentimiento informado del uso de la información de la encuesta de la sección K

Consentimiento informado del uso de la información.

Yo _____, identificado(a) con CC _____ TI _____ Número _____ de _____, autorizo en calidad de _____, al estudiante Edgar Hernando Sepúlveda de la maestría en Automatización industrial de la Universidad Nacional de Colombia para utilizar la información expuesta en esta encuesta con fines de analizar los resultados logrados en el marco del desarrollo de la tesis titulada “Estudio de la práctica del pinzamiento del cordón umbilical usando análisis computacional de la información bibliográfica, modelos de eventos discretos y modelos dinámicos.”. Declaro que me han explicado y he entendido con claridad la finalidad de la recolección de esta información. Se me ha dado tiempo para formular preguntas y manifestar mis dudas, y estas han sido resueltas por el investigador encargado. En consecuencia, doy mi autorización al personal encargado para realizar el tratamiento de la información y divulgar los resultados de la misma.

Firma _____

Nombre:

Documento de identidad:

Correo electrónico:

Celular:

M. Latent Dirichlet Allocation

La descripción realizada en este anexo es una traducción de la originalmente presentada por Blei *et al.* (2003).

M.1. Notación y terminología

Usamos el lenguaje de las colecciones de texto en todo el documento, refiriéndonos a entidades como “palabras”, “documentos” y “corpus”. Esto es útil porque ayuda a guiar la intuición, especialmente cuando introducimos variables latentes que apuntan a capturar nociones abstractas como los tópicos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el modelo LDA no está necesariamente vinculado al texto y tiene aplicaciones para otros problemas relacionados con la recopilación de datos, incluidos los datos de dominios como el filtrado colaborativo, la recuperación de imágenes basada en contenido y la bioinformática.

Formalmente, definimos los siguientes términos:

- Una palabra es la unidad básica de datos discretos, definida como un elemento de un vocabulario indexado por $1, \dots, V$. Representamos palabras utilizando vectores de base unitaria que tienen un solo componente igual a uno y todos los demás componentes son iguales a cero. Por lo tanto, utilizando superíndices para denotar componentes, la palabra v th en el vocabulario está representada por un V – vector tal como $w^v = 1$ y $w^u = 0$ para $u \neq v$.
- Un *documento* es una secuencia de N palabras denotadas por $w = (w_1, w_2, \dots, w_N)$, donde w_n es la palabra n th en la secuencia.
- Un *corpus* es una colección de documentos M denotados por $D = \{w_1, w_2, \dots, w_M\}$.

Deseamos encontrar un modelo probabilístico de un corpus que no solo asigne alta probabilidad a los miembros del corpus, sino que también asigne alta probabilidad a otros documentos “similares”.

M.2. Latent Dirichlet Allocation

La asignación de Dirichlet latente (LDA) es un modelo generativo probabilístico de un corpus. La idea básica es que los documentos se representan como mezclas aleatorias sobre

temas latentes, donde cada tema se caracteriza por una distribución sobre palabras.¹

LDA asume el siguiente proceso generativo para cada documento w en un corpus D :

1. Elija $N \sim \text{Poisson}(\xi)$.
2. Elija $\theta \sim \text{Dir}(\alpha)$.
3. Para cada una de las N palabras w_n :
 - a Elija un tema z_n
 - \sim
 - Multinomial (θ).
 - b Elija una palabra w_n de $p(w_n | z_n, \beta)$, una probabilidad multinomial condicionada por el tema z_n

Se hacen varias suposiciones simplificadoras en este modelo básico, algunas de las cuales eliminamos en secciones subsiguientes. Primero, la dimensionalidad k de la distribución de Dirichlet (y, por lo tanto, la dimensionalidad de la variable de tema z) se supone conocida y fija. En segundo lugar, las probabilidades de la palabra están parametrizadas por una matriz $k \times V$ matriz β donde $\beta_{ij} = p(w^j = 1 | z^i = 1)$, que por ahora tratamos como una cantidad fija que se debe estimar. Finalmente, el supuesto de Poisson no es crítico para nada de lo que sigue y se pueden usar distribuciones de longitud de documento más realistas según sea necesario. Además, tenga en cuenta que N es independiente de todas las demás variables generadoras de datos (θ y z). Por lo tanto, es una variable auxiliar y generalmente ignoraremos su aleatoriedad en el desarrollo posterior.

Una variable aleatoria de Dirichlet k -dimensional θ puede tomar valores en el $(k - 1)$ -simplex (un k -vector θ se encuentra en el $(k - 1)$ -simplex si $\theta_i \geq 0$, $\sum_{i=0}^k \theta_i = 1$), y tiene la siguiente densidad de probabilidad en este simplex

$$p(\theta | \alpha) = \frac{\Gamma(\sum_{i=0}^k \alpha_i)}{\prod_{i=0}^k \Gamma(\alpha_i)} \theta_1^{\alpha_1 - 1} \dots \theta_k^{\alpha_k - 1}, \quad (\text{M-1})$$

donde el parámetro α es un k -vector con componentes $\alpha_i > 0$, y donde $\Gamma(x)$ es la función Gamma. El Dirichlet es una distribución conveniente en el simplex, está en la familia exponencial, tiene estadísticas suficientes de dimensión finita y está conjugado con la distribución

¹Nos referimos a las variables multinomiales latentes en el modelo LDA como temas para explotar las intuiciones orientadas al texto, pero no hacemos afirmaciones epistemológicas con respecto a estas variables latentes más allá de su utilidad para representar distribuciones de probabilidad en conjuntos de palabras.

multinomial.

Dados los parámetros α y β , la distribución conjunta de una mezcla de topics, un conjunto de N topics z y un conjunto de N palabras w viene dados por:

$$p(\theta, z, w \mid \alpha, \beta) = p(\theta \mid \alpha) \prod_{n=1}^N p(z_n \mid \theta) p(w_n \mid z_n, \beta), \quad (\text{M-2})$$

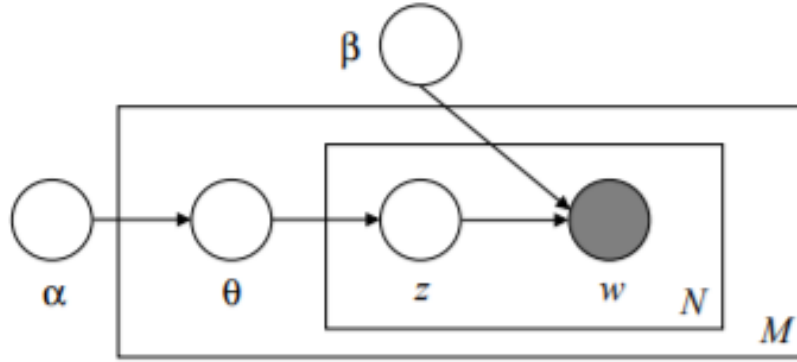


Figura M-1.: Representación gráfica del modelo de LDA. Las cajas son "placas" que representan réplicas. La placa externa representa documentos, mientras que la placa interna representa la elección repetida de topics y palabras dentro de un documento.

donde $p(z_n \mid \theta)$ es simplemente θ_i para la i única tal que $z_i = 1$. Integración sobre θ Sumando sobre z , obtenemos la distribución marginal de un documento:

$$p(w \mid \alpha, \beta) = \int p(\theta \mid \alpha) \left(\prod_{n=1}^N p(z_n \mid \theta) p(w_n \mid z_n, \beta) \right) d\theta, \quad (\text{M-3})$$

Finalmente, tomando el producto de las probabilidades marginales de documentos individuales, obtenemos la probabilidad de un corpus:

$$p(D \mid \alpha, \beta) = \prod_{d=1}^M \int p(\theta_d \mid \alpha) \left(\prod_{n=1}^{N_d} p(z_{dn} \mid \theta_d) p(w_{dn} \mid z_{dn}, \beta) \right) d\theta_d, \quad (\text{M-4})$$

El modelo LDA se representa como un modelo gráfico probabilístico en la **M-1**. Como la figura deja en claro, hay tres niveles en la representación LDA. Los parámetros α y β son parámetros a nivel de corpus, se supone que se muestrean una vez en el proceso de generar

un corpus. Las variables θ_d son variables a nivel de documento, muestreadas una vez por documento. Finalmente, las variables z_{dn} y w_{dn} son variables de nivel de palabra y se muestrean una vez por cada palabra en cada documento.

Es importante distinguir la LDA de un modelo de agrupamiento dirichlet-multinomial simple. Un modelo de agrupamiento clásico incluiría un modelo de dos niveles en el que se muestrea un Dirichlet una vez para un corpus, se selecciona una variable de agrupamiento multinomial una vez para cada documento en el corpus, y se selecciona un conjunto de palabras para el documento condicional en el agrupamiento variable. Al igual que con muchos modelos de agrupación en clústeres, este modelo restringe un documento a asociarse con un solo tópico. LDA, por otro lado, involucra tres niveles, y notablemente el nodo de tópico se muestrea repetidamente dentro del documento. Bajo este modelo, los documentos pueden asociarse con múltiples tópicos.

Las estructuras similares a las que se muestran en la **M-1** a menudo se estudian en modelos estadísticos bayesianos, donde se les conoce como modelos jerárquicos, o más precisamente como modelos jerárquicos condicionalmente independientes.

Bibliografía

- Adler, M. y Johnson, K. (2000). Quantifying the literature of computer-aided instruction in medical education. *Acad Med.*, 75(10):1025–1028.
- Ahn, S., Sung, J., Choi, B., Kim, H., y Sung, Y. (2014). Recent trends on the stent research for blood arteries by bibliometric analysis. *Biomater Res*, p. 18:17.
- Albanese, A., Cheng, L., Ursino, M., y Chbat, N. W. (2016). An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model development. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 310(7):1522–1539.
- Alzaree, F., A., E., y Abdellatif, M. (2018). Early versus delayed umbilical cord clamping on physiologic anemia of the term newborn infant. *Open Access Maced J Med Sci.*, 6(8):1399–1404.
- Andersson, O., Hellström-Westas, L., Andersson, D., y Domellöf, M. (2011). Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ*, 343(1):1 – 12.
- Apgar, V. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, 32(4):260–267.
- Armanian, A., Ghasemi Tehrani, H., Ansari, M., y Ghaemi, S. (2017). Is “delayed umbilical cord clamping” beneficial for premature newborns? *Int J Pediatr*, 5(5):4909–4918.
- Asfour, V. y Bewley, S. (2011). Cord clamping practice could affect the ratio of placental weight to birthweight and perinatal outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(12):1539–1540.
- Avery, G., Fletcher, M., y MacDonald, M. (1999). *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn (5th Edition)*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Backes, C., Huang, H., Iams, J., Bauer, J., y Giannone, P. (2016). Timing of umbilical cord clamping among infants born at 22 through 27 weeks’ gestation. *J Perinatol*, 36:35–40.
- Baenziger, O., Stolkin, F., Keel, M., von Siebenthal, K., Fauchere, J., Das Kundu, S., Dietz, V., Bucher, H., y Wolf, M. (2007). The influence of the timing of cord clamping on post-natal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 119(3):454–459.

- Bagellardo, P. y Cerdonis, M. (1472). *Libellus de egritudinibus infantiu[m]*. Matthaeus Cerdonis, Venecia.
- Bearman, M. y Dawson, P. (2013). Qualitative synthesis and systematic review in health professions education. *Medical Education*, 47(3):252–260.
- Beate, J., Engelbert, T., Uwe, S., y Karl-Peter, P. (2010). Tutorial in medical decision modeling incorporating waiting lines and queues using discrete event simulation. *VALUE IN HEALTH*, 13(4):501 – 506.
- Bell, C. y Kain, Z. (1997). *The Pediatric anesthesia handbook (2nd Edition)*. Mosby Year Book, St. Louis.
- Ben-Tal, A. (2006). Simplified models for gas exchange in the human lungs. 238(2):474–495.
- Bennet, L., Roelfsema, V., George, S., Dean, J. M., Emerald, B. S., y Gunn, A. J. (2007). The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON*, 578(2):491–506.
- Bhatt, S., Alison, B. J., Wallace, E. M., Crossley, K. J., Gill, A. W., Kluckow, M., te Pas, A. B., Morley, C. J., Polglase, G. R., , y Hooper, S. B. (2013). Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol*, 250(8):2113–2126. <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.250084>.
- Blank, D., Polglase, G., Kluckow, M., Gill, A., Crossley, K., Moxham, A., Rodgers, K., Zahra, V., Inocencio, I., Stenning, F., Larosa, D., Davis, P., y Hooper, S. (2018). Haemodynamic effects of umbilical cord milking in premature sheep during the neonatal transition. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 103(6):F539–F546.
- Blei, D. (2012). Probabilistic topic models. *Communications of the ACM*, 55(4):77–84.
- Blei, D., Ng, Y., y Jordan, M. (2003). Latent dirichlet allocation. *Journal of Machine Learning Research*, 3:993–1022.
- Boere, I., Roest, A., Wallace, E., Ten Harkel, A., Haak, M., Morley, C., Hooper, S., y te Pas, A. (2015). Umbilical blood flow patterns directly after birth before delayed cord clamping. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100(2):F121 – F125.
- Boyack, K. W., Börner, K., , y Klavans, R. (2007). Mapping the structure and evolution of chemistry research. pp. 112–123, Madrid, España.
- Brambrink, A., Ehrler, D., y Dick, W. (2000). Publications on paediatric anaesthesia: a quantitative analysis of publication activity and international recognition. *Br J Anaesth.*, 85(46):556–562.

- Brook, M., Heymann, M., y Teitel, D. (2001). *The heart. In: Klaus, MH. Fanaroff, AA. (eds) Care of the high-risk (5th Edition)*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Brouwer, E., Knol, R., Vernooij, A., Van Den Akker, T., Vlasman, P., Klumper, F., DeKoninck, P., Polglase, G., Hooper, S., y Te Pas, A. (2018a). Physiological-based cord clamping in preterm infants using a new purpose-built resuscitation table: A feasibility study. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*.
- Brouwer, E., Knol, R., Vernooij, A. S. N., van den Akker, T., Vlasman, P. E., Klumper, F. J. C. M., DeKoninck, P., Polglase, G. R., Hooper, S. B., y te Pas, A. B. (2018b). Physiological-based cord clamping in preterm infants using a new purpose-built resuscitation table: a feasibility study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*.
- Budin, P. (1866). *A quel moment doit-on pratiquer laligature du cordon ombilical?* Progr Méd, Paris.
- Caicedo-Cuenca, L. M. (2017). Enfoque de la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico. *Rev Colomb Cardiol*, 24(1):89–97.
- Cantrell, M. y Deloney, L. (2007). Integration of standardized patients into simulation. *Anesthesiol Clin*, 25(2):377–383.
- Carter, A. (1999). Placental oxygen transfer and the oxygen supply to the fetus. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 11:151–161.
- Castellanos Domínguez, O. F., Fúquene Montañez, A. M., y Ramírez Martínez, D. C. (2011). *Análisis de tendencias de la información hacia la innovación*. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Ceriani, J. (2017). Timing of umbilical cord clamping of term infants. *Arch Argent Pediatr.*, 115(2):188–194.
- Ceriani C., J. (2006). Pinzamiento precoz versus pinzamiento tardío del cordón umbilical en neonatos prematuros. Technical report, La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS, Ginebra.
- Chair, M. H. W., Aziz, K., Escobedo, M. B., Kapadia, V. S., Kattwinkel, J., Perlman, J. M., Simon, W. M., Weiner, G. M., y Zaichki, J. G. (2015). Guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Technical report, American Heart Association.
- Chalmers, I., Hedges, L., y Cooper, H. (2002). A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof.*, 25(1):12–37.

- Chaparro, C., Neufeld, L., Tena Alavez, G., Eguia-Líz Cedillo, R., y Dewey, K. (2006). Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet*, 367(9527):1997–2004.
- Chen, X., Li, X., Chang, Y., Li, W., y Cui, H. (2018). Effect and safety of timing of cord clamping on neonatal hematocrit values and clinical outcomes in term infants: A randomized controlled trial. *Journal of Perinatology*, 38(3):251–257.
- Chiara, C., Elena, C., Francesco, M., Silvia, S., Tain-Yen, H., y Giancarlo, P. (2017). Mathematical modelling of the maternal cardiovascular system in the three stages of pregnancy. *Medical Engineering Physics*, 47:55 – 63.
- Chiari, L., Avanzolini, G., y Ursino, M. (1997). A comprehensive simulator of the human respiratory system: validation with experimental and simulated datas. 25(6):985–999.
- Chiu, W. y Ho, Y. (2005). Bibliometric analysis of homeopathy research during the period of 1991 to 2003. *Scientometrics*, 63(1):3–23.
- Coceani, F. y Olley, P. M. (1973). The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 51(3):220–225.
- Cooper, J. y Taqueti, V. (2004). A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. *Qual Saf Health Care*, 13(Suppl 1):i11–i18.
- Cruickshank, S. y Hirschauer, N. (2004). The alveolar gas equation. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care Pain*, 4(1):24 – 27.
- Currea, S. (2004). *La adaptación neonatal inmediata. La reanimación neonatal*. Unibiblos, Bogotá.
- Currea, S., Lonngi R., G., Méndez C., L., y Padilla C., T. (2007). Hacia un consenso sobre los criterios del tiempo oportuno para un adecuado pinzamiento del cordón umbilical. *UCIN*, 7(3):53–63. ISSN: I657–I363.
- Dai, S., Jin, X., y Qi, H. (2014). Effect of different cord clamping times on the prognosis of newborns (). *Modern Pract Med.*, 26:69–71.
- Daim, T., Rueda, G., Martin, H., y Gerdstri, P. (2006). Forecasting emerging technologies: Use of bibliometrics and patent analysis. *Technological Forecasting and Social Change*, 73(8):981 – 1012.
- Darwin, E. (1801). *Zoonomia: Or, The Laws of Organic Life*. by D. Carlisle, for Thomas and Andrews, Venecia.

- Datta, V., Kumar, A., y Yadav, R. (2017). A randomized controlled trial to evaluate the role of brief delay in cord clamping in preterm neonates (34-36 weeks) on short-term neurobehavioral outcome. *Journal of Tropical Pediatrics*, 63(6):418–424.
- Dawes, G., Mott, J., Widdicombe, J., y Wyatt, D. (1953). Changes in the lungs of the new-born lamb. *J Physiol.*, 121(1):141–162.
- Denson, J. y Abrahamson, S. (1969). A computer-controlled patient simulator. *JAMA*, 208(3):504–508.
- Dipak, N., Nanavati, R., Kabra, N., Srinivasan, A., y Ananthan, A. (2017). Effect of delayed cord clamping on hematocrit, and thermal and hemodynamic stability in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 54(2):112–115.
- Donaldson, M., Corrigan, J., y Kohn, L. (2000). *To err is human: building a safer health system*. National Academies Press (US), Washington (DC).
- Dong, X., Sun, X., Li, M., Yu, Z., y Han, S. (2016). Influence of delayed cord clamping on preterm infants with a gestational age of <32 weeks [in chinese]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 18:635–638.
- Duley, L., Dorling, J., Pushpa-Rajah, A., Oddie, S., Yoxall, C., Schoonakker, B., Bradshaw, L., Mitchell, E., y Fawke, J. (2017). Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 103(1):F6–F14.
- Díaz Rosello, J. (2006). Cord clamping for stem cell donation: Medical facts and ethics. *NeoReviews*, 7(11):1–2.
- Egger, M., Smith, G., y Altman, D. (2001). *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. second edition*. BMJ Publishing Group, London.
- Elgendy, N. y Elragal, A. (2006). Big data analytics in support of the decision making process. *Procedia Computer Science*, 100:1071–1084.
- Ellweina, L., Popeb, S., Xiec, A., Batzeld, J., Kelleye, C., y Olufsen, M. (2013). Patient-specific modeling of cardiovascular and respiratory dynamics during hypercapnia. 241(1):56–74.
- Elsevier (accesado diciembre 21 del 2018). **Analyze search results**.
- Emerson, D., Genuis, M., y Quynh, D. (2013). The effect of medical trainees on pediatric emergency department flow: A discrete event simulation modeling study. *Academic emergency medicine*, 20(11):1112 – 1120.
- Emhamed, M., Van, Rheenen, P., y Brabin, B. (2004). The early effects of delayed cord clamping in term infants born to libyan mothers. *Tropical Doctor*, 34(4):218–222.

- Emmanouilides, G., Moss, A., Monset-Couchard, M., Marcano, B., y Rzeznic, B. (1970). Cardiac output in newborn infants. *Biol Neonate.*, 15(34):186–197.
- Escarpa A, M. (2012). Pinzamiento tardío vs pinzamiento precoz del cordón umbilical. *Reduca (Enfermería, Fisioterapia y Podología)*, 4(5):242–270. ISSN: 1989–5305.
- Falagas, M., Pitsouni, E., Malietzis, G., y Pappas, G. (2008). Comparison of pubmed, scopus, web of science, and google scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*, 22(2):338–342.
- Fawzy, A., Moustafa, A., El-Kassar, Y., Swelem, M., El-Agwany, A., y Diab, D. (2015). Early versus delayed cord clamping of term births in shatby maternity university hospital. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 58(9):389–392.
- Fernandez de Canete, J., Luque, J., Barbancho, J., y Munoz, V. (2014). Modelling of long-term and short-term mechanisms of arterial pressure control in the cardiovascular system: An object-oriented approach. *Computers in Biology and Medicine*, 47:104 – 112.
- Fernández-Deaza, G., Villate-Soto, S., y Puerto-Jiménez, D. (2017). Educación basada en competencias para estudiantes de medicina sobre la prevención y detección temprana del cáncer. *Educación Médica*, 18(4):270 – 275.
- Festervand, T. y Lumpkin, J. (1990). Building an effective competitive intelligence system for health care service providers. *Health Mark Q.*, 7(2):51–63.
- Fogarty, M., Osborn, D., Askie, L., Seidler, A., Hunter, K., Lui, K., Simes, J., y Tarnow-Mordi, W. (2018). Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.*, 218(1):1–18.
- Friedman, A. y Fahey, J. (1993). The transition from fetal to neonatal circulation: normal responses and implications for infants with heart disease. *Semin Perinatol.*, 17(2):106 – 121.
- Fritzson, P. (2011). *Introduction to Modeling and Simulation of Technical and Physical Systems*. IEEE Press ed., Londres.
- Garousi, V. y Mantyla, M. (2016). Citations, research topics and active countries in software engineering. *Comput. Sci. Rev.*, 19:56–77.
- Gokmen, Z., Ozkiraz, S., Tarcan, A., Kozanoglu, I., Ozcimen, E., y Ozbek, N. (2011). Effects of delayed umbilical cord clamping on peripheral blood hematopoietic stem cells in premature neonates. *J Perinat Med*, 39:323–9.
- Gonzales, G. (2012). Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 29(2):242–249.

- Goodwin, J., van Meurs, W., Sá-Couto, C., Beneken, J., y Graves, S. (2004). A model for educational simulation of infant cardiovascular physiology. *Anesth Analg*, 99(6):1655–1664.
- Gordon, J., Wilkerson, W., Shaffer, D., y Armstrong, E. (2001). “practicing” medicine without risk: students’ and educators’ responses to high-fidelity patient simulation. 76(5):469–472.
- Graham, T. y Jarmakani, M. (1971). Evaluation of ventricular function in infants and children. *Pediatric Clinics of North America*, 18(4):1109 – 1132.
- Grajeda, R., Pérez-Escamilla, R., y Dewey, K. (1997). Delayed clamping of the umbilical cord improves hematologic status of guatemalan infants at 2 mo of age. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(2):425–431.
- Grigorov, L. y Rudie, K. (2011). Dynamic discrete-event systems with instances for the modelling of emergency response protocols. En *Proceedings of the 2011 American Control Conference*, pp. 4478–4483.
- Guo, C., Ren, S., Jiang, Y., Wu, P., Sha, L., y Berlin, R. B. (2016). Transforming medical best practice guidelines to executable and verifiable statechart models. En *7th ACM/IEEE International Conference on Cyber-Physical Systems, ICCPS 2016, Vienna, Austria, April 11-14, 2016*, pp. 34:1–34:10.
- Guyton, A. (1991). *Textbook of medical physiology (8th Edition)*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Harel, D. (1987). Statecharts: A visual formalism for complex systems*. *Science of Computer Programming*, 8(1):231 – 274.
- Hartman, A., Goldring, D., y Staple, T. (1967). Coarctation of the aorta in infancy: Hemodynamic studies. *J Pediatr*, 70(1):95–10.
- Hofmeyr, G., Bolton, K., Bowen, D., y Govan, J. (1888). Periventricular/intraventricular hemorrhage and umbilical cord clamping. findings and hypothesis. *S Afr Med J*, 73(2):104–106.
- Hofmeyr, G., Gobetz, L., Bex, P., Van der Griendt, M., Nikodem, C. ., Skapinker, R., y Delahunt, T. (1993). Periventricular/intraventricular hemorrhage following early and delayed umbilical cord clamping. a randomized controlled trial. *Online J Curr Clin Trials*, p. Doc No 110.
- Hooper, S. y Wallace, M. (2006). Role of the physicochemical environment in lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 33(3):273–279.

- Hoppensteadt, F. y Peskin, C. (2002). *Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences (2nd Edition)*. Springer, NewYork.
- HPS (accesado diciembre 29 del 2018). **Human Patient Simulator**.
- Hrúz, B. y Zhou, M. (2007). *Modeling and Control of Discrete-event Dynamic Systems with Petri Nets and Other Tool*. Springer, Londres.
- Hsin-Min, L., Chih-Ping, W., y Fei-Yuan, H. (2016). Modeling healthcare data using multiple-channel latent dirichlet allocation. *Journal of Biomedical Informatics*, 60:210–223.
- Hu, X. y Xu, X. (2015). The effects of different cord clamping time in preterm infants by vaginal delivery. Tesis de máster, Zhejiang University, Hangzhou, China.
- Hua, S., Zhang, H., Zhou, H., Zhang, S., Chen, W., y Xie, C. (2010). Effect of time of clamping umbilical cord on outcome of mothers and newborns. *J Hainan Med Coll*, 16:1572–1575.
- Huang, T., Lai, J., Wu, M., Chen, S., Wu, C., y Tam, K. (2013). Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC Med.*, 11:191.
- Huicho, L. (2007). Postnatal cardiopulmonary adaptations to high altitude. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 158:190–203.
- Huikeshoven, F., Coleman, T., y Jongasma, H. (1980). Mathematical model of the fetal cardiovascular system: the uncontrolled case. *Am J Physiol.*, 239(3):R317–25.
- Hutchon, D. J. R. (2013). Early versus delayed cord clamping at birth; in sickness and in health. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 24(3):185–193.
- Hutton, E. y Hassan, E. (2007). Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 297(11):1241–1252.
- Ibrahim, H., Krouskop, R., Lewis, D., y Dhanireddy, R. (2000). Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. *J Perinatol*, 20:351–354.
- Jackson, B., Piasecki, G., y Novy, M. (1987). Fetal responses to altered maternal oxygenation in rhesus monkey. *Am J Physiol*, 252:R94–R101.
- Jaleel, R., Deebea, F., y Khan, A. (2009). Timing of umbilical cord clamping and neonatal haematological status. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 59(7):468–470.

- James, D. y Warren-Forward, H. (2015). Development of consensus statements for pregnancy screening in diagnostic nuclear medicine: a delphi study. *J Nucl Med Technol*, 43(1):74 – 79.
- Ježek, F., Kulhánek, T., Kalecký, K., y Kofránek, J. (2017). Lumped models of the cardiovascular system of various complexity. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 37(4):666 – 678.
- Kakkilaya, V., Pramanik, A. K., Ibrahim, H., y Hussein, S. (2008). Effect of placental transfusion on the blood volume and clinical outcome of infants born by cesarean section. *Clinics in Perinatology*, 35(3):561–570.
- Katheria, A., Lakshminrusimha, S., Rabe, H., McAdams, R., y Mercer, J. (2017). Placental transfusion: a review. *Journal of Perinatology*, 37:105–111.
- Kato, M. y Staub, N. (1966). Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. *Circ Res.*, 19:426–440.
- Keltya, Sally F. and Julianb, R., Bruenisholzc, E., y Wilson-Wildec, L. (2018). Dismantling the justice silos: Flowcharting the role and expertise of forensic science, forensic medicine and allied health in adult sexual assault investigations. *Forensic Science International*, 285(1):21–28.
- Khriesat, W., Amarin, Z., Kassab, M., Shkour, M., y AL-Maghyreh, M. (2016). Oxygen saturation immediately after birth in healthy full-term neonates born below sea level. *J Clin Neonatol*, 5:259–61.
- Kinmond, S., Aitchison, T., Holland, B., Jones, J., Turner, T., y Wardrop, C. (1992). Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomized trial. *Br Med J*, 306(6871):172–175.
- Klaus, M. y Fanaroff, A. (2001). *Care of the High-Risk*. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Kluckow, M. y Hooper, S. (2015). Using physiology to guide time to cord clamping. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 20(4):225–231.
- Knol, R., Brouwer, E., Vernooij, A., Klumper, F., Dekoninck, P., Hooper, S., y Te Pas, A. (2018a). Clinical aspects of incorporating cord clamping into stabilisation of preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 103(5):F493–F497.
- Knol, R., Brouwer, E., Vernooij, A., Klumper, F., Dekoninck, P., Hooper, S., y Te pas, A. (2018b). Clinical aspects of incorporating cord clamping into stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 0:F1–F5.
- Koch, G. (1968). Alveolar ventilation, diffusing capacity and the a-a po₂ difference in the newborn infant. *Respiration Physiology*, 4(2):168 – 192.

- Kościelniak, H. y Puto, A. (2015). Big data in decision making processes of enterprises. *Procedia Computer Science*, 65:1052–1058.
- Kugelman, A., Borenstein-Levin, L., Riskin, A., Chistyakov, I., Ohel, G., Gonen, R., y Bader, D. (2007). Immediate versus delayed umbilical cord clamping in premature neonates born <35 weeks: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Perinatol*, 24(5):307–315.
- Kulhánek, T., Kofránek, J., y Mateják, M. (2014a). Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object-oriented and acausal approach. *Computers in Biology and Medicine*, 54:137 – 144.
- Kulhánek, T., Tribula, M., Kofránek, J., y Mateják, M. (2014b). Simple models of the cardiovascular system for educational and research purposes. *MEFANET Journal*, 2(2):56–63.
- Lankhaar, J.-W., Rovekamp, F. A., Steendijk, P., Faes, T. J. C., Westerhof, B. E., Kind, T., Vonk-Noordegraaf, A., y Westerhof, N. (2009). Modeling the instantaneous pressure–volume relation of the left ventricle: A comparison of six models. *Annals of Biomedical Engineering*, 37(9):1710 – 1726. <http://doi.org/10.1007/s10439-009-9742-x>.
- Lau, J., Ioannidis, J., y Schmid, C. (1997). Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.*, 127(9):820–826.
- Leduc, D., Senikas, V., Lalonde, A., Ballerman, C., Biringer, A., Delaney, M., Duperron, L., Girard, I., Jones, D., Lee, L., Shepherd, D., y Wilson, K. (2009). Active management of the third stage of labour: Prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31(10):980–993.
- Lee, J., Kim, C., y Shin, J. (2017). Technology opportunity discovery to rd planning: Key technological performance analysis. *Technological Forecasting and Social Change.*, 119:53–63.
- Lee, S., Yoon, B., y Park, Y. (2009). An approach to discovering new technology opportunities: Keyword-based patent map approach. *Technovation*, 29(6):481–497.
- Lee, Y., So Young, K., Park, Y., y Shin, J. (2014). Technology opportunity identification customized to the technological capability of smes through two-stage patent analysis. *Scientometrics*, 100(1):227–244.
- Lerner, L. (1996). *Physics for Scientists and Engineers(2nd Edition)*. Jones and Bartlett Publishers, London.
- Leung, S., Quan, A., Lao, T., y Man, R. (2006). Efficacy of different vasodilators on human umbilical arterial smooth muscle under normal and reduced oxygen conditions. *Early Human Development*, 82(7):457 – 462.

- Li, Q., Li, X., Kwong, J., Chen, H., Sun, X., Tian, H., y Li, S. (2017). Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.*, 7(6):e014928.
- Liao, H., Tang, M., Luo, L., Chunyang, L., Chiclana, F., y Zeng, X. (2018). A bibliometric analysis and visualization of medical big data research. *Sustainability*, 10(1):166.
- Lin, L., Lin, T., Wen, D., Shaowen, Y., y Wei, Z. (2016). An overview of topic modeling and its current applications in bioinformatics. *El profesional de la información*, 5(1):1608.
- Linderkamp, O. (1982). Placental transfusion: determinants and effects. *Clin Perinatol*, 9:559–592.
- Lio, A., Aurilia, C., Zahra, V., Moss, T., LaRosa, D., Hooper, S., Gill, AW. Kluckow, M., Nitsos, I. Vento, G., y Polglase, G. (2018). Ventilation prior to umbilical cord clamping improves cardiovascular stability and oxygenation in preterm lambs after exposure to intrauterine inflammation. *Front Pediatr.*, 6:286.
- Llanos, A., Ebensperger, G., Herrera, E., Reyes, R., Pulgar, V., Serón-Ferré, M., Díaz, M., Parer, J., Giussani, D., Moraga, F., y Riquelme, R. (2011). Fetal and postnatal pulmonary circulation in the alto andino. *Placenta*, 32:S100 – S103.
- Maffetti, G., Torri, A., Momoli, G., Puzzi, P., Franciolini, G., Mutolo, F., y Perani, M. (1999). Il taglio del cordone ombelicale: Effetti neonatali e materni. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*, 21(6):273–278.
- Maharaj, I., Gebrehiwot, P., Dawson, J., Blank, D., Kamlin, C., Manley, B., Flemmer, S., y Davis, P. (2018). The effect of cord clamping on oxygen saturation in infants immediately after birth. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54(Suppl. 1):3–128.
- Martín N., R.-C. (2014). Monitoreo sobre el tiempo de pinzado y corte de cordón umbilical. vigilancia de nuevas estrategias para la atención del parto. *Perinatología y Reproducción Humana*, 28(3):134–138.
- Mateják, M. (2014). Physiology in modelica. *MEFANET Journal*, 2(1):10–14.
- Mateják, M. y Kofránek, J. (2015). Physiomodel - an integrative physiology in modelica. En *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, pp. 1464–7.
- Mateják, M., Kulhánek, T., Šilar, J., Privitzer, P., Ježek, F., y Kofránek, J. (2014). Physiobrary - modelica library for physiology. En *Proceedings of the 10th International Modelica Conference*, pp. 499–505, Lund, Sweden.

- Mateus, S. (2015). Efectos del pinzamiento de cordón umbilical según criterios clínicos en el recién nacido a término sin factores de riesgo perinatal en un hospital de la ciudad de bogotá. Tesis de máster, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- Maury, B. (2013). *The respiratory system in equations*. Springer, Verlag-Italia.
- McCullough, R., Reeves, J., y Liljegren, R. (1977). Fetal growth retardation and increased infant mortality at high altitude. *Arch Environ Health*, 32:36–39.
- McDonald, S. y Middleton, P. (2008). Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2):CD004074.
- McDonald, S., Middleton, P., Dowswell, T., y Morris, P. (2013). Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7):CD004074.
- McDonald, S., Middleton, P., Dowswell, T., y Morris, P. (2014). Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Evidence-Based Child Health*, 9(2):350–444.
- McDonnell, M. y Henderson, D. (1997). Delayed umbilical cord clamping in preterm infants: a feasibility study. *J Paediatr Child Health*, 33(4):308–310.
- Mencarini, P., Bellagamba, R., Oliva, A., Ghirga, P., Giancola, M., Corpolongo, A., Ascogli Bartoli, T., De nardo, P., Baiocchini, A., Del Nonno, F., Narciso, P., y Nicastri, E. (2016). Pulmonary tuberculosis followed by sarcoidosis in an hiv-infected patient: A case report and a simplified diagnostic flowchart for diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Respiratory Medicine Case Reports*, 19(1):150–154.
- Mercer, J. (2001). Current best evidence: A review of the literature on umbilical cord clamping. *Journal of Midwifery and Women's Health*, 46(6):402–414.
- Mercer, J., McGrath, M., Hensman, A., Silverm, H., y Oh, W. (2003). Immediate and delayed cord clamping in infants born between 24 and 32 weeks: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol*, 23(6):466–472.
- Mercer, J., Nelson, C., y Skovgaard, R. (2000). Umbilical cord clamping: beliefs and practices of american nurse-midwives. *J Midwifery Womens Health*, 45(1):58–66.
- Mercer, J., Vohr, B., Erickson-Owens, D., Padbury, J., y Oh, W. (2010). Seven-month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping. *JOURNAL OF PERINATOLOGY*, 30(1):11–16.

- Mercer, J., Vohr, B., McGrath, M., Padbury, J., Wallach, M., y Oh, W. (2006). Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 117(4):1235–1242.
- Méry, D. y Singh, N. K. (2012). Medical protocol diagnosis using formal methods. En Liu, Z. y Wassyn, A., editores, *Foundations of Health Informatics Engineering and Systems*, pp. 1–20, Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg.
- Migliavacca, F., Dubini, G., Pennati, G., Pietrabissa, R., Fumero, R., Hsia, T., y de Leval, M. (2000). Computational model of the fluid dynamics in systemic-to-pulmonary shunts. *J Biomech.*, 33(5):549–557.
- Mivšek, A., Petročnik, P., Skubic, M., Zakšek, T., y Došler, A. (2017). Umbilical cord management and stump care in normal childbirth in slovenian and croatian maternity hospitals. *Acta Clinica Croatica*, 56(4):773–780.
- Moore, C. (2011). A care pathway: Delayed active management of the third stage of labour. *Practising Midwife*, 14(5):26–30.
- Moss, A., Emmanouilides, G., Adams, F., y K., C. (1964). Response of ductus arteriosus and pulmonary and systemic arterial pressure to changes in oxygen environment in newborn infants. *Pediatrics.*, 33:937–944.
- Mota, F., Fonseca, B., Galina, A., y Da Silva, R. (2017). Mapping the dengue scientific landscape worldwide: a bibliometric and network analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 112(5):354–363.
- Myers, L. y Capper, W. (2002). A transmission line model of the human foetal circulatory system. *Med Eng Phys.*, 24(4):285 – 294.
- Nagasawa, H., Hamada, C., Wakabayashi, M., Nakagawa, Y., Nomura, S., y Kohno, Y. (2016). Time to spontaneous ductus arteriosus closure in full-term neonates. *Open Hear.*, 3:e000413.
- Nelle, M., Fisher, S., Conze, S., Beedgen, B., Grischke, E., y Linderkamp, O. (1998). Placental transfusion: umbilical cord clamping and preterm infants. *Pediatric Research*, 44:454.
- Nesheli, H. M., Esmailzadeh, S., Haghshenas, M., y Bijani, Ali. Moghaddam, T. G. (2014). Effect of late vs early clamping of the umbilical cord (on haemoglobin level) in full-term neonates. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 64(11):1303 – 1305.
- Niermeyer, S. (2003). Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. 4(2):225–239.

- Niermeyer, S. y Velaphi, S. (2013). Promoting physiologic transition at birth: Re-examining resuscitation and the timing of cord clamping. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 18(6):385 – 392.
- Ogata, E., Kitterman, J., Kleinberg, F., Dong, L., Willis, M., y Mates, J. Phibbs, R. (1977). The effect of time of cord clamping and maternal blood pressure on placental transfusion with cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*, 128:197–200.
- Oh, W., Fanaroff, A., Carlo, W., Donovan, E., McDonald, S., Poole, W., of Child Health, E. K. S. N. I., y Network., H. D. N. R. (2011). Effects of delayed cord clamping in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol.*, 31(Suppl):s68–s71.
- OMS, O. m. d. l. s. (2014). *Guideline: Delayed umbilical cord clamping - for improved maternal and infant health and nutrition outcomes*. WHO, Geneva. ISBN: 978 92 4 150820 9 .
- Orajeda, R., Pérez-Escamilla, R., y Dewev, K. (1996). Delayed clamping of the umbilical cord improves hematological status of guatemalan infants at 2 months of age. *FASEB Journal*, 10(3):A729.
- Osorio, A., Díaz Rossello, J. L., y Capurro, H. (1975). Programa de alojamiento conjunto para la madre y el recién nacido. 78:391–396.
- Palés, J. L. y Gomar, C. (2010). El uso de las simulaciones en educación médica. *Teoría de la Educación. Educación y Cultura en la Sociedad de la Información*, 11:147–169.
- Paul, A. y Das, S. (2017). Valvular heart disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth*, 61(9):721–727.
- Peltonen, T. (1981). Placental transfusion: advantage and disadvantage. *Eur J Pediatr*, 137:141–146.
- Pennati, G., Bellottit, M., y Fumero, R. (1997). Mathematical modeling of the human foetal cardiovascular system based on doppler ultrasound data. *Med Eng Phys.*, 19(4):327 – 335.
- Perdomo-Arciniegas, A. y Vernet, J. (2012). Optimised cord blood sample selection for small-scale cd34+ cell immunomagnetic isolation. *Mol Med Rep.*, 5(3).
- Philip, A. y Saigal, S. (2004). When should we clamp the umbilical cord? *NeoReviews*, 5:e142–53.
- PhysioEx (accesado diciembre 29 del 2018). **PhysioEx™**.
- Polglase, G., Blank, D., Barton, S., Gill, A., Kluckow, M., y Hooper, S. (2017). Effects of physiological-based cord clamping (pbcc) in asphyxiated near-term lambs. *J Paediatr Child Health.*, 53(S2):79–80.

- Polglase, G., Blank, D., Barton, S., Miller, S., Stojanovska, V., Kluckow, M., Gill, A., Larosa, D., Te Pas, A., y Hooper, S. (2018). Physiologically based cord clamping stabilises cardiac output and reduces cerebrovascular injury in asphyxiated near-term lambs. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 103(6):F530–F538.
- Polglase, G. y Stark, M. (2018). Cord clamping in term and pre-term infants: how should clinicians proceed? *Med J.*, 208(8):330–331.
- Polglase, G. R., Dawson, J. A., Kluckow, M., Gill, A. W., Davis, P. G., te Pas, A. B., Crossley, K. J., McDougall, A., Wallace, E. M., y Hooper, S. B. (2015). Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS ONE*, 591(8):2113–2126. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0117504>.
- Powell, T., Kouropalatis, Y., Morgan, R., y Karhu, P. (2016). Mapping knowledge and innovation research themes:using bibliometrics for classification, evolution, proliferation and determinism. *Int. J. Entrep. Innov. Manag.*, 20(3/4):174–199.
- Prendiville, W., Elbourne, D., y McDonald, S. (2000). Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2):CD000007.
- Pushpa-Rajah, A., Bradshaw, L., Dorling, J., Gyte, G., Mitchell, E., Thornton, J., y Duley, L. (2014). Cord pilot trial - immediate versus deferred cord clamping for very preterm birth (before 32 weeks gestation): study protocol for a randomized controlled trial. En *Trials*.
- Rabe, H., Diaz-Rossello, J., Duley, L., y Dowswell, T. (2012). Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 8:CD003248.
- Rabe, H., Jewison, A., Alvarez, R., Crook, D., Stilton, D., Bradley, R., y Holden, D. (2011). Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates a randomized controlled trial. *OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 117(2):205–211.
- Rabe, H., Reynolds, G., y Diaz-Rossello, J. (2004). Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (4):CD003248.
- Rabe, H., Reynolds, G., y Diaz-Rossello, J. (2008). A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *NEONATOLOGY*, 93(2):138–144.

- Rabe, H., Wacker, A., Hülskamp, G., Hörnig-Franz, I., Schulze-Everding, A., Harms, E., Cirkel, U., Louwen, F., Witteler, R., y Schneider, H. (2000). A randomized controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr*, 159(10):775–777.
- Rana, A. y Agarwal, K. (2017). Safety of delayed umbilical cord clamping in preterm neonates less than 34 weeks gestation. *Indian J Pediatr*, 84(5):414.
- Ranjit, T., Nesargi, S., Rao, P., Sahoo, J., Ashok, C., Chandrakala, B., y Bhat, S. (2015). Effect of early versus delayed cord clamping on hematological status of preterm infants at 6 wk of age. *Indian J Pediatr*, 82(1):29–34.
- Rasanen, J., Wood, D., Weiner, S., Ludomirski, A., y Huhta, J. (1996). Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation.*, 94(5):1068–1073.
- Rehurek, R. (accesado diciembre 21 del 2018). **Gensim: Topic Modelling for Humans**.
- Reshetnikova, O., Burton, G., y Milovavov, A. (1994). Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: the morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude. *Am J Obstet Gynecol*, 171:1560–1565.
- Reyes, G., Gonzalez, C., y Veloso, F. (2016). Using co-authorship and citation analysis to identify research groups: A new way to assess performance. *Scientometrics*, 108(3):11171–11191.
- Riedlinger, A., Kretschmer, J., y Möller, K. (2013). Hierarchical structure of human gas exchange models to improve parameter identification. En *2013 ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, pp. 103–108, Beijing, China.
- Riley, C. (2017). A mathematical model of cardiovascular and respiratory dynamics in humans with transposition of the great arteries. 18(1):artículo 13.
- Robert, G., de la Taille, A., y Descazeaud, A. (2018). [surgical treatment of bpo: Standard and innovations]. *Prog Urol.*, S1166-7087(18):30470–6.
- Rosalie, W. M. (2006). Discrete event modeling and control of the neonatal resuscitation program algorithm. Tesis de máster, Memorial University of Newfoundland, Newfoundland.
- Rubin, E., Rullo, J., Tsai, P., Criniti, S., Elders, J., Thielen, J., y Parish, S. (2018). Best practices in north american pre-clinical medical education in sexual history taking: Consensus from the summits in medical education in sexual health. *J Sex Med.*, 15(10):1414–1425.

- Rudolph, A. (1970). The changes in the circulation after birth. their importance in congenital heart disease. *Circulation.*, 41(2):343–359.
- Rudolph, A. (1979). Fetal and neonatal pulmonary circulation. 41:383–395.
- Rudolph, A. (2009). *Congenital Diseases of the Heart(Third Edition)*. WILEY-BLACKWELL, San Francisco.
- Ruiz-Gómez, J., Martín-Parra, J., González-Noriega, M., Redondo-Figuero, C., y Manuel-Palazuelos, J. (2018). Simulation as a surgical teaching model. *Cir Esp*, 96(1):1–64.
- Rumsfeld, J. y Joynt, K. (2016). Maddox tm: Big data analytics to improve cardiovascular care: promise and challenges. *Nat Rev Cardiol*, 13:350–359.
- Salae, R., Tanprasertkul, C., Somprasit, C., Bhamarapratana, K., y Suwannarurk, K. (2016). Efficacy of delayed versus immediate cord clamping in late preterm newborns following normal labor: a randomized control trial. *J Med Assoc Thai*, 99(Suppl 4):S159–65.
- Saugstad, O. (2006). Oxygen saturations immediately after birth. *The Journal of Pediatrics*, 148(5):569 – 570.
- Science (accesado diciembre 29 del 2017). **Self-taught artificial intelligence beats doctors at predicting heart attacks.**
- Search Technology, I. (accesado diciembre 21 del 2018). *VantagePoint®*.
- Sepulveda, E., Bermeo, L., y Méndez, L. (2018a). Desarrollo de una herramienta de simulación cardiovascular neonatal para la enseñanza y la investigación. XLVI Congresso Brasileiro de Educação em Engenharia (COBENGE) e no 1º Simpósio Internacional de Educação em Engenharia da ABENGE, Salvador bahia, Brasil.
- Sepulveda, E., Bermeo, L., y Méndez, L. (2018b). Modelo del procedimiento de adaptación de neonatal inmediata: una aplicación de sistemas de eventos discretos en neonatología. XXII Congresso Brasileiro de Automática (CBA), João Pessoa, Brasil.
- Serov, A., Salafia, C., Filoche, M., y Grebenkov, D. (2015). Analytical theory of oxygen transport in the human placenta. *J Theor Biol.*, 368:133–144.
- Shaher, R. (1964). The haemodynamics of complete transposition of the great vessels. *Br Heart J.*, 26:343–353.
- Shi, W., Peng, J., y Chen, N. (2017). Effect of delayed cord clamping on outcome of delivery. *Henan J Prev Med*, 93(28):85–87.

- Silverman, W. A. y Andersen, D. H. (1956). A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *17(1):1–10*.
- Solano M., A. M. (2011). Efecto del tiempo de pinzamiento de cordón umbilical en recién nacidos a término presuntamente sanos. revisión sistemática y metaanálisis. Tesis de máster, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- Stahlman, M. (1996). Neonatology in the 1990s and beyond. *129(4):490–492*.
- Strauss, R., Mock, D., Johnson, K., Cress, G., Burmeister, L., Zimmerman, M., Bell, E., y Rijhsinghani, A. (2008). A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion*, *48(4):658–665*.
- Sun, M., Song, X., Shi, W., Li, Y., Shan, N., y Zhang, H. (2017). Delayed umbilical cord clamping in cesarean section reduces postpartum bleeding and the rate of severe asphyxia. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, *44(1):14–16*.
- Sá-Couto, C. (2009). Mathematical models for educational simulation of cardiovascular pathophysiology. Tesis de máster, Universidad de Porto.
- Sá-Couto, C., Andriessen, P., Van Meurs, W., Ayres-de Campos, D., y Sá-Couto, P. (2010). A model for educational simulation of hemodynamic transitions at birth. *Pediatr Res.*, *67(2):158–65*.
- Sá-Couto, C. D., van Meurs, W. L., Goodwin, J. A., y Andriessen, P. (2006). A model for educational simulation of neonatal cardiovascular pathophysiology. *1(Inaugural):4–9*.
- Sá-Couto, P., Van-Meurs, W., Bernardes, J., Marques de Sá, J., y Goodwin, J. (2002). Mathematical model for educational simulation of the oxygen delivery to the fetus. *10(1):59–66*.
- Sánchez, J. y Palop, F. (2002). Herramientas de software para la práctica de inteligencia competitiva en la empresa. Technical report, Madrid.
- Takahashi, Y., Harada, K., Ishida, A., Tamura, M., Tanaka, T., y Takada, G. (1996). Changes in left ventricular volume and systolic function before and after the closure of ductus arteriosus in full-term infants. *Early Human Development*, *44(1):77 – 85*.
- Tamura, M., Harada, K., Ito, T., Takahashi, Y., Ishida, A., y Takada, G. (1997). Changes in right ventricular volume in early human neonates. *Early Human Development*, *48(1):1 – 9*.

- Tarnow-Mordi, W., Morris, J., Kirby, A., Robledo, K., Askie, L., Brown, R., Evans, N., Finlayson, S., Fogarty, M., Gebiski, V., Ghadge, A., Hague, W., Isaacs, D., Jeffery, M., Keech, A., Kluckow, M., Popat, H., Sebastian, L., Aagaard, K., Belfort, M., Pammi, M., Abdel-Latif, M., Reynolds, G., Ariff, S., Sheikh, L., Chen, Y., Colditz, P., Liley, H., Pritchard, M., de Luca, D. and de Waal, K., Forder, P., Duley, L., El-Naggar, W., Gill, A., Newnham, J., Simmer, K., Groom, K., Weston, P., Gullam, J., Patel, H., Koh, G., Lui, K., Marlow, N., Morris, S., Sehgal, A., Wallace, E., Soll, R., Young, L., Sweet, D., Walker, S., Watkins, A., Wright, I., Osborn, D., y Simes, J. (2017). Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *The new england journal of medicine*, 377(25):2245–2455.
- ten Teije, A., Marcos, M., Balsler, M., van Croonenborg, J., Duelli, C., van Harmelen, F., Lucas, P., Miksch, S., Reif, W., Rosenbrand, K., y Seyfang, A. (2006). Improving medical protocols by formal methods. *Artificial Intelligence in Medicine*, 36(3):193–209.
- Ultee, C., van der Deure, J., Swart, J., Lasham, C., y van Baar, A. (2008). Delayed cord clamping in preterm infants delivered at 34–36 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 93(1):F20–23.
- Valero, W. R., Zirena, I. H., Bejar, M. C., y Dueñas, J. R. (2009). Adaptation period characteristics in high - altitude newborn. *Acta Med Per*, 26(3):151–155.
- Van Eck, N. y Waltman, L. (2010). Software survey: Vosviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*, 84:523–538.
- Vazquez-Mata, G. y Guillamet-Lloveras, A. (2009). Simulation-based training as an indispensable innovation in medical training. *Educ. méd.[online]*, 12(3):149–155.
- Vilos, G. y Liggins, G. (1982). Intrathoracic pressures in fetal sheep. *J Dev Physiol*, 4(4):247–256.
- Waleed M, S. (2018). Bibliometric analysis of peer-reviewed literature in transgender health (1900 – 2017). *BMC Int Health Hum Rights*, 18:16.
- Wang, Y., Wang, Q., Zhu, R., Yang, C., Chen, Z., Bai, Y., Li, M., y X., Z. (2016). Trends of spinal tuberculosis research (1994-2015): A bibliometric study. *Medicine (Baltimore)*, 95(38):e4923.
- Wang, Y. y Zhao, S. (2010). *Vascular Biology of the Placenta*. Morgan Claypool Life Sciences, San Rafael (CA).
- Weckert, R. y Hancock, H. (2008a). The importance of delayed cord clamping for *aboriginal babies: A life-enhancing advantage. *Women and Birth*, 21(4):165–170.

- Weckert, R. y Hancock, H. (2008b). The importance of delayed cord clamping for aboriginal babies: A life-enhancing advantage. *Women and Birth*, 21(4):165–170. <http://doi.org/10.1016/j.wombi.2008.09.004>.
- Yao, A. y Lind, J. (1969). Effect of gravity on placental transfusion. *Lancet*, 2:505–508.
- Yao, A., Moinian, M., y Lind, J. (1969). Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*, 2(7626):871–873.
- Yigit, M. B., Kowalski, W. J., Hutchon, D. J., y Pekkana, K. (2015). Transition from fetal to neonatal circulation: Modeling the effect of umbilical cord clamping. *Journal of Biomechanics*, 48(9):1662–1670. <http://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.040>.
- Zhao, W., Zou, W., y Chen, J. (2014). Topic modeling for cluster analysis of large biological and medical datasets. *BMC Bioinformatics*, 15(Suppl 11):S11.
- Zhao, X., Sheng, L., Diao, T., Zhang, Y., Wang, L., y Yanjun, Z. (2015). Knowledge mapping analysis of ebola research. *Bratislavske Lekarske Listy*, 116(12):729–734.
- Ziv, A., Small, S., y Wolpe, P. (2000). Patient safety and simulation-based medical education. 22(5):489–495.
- Ziv, A., Wolpe, P., y Small, S. and Glick, S. (2003). Simulation-based medical education- an ethical imperative. *Academic Medicine*, 78(8):783–788.
- Zou, C. (2018). Analyzing research trends on drug safety using topic modeling. *Expert Opin Drug Saf.*, 17(6):629–636.