

MODELO DEL TRANSPORTE, ABSORCIÓN Y CAPACITACIÓN DE OXÍGENO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO

Alejandra Del Porto, Paulo Bertos y Carlos M. Pais

*Cátedra de Modelización de Sistemas Biológicos, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de
Entre Ríos, Ruta Prov. N 11, Km. 10, Oro Verde, Entre Ríos, Argentina,
modelizac@bioingenieria.edu.ar, <http://modelizacion-fiuner.wikidot.com/>*

Palabras Clave: Neonato, pretérmino, transporte de oxígeno, modelo, shunt.

Resumen. Con el fin de simular el comportamiento ante cambios de la dosis de oxígeno suministrada a neonatos prematuros se implementó un modelo compartimental del transporte, absorción y captación de oxígeno en recién nacidos pretérmino. Todas las características, constantes y variables fueron adaptadas para el caso particular del neonato, entre ellas, el impacto de la hemoglobina fetal en la curva de disociación del oxígeno-hemoglobina, el efecto de los cortocircuitos funcionales y una dificultad aumentada en la difusión a través de la membrana alvéolo-capilar. Los resultados obtenidos por el modelo en las curvas de saturometría, como consecuencia de los cambios en la dosis de oxígeno suministrada y variaciones en los parámetros fisiopatológicos del paciente, se correlacionan con mediciones realizadas en 5 neonatos sometidos a tratamiento con oxígeno.

1. INTRODUCCIÓN

La oxigenoterapia en neonatos prematuros (o pretérmino) puede implicar un riesgo en los casos donde la dosis de oxígeno es superior a la necesaria para la adecuada oxigenación de los tejidos. Esto se debe a que la falta de desarrollo de los sistemas de defensa contra especies reactivas al oxígeno (ERO) (Vento et al., 2011) en estos pacientes hace que el exceso de oxígeno (respecto del percibido dentro del útero materno) gatille la aparición de determinadas patologías, como la retinopatía del prematuro. Por ello, con el objetivo de evaluar el impacto que determinadas terapéuticas vinculadas a la oxigenoterapia conllevan, se desarrolló un modelo que permite simular la relación entre las tres variables principales intervinientes en regulación del oxígeno a nivel tisular, ellas son la dosis de oxígeno entregada; la oxigenación del neonato y la presión parcial de oxígeno a nivel arterial.

El proceso de transporte de oxígeno desde el aire ambiente, o desde un dispositivo de oxigenoterapia (flujímetros, mezcladores, respiradores), hasta los tejidos internos se compone de las siguientes etapas (Rhoades, 1985):

- Ventilación: proceso cíclico de inspiración y espiración en que se entrega y extrae gas de los alvéolos pulmonares.
- Difusión, consiste en el desplazamiento de los gases a través de la membrana alvéolo-capilar.
- Transporte de los gases a través del torrente sanguíneo.
- Captación de oxígeno (O_2) y liberación de dióxido de carbono (CO_2) por parte de los tejidos.

Diversos factores intervienen en estos procesos, entre los que se encuentran: el flujo sanguíneo pulmonar (Q_P), que permite el intercambio gaseoso en el pulmón; la concordancia entre la ventilación y la perfusión, que impulsa un intercambio gaseoso eficiente; y el transporte de los gases O_2 y CO_2 por la sangre.

El intercambio gaseoso a través de la membrana alvéolo-capilar ocurre por el fenómeno de difusión simple, el cual se rige por la ley de Fick.

La sangre que fluye a través de los capilares pulmonares permanece en contacto por un determinado tiempo con la membrana de intercambio. Este tiempo depende del caudal de sangre que transporte el vaso sanguíneo. En reposo, el tiempo que la sangre está expuesta al gas alveolar es alrededor de 0,75 segundos. Las presiones parciales de O_2 (PO_2 en adelante) y de CO_2 (PCO_2 en adelante) en el gas alveolar son respectivamente 100 y 45 mmHg, mientras que la sangre que ingresa a la arteria pulmonar tiene una PO_2 de 40mmHg y una PCO_2 de 46mmHg. Estos gradientes de presiones parciales son los que impulsan la difusión de los gases a través de la membrana alvéolo-capilar, por lo tanto la difusión se mantiene hasta que las presiones parciales se equilibran para cada gas. Este equilibrio se alcanza para el O_2 luego de 0,3 segundos de expuesta la sangre al gas alveolar. La velocidad con que el CO_2 alcanza al equilibrio es aún mayor debido a su mayor velocidad de difusión (Rhoades, 1985).

En los casos en que la barrera alvéolo-capilar se ve engrosada, dificultando la difusión de los gases, la PO_2 al final del capilar no se equilibra con el gas alveolar. En este caso existe una diferencia apreciable entre la PO_2 alveolar y la PO_2 en la sangre que abandona el capilar.

Durante los primeros días de vida, el recién nacido normal tiene una diferencia alvéolo-arterial de oxígeno aumentada. El aumento del gradiente de O_2 se debe a los shunts venoarteriales existentes en los recién nacidos, especialmente en prematuros. Entre los shunts más comunes

se encuentran algunas áreas atelectásicas del pulmón, los alvéolos inestables, el foramen oval y el conducto arterioso persistente. Para que el intercambio gaseoso entre la sangre venosa que llega al pulmón y el gas alveolar se produzca en forma óptima, la distribución de la ventilación y el flujo sanguíneo tiene que ser uniforme en las distintas áreas del pulmón (relación ventilación y flujo sanguíneo de 1,0). El hecho de que el pulmón del recién nacido prematuro tienda a colapsar hace que éstos frecuentemente presenten una disminución de la relación ventilación-perfusión (V/Q) con áreas perfundidas pero no ventiladas. Esto es una $V/Q < 1$, es decir, un shunt funcional de derecha a izquierda, lo que resulta en una disminución en la presión arterial de oxígeno (Sola y Gregory, 2011)

Una vez en el torrente sanguíneo el transporte de O_2 se realiza de dos formas, disuelto en la sangre y combinado con la hemoglobina (Hb) presente en los eritrocitos, oxihemoglobina (HbO_2). La mayor parte del O_2 se transporta como HbO_2 , sin embargo, la pequeña parte que lo hace de forma disuelta es muy importante. La porción de O_2 disuelto en sangre (el cual cumple con la ley de Henry) establece la presión parcial de este gas en ese medio y determina el porcentaje de moléculas de hemoglobina que se combina con oxígeno. A este porcentaje se lo conoce como saturación de oxígeno ($SatO_2$).

La relación entre la PO_2 y la $SatO_2$ se describe con la curva de disociación de $O_2 - Hb$. La misma posee una forma sigmoidea debida a la interacción entre sí de los cuatro sitios de fijación de la molécula de hemoglobina (Rhoades, 1985). Un concepto derivado de esta curva es la P_{50} , valor que indica la PO_2 a la que se registra una saturación del 50 %.

La afinidad con que la Hb fija el O_2 es influida por varios factores. Esta influencia causa que la curva se desplace hacia la izquierda o derecha, tal desplazamiento se evidencia con un cambio de valor de P_{50} . Los factores que producen este desplazamiento de la curva son (West, 2005):

- Concentración de CO_2
- Temperatura
- DPG (2,3-difosfoglicerato), producto final del metabolismo del glóbulo rojo.
- pH

Por otro lado, en el caso neonatal existen principalmente dos tipos de hemoglobina, la presente en el adulto (HbA) y la presente en el feto (HbF). El oxígeno tiene un grado de afinidad mayor por la HbF que por la HbA , esto le da al feto un mejor acceso al oxígeno del torrente sanguíneo de la madre. Además, esta mayor afinidad hace que la curva de disociación $O_2 - Hb$ se desplace hacia la izquierda, lo cual se evidencia con una P_{50} menor que la del adulto. Una vez que se produce el nacimiento, la HbF es reemplazada gradualmente por la HbA (West, 2005).

Por último, el oxígeno llega a los capilares tisulares a través del torrente sanguíneo donde es captado por los tejidos. La entrega de oxígeno a los tejidos es determinada por el contenido de O_2 de la sangre (tanto disuelto como combinado) y el flujo de este hacia los tejidos (Q). La oxigenación tisular y celular puede ser adecuada con un PaO_2 baja, siempre y cuando la saturación arterial de O_2 ($SataO_2$) sea de por lo menos 85-90 % y sean adecuados, el volumen sistólico, el gasto cardíaco, el flujo de sangre y concentración de Hb (Sola y Deulofeut, 2011).

En la Tabla 1 se puede observar los rangos de saturación deseables para neonatos pretérmino que ha publicado el Grupo de Trabajo Colaborativo Multicéntrico: Prevención de la Ceguera en la Infancia por Retinopatía del Prematuro (ROP) (Multicéntrico, 2006), que pertenece al Ministerio de Salud de la Nación.

Peso y Edad Gestacional	Saturación deseada	Alarma mínima	Alarma máxima
≤ 1200 g o ≤ 32 semanas	86-92 %	85 %	93 %
> 1200 g o > 32 semanas	86-93 %	85 %	94 %

Tabla 1: Rangos de saturación deseables para neonatos pretérmino publicados por el Ministerio de Salud de la Nación (Multicéntrico, 2006).

2. EL MODELO PROPUESTO

Este trabajo se basó en el modelo propuesto en Grodins et al. (1967), el cual es del tipo compartimental y, a diferencia del presentado por otros autores, ofrece un mayor nivel de detalle sobre el fenómeno de transporte de oxígeno en sangre. Esto permite introducir modificaciones con el fin de simular y evaluar el comportamiento del sistema ante condiciones diversas (edad del neonato, peso, entre otros). Inspirado en la creciente abundancia de los equipos de saturometría en toda sala de cuidados intensivos, en este modelo la variable a evaluar es la saturación arterial de oxígeno, la cual es una medida indirecta de la oxigenación del neonato a nivel tisular.

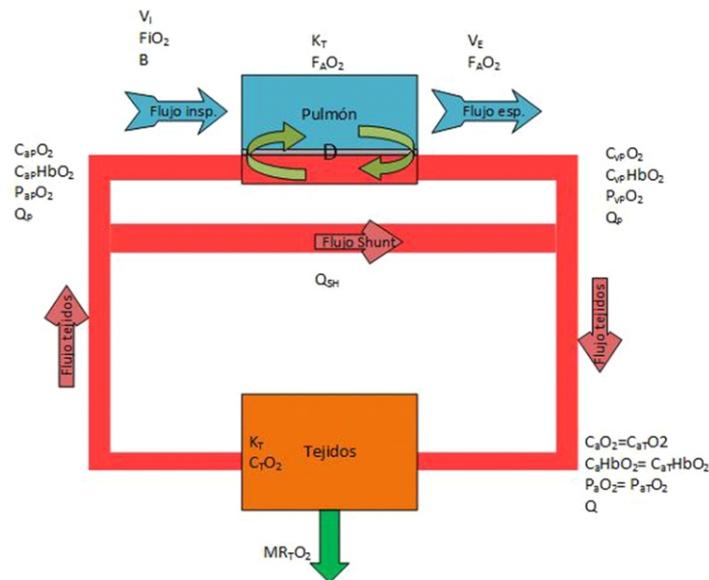


Figura 1: El Modelo Físico y sus variables

En la Figura 1 se presenta el modelo desarrollado por los autores, el que está compuesto por dos compartimentos, el Pulmón y el Tejido, con sus volúmenes respectivos (K_P y K_T). Al primer compartimento ingresa un flujo de aire constante (V_I) con una determinada fracción inspiratoria de O_2 (F_{iO_2}) y presión de entrada (B). De este compartimento se elimina aire con un flujo espiratorio (V_E). También ingresa y egresa sangre con un flujo constante (Q_p). La sangre que ingresa contiene concentraciones de oxígeno disuelto ($C_{aP}O_2$) y combinado con hemoglobina ($C_{aP}HbO_2$) al igual que la que egresa ($C_{vP}O_2$ y $C_{vP}HbO_2$). La fracción de oxígeno presente en el compartimento pulmón ($F_{A}O_2$) se calcula mediante la Ecuación 1.

$$\frac{dF_{A}O_2}{dt} = \left(\frac{1}{K_L} \right) \left\{ [V_I F_{iO_2}(t)] - [V_E F_{A}O_2(t)] + \left(\frac{863}{B-47} \right) (Q_P) [C_{aP}O_2(t) + C_{aP}HbO_2(t)] - \left(\frac{863}{B-47} \right) (Q_P) [C_{vP}O_2(t) + C_{vP}HbO_2(t)] \right\} \quad (1)$$

La $F_A O_2$ es usada para calcular la presión parcial de oxígeno en la vena pulmonar ($P_{vp} O_2$) que se presenta en la Ecuación 2 y ésta, a su vez, se emplea para calcular $C_{vp} O_2$ mediante la ley de Henry (Ecuación 3).

$$P_{vp} O_2(t) = D(t) P_A O_2 = D(t) [(B - 47) F_A O_2] \quad (2)$$

$$C_{vp} O_2(t) = k \alpha_{O_2} P_{vp} O_2(t) \quad (3)$$

El parámetro D en la Ecuación 2 toma valores entre 0 y 1, y fue incluido por los autores para modelizar una difusión dificultada a través de la membrana alvéolo-capilar, situación muy frecuente en los neonatos pretérmino.

Como se presenta en la Figura 1, el compartimiento Tejido posee un flujo de entrada y salida de sangre (Q). La sangre que ingresa contiene concentraciones de oxígeno disuelto ($C_{aT} O_2$) y combinado con hemoglobina ($C_{aT} HbO_2$) al igual que la que egresa ($C_{vT} O_2$ y $C_{vT} HbO_2$, respectivamente). Además existe un flujo de salida de oxígeno ($MR_T O_2$) que simula el consumo de este gas por parte de los tejidos. La concentración de O_2 en este compartimiento ($C_T O_2$) se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dC_T O_2(t)}{dt} = \left(\frac{1}{K_T} \right) \left\{ -MR_T O_2 + [QC_{aT} O_2(t)] + [QC_{aT} HbO_2(t)] - [QC_{vT} O_2(t)] + [QC_{vT} HbO_2(t)] \right\} \quad (4)$$

En el lado arterial, con el objetivo de simular un shunt venoarterial (Q_{sh}), al flujo de sangre proveniente de los pulmones se le incorpora otro que no pasa por este tejido. Este flujo se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$Q_{sh} = \frac{Q}{\%Shunt} \quad (5)$$

Por lo tanto, los flujos entre los dos compartimientos se relacionan de la siguiente manera:

$$Q_P = Q - Q_{sh} \quad (6)$$

$$C_{aP} O_2(t) = C_{vT} O_2 \quad (7)$$

$$C_{aP} HbO_2(t) = C_{vT} HbO_2 \quad (8)$$

La concentraciones de oxihemoglobina se calculan mediante la ecuación de Lynch y Waggener (1991), que se expresa en la Ecuación 9. Particularmente a la salida del compartimiento Pulmón:

$$C_{vP} HbO_2(t) = (Hb^*) \left\{ 1 - e^{-SP_{vP} O_2(t)} \right\}^2 \quad (9)$$

donde:

$$S = S_{7,4} 10^{0,485(pH-7,4)} \quad (10)$$

y

$$S_{7,4} = 0,0614 - 0,0207 e^{\left[\frac{-26,548}{edad} \right]} \quad (11)$$

Finalmente, la concentración arterial de oxígeno disuelto (C_aO_2) se calcula como:

$$C_aO_2(t) = \left(\frac{Q_P}{Q}\right) C_{vP}O_2(t) + \left(\frac{Q_{sh}}{Q}\right) C_{vT}O_2(t) \Rightarrow$$

$$C_aO_2(t) = \left(\frac{Q_P}{Q}\right) k\alpha_{O_2}D(t) [(B(t) - 47)F_AO_2(t)] + \left(\frac{Q_{sh}}{Q}\right) C_{vT}O_2(t) \quad (12)$$

Y la concentración arterial de HbO_2 (C_aHbO_2):

$$C_aHbO_2(t) = \left(\frac{Q_P}{Q}\right) C_{vP}HbO_2(t) + \left(\frac{Q_{sh}}{Q}\right) C_{vT}O_2(t) \Rightarrow$$

$$C_aHbO_2(t) = \left(\frac{Q_P}{Q}\right) (Hb^*) \{1 - e^{-S.CorreccionSatD(t)(B(t)-47)F_AO_2(t)}\}^2 + \left(\frac{Q_{sh}}{Q}\right) C_{vT}HbO_2(t) \quad (13)$$

Donde Hb^* es la capacidad de oxígeno, que se define como la concentración máxima posible de O_2 combinado la con hemoglobina de la sangre, su valor es directamente proporcional a la cantidad total de hemoglobina en sangre de cada individuo.

Por último, la Sat_aO_2 se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$Sat_aO_2 = 100 \left(\frac{C_aHbO_2(t)}{Hb^*}\right) \quad (14)$$

Debido a que se observó que era necesario ajustar la relación entre la P_aO_2 y la saturación arterial para el caso neonatal, se incluyó el parámetro $CorreccionSat$. Este parámetro toma valores mayores a 1, de este modo desplaza la curva de disociación hacia la izquierda y su valor es calculado a partir de la P_{50} característica de neonatos (Delivoria-Papadopoulos et al., 1971).

2.1. Obtención de las curvas de saturometría de casos reales.

Con la finalidad de encontrar los valores de los parámetros del sistema y posteriormente evaluar el comportamiento del modelo respecto de casos reales, se llevó a cabo la recolección de los valores de oximetría de pulso de pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Dr. Orlando Alassia de la ciudad de Santa Fé. Para ello, se confeccionó una planilla (Figura 2) donde los datos de cabecera a completar fueron: Número de paciente, días de vida (edad postnatal), edad gestacional (semanas de gestación), peso al nacer, peso actual (postnatal) y diagnóstico de ingreso a oxigenoterapia. Además, se completó la tabla con datos de FiO_2 y saturación (medida con oximetría de pulso), fecha y hora en que se realizó cada medición, y por último el modo ventilatorio al que estaba sometido el neonato.

En total se relevaron 11 pacientes. Con base en la regularidad de las mediciones registradas, fueron seleccionadas las curvas de saturometría de los pacientes 4, 5 y 8. Luego de un primer análisis de los datos recolectados, se determinó que eran necesarias mediciones que fueran registradas con mayor frecuencia, admitiendo que un dato cada 5 minutos era suficiente. Por ello, se recolectaron los datos de dos nuevos pacientes en el lapso de dos horas, los cuales fueron denominados Paciente A y B. De esta forma, en el trabajo se emplearon los datos de 5 neonatos: pacientes 4, 5 y 8, con intervalos de medición variables; y pacientes A y B con intervalos de medición de 5 minutos.

Con el objeto de que las curvas de los 5 pacientes tuviesen la misma base de tiempo, los datos relevados fueron interpolados mediante la función *interp1* de Matlab haciendo uso del método *cubic*.

Tabla de registro de suministro de oxígeno -Hospital Orlando Alassia-

Nº de paciente:				
Días de vida	E.G.:	Peso al Nacer:	Peso Actual:	
Diagnóstico de ingreso a necesidad de O2:				
Rango de Saturación Deseado:				
fecha	hora	FIO2	Saturación	Modo ventilatorio y parámetros

Figura 2: Planilla utilizada para la recolección de datos.

2.2. Obtención de los parámetros.

Como puede verse en la Tabla 2, gran parte de los parámetros fueron obtenidos de forma directa de la literatura, quedando por encontrarse los que son propios del modelo desarrollado por los autores de este trabajo (relación entre el consumo metabólico y el peso del paciente; D ; Mk y % de shunt). Para encontrar el valor de estos parámetros se analizaron distintas estrategias (algoritmos genéticos, recocido simulado, etc.) pero debido a la alta no-linealidad del sistema y la poca cantidad de curvas de entrada y salida al modelo con las que se cuenta, se prefirió deducir el valor de los mismos según el procedimiento lógico que se describe a continuación.

Constante	Valor	Unidades	Fuente
Flujo inspiratorio (VI)	$0,168 \times \text{Peso}$	L/min	(Sands et al., 2009)
Flujo espiratorio (VE)	$0,158 \times \text{Peso}$	L/min	(Sands et al., 2009)
Volumen pulmonar (KL)	$0,02 \times \text{Peso}$	L	(Sands et al., 2009)
Volumen tisular (KT)	$40/70 \times \text{Peso}$	L	(Sands et al., 2009)
Flujo sanguíneo (Q)	$0,25 \times \text{Peso}$	L/min	(Sands et al., 2009)
Consumo de O2 ($MRTO_2$)	$Mk \times \text{Peso}$	L/min	(Sands et al., 2009)
Capacidad de O2 (Hb^*)	Ajustable	L/L_{sangre}	(Delivoria-Papadopoulos et al., 1971)
Factor de conversión (k)	0,00132	$atm/mmHg$	(Grodins et al., 1967)
Solubilidad del O2 en sangre ($alpha$)	0,024	$L/L_{sangre}atm$	(Grodins et al., 1967)

Tabla 2: Tabla de parámetros del modelo.

En primer lugar se separó al azar uno de los 5 pacientes con el fin de emplearlo para el ajuste de los parámetros. Este paciente no fue luego utilizado para el cálculo del desempeño del modelo.

El ajuste de la relación entre el consumo metabólico y el peso del paciente fue realizado seleccionando un shunt de 3% para este paciente, considerando que el shunt debe ser menor al 8% para casos normales (Smith y Jones, 2001). A continuación se calculó el error cuadrático medio entre la salida del modelo y la señal de saturación medida, para un rango de valores del parámetro D entre 0.15 y 1 y del parámetro Mk entre 0.007 y 0.11. El rango de D fue

seleccionado usando un valor de Mk normal extraído de la bibliografía. El rango de Mk fue seleccionado desde un valor pequeño hasta el máximo valor con el cual el modelo convergía a valores razonables. La Figura 3 muestra las gráficas del error cuadrático medio de la salida del modelo respecto de la curva del paciente elegido al azar, para distintos valores de D y Mk .

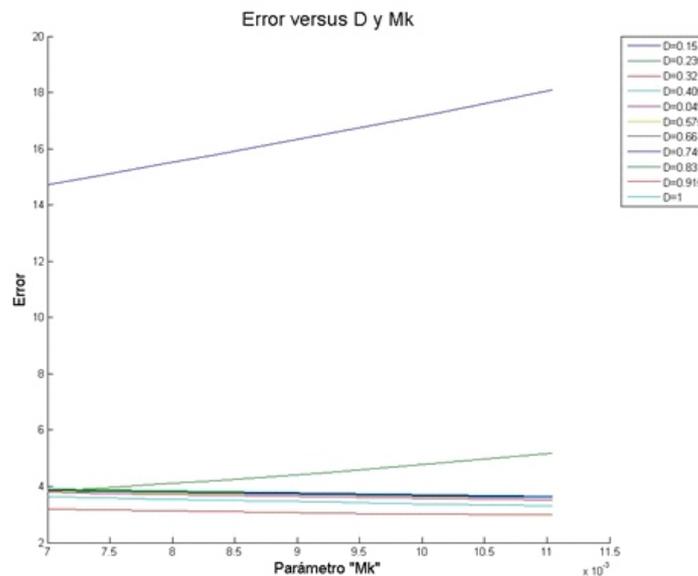


Figura 3: Error cuadrático medio para distintos valores de D y Mk .

En la Figura 3 puede verse que el valor de D que presenta los mayores errores es 0.15. El siguiente valor de D (0.235) presenta errores comparables al resto, con una tendencia a aumentar a medida que aumenta el valor de Mk . El resto de los valores de D muestran errores comparables entre ellos y con tendencia al descenso para valores crecientes de Mk .

La mayoría de los valores de D tienen un error bajo para evaluaciones altas de Mk . A aquellos valores de D , que no cumplen con esto se los considera como límites del modelo. Por esto se opta por elegir el valor $Mk = 0,011$ que representa el menor error frente al mayor rango de D .

Con este dato se procedió a calcular los parámetros % de Shunt y D . Para el ajuste de estos parámetros se tiene como objetivo que el valor de salida del modelo se aproxime al valor medido en el paciente, con un error máximo acumulado admisible del 0,3 % (seleccionado como una relación de compromiso entre el tiempo de cálculo del modelo y la precisión deseada).

3. IMPLEMENTACIÓN

Tanto el cálculo de los parámetros, como el funcionamiento del modelo, fueron implementados y simulados en Matlab® R2011a. Con el objetivo de conseguir una buena resolución temporal del sistema, el paso (h) de tiempo de simulación se definió de 0.1 segundos. No se justifican frecuencias mayores dado que tanto la señal de oximetría de pulso como los cambios de FiO_2 varían a una velocidad máxima de 0.25 Hz. El lapso de tiempo de la simulación no se predefinió sino que se utilizó el obtenido en cada prueba realizada. Se estableció que se debía dejar un tiempo de simulación equivalente a 15 min antes de empezar a valorar el comportamiento del sistema, esto es debido al transitorio que experimenta la simulación hasta llegar a una salida estable.

4. RESULTADOS

Para evaluar el desempeño del modelo se simuló la evolución de la señal de saturometría en los cuatro pacientes que no fueron utilizados para encontrar los parámetros en función de los valores de FiO_2 anotados en la planilla.

En la Tabla 3 se presentan los datos de los distintos pacientes junto con los errores promedio entre la salida del modelo y la saturación medida y el porcentaje del rango de saturación sugerido que cada uno representa.

Paciente	Datos	Error promedio	Desviación estándar
4	Edad: 60 días E.G.: 26 semanas Peso al nacer: 900 g Peso actual: 1550 g Oxigenoterapia: blender	2,12	30 %
8	Edad: 40 días E.G.: 34 semanas Peso al nacer: 2100 g Peso actual: 2310 g Oxigenoterapia: Nariguera	0,51	7 %
A	Edad: 45 días E.G.: a término Peso al nacer: 3320 g Peso actual: 3320 g Oxigenoterapia: CPAP	2,22	31,7 %
B	Edad: 18 días E.G.: prematuro Peso al nacer: 790 g Peso actual: 903 g Oxigenoterapia: SIMV	0,42	6 %

Tabla 3: Datos de los pacientes medidos.

Además de la información brindada por esta tabla, a modo de ejemplo las Figuras 4 y 5 muestran la simulación contrastada con los datos reales (puntos verdes).

Para analizar la bondad de ajuste del modelo se utilizaron distintos índices, presentados en la Tabla 4.

Paciente	%NMAE	BIAS
4	2.1	1.02
8	0.43	-0.25
A	0.1580	-0.58
B	0.2155	0.10

Tabla 4: Errores de ajuste para los pacientes 4, 8, A y B. (%NMAE: Error Medio Absoluto Normalizado en porcentaje. BIAS: sesgo)

Por último, y partiendo de los buenos rendimientos que revelan estas tablas, a continuación se analiza el comportamiento del modelo para distintos valores de D y $Shunt$. Se varió el valor

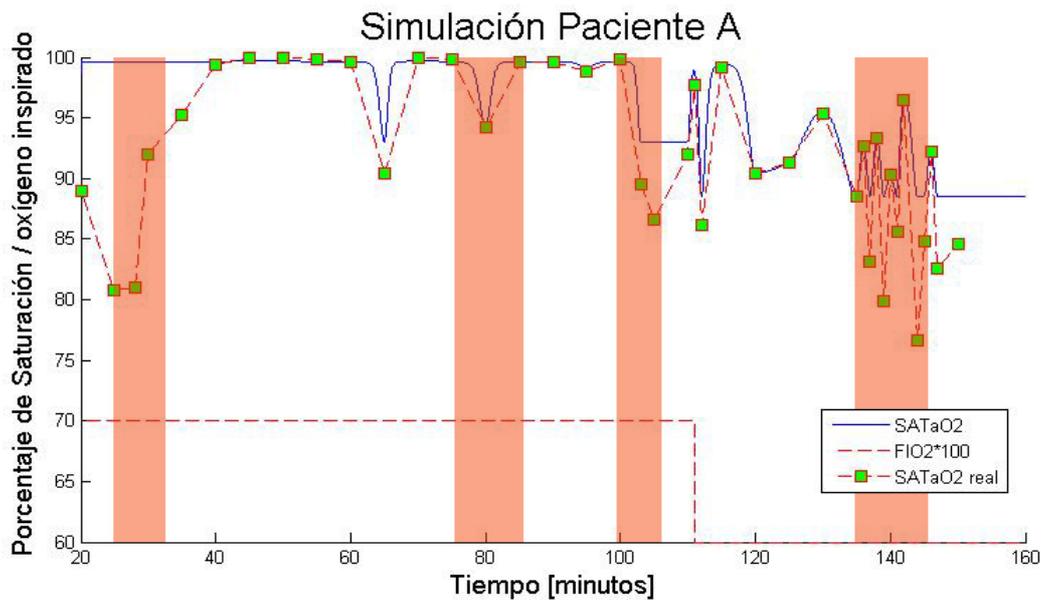


Figura 4: Simulación del tratamiento del Paciente A, los datos reales se representan con cuadrados verdes. Las áreas sombreadas se corresponden con períodos de movimientos energéticos del neonato o maniobras de aspiración sobre el mismo

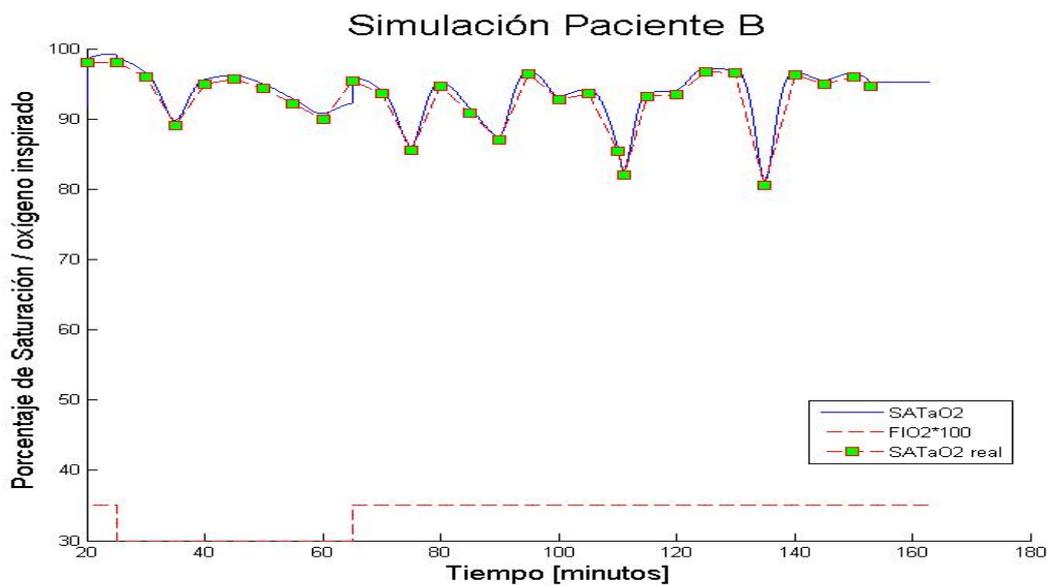


Figura 5: Simulación del tratamiento del Paciente B, los datos reales se representan con cuadrados verdes

de estos dos parámetros debido a que son éstos los que permiten simular de forma directa e inteligible distintas situaciones fisiopatológicas. Para ello se definió un paciente ficticio y se varió un parámetro por vez. Todas las pruebas se realizaron para un valor de F_iO_2 de 0,21 y con una presión de entrada de 1 atmósfera.

A modo de ejemplo se simuló un neonato de 1 día de edad postnatal, 1500 gr de peso postnatal y con un *Shunt* ligeramente aumentado de 8,5 % debido al escaso tiempo de vida extrauterina. De la Figura 6 se puede observar que el valor de D es significativo respecto de la saturación cuando su valor es menor a 0,625. Este valor de D produce un valor de P_aO_2 cercano a 45 mmHg, el cuál se corresponde con el comienzo de la meceta en la curva de disociación

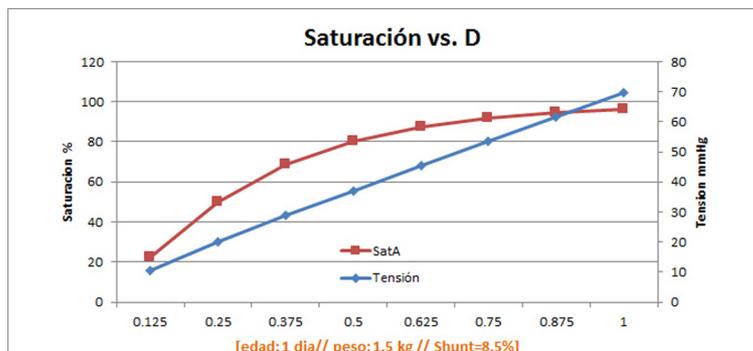
$O_2 - Hb$


Figura 6: Comportamiento del modelo frente a una variación del parámetro D

En la Figura 7 el sujeto simulado posee 1 día de edad postnatal, 1500 gramos de peso y un valor de D igual a 1,0. En este caso se analiza el parámetro Shunt y se observa que el descenso de la saturación para incrementos del porcentaje de shunt es significativo. Esto se debe a la mayor mezcla entre la sangre que abandona el pulmón (oxigenada) y la que vuelve de los tejidos (desoxigenada)

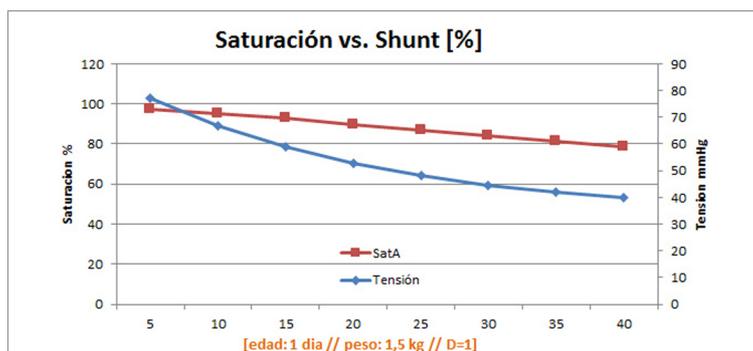


Figura 7: Comportamiento del modelo frente a una variación del parámetro Shunt

Para simular el tratamiento con oxígeno suplementario se aplicaron variaciones de presión de entrada y de F_iO_2 . De acuerdo a la Figura 8, el efecto que surge del aumento de F_iO_2 sobre la saturación es significativo hasta un valor del 40 %, para el conjunto de parámetros fijado para ese caso.

5. CONCLUSIONES

Del funcionamiento del modelo, puede observarse cómo el valor de saturación decrece al disminuir el valor de D . Dado que el parámetro D fue introducido con el objetivo de simular una difusión dificultada a través de la membrana alvéolo capilar, los resultados son coherentes con lo esperado.

La relación entre la presión parcial de oxígeno y el porcentaje de shunt es más compleja, en la Figura 7 se aprecia que al aumentar el valor del parámetro $Shunt$, la presión parcial de oxígeno a nivel arterial disminuye al igual que la saturación. Para $Shunts$ superiores al 40 % la presión parcial de oxígeno toma valores semejantes al de la sangre venosa. Esto también está en concordancia con el comportamiento esperado.

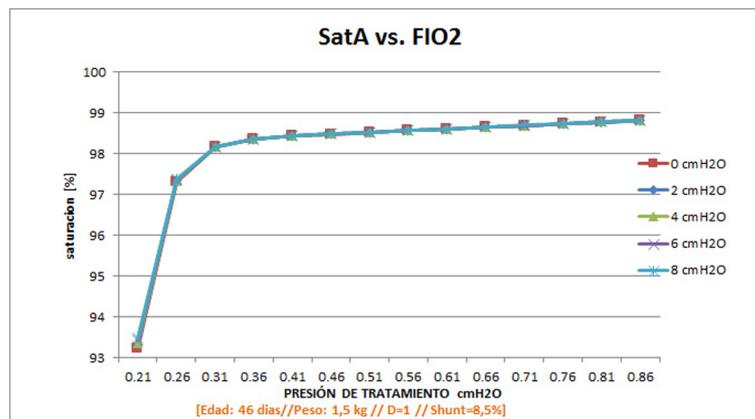


Figura 8: Comportamiento del modelo frente a cambios de la F_iO_2 y la presión de entrada

En la gráfica temporal 4 se observa que los datos que más se alejan de los registros se relacionan con momentos en los que el neonato se movía o cuando la enfermera realizaba aspiraciones de las secreciones sobre el mismo. El modelo no puede simular adecuadamente esos instantes dado que son procesos no fisiológicos no contemplados en la formulación del mismo y que pueden ser considerados ruido. Esto configura en sí una ventaja, ya que el sistema desestima todo aquel fenómeno que no se encuentre relacionado directamente con el mecanismo fisiopatológico en estudio.

6. TRABAJOS FUTUROS

En el planteo actual, no se observa cambio alguno sobre la salida del modelo para un incremento de la presión de entrada de 0 a 8 cmH_2O , valores utilizados en el tratamiento con CPAP (del inglés Continuous Positive Airway Pressure) a neonatos pretérmino.

En la práctica clínica, el aumento de presión en el tratamiento supone una mejora en la ventilación dado que se reclutan mayor cantidad de alvéolos. Sin embargo, en este trabajo no se han modelado detalles de la ventilación que permitan simular este efecto. Una posible manera de implementar el fenómeno de expansión pulmonar es hacer K_L función de la presión de entrada, para lo que habría que determinar en forma cuantitativa esta relación. Por ello, se está trabajando en incluir el proceso de ventilación que se verifica en las vías aéreas, con el objeto de, por un lado, simular distintas características de las mismas (resistencias y compliancias de los distintos tramos) y por el otro, incluir los efectos que la presión de CPAP puede generar en el sistema.

REFERENCIAS

- Delivoria-Papadopoulou M., Roncevic N.P., y Oski F.A. Postnatal Changes in Oxygen Transport of Term, Premature, and Sick Infants: The Role of Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate and Adult Hemoglobin. *Pediatric Respiratory*, 5(6):235–245, 1971. ISSN 0031-3998.
- Grodins F., Buell J., y Bert A. Mathematical Analysis and Digital Simulation of the Respiratory Control System. The RAND Corporation, 1967.
- Lynch E. y Waggener T. Modelling O₂ and CO₂ dissociation curves of newborn infants. Bioengineering Conference, Proceedings of the 1991 IEEE Seventeenth Annual Northeast, 1991. doi:10.1109/NEBC.1991.154585.
- Multicéntrico G.d.T.C. Retinopatía del prematuro en Servicios de Neonatología de Argentina. *Arch argent pediatr*, 104(1):69–74, 2006.

- Rhoades R.A. Función Ventilatoria y de Intercambio Gaseoso del Pulmón. En *Fisiología*, capítulo 19, páginas 296–325. El Ateneo, Buenos Aires, 5^o edición, 1985.
- Sands S.a., Edwards B.a., Kelly V.J., Davidson M.R., Wilkinson M.H., y Berger P.J. A model analysis of arterial oxygen desaturation during apnea in preterm infants. *PLoS computational biology*, 5(12):e1000588, 2009. ISSN 1553-7358. doi:10.1371/journal.pcbi.1000588.
- Smith H. y Jones J. Non-invasive assessment of shunt and ventilation/perfusion ratio in neonates with pulmonary failure. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 85(2):F127–F132, 2001.
- Sola A. y Deulofeut R. Oxígeno Como Factor de Riesgo Para la Salud Neonatal. En *CUIDADOS NEONATALES - Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*, capítulo IV, páginas 183–197. Edimed - Ediciones Médicas, Buenos Aires, 1^o edición, 2011.
- Sola A. y Gregory G. Fisiología Respiratoria del Recién Nacido. En *CUIDADOS NEONATALES - Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*, capítulo XVII.2, páginas 809–813. Edimed - Ediciones Médicas, Buenos Aires, 1^o edición, 2011.
- Vento M., Aguar M., y de Brugada M. Adaptación Fisiológica en la Transición Fetal-Neonatal. En *CUIDADOS NEONATALES - Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*, capítulo IV.1, páginas 169–182. Edimed - Ediciones Médicas, Buenos Aires, 1^o edición, 2011.
- West J.B. Transporte de los Gases por la Sangre - Cómo Llegan los Gases a los Tejidos Periféricos. En *Fisiología Respiratoria*, capítulo 6, páginas 77–94. Editorial Médica Panamericana, 7^o edición, 2005.