

Formal Modelling Methodology for Predicting Down Syndrome Patients in Panama

Juan José Saldaña B, Msc.¹, Carlos Rovetto, Dr.¹, Edgardo Pitti, Ing.¹, Miguel Vargas Lombardo, Dr.¹

¹Universidad Tecnológica de Panamá, Panamá, Juan.saldana@utp.ac.pa, carlos.rovetto@utp.ac.pa, edgardo.pitti2@utp.ac.pa, miguel.vargas@utp.ac.pa

Abstract— Early detection of Down syndrome patients is extremely important because it allows applying appropriate clinical treatments that reduce complications, which both the mother and the baby occur during pregnancy. The collection and study of information on the cause of trisomy 21 Down syndrome is key to achieving this goal. The formal modeling methodologies currently used for risk estimation algorithms applied subsequently allow increasing the efficiency and accuracy of the currently estimated risks.

Keywords— e-Health, Down syndrome, Software Engineering, Modelling, Coloured Petri Nets.

Digital Object Identifier (DOI): <http://dx.doi.org/10.18687/LACCEI2015.1.1.082>

ISBN: 13 978-0-9822896-8-6

ISSN: 2414-6668

13th LACCEI Annual International Conference: “Engineering Education Facing the Grand Challenges, What Are We Doing?”
July 29-31, 2015, Santo Domingo, Dominican Republic

ISBN: 13 978-0-9822896-8-6

ISSN: 2414-6668

DOI: <http://dx.doi.org/10.18687/LACCEI2015.1.1.082>

Modelado formal de la metodología para la predicción de pacientes con Síndrome de Down en Panamá

Msc. Juan José Saldaña B.

Facultad de Ingeniería en Sistemas Computacionales
Universidad Tecnológica de Panamá
Juan.saldana@utp.ac.pa

Dr. Carlos Rovetto.

Facultad de Ingeniería en Sistemas Computacionales
Universidad Tecnológica de Panamá
carlos.rovetto@utp.ac.pa

Ing. Edgardo Pitti.

Facultad de Ingeniería en Sistemas Computacionales
Universidad Tecnológica de Panamá
edgardo.pitti2@utp.ac.pa

Dr. Miguel Vargas Lombardo.

Facultad de Ingeniería en Sistemas Computacionales
Universidad Tecnológica de Panamá
miguel.vargas@utp.ac.pa

Abstract: *Early detection of Down syndrome patients is extremely important because it allows applying appropriate clinical treatments that reduce complications, which both the mother and the baby occur during pregnancy. The collection and study of information on the cause of trisomy 21 Down syndrome is key to achieving this goal. The formal modeling methodologies currently used for risk estimation algorithms applied subsequently allow increasing the efficiency and accuracy of the currently estimated risks.*

Resumen: *La detección temprana del síndrome de Down en los pacientes es sumamente importante ya que permite aplicar los tratamientos clínicos adecuados que disminuyan las complicaciones a los cuales tanto la madre como el bebe presentan durante el embarazo. La recolección y estudio de la información sobre la trisomía 21 causante del síndrome de Down es fundamental para lograr este objetivo. El modelamiento formal de las metodologías actualmente utilizadas para la estimación del riesgo permitirá posteriormente aplicar algoritmos que aumenten la eficiencia y exactitud de los riesgos actualmente estimados.*

Key words: e-Health, Down syndrome, Software Engineering, Modeling, Coloured Petri Nets.

Palabras claves: e-Salud, Síndrome de Down syndrome, Ingeniería de Software, Modelamiento, Redes de Petri Coloreadas.

1. Introducción a la Trisomía 21

Se sabe que en la mayoría de los casos, el síndrome de Down ocurre cuando hay una copia extra del cromosoma 21. Esta forma de síndrome de Down se denomina trisomía 21. El cromosoma extra causa problemas con la forma como se desarrolla el cuerpo y el cerebro del feto.

La trisomía 21 es una Aneuploidía en donde el feto muestra una alteración genética teniendo 3 cromosomas 21 [1]–[3] Esta trisomía es una de las mayores causas de deficiencias o discapacidades físicas e inclusive la muerte de los bebés provocando abortos naturales, aspecto que muchas madres desconocen. Inclusive, alteraciones de este tipo pueden llegar a provocar la muerte de la paciente dependiendo de sus condiciones. Este desorden cromosómico causa diversas deformaciones físicas, malformaciones de órganos y retardo mental, desorden de la tiroides y enfermedades como el Alzheimer en los pacientes. La temprana detección es un importante aporte a la medicina familiar y esta es la razón por cual existe una carrera continua por mejorar los métodos de lectura de los indicadores y marcadores que sirven para determinar la existencia o no de ésta anomalía. Con el objetivo de apoyar el estudio de estos indicadores y marcadores presentamos en este artículo una propuesta para el modelamiento formal de la predicción de la trisomía 21, mediante pruebas calculadas utilizando parámetros poblacionales propios de nuestros pacientes. Dicho modelamiento se realiza utilizando las Redes de Petri Coloreadas como un modelo formal que utilizaremos para representar la metodología que nos permite determinar esta enfermedad debido a que la rigidez matemática es fundamental para estandarizar conceptos funcionales al momento de desarrollar e implementar algoritmos y sistemas de eventos discretos.

El resto del artículo está estructurado de la siguiente forma. Los conceptos básicos de las Redes de Petri Coloreadas son presentados en la sección 2. En la sección 3 se explica la metodología utilizada para la predicción de la trisomía 21 o síndrome de Down. El modelamiento formal de la metodología utilizando las Redes de Petri Coloreadas es desarrollado en la sección 4. Finalmente en la sección 5 se presentan las conclusiones.

2. Redes de Petri Coloreadas

Una Red de Petri (RdP) es una representación matemática y gráfica de un sistema distribuido discreto que fueron creadas en 1960 por Carl Adam Petri a partir de la teoría de autómatas para modelar eventos concurrentes. Existen diversas extensiones de las Redes de Petri que están orientadas a abordar problemas específicos, una de estas extensiones son las Redes de Petri Coloreadas (CPN) [4] y es preciso indicar que toda CPN se

Digital Object Identifier (DOI):
<http://dx.doi.org/10.18687/LACCEI2015.1.1.082>
ISBN: 13 978-0-9822896-8-6
ISSN: 2414-6668

puede transformar en su equivalente RdP. Las marcas en las RdP representan objetos (recursos, personas, etc) en el modelado de un sistema; sin embargo, las CPN incorporan las capacidades de un lenguaje de programación de alto nivel. Las marcas en las CPN [5] se representan a través de los colores que representan las características de los objetos modelados. Esta característica proporciona la misma capacidad descriptiva pero con mucha más capacidad de síntesis en el modelado de sistemas de producción y algoritmos por las siguientes razones [4], [5]:

- Descripciones jerárquicas. Esto significa que podemos construir una gran CPN a partir de CPN más pequeñas, bien definidas y relacionadas entre sí.
- Representación gráfica es intuitiva y muy atractiva. Incluso, personas que no están familiarizadas con las CPN pueden comprender los diagramas.
- Ofrecen simulaciones interactivas donde los resultados son presentados directamente en el diagrama.

Esta herramienta ha demostrado ser acertada por la capacidad de contener la estructura estática y dinámica del sistema, arquitectura del sistema de producción y su naturaleza gráfica. Además, las CPN son apropiadas para modelar y visualizar patrones de comportamiento que muestran concurrencia. Formalmente podemos decir que una CPN es un tupla formada por nueve elementos $CPN = (\Sigma, P, T, A, N, C, G, E, I)$, en donde cada uno de los elementos significan lo siguiente.

- Σ Conjunto finito no vacío de colores.
- P Conjunto finito de lugares.
- T Conjunto finito de transiciones.
- A Un conjunto de arcos.
- N Función del Nodo $A \rightarrow P \times T \cup T \times P$.
- C Función del color C (conjuntos de colores a los lugares).
- G Función de protección G (guardas las transiciones).
- E La función de expresión del arco.
- I función de inicialización (asigna marcas iniciales a lugares).

El conjunto de colores Σ es el conjunto no vacío de colores y especifica el conjunto de colores permitidos para cada marca. El conjunto de todos los colores es un multiconjunto de colores expresado como ΣMS . Un multiconjunto m sobre un conjunto no vacío Σ se define como una función $m: \Sigma \rightarrow \mathbb{N}_0$ que para un $s \in \Sigma$ retorna la ocurrencia de s en Σ , tal que $s \in \Sigma$, si $m(s) > 0$. Las operaciones permitidas sobre un multiconjunto son adición, substracción y comparación. El conjunto de lugares P puede contener los colores que a su vez representan los diferentes tipos de datos (enteros, cadenas, objetos, funciones o variables) que pueden ser tan arbitrarios y complejos como sea necesario. Adicionalmente, en estos mismos lugares podemos tener marcas similares a las RdP, es decir cada lugar está asociado a los colores que puede contener. Cada marca está mapeada a un color que se puede modificar con las transiciones T que ocurren, tal que $P \cap T = \emptyset$. El conjunto de arcos A unen los lugares y transiciones de forma tal que $P \cap T = P \cap A = T \cap A = \emptyset$. Los arcos están etiquetados con expresiones que pertenecen al conjunto E

y debe evaluarse como un color del conjunto de colores del lugar adjunto ó como un conjunto múltiple de esos colores. Las expresiones del arco determinan el número de marcas a retirar de los lugares de entrada y añadir a los lugares de salida. La función del nodo N está definida sobre A y mapeada a A así $A \rightarrow P \times T \cup T \times P$. De forma similar la función C mapeada a cada lugar P con el conjunto de colores Σ . La función de protección G excluye ciertos elementos y asigna a cada transición $t \in T$ a la expresión de guarda g . El resultado de la expresión de guarda debe evaluar el valor cierto o falso. I es una función de inicialización que asigna cada lugar p en una expresión de inicialización i . La expresión de inicialización se debe evaluar como un multiconjunto de marcas con un color correspondiente al color del lugar $C(p)$, expresado como $M: P \rightarrow C(p)MS$.

En términos menos formales podemos mencionar como los elementos de la tupla que definen formalmente a las CPN son utilizados para expresar el funcionamiento del sistema a modelar, siendo esta una de las principales características de las CPN. Usualmente los lugares P representarán los estados que acarrearán tipos de datos que se utilizan los diferentes procesos del sistema, siendo las transiciones T el elemento que representa el cambio de estados. En los arcos A se evalúan expresiones a través de funciones del nodo N y podemos agregar o reducir la cantidad de marcas de colores en el próximo estado. Estas expresiones pueden ser pequeños procedimientos que se evaluarán entre los lugares y transiciones o viceversa y se conocerán como función de expresión del arco E . De igual forma los diferentes tipos de colores podrán mapearse a los lugares a través de las funciones de colores C , que se obtienen de un multiconjunto de colores. Los cambios de estados del sistema se pueden condicionar a través de expresiones lógicas que se conocen como guardas G en las transiciones. Existe una sutil pero significativa diferencia entre una red de Petri y una red de Petri Coloreada marcada, la cual está dada por el marcado inicial I que describe el estado inicial del sistema. El marcado de una CPN es la distribución de marcas en esta red. Es un mapeo $P \rightarrow C(p)$ que describe el tipo de color presentes en cada lugar. El marcado de la CPN en el inicio de un análisis se denomina marcado inicial. El conjunto de alcanzabilidad $R(M_0)$ es un conjunto de todos los posibles marcados alcanzables desde el marcado inicial M_0 .

Otra característica de las CPN es que pueden ser extendidas incorporando el concepto de tiempo. La idea básica detrás del tiempo de extensión es introducir un reloj global y permitir a cada token llevar una marca de tiempo adicional al valor que tiene. Intuitivamente, la marca de tiempo especifica el tiempo en el que el token está listo para ser utilizado por una transición. Además, esta condición se suma a que los tokens deben satisfacer las correspondientes expresiones de los arcos de entrada a la transición [5]

3. Metodología utilizada para el muestreo y predicción de la trisomía 21 en la República de Panamá

En esta sección se explicará la metodología que realiza el cálculo del riesgo del síndrome de Down presentado en el modelo propuesto en [6]. Previo a ello se definen algunos conceptos básicos. El modelo representa un método de diagnóstico no invasivo. Los estudios prenatales para la detección de defectos cromosómicos usualmente realizan procedimientos de prueba invasivos como la amniocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas los cuales presentan cierto peligro para el bebe [2], [3], [7]. El método no invasivo intenta determinar qué paciente tiene mayor riesgo de padecer de alguna determinada patología de uno que no la padece. Una vez que este riesgo es calculado, a los pacientes con alto riesgo, se les debe realizar un método de diagnóstico para detectar si el paciente realmente padece la enfermedad.

El cálculo o estimación del riesgo de la trisomía 21 o síndrome de Down es realizado utilizando tres metodologías: el método demográfico, el método bioquímico y el método de la medida de la translucencia nucal del feto. En la figura 1 se muestra el proceso utilizado en cada uno de estos métodos los mismos serán explicados a continuación.

A. Determinación de existencia de la Trisomía 21 en base al método bioquímico.

El Screening o cribado es una técnica probabilística que es aplicada sobre una población específica para determinar el riesgo o probabilidad de que el objeto en estudio padezca de una enfermedad en particular. La misma se realiza estableciendo marcadores específicos y valores de referencia para comparar los resultados obtenidos contra el promedio de los valores de la población. Cuando los valores de la MOM por sus siglas en inglés Multiple of Median [1] varía con relación al estándar, el resultado es considerado positivo.

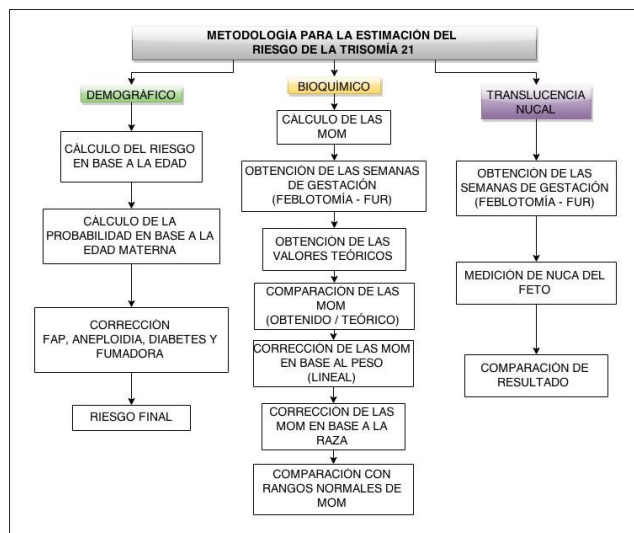


Figura 1 Metodología para la estimación del riesgo Trisomía 21.

La efectividad de éste método se mide en función de su tasa de detección (TD) siendo esta mejor mientras mayor sea su valor, y en función de la tasa de detección de falsos positivos (TFP) [7], [8]. Estas dos variables se ven afectadas por lo que se conoce como punto de corte, haciendo que de este valor dependa la mayor efectividad de la prueba. Estas tasas deben ser del 75% el TD y 3% el TFP según estándares establecidos en 2008 por el National Screening Committee con aspiraciones de alcanzar 90% y 2 % respectivamente [2], [7] e inclusive reducir a 1% y 1.5%.

Los screening o cribado se realizan en el segundo y primer trimestre. Cada uno de estos screening se realizan mediante un grupo específico de marcadores. Los screening de primer trimestre son más difíciles de realizar ya que en el cálculo del riesgo entran en juego otras variables que afecta el grupo de marcadores del primer trimestre. Los principales marcadores utilizados para el cribado en el segundo trimestre son α -Feto-Protein, (AFP), Human Chorionic Ganadotropin (hCG) y el unconjugated estriol (uE3) [[1], [9]–[12]]. Dimeric inhibina-A y NT medida de la translucencia nucal (Measure of nuchal translucency by ultrasound) [2], [7]

Inicialmente, los screening en el segundo trimestre alcanzaban una tasa de detección del 80%. Luego del año 2000, se empezaron a realizar screening en el primer trimestre alcanzando 85% en la tasa de detección con porcentajes de falsos positivos del 5%.

Los marcadores de primer trimestre según [7], [13] son por sus siglas en inglés, Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) y el free β -human chorionic gonadotrophin (free β hCG[7], [13]). La detección en el primer trimestre debe mirar más allá que la simple detección de la trisomía 21, si no también incluir características de las madres como lo son la etnia, el peso, la presencia de diabetes o si el paciente es o no fumador para poder realizar una estimación más certera.

Los valores de los marcadores son variables que siguen una distribución Gaussiana. Estos valores van variando dependiendo de la edad gestacional y con aspectos específicos de la madre como son edad, raza y peso entre otros [2]. Es necesario establecer cuáles son las medianas de los marcadores para cada semana de gestación de manera tal que pueda realizarse una transformación de los marcadores y así reducir el efecto de variación que se da en cada semana de gestación.

Luego que estas medianas se conocen se pueden establecer los múltiplos de la mediana MoM para cada marcador. Los MoM se determinan mediante la división de el valor obtenido del marcador entre la mediana calculada para dicho marcador.

$$\text{MoM} = \text{Valor del Marcador} / \text{Mediana del Marcador}$$

Ecuación 1. Cálculo del Múltiplo de la Mediana

Después, el resultado obtenido de la MoM es comparado con los valores teóricos de la MoM en base a la semana de gestación y marcador pertinente.

El método de screening o cribado se realiza comparando los resultados obtenidos del paciente versus los procedentes del muestreo. Una vez realizado las comparaciones, el resultado del análisis puede caer en 4 posibles grupos que son: verdaderos positivos, verdaderos negativos, los falsos positivos y los falsos negativos [2], [3]. La idea es detectar la mayor cantidad de casos positivos con una pequeña tasa de falsos positivos. Este objetivo se logrará en la medida en que los datos de estudios previos sean retroalimentados en los cálculos y comparaciones a fin de tener resultados más fiables a nivel nacional

B. Determinación de existencia de la Trisomía 21 en base al método demográfico

EL cálculo de riesgo se basa en el método del cálculo de riesgo Verosimilitud (Likelihood) publicado por Palomaki y Haddow [1], [14] combinando el riesgo a priori para la edad materna obtenido a partir del meta-análisis de Cuckle HS, Wald NJ y Thompson [6], con la razón de verosimilitud (likelihood ratio).

Es obtenida a partir de la combinación de los MoM de los distintos marcadores utilizados en cada perfil, calculada mediante la distribución normal multivariante publicada por Reynolds TM y Penney MD [7]. Este método de cálculo es aplicado por varios programas actualmente utilizados de importantes empresas de salud médica como por ejemplo ROCHE para la estimación del riesgo del paciente de presentar trisomías [3], [12]. El riesgo de la existencia de la trisomía se calcula dividiendo 1 entre la división de 1 entre la probabilidad

$$\text{Riesgo} = 1:(1/p)$$

Ecuación 2. Riesgo de la existencia de la trisomía.

La estimación del riesgo para la edad materna es el primer cálculo propuesto por Cuckle et al. [15]. Esta estimación del riesgo es utilizada en la mayoría de los programas de estimación de riesgo de las aneuploidías.

$$\text{Probabilidad} = 0,000627 + \text{EXP}\{-16,2395 + [0,286 \times (\text{edad} - 0,5)]\}$$

$$\text{Riesgo} = 1 \text{ entre } \{(1 - \text{probabilidad}) / \text{probabilidad}\}$$

Ecuación 3. Estimación del riesgo en base a la Edad Materna

Luego de calculado el riesgo en base a la edad materna, hay que tomar en cuenta otros factores que, también existe el riesgo conocido como Feto Afecto Previo [9] el cual estipula que el riesgo de una paciente de presentar un cribado con trisomía 21 después de haber presentado un feto ya con esta alteración es mayor que el calculado en base a su edad.

Tal y como se establece en [2], el riesgo a priori para la edad materna se incrementa según la siguiente tabla:

Feto Afecto Previo		
1er Trimestre	2do Trimestre	Término
0.75%	0.54%	0.42%

Tabla 1. Incremento de Riesgo por Feto Afecto Previo [2], [7]

Otro aspecto a tomar en cuenta en base a la edad de la madre es la Letalidad intrauterina [7] la cual es un valor calculado en base a la observación de las aneuploidías observadas versus las esperadas de madres de diferentes edades. Este factor de corrección se debe utilizar cuando se desea expresar el riesgo que tiene el cribado de poseer la trisomía 21 u otras aneuploidías en un determinado trimestre de la gestación.

En este caso según [7], [9], [10], para la trisomía 21 la tasa de corrección es el siguiente:

Letalidad		
Aneuploidía	Entre 12 y 40 semanas	Entre 16 y 40 semanas
Trisomía 21	31-75 (43%)	18-50 (23%)

Tabla 2. Tasa de Corrección Trisomía 21 en base al trimestre.

Por último, se aplicarán ciertas correcciones tomando en cuenta otras variables menos influyentes en la estimación como lo son presencia de diabetes, hábito de fumar y la raza de la madre.

C. Determinación de existencia de la Trisomía 21 en base al método de ultrasonido

Mediante este método, tal y como se presenta en [2], [7] se determina la presencia o ausencia del hueso nasal y se compara las medidas obtenidas en el ultrasonido vs las medidas estándar pertenecientes a la semana de gestación establecida. Si las medidas se encuentran fuera de los rangos promedios, se estipula que existe riesgo de trisomía 21. El aumento de espesor de la translucencia nucal, o sea cuando la medición supera el grosor de los 3mm, se asocia con un aumento del riesgo de anomalías cromosómicas que en nuestro caso se asocia a la trisomía 21.

4. Modelado formal a través de CPN

En esta sección utilizaremos las CPN para representar los métodos utilizados para determinar la existencia de la trisomía 21. La CPN se subdivide en tres rutas, siendo cada una destinada a representar uno de los tres métodos denominados método demográfico (DM), bioquímico (BQ) y translucencia nucal (TN). Como se mencionó el modelo de la CPN está formado por elementos entre los principales son los llamados lugares (P), transiciones (T) y los arcos que unen los elementos de los grupos anteriores pero no son elementos del mismo grupo $P \cap T = P \cap A = T \cap A = 0$. Se explicará cada uno de los métodos así como el tipo de información que fluye y se requiere en cada etapa. Se procederá a explicar la semántica de los conjuntos, multiconjuntos, variables, expresiones, guardas entre otros elementos utilizados en el modelo. A lo largo del modelo se

agregará etiquetas para indicar el tipo de información que fluye en cada etapa del modelo. Para cada uno de los métodos se inicia con la identificación de la madre y se le va adicionando información específica dependiendo del método utilizado y la etapa. Los lugares serán ignorados salvo al final y las expresiones han sido omitidas deliberadamente debido a que los cálculos están explicados en el texto.

La información fluye por el modelo en tuplas que varían en cada transición dependiendo del valor de la expresión del arco o las operaciones que se realicen en las transiciones. Las declaraciones generales del modelo son las siguientes:

$color\ S = \{s \in N^+ \mid 0 < n \leq 40\}$.
 $color\ M = string$;
 $color\ B = \{a, b, c, x, y, z\}$.
 $color\ C = \{<Fum, FaP, Dia> \mid Fun, FaP, Dia \in \{0/1\}\}$
 $color\ E \subset B$
 $color\ L = \{<lati, long> \mid lati, long \in N^+\}$
 $var\ n: INT$.

El multiconjunto principal es llamado $M=(1, 'Sarah\ de\ Pitti', 32)$ contiene la identificación unívoca de cada mujer y su nombre, sin embargo al ser un multiconjunto se puede trabajar como grupos de pacientes. Para una explicación más intuitiva comenzaremos con el método más simple denominado *translucencia nuca (TN)* y que utiliza la técnica de la ecografía (ultrasonido) para medir el espacio claro ("translúcido") en el tejido de la parte posterior del cuello del bebé. Para tal proceso es necesario saber la cantidad de semanas del feto representado por la variable s que se encuentra en las declaraciones del modelo.

La CPN de la figura 2 está etiquetada por n-tuplas que se forman de los productos cartesianos de los conjuntos a saber: La tupla T_{31} parte del inicio y está formada por los conjuntos M y la variable s , en donde, formalmente sería así: $T_{31} = \sum_{n=1}^{|M|} (Mx\{s\})$, siendo un ejemplo de esta tupla $T_{31} = (\{1, 'Sarah\ de\ Pitti', 32\}, \{30\})$ en donde se agregará la cantidad de semanas del feto. Finalmente la Tupla T_{32} tendrá la información de la medida de la nuca del feto y la cual se utilizará para hacer las comparaciones de forma tal que $T_{32} = (\{1, 'Sarah\ de\ Pitti', 32\}, \{30\}, \{3\})$ en donde 3 representa una nuca de tres centímetros. El resultado se transforma en probabilidad dividiéndolo entre 1.

El método que explicaremos a continuación será el bioquímico que se compone de seis biomarcadores pero que usualmente solo se utilizan tres en cada prueba.

El conjunto B está formado por seis biomarcadores en donde, a representa el bioindicador del tipo a , una b el marcador b y así sucesivamente. La tupla: $T_{21} = \sum_{n=1}^{|M|} (Mx\{s\})$, es similar a la tupla T_{31} , sin embargo a la tupla T_{22} se le agrega el conjunto E que es un subconjunto de exámenes del conjunto B de los bioindicadores tal que $|E| \leq 3$ y la tupla es $T_{22} = \sum_{n=1}^{|M|} (Mx\{s\}, E)$. En base a la tupla T_{23} se procede a realizar unas correcciones que agrupamos en el conjunto C , siendo sus elementos binarios para indicar *Fum*, si es fumadora, *FaP* si es feto afecto previo y

Dia si es diabética. Por tal razón la tupla T_{23} es $T_{23} = \sum_{n=1}^{|M|} (Mx\{s\}, E, C, \{1/p\})$.

No hemos considerado la raza dentro del modelo porque es una realidad la ausencia de estos datos y se espera considerarlo a futuro dentro de las correcciones. El valor obtenido es una probabilidad que se divide entre uno.

El último método a explicar utilizará datos demográficos y para tal fin se crea un conjunto L que contiene las ubicaciones en una tupla que registra la latitud y longitud geográfica del lugar en donde reside la mujer. La tupla T_{11} contiene un riesgo en base a la edad y la tupla T_{12} es similar solo que ese riesgo se transforma en una probabilidad según comparaciones y se obtiene la siguiente tupla: $T_{13} = \sum_{n=1}^{|M|} (Mx\{n\}, L, \{\frac{1}{p}\})$. Las correcciones en base a factores del conjunto C es la que forma la tupla T_{13} de la siguiente forma: $T_{13} = \sum_{n=1}^{|M|} (Mx\{n\}, L, \{\frac{1}{p}\}, 3\{\frac{1}{c}\})$.

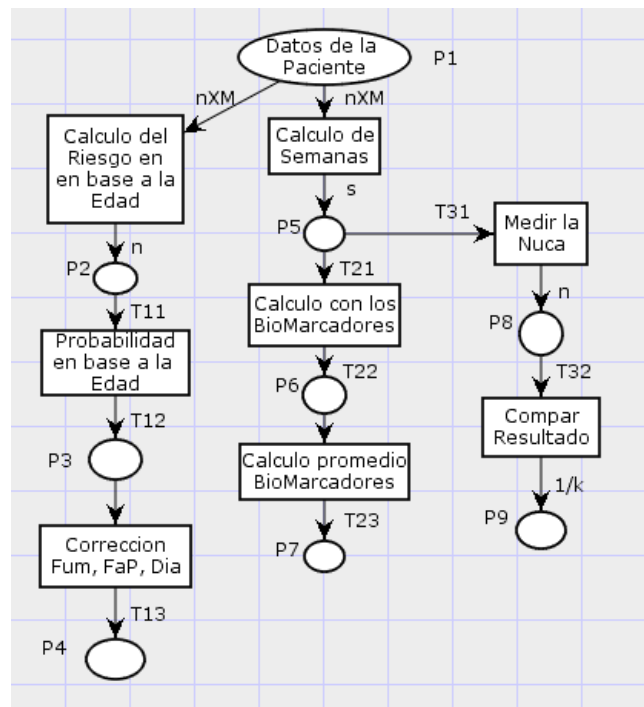


Figura 2 Modelo en CPN de la Metodología para la estimación del riesgo de la existencia de la trisomía 21.

Finalmente los lugares denominados P4, P5 y P9 contendrán probabilidades que serán evaluadas por personal médico idóneo a fin de determinar la existencia o no del riesgo de un feto con el síndrome de Down.

La implementación de esta metodología se ha realizado apoyada en este modelo que como una abstracción no encierra todos los detalles que se tratan en el desarrollo de una aplicación.

5. Conclusión

Actualmente en Panamá se carece de estadísticas que nos permitan analizar con la metodología existente la ocurrencia o no del riesgo de un feto con el Síndrome de Down. Una mejor estimación del riesgo de síndrome de Down permitirá aplicar de manera más oportuna tratamientos clínicos que disminuyan las complicaciones médicas que las madres con cribado positivos con trisomía 21 suelen padecer durante el período tanto de embarazo como de parto y ayudará a que se puedan tener datos verídicos para que sean objetos de estudio.

Modelar formalmente ayuda a definir, estructurar y estandarizar el desarrollo de metodologías que se enfoquen en problemas que utilizan procesos secuenciales y manejo de recursos el cual en nuestro caso es la información médica.

Las redes de Petri coloreadas son una buena opción al momento de modelar sistemas, ya que permite que los mismos puedan ser expuestos a condiciones límites evitando modelados costosos o difíciles.

En este enfoque hemos dado el primer paso que consiste en la creación de un modelo y la explicación de sus elementos a fin de utilizarlo para la construcción de la herramienta de software y también para hacer estimaciones de los resultados esperados del sistema con simulaciones a escala.

El trabajo que queda por delante nos permitirá incorporar nuevas técnicas e información para trabajar de la mano con los especialistas y lograr salvar vidas en la medida de lo posible o bien prevenir la muerte de las pacientes y sus fetos.

6. Referencias Bibliográficas

- [1] N. J. Wald, H. S. Cuckle, J. W. Densem, K. Nanchahal, P. Royston, T. Chard, J. E. Haddow, G. J. Knight, G. E. Palomaki, and J. A. Canick, "Maternal Serum screening for Down's syndrome in early pregnancy," vol. 297, no. October, pp. 883–887, 1988.
- [2] M. N. Fuentes, "Screening de aneuploidías del primer trimestre," pp. 1–18, 2011.
- [3] ROCHE, "Current trends in antenatal screening for Down's syndrome," no. March, pp. 175–177, 2011.
- [4] M. Narciso, M. Piera, and J. Figuera, "Optimización de Sistemas Logísticos Mediante Simulación: Una Metodología Basada en Redes de petri Coloreadas." [Online]. Available: <http://upcommons.upc.edu/e-prints/bitstream/2117/17423/3/metodologia.pdf>. [Accessed: 12-May-2015].
- [5] K. Jensen, "An Introduction to the Theoretical Aspects of Coloured Petri Nets," pp. 230–272, Jun. 1993.
- [6] J. Saldaña and M. Vargas-Lombardo, "eHealth Management Platform for Screening and Prediction of Down's Syndrome in the Republic of Panama," *E-Health Telecommun. Syst. Networks*, vol. 03, no. 03, pp. 33–42, Sep. 2014.
- [7] SBPSOFT, "Programa para la detección de la trisomía 21." 2007.
- [8] "TRC Trisomy Risk Calculator," 2007. [Online]. Available: <http://www.sbpsoftware.com/es/trisomy-risk-calculator.html>.
- [9] P. Benn, J. Clive, and R. Collins, "Medians for second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups.," *Clin. Chem.*, vol. 43, no. 2, pp. 333–7, Feb. 1997.
- [10] Y. Yaron, M. Cherry, R. L. Kramer, J. E. O'Brien, M. Hallak, M. P. Johnson, and M. I. Evans, "Second-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 181, no. 4, pp. 968–974, Oct. 1999.
- [11] P. A. Benn, "Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing," *Clin. Chim. Acta*, vol. 323, no. 1–2, pp. 1–16, Sep. 2002.
- [12] Roche, "Essentials in Down syndrome screening-Going straight for the answer," 2009.
- [13] W. Gyselaers, A. Vereecken, E. Van Herck, D. Straetmans, G. Martens, E. de Jonge, W. Ombelet, and J. Nijhuis, "Screening for trisomy 21 in Flanders: a 10 years review of 40.490 pregnancies screened by maternal serum.," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 115, no. 2, pp. 185–9, Aug. 2004.
- [14] G. E. Palomaki and J. E. Haddow, "Maternal serum α -fetoprotein, age, and Down syndrome risk," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 156, no. 2, pp. 460–463, Feb. 1987.
- [15] H. Cuckle, N. Wald, and S. Thompson, "Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 26, no. 2, p. 336, Apr. 1988.