



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Comparación entre modelos de simulación para la interacción del corazón derecho e izquierdo bajo la influencia de patologías cardíacas.

presentado para la obtención del título en

Grado en Ingeniería Mecánica

Realizado por

Adrián Cortés Ruiz

y dirigido por

Dr. Javier Murillo Castarlenas

Área de Mecánica de Fluidos

Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos

Escuela de Ingeniería y Arquitectura. Junio, 2018. Zaragoza

RESUMEN

En este trabajo se va a desarrollar un modelo de simulación del sistema cardiopulmonar, que sirva como herramienta para poder estudiar el comportamiento fisiológico, realizar un análisis comparativo de tres modelos de elastancias variables en el tiempo (exponencial, coseno, y exponencial-coseno) y simular algunas patologías. El objetivo de este trabajo consiste en seleccionar cuál de los tres modelos es más adecuado para poder implementarlo en otros más complejos, teniendo en cuenta que la función de elastancia óptima tiene que tener un equilibrio entre el número de parámetros utilizados, y el realismo con el que simula el comportamiento fisiológico del sistema cardiopulmonar; Y en poder entender las consecuencias que provocan sobre el organismo, cada una de las enfermedades estudiadas.

Después de realizar el análisis comparativo de elastancias, se ha llegado a la conclusión que para elegir un tipo de elastancia que pueda ser utilizada en otros modelos hemodinámicos más complejos, tiene que existir un equilibrio, entre el número de parámetros utilizados en el modelo de elastancia, y el realismo con el que simula la el comportamiento fisiológico del sistema circulatorio cardiopulmonar. El modelo de elastancia variable en el tiempo que mejor cumple este criterio, ha sido el modelo de elastancia cardíaca exponencial-coseno.

Los resultados obtenidos al efectuar la simulación del sistema circulatorio cardiopulmonar sano y con anomalías, indican que nuestro modelo simula de manera realista la fisiología de manera relativamente simple, pero presenta limitaciones procedentes de las hipótesis realizadas para construir el modelo agregado.

Índice general

1. Introducción	9
2. Modelos de elastancia cardiaca	11
2.1. Elastancias normalizadas	11
2.2. Resultados con igual capacidad de contracción y relajación	12
2.2.1. Variación temporal de los volúmenes en las cámaras cardiacas	14
2.2.2. Fuerza de contracción en los diferentes modelos de elastancia	15
2.2.3. Presiones cardio-pulmonares	15
2.2.4. Presiones en válvulas tricúspide y mitral.	18
2.2.5. Caudales	18
2.2.6. Conclusiones	18
2.3. Resultados con igual presión sistólica y diástolica	21
2.3.1. Variación temporal de los volúmenes en las cámaras cardiacas	21
2.3.2. Presiones cardio-pulmonares	23
2.3.3. Presiones válvulas tricúspide y mitral	23
2.3.4. Caudales	26
2.3.5. Conclusiones	26
2.4. Resultados con igual CO y SV	26
2.4.1. Variación temporal de los volúmenes en las cámaras cardiacas	30
2.4.2. Presiones cardio-pulmonares	30
2.4.3. Presiones válvulas tricúspide y mitral	30
2.4.4. Caudales	34
2.4.5. Conclusiones	34

2.5. Conclusión modelos de elastancia cardíaca	34
3. Ajuste del modelo a los datos clínicos	37
3.1. Estenosis Mitral	37
3.2. Regurgitación Mitral	39
3.3. Taponamiento cardíaco	40
3.4. Fallo del lado izquierdo del corazón	40
3.5. Fallo del lado derecho del corazón	42
3.6. Tablas resumen de patologías	43
4. Conclusión	45
Bibliografía	45
Lista de imágenes	50
Lista de tablas	55
A. Formulation of Zero Dimensional Governing Equations	57
B. Description of variables in a lumped model.	63
B.1. Flow Resistance, R	63
B.2. Vessel Compliance (C) and Elastance (E) for vessels	63
B.3. Viscoelastance, Ω	64
B.4. Fluid Inertance, L	64
B.5. Heart valves model.	64
C. Modeling of cardiac contraction and relaxation	67
C.1. Pressure–volume in the atria	68
C.2. Pressure–volume in the ventricle and influence of the septum	68
C.3. Time varying elastance in the atria.	69
C.4. Time varying elastance in the ventricle.	69
C.4.1. Exponential time varying elastance model	70
C.4.2. Cosine time varying elastance model	70

C.4.3. Exponential-cosine time varying elastance model	71
D. Coronary circulatory model	75
E. External pressure	79
E.1. Pericardium	79
E.2. Intrathoracic pressure	80
F. Numerical discretization.	83
F.1. Hemodynamic model discretization	83
F.1.1. Equations to describe the flow of blood between compartments	83
F.1.2. Blood volume in a compartment	83
F.1.3. Equations to describe the pressure of blood for vessels and cardiac chambers	84
F.2. Temporal discretization	85
G. Hemodynamic Model	87
G.1. Electrical analog model	87
G.2. Cardiopulmonary cycle	87
H. Cardio-pulmonary results in the exponential elastance model	91
H.1. Volume	91
H.2. Pressure	92
H.3. Flow	93
H.4. Coronary system	95
H.5. Pulmonary wedge pressure	96
H.6. Pericardium pressure	96
I. Sensitivity of the hemodynamic model.	99
I.1. E_a and E_b influence in volume, pressure and flow	99
I.2. E_{a2} and E_{b2} influence in volume, pressure and flow	101
I.3. E_{a6} and E_{b6} influence in volume, pressure and flow	103
I.4. E_{a7} and E_{b7} influence in volume, pressure and flow	105
I.5. Relative influence of E_a respect E_b	107

I.6. Influence of E_0 versus V_0	109
J. Model parameters	111
J.1. Heart model parameters	111
J.1.1. General heart model parameters	111
J.1.2. Exponential time varying model	111
J.1.3. Cosine time varying model	112
J.2. Coronary circulatory parameters	112
J.3. External pressure parameters	113
J.3.1. Pericardium pressure parameters	113
J.3.2. Intrathoracic pressure parameters	113
J.4. Resistances parameters	113
J.5. Pulmonary wedge parameters	114
J.6. Model representation of blood volume distribution in human circulatory system	114

Capítulo 1

Introducción

En este trabajo, se va a desarrollar un modelo hemodinámico de simulación del sistema cardiopulmonar que permita comparar diferentes funciones para la contractilidad cardíaca (elastancias variables en el tiempo) y que tenga en cuenta la interacción entre la parte derecha e izquierda del corazón bajo la influencia de la presión pericárdica. Otro objetivo será el análisis de las comparaciones entre un caso control representado un humano sano y casos con patologías como la insuficiencia cardíaca, taponamiento cardíaco y otras asociadas al fallo en las válvulas. El comportamiento hemodinámico de un vaso sanguíneo se ha discretizado a través de un circuito eléctrico que representa las ecuaciones del modelo 0D, desarrollado por varios autores en el pasado. En este documento se ha tomado como referencia el trabajo realizado por Roussel en [43].

Sun agrupó estos circuitos eléctricos de manera lógica, para simular la fisiología del sistema cardiopulmonar (curvas de presión, caudal, y volumen). Para desarrollar el análogo eléctrico utilizado en este trabajo, Sun se basó en el trabajo de modelado anterior [13–15] con las siguientes tres extensiones:

- El modelo original, que sólo presenta el corazón izquierdo y una porción del lecho arterial sistémico, se extiende ahora añadiendo el corazón derecho, circulación pulmonar y venas sistémicas.
- Debido a que el modelo propuesto representa no sólo las arterias, sino también las venas y los capilares que operan a un rango de baja presión, se considera la no linealidad de las capacitancias vasculares [17].
- Se han representado las resistencias internas de las cuatro cámaras cardíacas a través de funciones no lineales.

Los modelos cero D, son especialmente sensibles a las funciones de elastancia, ya que éstas son las que simulan el comportamiento del corazón, y las que gobiernan en cierto modo la evolución en el tiempo de las variables de estado (presión, caudal, volumen), de cada uno de los vasos sanguíneos que componen el modelo hemodinámico. Los tres modelos de elastancias variables en el tiempo que se van a utilizar han sido desarrolladas por distintos autores:

- Sun en [15] para aurículas, y en [16] para ventrículos propuso un modelo de carga y descarga (ver anexo heart model), en el cual la relación con el tiempo está marcada por una función exponencial.
- Lucas O. Muller en [3], creó un modelo que simulaba la contracción y relajación del corazón a través de función coseno.
- Y Liang F en [44], tomó para reproducir el comportamiento del corazón funciones exponencial, y coseno.

El modelo desarrollado tiene como principal objetivo reproducir el comportamiento fisiológico del sistema cardiopulmonar (curvas de presión, caudal, volumen a lo largo del ciclo cardíaco, en cada uno de

los vasos sanguíneos y cámaras cardíacas que lo componen), simular algunas patologías clínicas (taponamiento cardíaco, fallo lado derecho e izquierdo del corazón, estenosis mitral, regurgitación, etc.) para poder analizar las consecuencias que producen sobre el sistema cardiopulmonar, y finalmente utilizar y comparar los diferentes modelos de elastancia desarrollados por los autores que se acaban de citar, con la finalidad de determinar cuál de ellos, es el que más se ajusta a la fisiología humana.

El documento se ha estructurado en dos partes: una memoria y varios anexos. La memoria está compuesta por dos capítulos. En el primero se realiza el análisis comparativo de los tres modelos de elastancias en tres situaciones: en la primera se impone que cada modelo de elastancia tenga el mismo valor de contracción y relajación, en la segunda se obliga a que en los tres modelos, el ventrículo izquierdo presenten los mismos valores de presión sistólica y diastólica, y en la tercera se establece que el flujo cardíaco tiene que ser el mismo en cada modelo de elastancia. Con toda esta información se decidirá qué modelo es el más adecuado. En el segundo capítulo de la memoria, se van a simular las diferentes enfermedades. De esta manera se podrá saber cuáles son las consecuencias que provocan cada una de ellas, y que efecto tiene la regulación sobre el sistema circulatorio cardio-pulmonar.

En los anexos, se ha mostrado como se ha ido desarrollando el modelo hemodinámico que se ha utilizado en la memoria para realizar la comparativa de los modelos de elastancia, y la simulación de las patologías. Para ello, en primer lugar, se ha explicado cómo se ha discretizado un vaso sanguíneo en un circuito RLE, y se ha dado interpretación cada uno de los elementos que lo componen (resistencias lineales y cuadrática, inercia, viscoelastancia, y elastancia). Después se ha particularizado el circuito RLE, para una cámara cardíaca, y se ha explicado cada uno de los modelos matemáticos de elastancia cardíaca variable en el tiempo propuestos por los autores citados anteriormente. Una vez se ha establecido un circuito RLE para vasos y otro para cámaras cardíacas, se han planteado y discretizado las ecuaciones que describen el comportamiento de cada uno de ellos. A continuación se han explicado que modelos de presión externa influyen en el modelo, y se ha detallado el modelo de circulación coronaria implementado en el esquema eléctrico. Finalmente se han agrupado los diferentes circuitos RLE de manera lógica, dando lugar al modelo hemodinámico final.

Capítulo 2

Modelos de elastancia cardiaca

La elastancia cardíaca es una curva variable en el tiempo utilizada en nuestro modelo hemodinámico, para establecer cuando y con qué intensidad se contraen y se relajan las aurículas y ventrículos. Dependiendo de su forma, se alcanzan diferentes estados hemodinámicos.

En este capítulo se va a hacer un análisis comparativo de tres modelos de elastancias (ver anexo C), con el objetivo de conocer y comparar las influencias que cada uno de ellos provoca sobre las variables de estado (volumen, presión y caudal) en tres situaciones (variando parámetros E_a y E_b relacionados con la contractibilidad de las cámara cardiacas, detallados en el anexo C):

- Igual capacidad de contracción y relajación, caso 1.
- Igual presión sistólica y diastólica, caso 2.
- Igual caudal promedio (CO), caso 3.

Para ello, primero se presentarán las elastancias normalizadas de cada uno de los modelos, a continuación se estudiarán los tres casos citados anteriormente, y finalmente nos apoyaremos en las observaciones realizadas para poder determinar cuál de estos modelos se asemeja más al comportamiento real.

Antes de empezar con el estudio, hay que señalar que el ciclo cardíaco se desarrolla al mismo tiempo en las dos partes del corazón (derecha e izquierda) con el mismo comportamiento. La única diferencia es que las presiones son mayores en el lado izquierdo que en lado derecho debido a que la resistencia al flujo que presenta la zona pulmonar (arteria pulmonar, capilar y venosa) es mucho más pequeña que la zona sistémica. Por este motivo, en este capítulo se va a estudiar solo el lado izquierdo del corazón (aunque se mostrarán las gráficas correspondientes al lado izquierdo y derecho del mismo).

2.1. Elastancias normalizadas

En la Figura 2.1, se van a mostrar las curvas de elastancia normalizadas (ver anexo C) correspondientes al modelo exponencial (ecuación C.14), coseno (ecuaciones C.15 y C.16) y exponencial-coseno (ecuaciones C.17 y C.18).

Como cada modelo está definido con unos parámetros diferentes, para compararlos, se ha tomado como duración del tiempo de contracción, el intervalo de tiempo en el que la elastancia pasa del valor mínimo al valor máximo; y como duración del tiempo de relajación el resto del ciclo cardíaco.

Para explicar de manera mas clara las principales diferencias entre ellos, se va resumir en la tabla 2.1, la duración del tiempo de contracción y relajación (t_c y t_r respectivamente), y el instante en que la curva de elastancia alcanza su valor máximo (t_{max}). Analizando la Figura 2.1 y la tabla 2.1, se han realizado las siguientes observaciones:

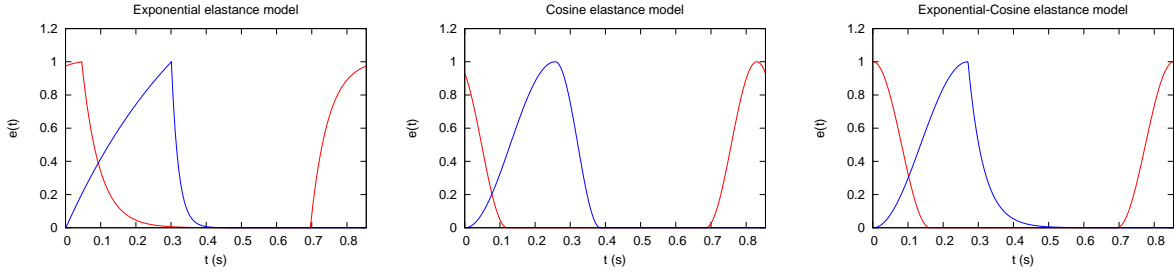


Figura 2.1: Modelos de elastancias variables en el tiempo normalizadas: ventrículo (—) aurícula (---)

Cuadro 2.1: Parámetros representativos de las elastancias normalizadas para cada uno de los modelos

MODELO	VENTRÍCULO			AURÍCULA		
	t_c (s)	t_r (s)	t_{max}	t_c (s)	t_r (s)	t_{max}
Exponencial	0.300	0.555	0.300	0.205	0.650	0.045
Coseno	0.257	0.598	0.257	0.145	0.710	0.830
Exponencial-coseno	0.270	0.585	0.270	0.161	0.694	0.855

- La duración del tiempo de contracción es diferente en cada uno de los modelos, siendo mayor en el modelo exponencial, y menor en el del coseno. Esto hara que el corazón bombee sangre durante mas tiempo en el modelo exponencial y durante menos tiempo en el modelo del coseno.
- Los periodos de contracción y relajación estan desfasados temporalmente a lo largo del ciclo cardiaco (el máximo de la función se alcanza en instantes diferentes de tiempo del ciclo cardiaco)
- En el ventrículo durante el tiempo de contracción, los modelos de elastancia coseno y exponencial-coseno, presentan una pendiente prácticamente igual, mientras que en el modelo exponencial debido a la forma cóncava que presenta la curva, hay un tramo comprendido entre 0 y 0.15 segundos, en el cual la elastancia tiene mayor pendiente, y otro comprendido entre 0.15 y 0.3, en el que la pendiente es menor.
- Durante la etapa de relajación del ventrículo, en la primera mitad de la curva (desde final de contracción hasta que la elastancia toma un valor de 0.5) la pendiente de la curva es mayor en el modelo exponencial, y menor en el modelo coseno. En la segunda mitad de la curva, la pendiente es más suave en el modelo exponencial-coseno, y más grande en el modelo exponencial. Aunque hay que resaltar, que al final de la curva con modelo coseno, el cambio de pendiente es muy brusco.
- En la fase de contracción de las aurículas, entre 0.7 y 0.8 segundos, el modelo exponencial presenta la mayor pendiente, mientras que modelo exponencial-coseno la menor. Y a partir de 0.8 el modelo coseno crece de manera más rápida, y el modelo exponencial, de manera más lenta.
- En el primer tramo (desde final de contracción aurículas hasta alcanzar un valor de 0.5) de la fase de relajación de las aurículas, el modelo que presenta mayor pendiente es el expoencial, y el que menos el del exponencial-coseno. En el segundo tramo (la elastancia pasa de 0.5 a 0) la curva que decrece más rápidamente es la correspondiente al modelo coseno, y la que evoluciona más lentamente corresponde al modelo exponencial.

2.2. Resultados con igual capacidad de contracción y relajación

En esta sección, se ha tomado como referencia el modelo exponencial, y se han calibrado los valores de los parámetros E_a y E_b de los modelos coseno y exponencial-coseno, para que la fuerza de contracción y relajación (valor máximo y mínimo de elastancia $e(t)$) sean las mismas. En la Figura H.1, se muestran

las curvas de elastancia obtenidas, y en la tabla 2.2 los valores utilizados para conseguirlo, junto con el valor máximo y mínimo de elastancia ($e(t)_{ch,max}$ y $e(t)_{ch,min}$ respectivamente).

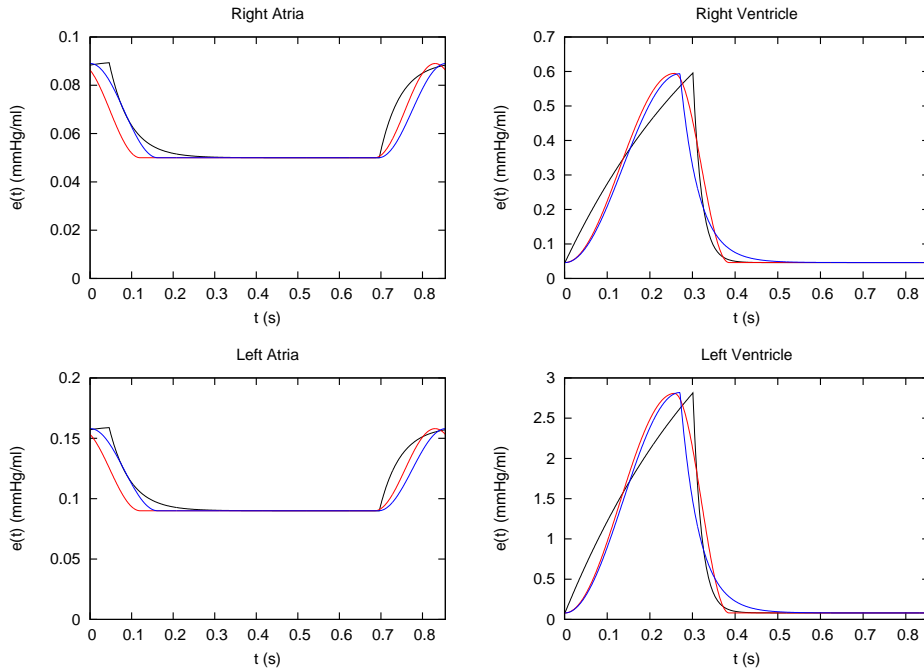


Figura 2.2: Elastancias con igual capacidad de contracción y relajación: modelo exponencial (—), modelo coseno (---), modelo exponencial coseno (---)

Cuadro 2.2: Valores de E_a y E_b para el modelo de elastancia exponencial (tabla superior), para el modelo de elastancia coseno (tabla intermedia) y para el modelo de elastancia exponencial-coseno (tabla inferior)

MODELO ELASTANCIA EXPONENCIAL	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.040	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	1.200	0.040	0.596	0.046
Aurícula izquierda	0.070	0.090	0.159	0.090
Ventrículo izquierdo	6.000	0.070	2.814	0.081
MODELO ELASTANCIA COSENO	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.039	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	0.632	0.040	0.594	0.046
Aurícula izquierda	0.068	0.090	0.158	0.090
Ventrículo izquierdo	3.150	0.070	2.807	0.081
MODELO ELASTANCIA EXPONENCIAL COSENO	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.039	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	0.632	0.040	0.596	0.046
Aurícula izquierda	0.068	0.090	0.158	0.090
Ventrículo izquierdo	3.150	0.070	2.819	0.080

A continuación se va a analizar los efectos que tiene la condición impuesta de misma capacidad de contracción y relajación sobre las diferentes variables de cada modelo de elastancia.

2.2.1. Variación temporal de los volúmenes en las cámaras cardiacas

En la Figura H.2, se muestra la evolución de los volúmenes de aurículas y ventrículos a lo largo del ciclo cardíaco para cada uno de los modelos de elastancia. Para poder evaluar con mayor facilidad las diferencias existentes entre estos modelos, se ha realizado la tabla 2.3, donde se presentan los volúmenes máximos y mínimos de cada cámara cardíaca del lado izquierdo (V_{max} y V_{min} respectivamente) y la duración de la contracción y relajación isovolumétrica (t_{ci} y t_{ri} respectivamente).

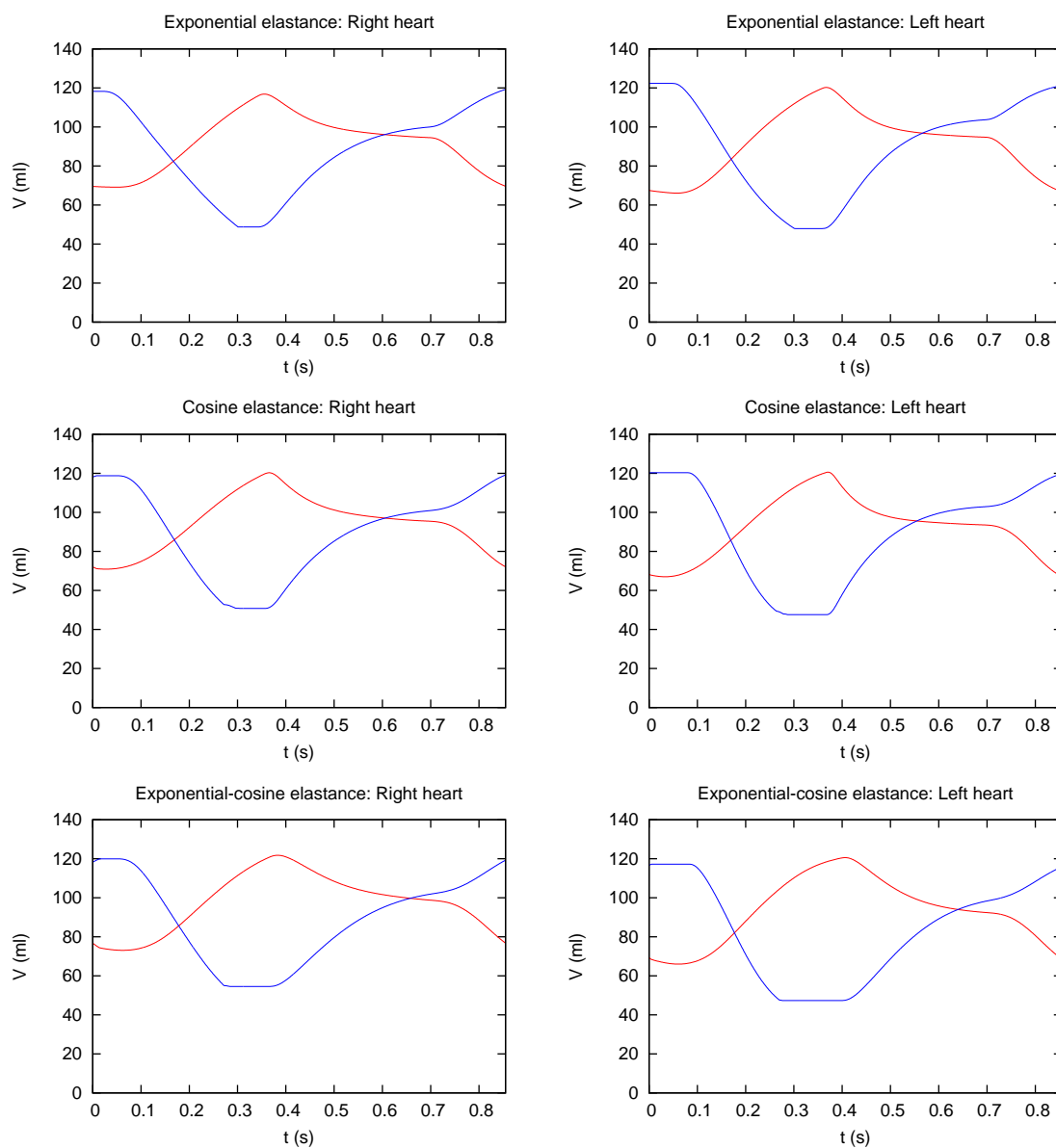


Figura 2.3: Volúmenes lado derecho: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Volúmenes lado izquierdo: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

Cuadro 2.3: Resumen parámetros más representativos de las curvas de volumen

MODELO	VENTRÍCULO				AURÍCULA	
	V_{max} (ml)	V_{min} (ml)	t_{ci} (s)	t_{ri} (s)	V_{max} (ml)	V_{min} (ml)
Exponencial	122.323	47.954	0.063	0.056	120.250	66.087
Coseno	120.323	47.576	0.087	0.088	120.591	67.001
Exponencial-coseno	117.222	47.345	0.088	0.092	120.567	66.010

Analizando los datos mostrados en la tabla 2.3, y observando la Figura H.2, se llega a las siguientes conclusiones:

- La pendiente de la curva de volumen a lo largo del ciclo, depende de la pendiente de la curva de elastancia en cada tramo. Siendo la pendiente de la curva de volumen más suave, cuando la pendiente de la curva de la elastancia también lo es.
- El tiempo de contracción isovolumétrica es aproximadamente igual en los modelos coseno, y exponencial-coseno, y es más corto en el modelo exponencial. Esto es debido a las pendientes de las curvas de las elastancias (observación 3, de la sección 2.1).
- El tiempo de relajación isovolumétrica es más corto en el modelo exponencial, y más largo en el modelo exponencial-coseno. Esto es debido a las pendientes de las curvas de las elastancias (observación 4, de la sección 2.1).
- No se aprecian grandes cambios en los volúmenes máximos y mínimos de aurículas y ventrículos.

2.2.2. Fuerza de contracción en los diferentes modelos de elastancia

Las ecuaciones C.4, C.5, C.6 y C.7 expresan la presión en las aurículas y ventrículos respectivamente. Si en estas ecuaciones se desprecian los términos de viscoelastancia, la influencia de la presión externa, y la influencia del septo, quedará únicamente la elastancia multiplicada por el volumen. Esto nos permitirá comparar cual de los modelos objeto de estudio, puede bombear la sangre con mayor presión. En la figura 2.4 se muestra para cada cámara cardíaca y cada modelo de elastancia, la evolución de este término a lo largo del ciclo cardíaco. Analizando la Figura 2.4 se deduce lo siguiente:

- Los aurículas bombean la sangre con presiones parecidas, independientemente del modelo de elastancia que se utilice.
- Los ventrículos bombean la sangre con presiones aproximadamente iguales, cuando se utilizan los modelos de elastancia coseno y exponencial-coseno. Mientras que si se utiliza el modelo exponencial, la sangre se bombeará con presiones mucho menores.
- La forma de las curvas de elastancia por volumen, dependen de la pendiente de las elastancias, y de la pendiente de las curvas de volumen (que a su vez dependen también de las curvas de elastancias)

2.2.3. Presiones cardio-pulmonares

La presión en nuestro modelo hemodinámico, se calcula utilizando las expresiones C.4, C.5, C.6 y C.7 para cámaras cardíacas y la ecuación C.4 para vasos sanguíneos (ver anexo C). Después de realizar la simulación del modelo, se han obtenido las curvas de presión mostradas en la Figura H.3.

Analizando las gráficas de la Figura 2.5 se han realizado las siguientes observaciones:

- La duración de los tiempos de contracción y relajación isovolumétricos son los mismos que se muestran en la tabla 2.3.

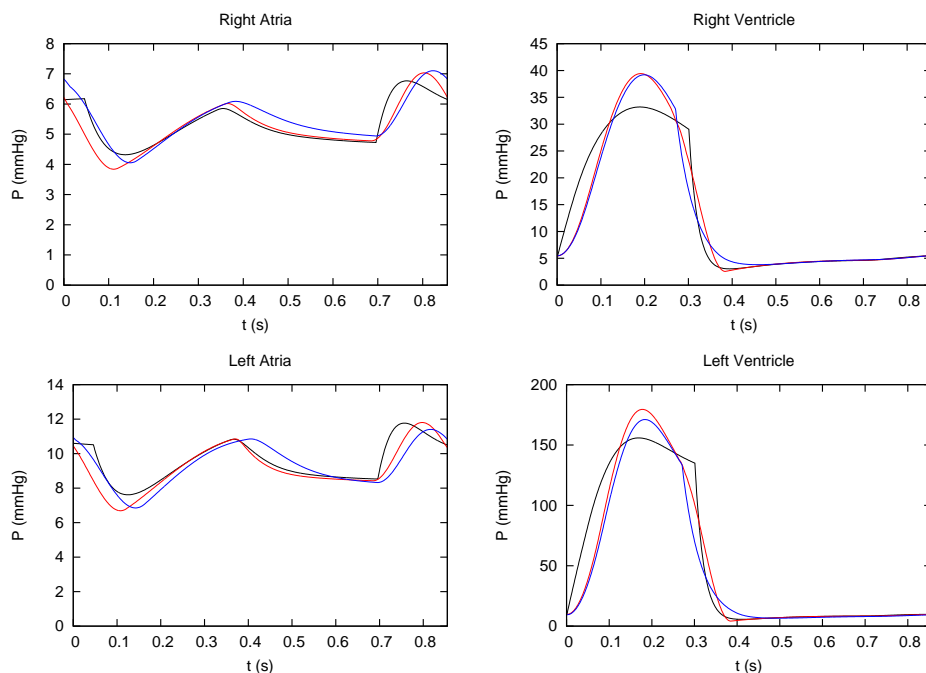


Figura 2.4: modelo exponencial (---), modelo coseno (-.-), modelo exponencial coseno (---)

- El Dicrotic Notch es una caída de presión arterial, y aumento de presión ventricular, producido por el cierre de la válvula aórtica (en el caso del lado izquierdo del corazón). Cuando la válvula se cierra, el caudal del ventrículo izquierdo pasa a cero bruscamente. Esto genera en la arteria aorta ascendente, una variación de volumen en ese instante que produce un aumento de la viscoelastancia, que se traduce en una disminución de la presión en la arteria aorta ascendente (ver ecuación F.6). Simultáneamente, en el ventrículo, como el caudal es cero, la variación de volumen es cero, haciendo que el término de viscoelastancia se haga cero también. Esto tiene como consecuencia un aumento de la presión del ventrículo (ver ecuación F.8). La suma de estos dos efectos (aumento de presión en el ventrículo, y disminución de presión en aorta ascendente), hace que el gradiente de presión entre el ventrículo y aorta ascendente sea positivo, permitiendo que la válvula se vuelva a abrir, y el ventrículo vuelva a bombear una pequeña cantidad de sangre. Esto provocará una disminución de la presión lo suficientemente elevada para hacer que la válvula se vuelva a cerrar en un instante de tiempo muy corto. En la Figura 2.6 se muestra la evolución del término de viscoelastancia tanto para el ventrículo izquierdo, como para la arteria aorta ascendente, con el objetivo de justificar lo explicado en este párrafo.
- El número de oscilaciones que se producen en el instante del cierre de la válvula, dependen de la pendiente de la curva de la elastancia, ya que si utilizamos un modelo de elastancia en el cual la curva decrece rápidamente en este instante (como es el caso del modelo exponencial), cuando se produzca una vez el Dicrotic Notch, la elastancia hará bajar tanto la presión del ventrículo que nunca podrá volver a ser superior a la de la arteria aorta ascendente en este ciclo cardíaco. Impidiendo de esta manera que la válvula aórtica se vuelva a abrir. Si por el contrario, se utiliza un modelo en el que la pendiente es más suave en el momento del cierre de la válvula, el Dicrotic Notch, se repetirá hasta que la curva de elastancia haya bajado tanto, que la presión no vuelva a ser superior a la de la aorta ascendente.
- La forma de la curva de presión depende de la pendiente de la curva de la elastancia.
- La curva de presión de la aorta ascendente tiene la misma forma que la curva de presión del ventrículo izquierdo, con una diferencia producida por las resistencias (lineal y cuadrática) e inertancias que existen entre el ventrículo y la aorta ascendente.

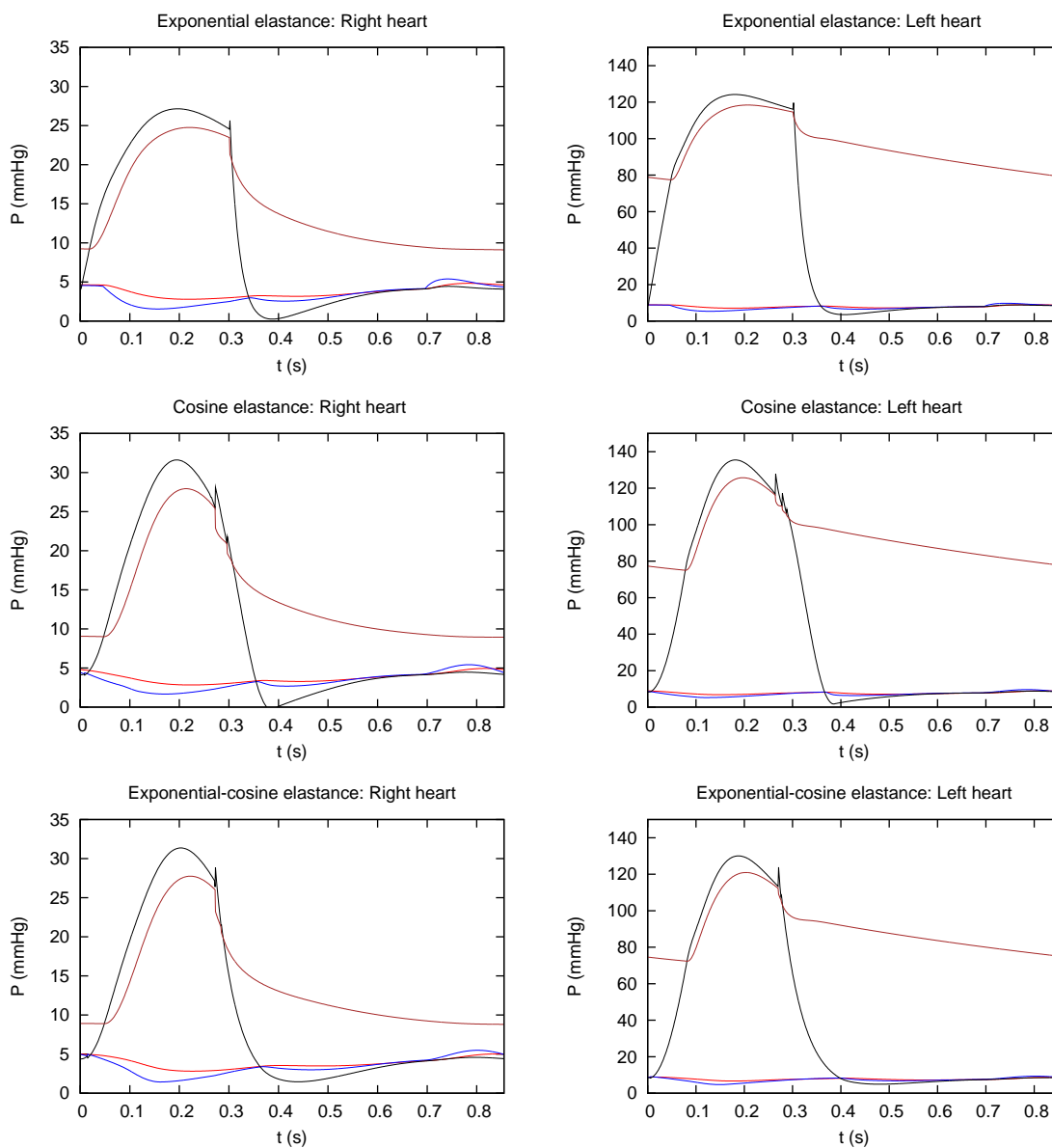


Figura 2.5: Presiones lado derecho: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Presiones lado izquierdo: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)

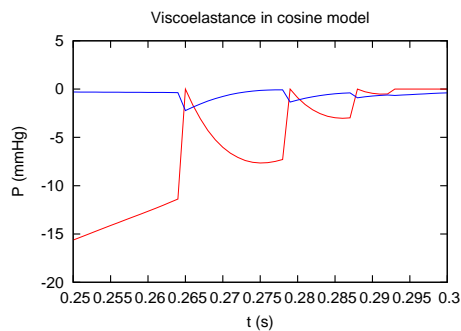


Figura 2.6: Término de viscoelastancia en: ventrículo izquierdo (---), en arteria aorta ascendente (---)

- La presión máxima es mayor utilizando el modelo de elastancia coseno, y menor cuando se usa el modelo de elastancia exponencial, tal y como se ha explicado en la sección 2.2.2.

2.2.4. Presiones en válvulas tricúspide y mitral.

La Figura H.4 muestra las curvas de presión de las aurículas y ventrículos para los diferentes modelos de elastancias, en el intervalo de tiempo en el cual las válvulas auriculoventriculares se abren. De esta imagen se destacan los siguientes aspectos:

- Las aurículas presentan curvas de presión muy similares utilizando cualquiera de los modelos tres modelos de elastancias que se están analizando.
- Las formas de las curvas de presión de los ventrículos están marcadas por las formas de las elastancias (ver sección 1.1). Esta es la razón por la que las curvas de presión de los ventrículos, presentan formas y valores mínimos diferentes (pendiente de elastancia más suave, valor mínimo más alto). Consecuentemente los gradientes de presión entre aurículas y ventrículos también varían.
- En la fase de llenado rápido el gradiente de presión es mayor en el modelo coseno, y menor en el modelo exponencial coseno.
- La fase de diástasis (zona en la cual el gradiente presión es cero) está más marcada en el modelo coseno seguido del modelo exponencial. En el modelo exponencial-coseno prácticamente no existe la fase de diástasis.
- En la fase de contracción auricular, se observa que el gradiente de presión es mayor en el modelo exponencial, y menor en el modelo exponencial-coseno (aunque son bastante similares).
- El pico que presenta el mínimo de la curva de presión en el modelo coseno, es causado por un cambio brusco de la forma de onda de la elastancia cuando esta se va a hacer cero (ver Figura 2.1).

2.2.5. Caudales

La Figura 2.8 respresenta las curvas de caudal a lo largo del ciclo cardíaco para cada uno de los modelos de elastancia que se están estudiando (exponencial, coseno, y exponencial-coseno). En lado derecho Q_{vc} es el caudal en la vena cava, Q_{tri} es el caudal en la válvula tricúspide y Q_{pv} es el caudal en la válvula pulmonar. En lado izquierdo Q_{puv} es el caudal pulmonar venoso, Q_{mit} es el caudal en la válvula mitral, Q_{av} es el caudal en la válvula aórtica y Q_{aa} es el caudal en la aorta ascendente.

La forma y magnitud de estas curvas, vienen determinados por dos factores:

- Los gradientes de presión existentes son diferentes entre compartimentos (vasos y cámaras cardíacas). Cuanto mayor sea el gradiente, más caudal circulará por el vaso o cámara cardíaca.
- Las elastancias, ya que determinan la evolución a lo largo del ciclo de las variables de estado (volumen, presión y caudal).

2.2.6. Conclusiones

Después de realizar el estudio comparativo de los modelos de elastancia exponencial, coseno y exponencial-coseno, imponiendo la condición de igual capacidad de contracción y relajación, se ha realizado la tabla 2.4, donde se resumen los parámetros mas representativos de este estudio (cardial output (CO), presión sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo ($P_{lv,s}$ y $P_{lv,d}$ respectivamente) Y Stroke volume (SV)). Analizando los resultados reflejados en la tabla 2.4, se observan los siguientes aspectos:

- El CO y el SV son practicamente iguales.

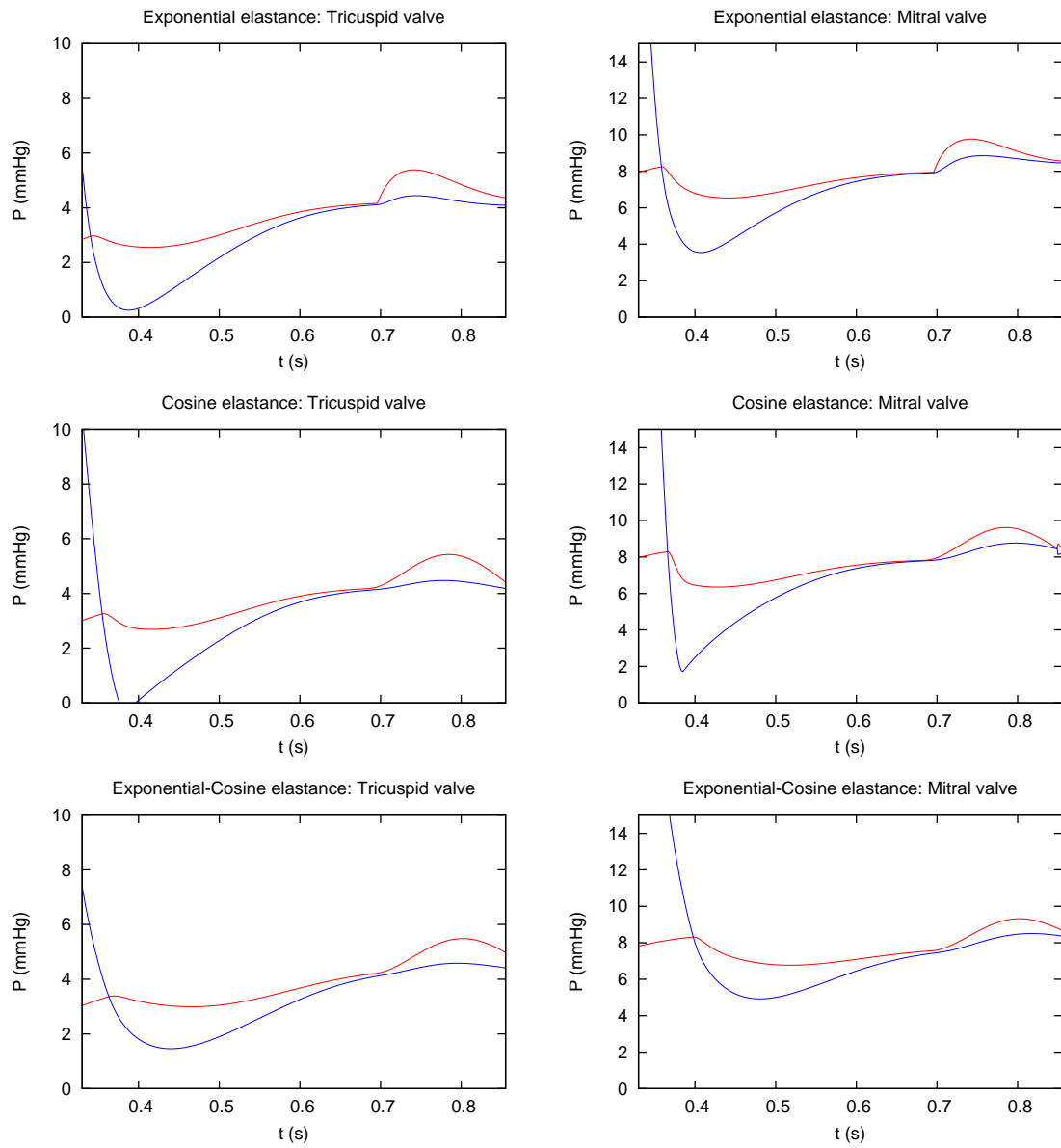


Figura 2.7: Válvulas: Tricúspide: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral: p_{la} in (---), p_{lv} in (---);

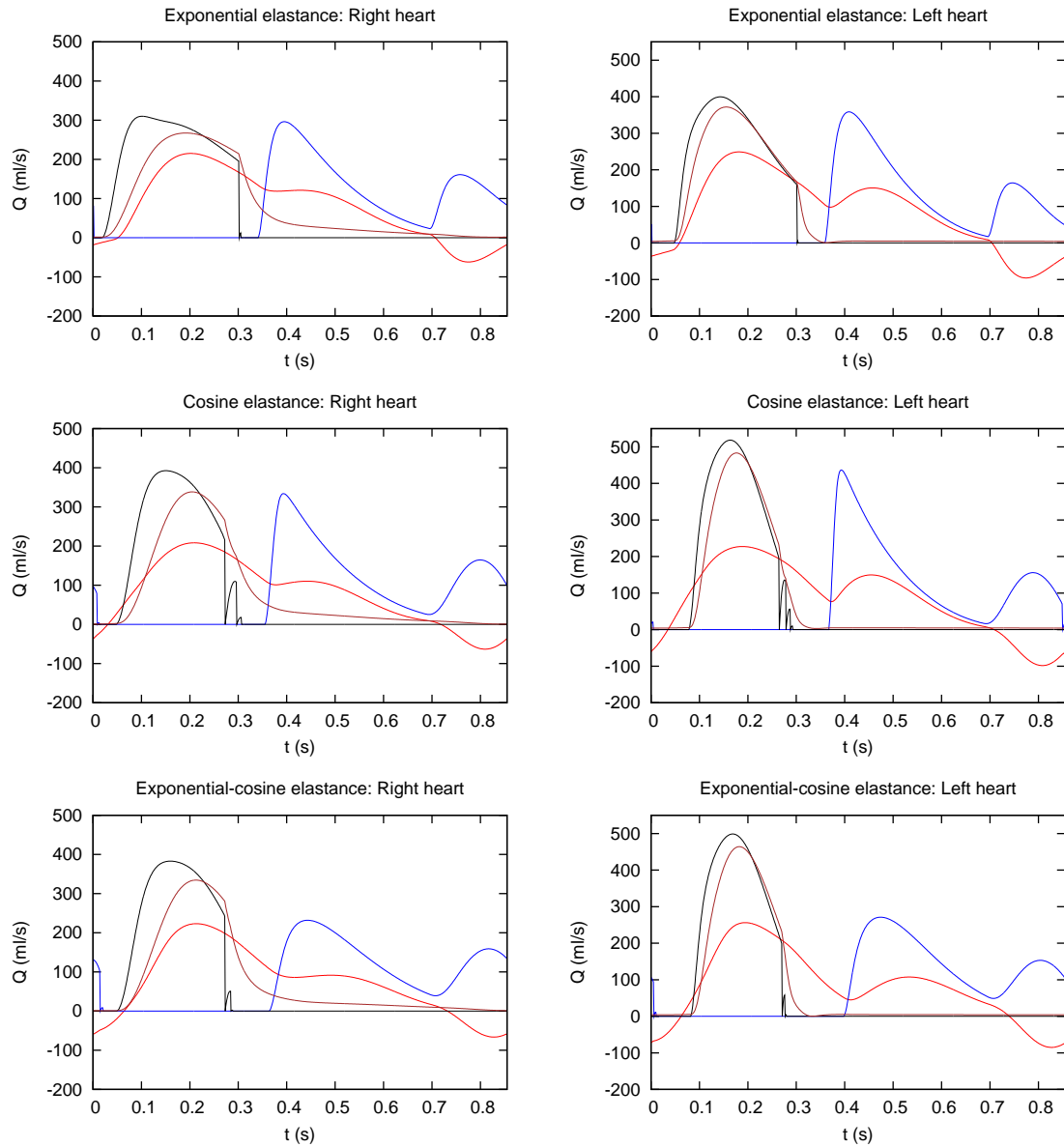


Figura 2.8: Caudales lado derecho: Q_{vc} in (—), Q_{tri} in (—), P_{pu} in (—), and Q_{pua} in (—); Caudales lado izquierdo: Q_{puv} in (—), Q_{mit} in (—), Q_{av} in (—), and Q_{aa} in (—)

- La fuerza de contracción es diferente entre los diferentes modelos, haciendo que la presión sistólica sea mayor en los modelos con mayor contracción. Por este motivo la $P_{lv,s}$ en el modelo coseno, es mayor que en el resto de modelos de elastancia.
- La presión diastólica varía ligeramente entre los modelos de elastancia. Este aspecto está relacionado con la pendiente de las curvas de elastancia, alcanzando el mínimo cuando la pendiente de la curva de elastancia $e(t)$ es más suave en el modelo coseno.

Cuadro 2.4: Resumen resultados más importantes al aplicar cada uno de los modelos de elastancia

Modelo elastancia	CO (l/min)	$P_{lv,s}$ ($mmHg$)	$P_{lv,d}$ ($mmHg$)	SV (ml)
Exponencial	5.210	124.187	3.540	74.354
Coseno	5.105	135.464	1.717	72.748
Exponencial-coseno	4.904	130.058	4.921	69.878

2.3. Resultados con igual presión sistólica y diástolica

En esta sección, se van a configurar los parámetros E_a y E_b para imponer la condición de igual $P_{lv,s}$ y $P_{lv,d}$ en los resultados de los diferentes modelos analizados. En la tabla 2.5, se muestran los valores de E_a y E_b utilizados para conseguir esta condición, junto con los valores máximos y mínimos de las elastancias para cada cámara y modelo de elastancia. Para ver de manera gráfica la influencia que esta condición ha tenido sobre las curvas de elastancia, se ha representado la Figura 2.9. Como se puede observar, los valores máximos de las elastancias ya no son los mismos (como ocurría en el caso 1). Esto ocurre por la diferencia en la fuerza de contracción que cada modelo tiene. En el apartado 2.2.2, se ha explicado que el ventrículo izquierdo era capaz de bombear sangre a mayor presión utilizando el modelo de elastancia coseno, y a menor presión utilizando el modelo exponencial. Así que, para conseguir una $P_{lv,s}$ igual en el ventrículo izquierdo, la curva de la elastancia con el modelo coseno, tiene que tener una curva de elastancia menor (E_a más pequeño) que la curva de elastancia exponencial. Hay que señalar que debido a las dificultades encontradas en el proceso de calibración de E_a y E_b del modelo exponencial-coseno, se han tenido que usar valores que difieren mucho del caso base, haciendo que el ventrículo se haga más rígido (se contraiga y relaje menos). Por este motivo, la curva de elastancia exponencial coseno se aleja de las curvas observadas para el resto de modelos.

Por otro lado, para calibrar la presión diastólica se han considerado las pendiente con la que variaban las curvas de elastancia normalizadas en la Figura 2.1, en la región comprendida entre 0.5 y 0. Según las observaciones presentadas en la sección 2.1, la pendiente más fuerte aparece para el modelo exponencial. Por este motivo el valor de E_b es más bajo que el utilizado en la tabla 2.2 para el caso anterior.

2.3.1. Variación temporal de los volúmenes en las cámaras cardíacas

En la Figura 2.10 se representan el volumen en el tiempo para cada modelo de elastancia. Si se comparan las curvas de volumen del caso 1 (Figura H.2) con la del caso 2 (Figura 2.10) para la misma cámara cardíaca, y modelo de elastancia, se observan los siguientes efectos:

- Los tiempos de duración relajación y contracción isovolumétrica se mantienen constantes, al igual que la duración del tiempo de contracción y diástole.
- Al disminuir E_a en el ventrículo izquierdo, se está disminuyendo la capacidad de contracción del mismo, impidiendo que bombee toda la sangre que debería, teniendo como consecuencia una acumulación de volumen en el ventrículo y en la aurícula izquierda. Por otro lado, como el ventrículo izquierdo bombea menos sangre, el volumen de la aurícula y ventrículo derecho disminuirán.

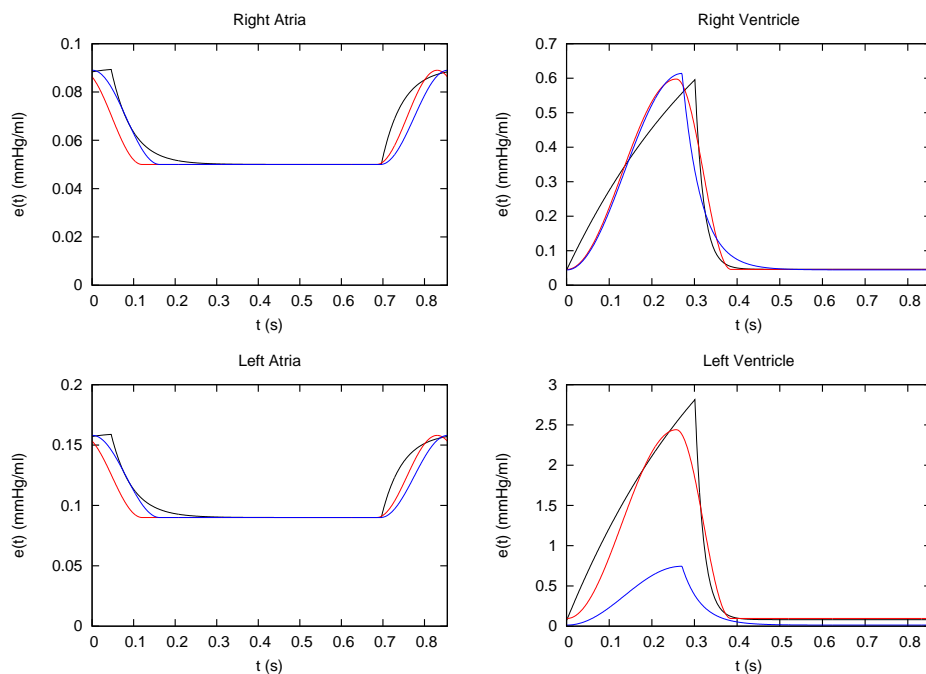


Figura 2.9: Elastancias con igual $P_{lv,s}$ y $P_{lv,d}$: modelo exponencial (—), modelo coseno (---), modelo exponencial coseno (---)

Cuadro 2.5: Valores de E_a y E_b para el modelo de elastancia exponencial (tabla superior), para el modelo de elastancia coseno (tabla intermedia) y para el modelo de elastancia exponencial-coseno (tabla inferior)

MODELO ELASTANCIA EXPONENCIAL	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.040	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	1.200	0.040	0.596	0.046
Aurícula izquierda	0.070	0.090	0.159	0.090
Ventrículo izquierdo	6.000	0.070	2.814	0.081
MODELO ELASTANCIA COSENO	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.039	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	0.632	0.040	0.598	0.046
Aurícula izquierda	0.068	0.090	0.158	0.090
Ventrículo izquierdo	2.700	0.083	2.441	0.096
MODELO ELASTANCIA EXPONENCIAL COSENO	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.039	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	0.632	0.040	0.614	0.046
Aurícula izquierda	0.068	0.090	0.158	0.090
Ventrículo izquierdo	1.000	0.010	0.745	0.013

- Al aumentar E_b del ventrículo izquierdo, se está haciendo que el ventrículo se relaje menos, y por lo tanto que el volumen del ventrículo disminuya, y el de la aurícula izquierda aumente. Como el ventrículo izquierdo bombea menos sangre, al lado derecho le llegará menos sangre. Y consecuentemente bajará un poco el volumen en el lado derecho del corazón.
- En la calibración del modelo coseno, se ha disminuido E_a , y aumentado E_b . Al sumarse estos dos efectos se obtiene una curva de volumen del ventrículo izquierdo sin variaciones, y una disminución de volumen de la aurícula izquierda, derecha y ventrículo izquierdo.
- La calibración del modelo exponencial-coseno, se ha realizado disminuyendo E_a y E_b de manera brusca. Esto provoca por un lado una disminución de la contractibilidad del corazón que hace que el corazón bombee menos sangre a las arterias sistémicas, y que consecuentemente aumente el volumen en esta cámara. Y por otro lado un aumento de la relajación del ventrículo que hace que se llene más. Si se suman estos dos efectos, se observa un aumento brusco del volumen del ventrículo izquierdo. Esto hace que el ventrículo eyecte menos, y por lo tanto que el lado derecho del corazón tenga menos volumen. En cuanto a la aurícula izquierda después de realizar la simulación, se observa que el volumen ha disminuido bruscamente. Esto es consecuencia de que el efecto del aumento de relajación en este caso ha sido mayor que el de la disminución de contracción.

2.3.2. Presiones cardio-pulmonares

La Figura 2.11 muestra la evolución de las presiones a lo largo del ciclo, para cada uno de los modelos de elastancia y cámaras cardíacas. Analizando las gráficas de presión del lado izquierdo se observan las siguientes diferencias respecto a las mismas curvas de presión del caso 1 (Figura 2.5):

- Al disminuir el valor de E_a , se está disminuyendo la pendiente de la curva de elastancia del ventrículo. Consecuentemente, la presión a la que la válvula aórtica se abre es menor (aunque el instante de tiempo sea el mismo), y el gradiente de presión en el intervalo en el cual la válvula aórtica está abierta, es menor también.
- En el modelo de elastancia exponencial-coseno, la P_{lv_s} máxima, se da en el Dicrotic Notch. Esto se produce porque en el instante de tiempo en el que se cierra la válvula, la variación de volumen respecto al tiempo es cero, haciendo que el término de viscoelastancia. Como las variaciones de volumen en este caso son muy grandes, el término de viscoelastancia también lo será (Figura 2.12). Con lo cual, cuando este término se ha anulado, la presión ha aumentado de manera brusca.
- Las presiones en el lado derecho del corazón, disminuyen como consecuencia de la disminución del cardiac output, que hace que los volúmenes bajen, y con ellos las presiones.

2.3.3. Presiones válvulas tricúspide y mitral

En la Figura 2.13 se muestra las curvas de presión de aurículas y ventrículos, con el objetivo de discernir las variaciones de comportamiento producidas en las válvulas auriculoventriculares del caso 1 (Figura H.4). Analizando estas curvas de presión, se han realizado las siguientes observaciones:

- En el modelo coseno, al aumentar el valor del parámetro E_b , el ventrículo izquierdo se relaja menos, y la presión mínima aumenta.
- En el modelo coseno, al aumentar E_b y disminuir E_a , el volumen en la aurícula izquierda aumenta, y consecuentemente la presión en dicha cámara.
- En el modelo coseno, como la presión del ventrículo izquierdo en el intervalo de tiempo en el que la válvula Mitral está abierta, aumenta en la misma proporción que la presión de la aurícula izquierda, el gradiente de presión se mantiene aproximadamente constante.

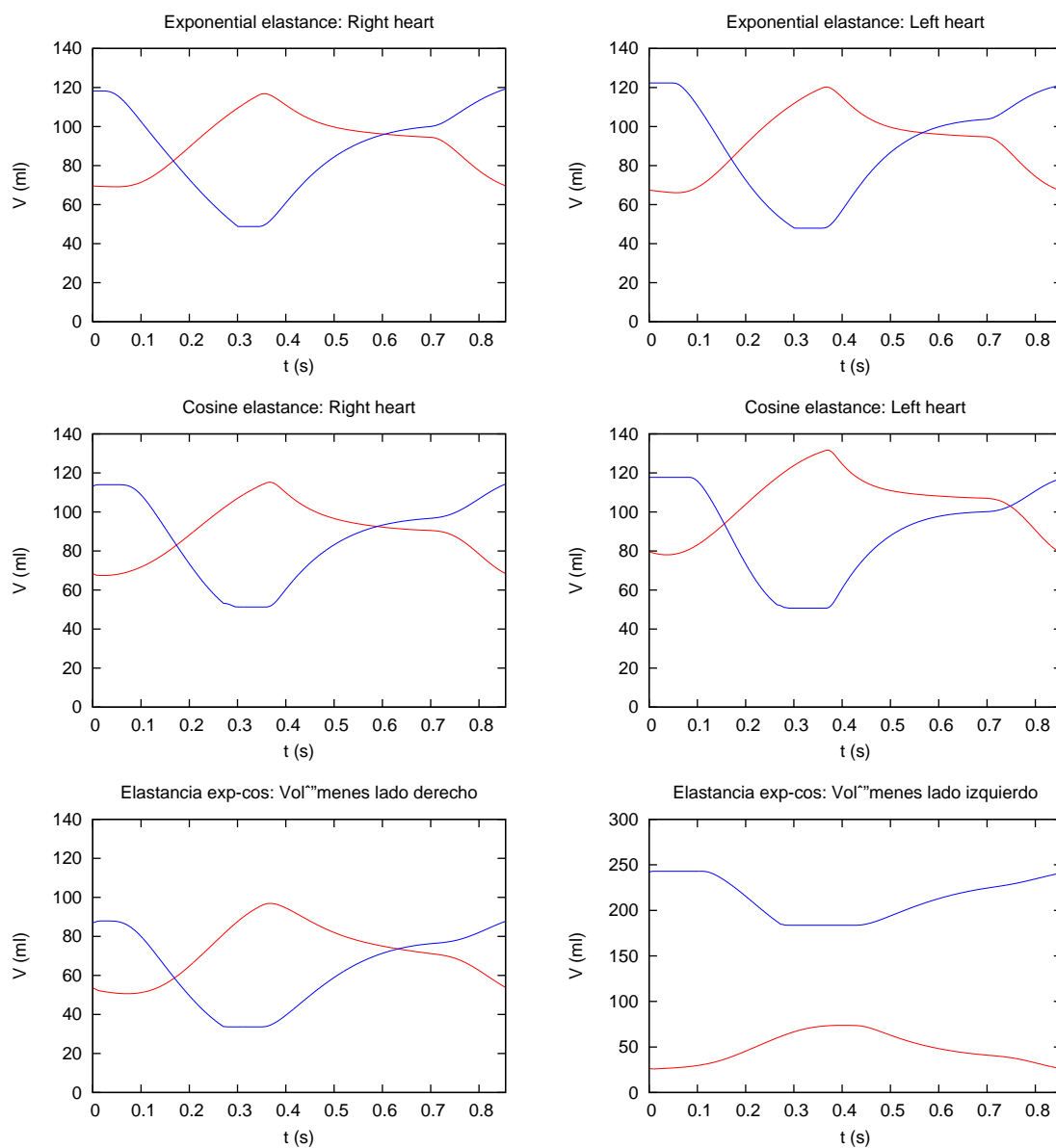


Figura 2.10: Volúmenes lado derecho: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Volúmenes lado izquierdo: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

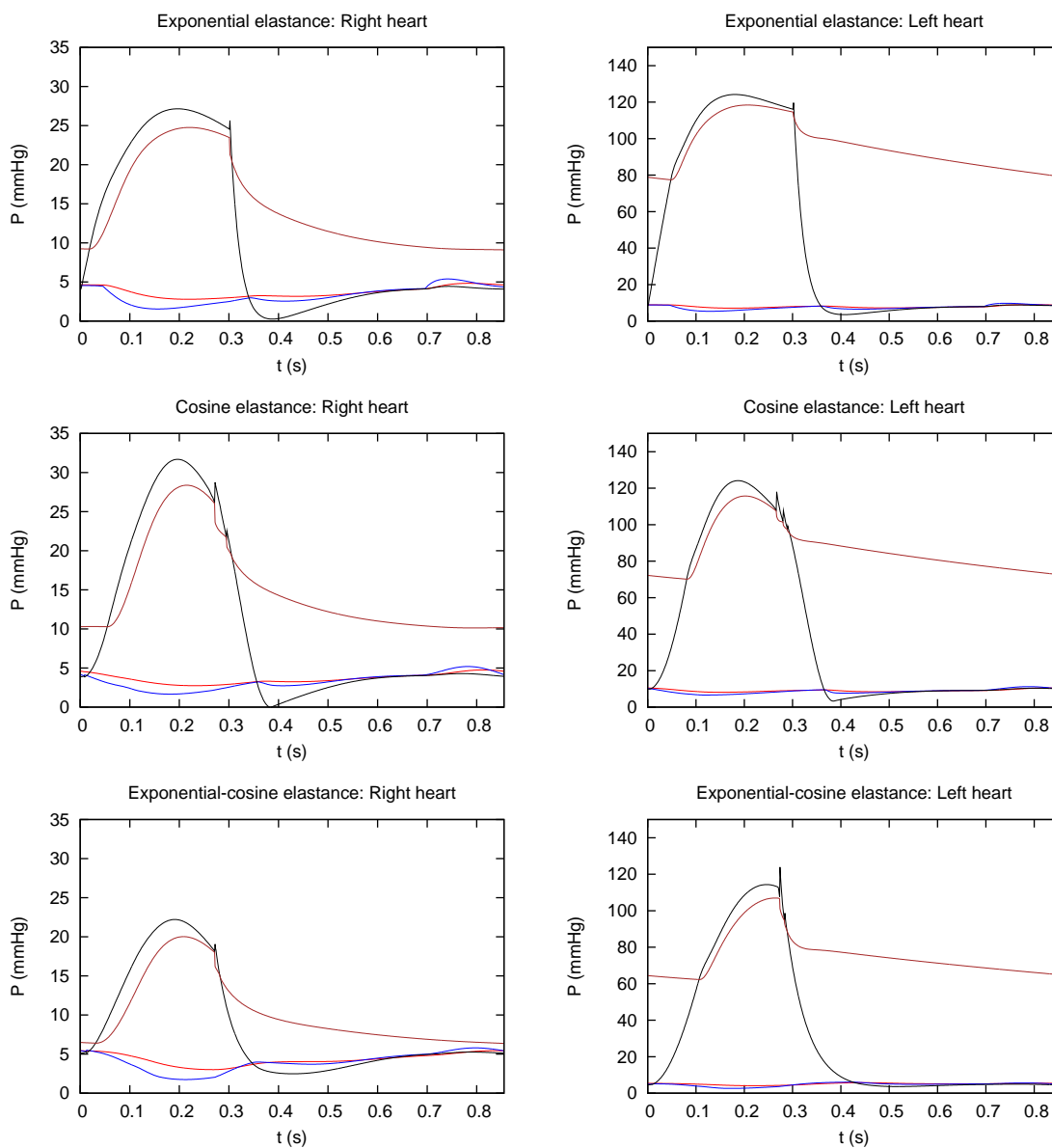


Figura 2.11: Presiones lado derecho: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (-.-.); Presiones lado izquierdo: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (-.-)

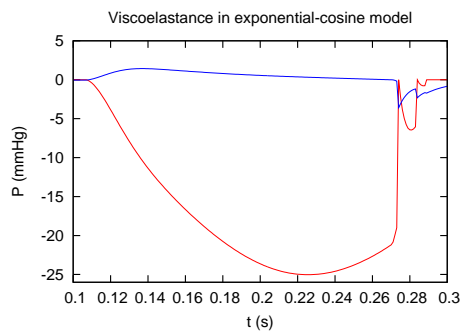


Figura 2.12: Término de viscoelastancia en: ventrículo izquierdo (---), en arteria aorta ascendente (-.-)

Cuadro 2.6: Resumen resultados mas importantes al aplicar cada uno de los modelos de elastancia

Modelo elastancia	CO (l/min)	$P_{lv,ist}$ ($mmHg$)	$P_{lv,diaast}$ ($mmHg$)	SV (ml)
Exponencial	5.210	124.187	3.540	74.354
Coseno	4.701	124.141	3.301	67.051
Exponencial-coseno	4.160	123.889	3.625	59.273

- En el modelo exponencial coseno, al disminuir E_a y E_b , aumenta el volumen de la aurícula izquierda, y consecuentemente su presión.
- En el modelo exponencial-coseno, al disminuir E_b , se aumenta la capacidad de relajación del ventrículo, y por tanto la presión mínima del ventrículo izquierdo disminuye. Como este modelo de elastancia, tiene una transición suave en el último tramo de la relajación ($e(t)$ pasa de 0.5 a 0), la presión del ventrículo también la tiene que tener. Por ese motivo, la presión en este intervalo de tiempo no aumenta a pesar de que el volumen del ventrículo izquierdo es muy grande. Como la presión de la aurícula disminuye en mayor proporción que lo hace la del ventrículo, el gradiente de presión disminuye en la fase de llenado rápido, y en la fase de llenado por contracción.
- En el modelo exponencial-coseno, ha desaparecido la zona de diástasis.

2.3.4. Caudales

El flujo que circula por cada uno de los vasos y cámaras cardíacas, es proporcional al gradiente de presión existente. Por lo que si el gradiente aumenta, el flujo también lo hará. Aplicando este razonamiento se obtienen las curvas de caudal mostradas en la Figura 2.14. A continuación se van a mostrar algunos gradientes observados en las Figuras 2.11 y 2.13 que verifican el comportamiento observado en la Figura 2.14.

- En el modelo coseno los gradientes de presión entre ventrículo izquierdo y arteria aorta ascendente, y entre aurícula izquierda y ventrículo izquierdo disminuyen. Por lo que el caudal también lo hará respecto al caso 1.
- En el modelo exponencial-coseno, el gradiente de presión entre ventrículo izquierdo y aorta ascendente disminuye, mientras el gradiente entre aurícula izquierda y ventrículo izquierdo se mantiene constante. Esto provoca que el caudal del ventrículo izquierdo disminuya, y el caudal de la aurícula izquierda se mantenga constante, respecto del caso 1.

2.3.5. Conclusiones

En la tabla 2.6 se muestran algunos resultados relevantes que nos permiten analizar de forma sencilla el comportamiento de cada uno de los modelos de elastancia al imponer la misma presión sistólica y diastólica. Analizando los datos mostrados en ella, se observa que el SV y el flujo cardíaco es mayor aplicando el modelo exponencial, y menor cuando se utiliza el modelo exponencial-coseno.

2.4. Resultados con igual CO y SV

En el caso 3, se van a calibrar los modelos de elastancia coseno, y exponencial-coseno, modificando los parámetros relacionados con la contractilidad de las cámaras cardíacas (E_a y E_b), de tal forma que se consiga el mismo CO y SV que presenta el modelo exponencial. En la tabla 2.7 se muestran los valores de contractibilidad utilizados para conseguir este fin. Analizando las curvas de elastancia $e(t)$ mostradas en la Figura 2.15, se observa que los valores máximos y mínimos son muy parecidos para los tres modelos, y que las formas y pendientes que presentan, siguen la misma tendencia que en los casos anteriores (ver 2.1).

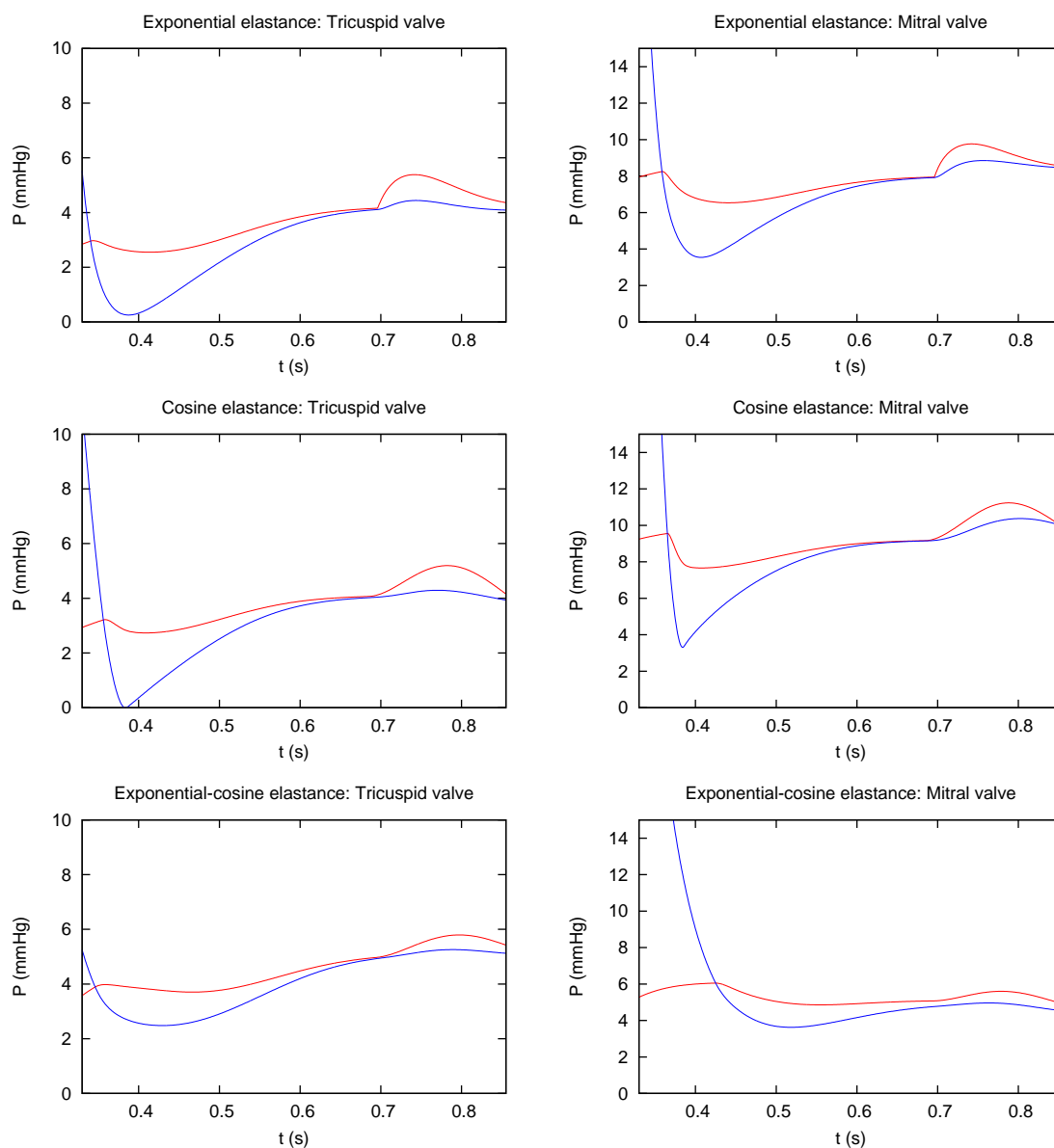


Figura 2.13: Válvulas: Tricúspide: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral: p_{la} in (---), p_{lv} in (---);

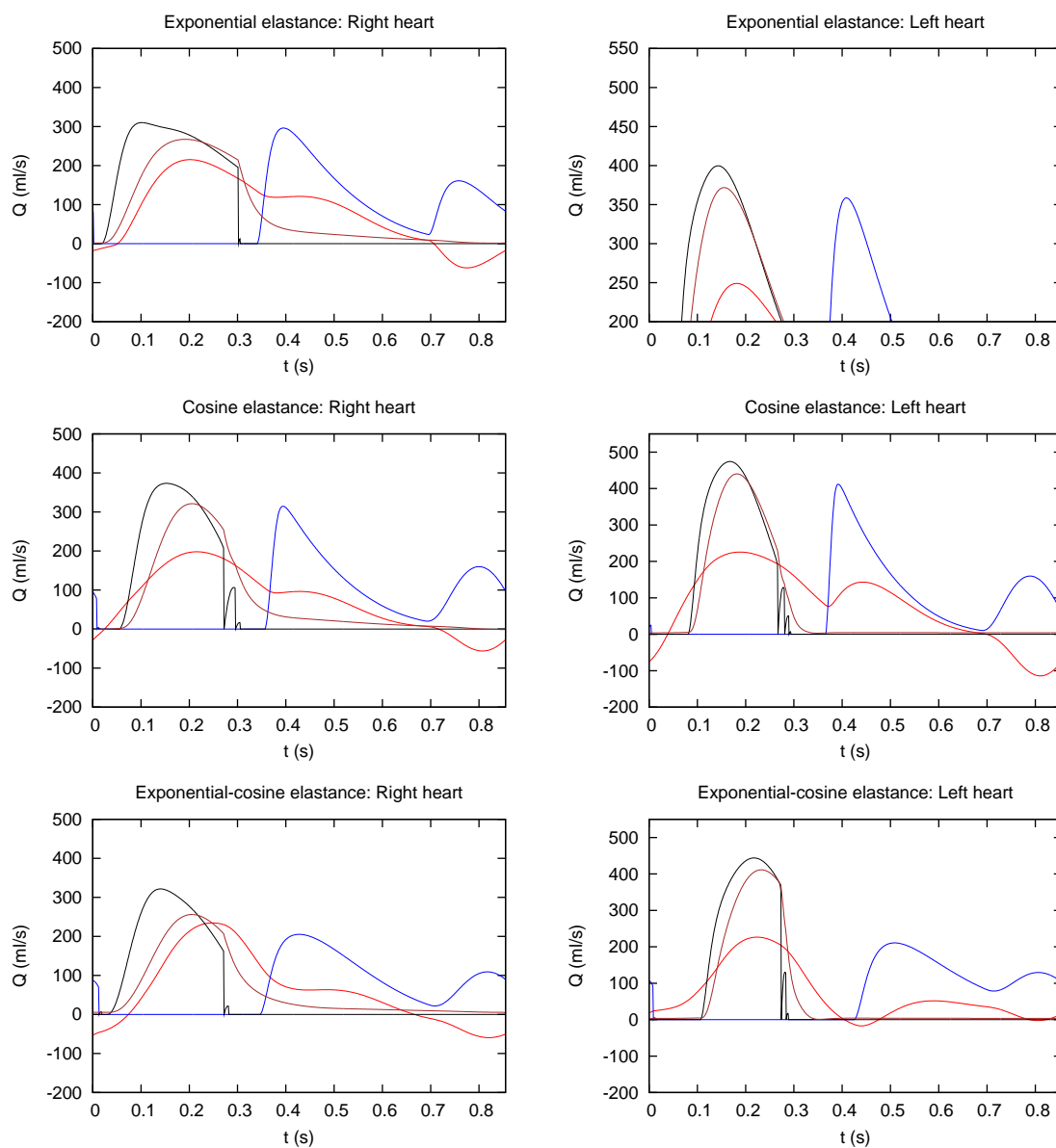


Figura 2.14: Caudales lado derecho: Q_{vc} in (—), Q_{tri} in (—), P_{pu} in (—), and Q_{pua} in (—); Caudales lado izquierdo: Q_{puv} in (—), Q_{mit} in (—), Q_{av} in (—), and Q_{aa} in (—)

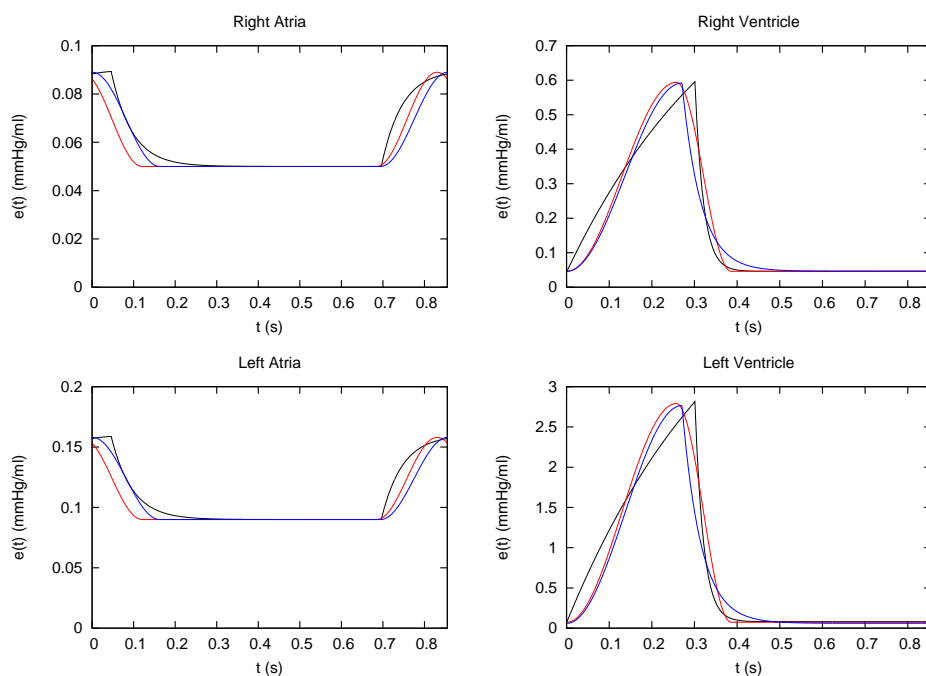


Figura 2.15: Elastancias con igual CO y SV: modelo exponencial (—), modelo coseno (---), modelo exponencial coseno (---)

Cuadro 2.7: Valores de E_a y E_b para el modelo de elastancia exponencial (tabla superior), para el modelo de elastancia coseno (tabla intermedia) y para el modelo de elastancia exponencial-coseno (tabla inferior)

MODELO ELASTANCIA EXPONENCIAL	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.040	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	1.200	0.040	0.596	0.046
Aurícula izquierda	0.070	0.090	0.159	0.090
Ventrículo izquierdo	6.000	0.070	2.814	0.081
MODELO ELASTANCIA COSENO	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.039	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	0.632	0.040	0.594	0.047
Aurícula izquierda	0.068	0.090	0.158	0.090
Ventrículo izquierdo	3.150	0.064	2.790	0.074
MODELO ELASTANCIA COSENO	E_a (mmHg/ml)	E_b (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,max}$ (mmHg/ml)	$e(t)_{ch,min}$ (mmHg/ml)
Aurícula derecha	0.039	0.050	0.089	0.050
Ventrículo derecho	0.632	0.040	0.592	0.046
Aurícula izquierda	0.068	0.090	0.158	0.090
Ventrículo izquierdo	3.150	0.052	2.765	0.061

2.4.1. Variación temporal de los volúmenes en las cámaras cardíacas

La Figura 2.16, muestra para cada uno de los modelos de elastancias la variación del volumen a lo largo del ciclo cardíaco en cada cámara cardíaca. Para entender los efectos que la calibración ha tenido sobre las curvas de volumen, se han analizado las variaciones producidas con el caso 1, realizándose las siguientes observaciones:

- En el modelo exponencial-coseno, se ha tenido que aumentar más la relajación (E_b) que en otros modelos para conseguir el mismo CO y SV. Esto quiere decir que el modelo exponencial-coseno simula un corazón con un poco más rígido que en el modelo exponencial y coseno.
- Los tiempos de relajación y contracción isovolumétrica se mantienen constantes. Al igual que los de sístole y diástole.
- Como se ha explicado anteriormente, al disminuir E_b del ventrículo, se está aumentando la relajación del corazón, y por lo tanto el volumen. Consecuentemente, la aurícula izquierda disminuye su volumen.
- Aunque las variaciones de volúmenes son similares en los modelos coseno y exponencial-coseno, el efecto citado en el punto 3, es un poco más acusado en el modelo exponencial-coseno, porque la variación de E_b ha sido un poco mayor.
- Como el CO es constante, no se han apreciado alteraciones en el lado derecho del corazón.

2.4.2. Presiones cardio-pulmonares

En la figura 2.17, se ha representado la variación de la presión en un ciclo cardíaco para cada uno de los modelos de elastancias, y cámaras cardíacas. Analizando las curvas simuladas, únicamente se han detectado las siguientes variaciones:

- Sabiendo que la presión es proporcional al volumen, al aumentar y disminuir el volumen del ventrículo y aurícula izquierda respectivamente, la presión en el ventrículo y en la aurícula izquierda también aumentarán y disminuirán.
- Al aumentar la presión del ventrículo izquierdo el gradiente de presión entre ventrículo izquierdo y arteria aorta ascendente, aumentará ligeramente.

2.4.3. Presiones válvulas tricúspide y mitral

En la Figura 2.18, se han representado las curvas de presión correspondientes al intervalo de tiempo asociado a la apertura de las válvulas auriculoventriculares. Al aplicar la calibración, se han observado las siguientes variaciones:

- Al bajar el valor del parámetro E_b , el ventrículo se relaja más, y consecuentemente la presión mínima del ventrículo disminuye.
- Como se ha explicado, al disminuir E_b , también se disminuye la presión en la aurícula izquierda.
- Al sumar los efectos del punto 1 y 2, se deduce que el gradiente de presión entre ventrículo y aurícula se mantiene constante.

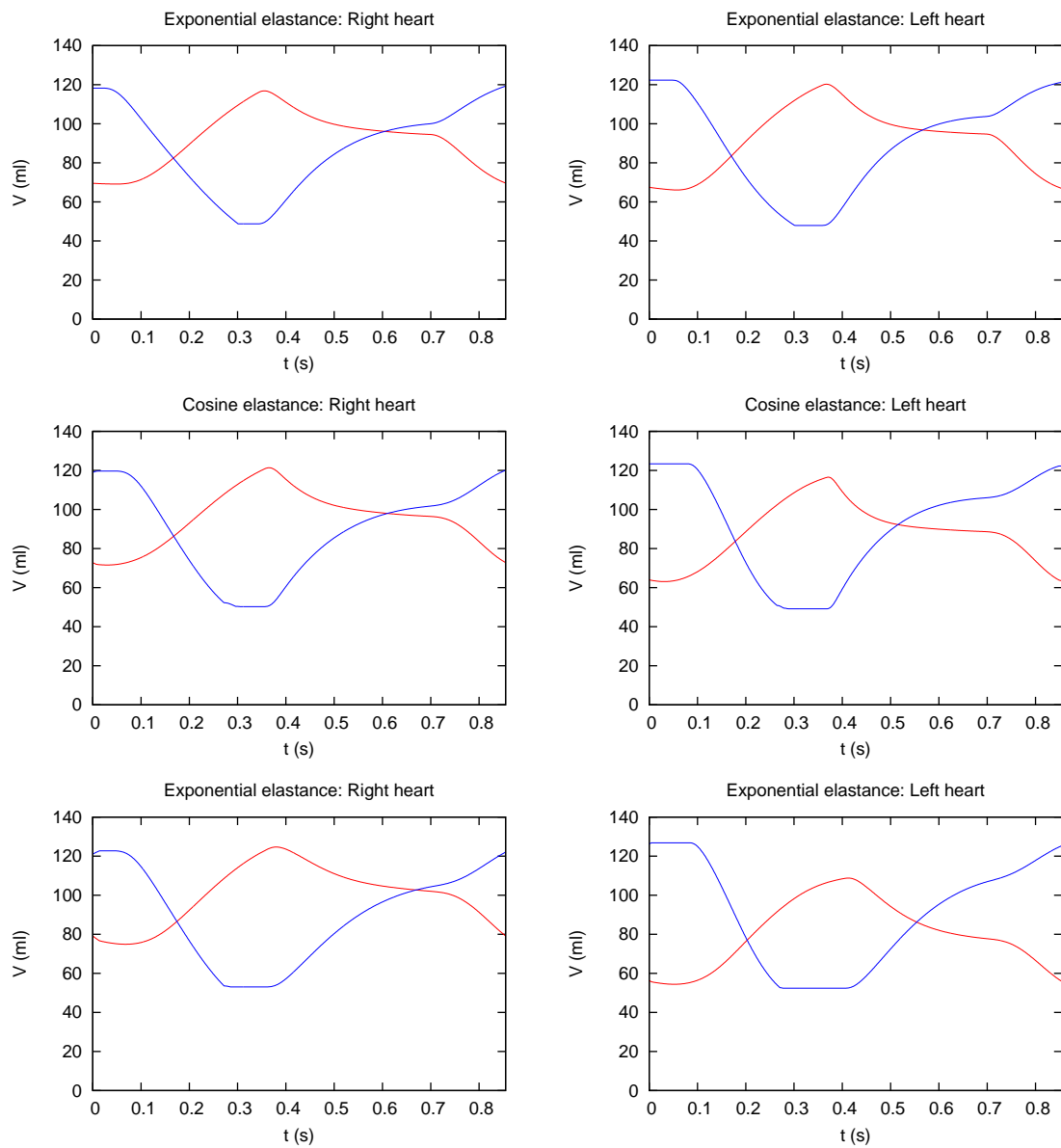


Figura 2.16: Volúmenes lado derecho: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Volómenes lado izquierdo: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

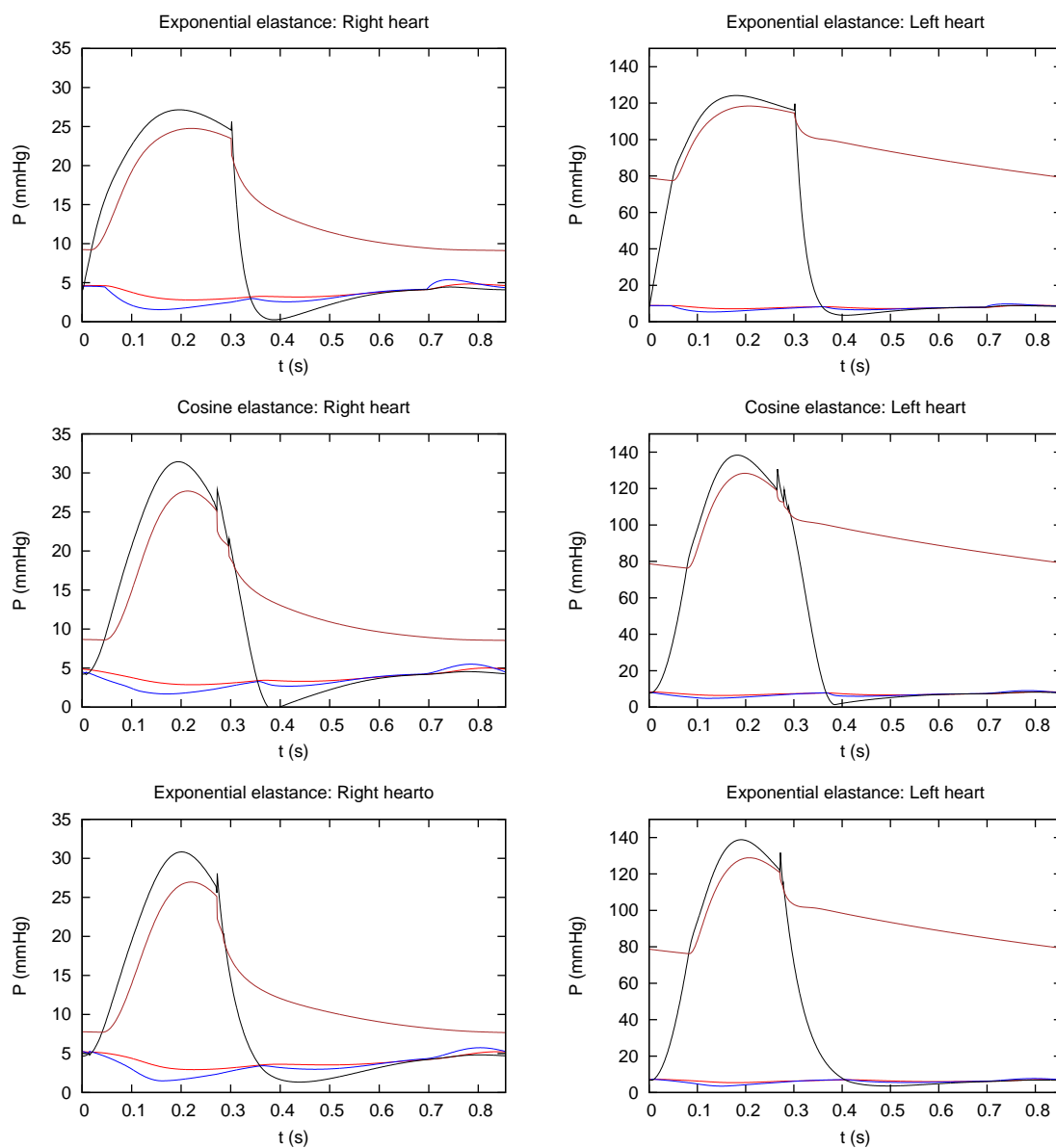


Figura 2.17: Presiones lado derecho: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (-.-); Presiones lado izquierdo: p_{puv} in (-.-), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (-.-)

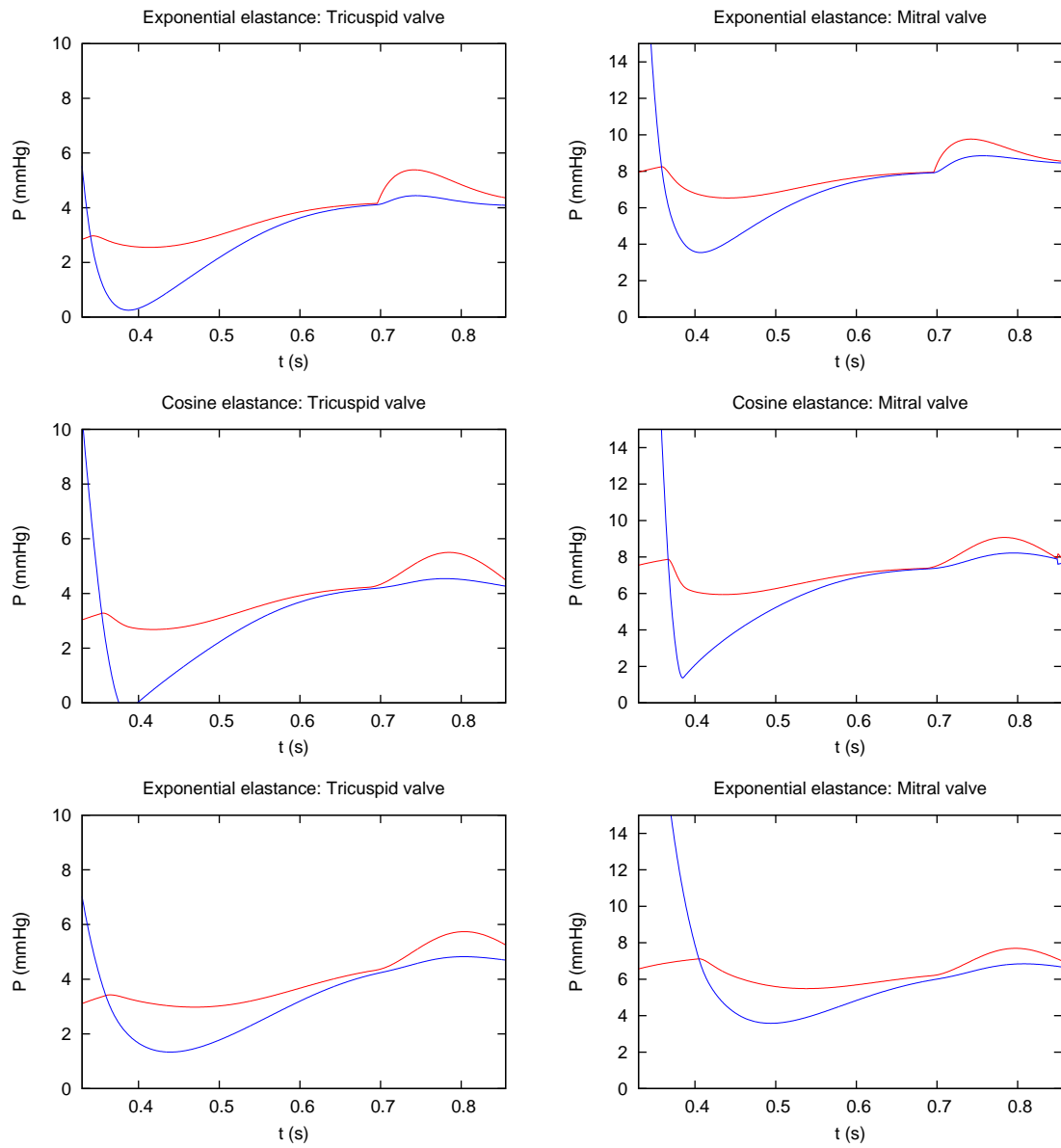


Figura 2.18: Válvulas: Tricúspide: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral: p_{la} in (---), p_{lv} in (---);

Cuadro 2.8: Resumen resultados mas importantes al aplicar cada uno de los modelos de elastancia

Modelo elastancia	CO (l/min)	P_{lv_s} ($mmHg$)	P_{lv_d} ($mmHg$)	SV (ml)
Exponencial	5.210	124.187	3.540	74.354
Coseno	5.212	138.336	1.365	74.271
Exponencial-coseno	4.223	138.787	3.580	74.424

2.4.4. Caudales

La Figura 2.19, muestra la evolución de los caudales cardiopulnares, a lo largo del ciclo cardíaco. Sabiendo que el caudal es proporcional al gradiente de presión, y este último aumenta entre el ventrículo izquierdo y la arteria aorta ascendente, y se mantiene constante entre la aurícula y ventrículo izquierdo, se llega a la conclusión que el flujo en el ventrículo y aurícula izquierda, aumentará y se mantendra constante respectivamente.

2.4.5. Conclusiones

Como se ha hecho en el caso 1 y 2, se va a sintetizar para cada modelo de elastancia algunos de los resultados mas representativos al imponer la condicion de mismo CO y SV. En caso 3, estos datos se han resumido en la tabla 2.8. Analizando los datos mostrado en ella, se observa lo siguiente:

- La presión sistólica en el ventrículo izquierdo, es mayor en el modelo coseno y exponencial-coseno debido a la mayor fuerza de contracción que presentan estos dos modelos respecto al exponencial.
- Aunque el parámetro E_b se ha bajo más en el modelo exponencial-coseno, la presión diastólica es menor en el modelo coseno debido a la forma de la elastancia.

2.5. Conclusión modelos de elastancia cardíaca

Después de estudiar la influencia que cada modelo de elastancia provoca sobre las curvas de volumen, caudal y presión del sistema cardiopulmonar, en cada uno de las tres situaciones analizadas (ver 2.2, 2.3, y 2.4), se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El modelo exponencial, es el modelo que mejor se adapta a la fisiología del modelo cardiopulmonar, pero también el modelo que mas variables necesita para calibrarlo y poderlo adaptar a otros modelos mas complejos.
- El modelo coseno, debido a la forma de la curva de la elastancia $e(t)$, presenta genera muchas oscilaciones, aunque es el modelo que utiliza menos parámetros
- Finalmente el modelo exponencial-coseno, es una combinación de los dos anteriores. Por un lado se adapta muy bien a la fisiología cardiopulmonar, aunque presenta algunas oscilaciones en el instante de cierre de la válvula aórtica. Por otro lado esta definido por los mismos parámetros que el modelo coseno.

Por lo tanto, si se quiere implementar uno de estos tres modelos de elastancia en un esquema mucho mas complejo, se elegirá el modelo exponencial-coseno, que simula de manera realista el comportamiento del sistema circulatorio cardiopulmonar, reduciendonos el número de variables a calibrar.

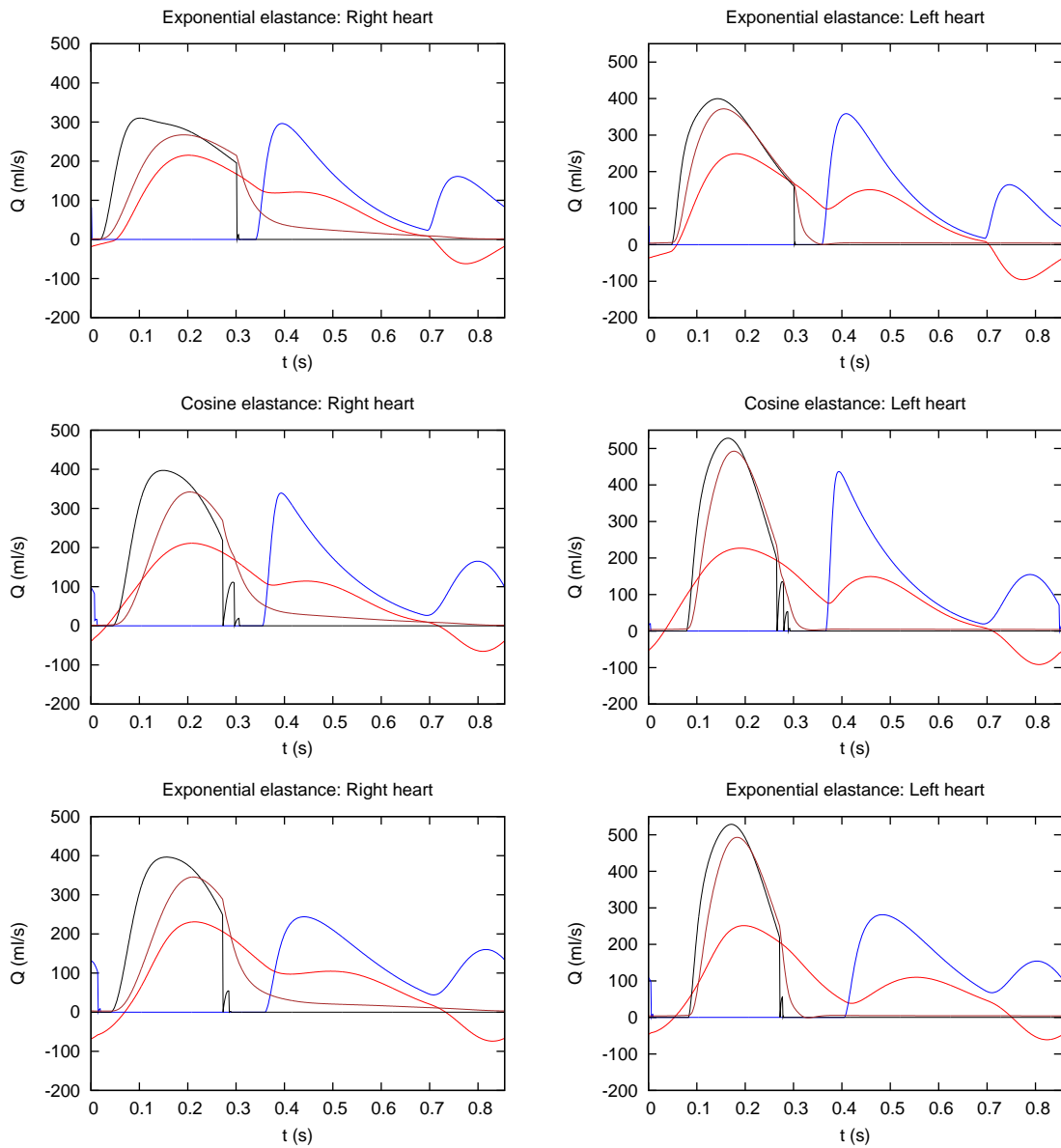


Figura 2.19: Caudales lado derecho: Q_{vc} in (—), Q_{tri} in (—), P_{pu} in (—), and Q_{pua} in (—); Caudales lado izquierdo: Q_{puv} in (—), Q_{mit} in (—), Q_{av} in (—), and Q_{aa} in (—)

Capítulo 3

Ajuste del modelo a los datos clínicos

A lo largo de la vida de una persona, el cuerpo humano sufre alteraciones que impiden el correcto funcionamiento del organismo o alguna de sus partes. Por este motivo, nuestro modelo, además de simular el sistema circulatorio de una persona en condiciones normales, también es capaz de hacerlo con algunas patologías. Para ello, se introducen variaciones en algunos de las variables de entrada del modelo, que induzcan los efectos de dichas enfermedades. En este capítulo, se va a explicar las consecuencias fisiológicas producidas por la estenosis mitral, regurgitación mitral, fallo del lado izquierdo y derecho del corazón, y taponamiento cardíaco.

3.1. Estenosis Mitral

La estenosis mitral o estenosis de la válvula mitral, es una valvulopatía caracterizada por el estrechamiento del orificio de la válvula mitral del corazón que bloquea el flujo de sangre hacia el ventrículo izquierdo. En el modelo hemodinámico desarrollado en este documento, se simula reduciendo el parámetro A_{valve} (área válvula), correspondiente a la válvula mitral (ecuación B.12). En la Figura 3.1, se muestra el efecto que provoca esta enfermedad sobre la válvula mitral, y en la 3.2, las curvas de presión y caudal necesarias para entender las consecuencias hemodinámicas producidas para distintas A_{valve} . Analizando la Figura 3.2, se han realizado las siguientes observaciones:

- Cuando el A_{valve} se reduce, la resistencia cuadrática aumenta, y el caudal de la aurícula izquierda disminuye. Esto hace que la aurícula izquierda se vacíe más lentamente o no se acabe de vaciar, acumulándose el volumen en dicha cámara, y reduciéndose en el ventrículo izquierdo.
- Consecuentemente, la presión del ventrículo izquierdo disminuye, y la de la aurícula aumenta.
- Como se ha dicho en la sección H.5, la presión de enclavamiento en los capilares pulmonares, debe ser aproximadamente igual que la presión de la aurícula izquierda. Así que al aumentar la presión de la arícula izquierda, también se incrementará la de enclavamiento.
- Hay que resaltar que cuando la estenosis mitral es muy acusada, los máximos de caudal de la aurícula izquierda que se producen durante las fases de llenado rápido y de contracción auricular desaparecen. Esto se produce porque a la vez que el gradiente de presión entre aurícula y ventrículo izquierdo es positivo, se produce un aumento excesivo de la resistencia cuadrática de la válvula mitral, que hace que el flujo que pasa al ventrículo, ya no dependa de la magnitud del gradiente, sino que depende de la capacidad de flujo que la válvula permite pasar.

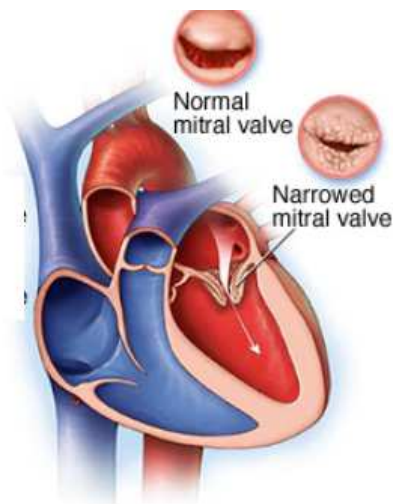


Figura 3.1: Efecto estenosis mitral, sobre válvula mitral

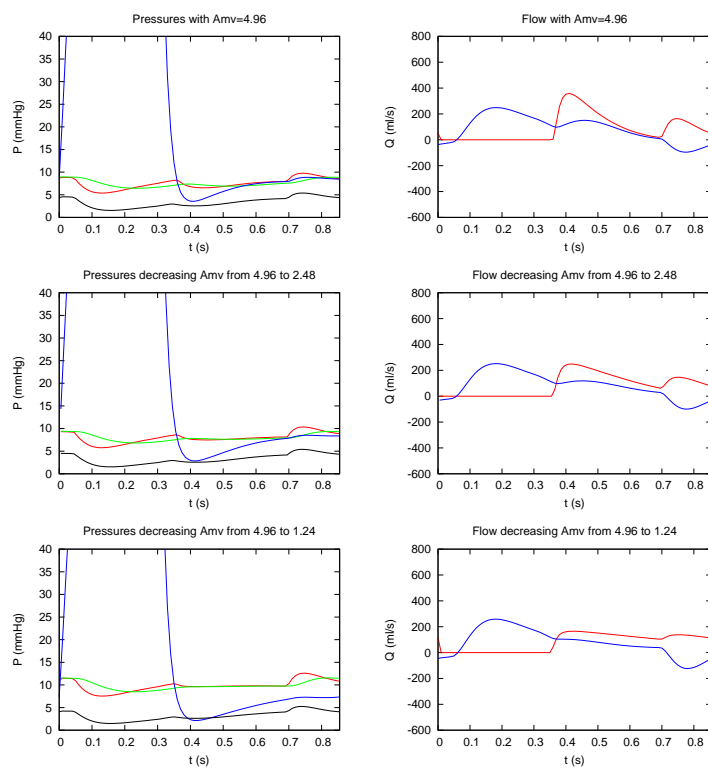


Figura 3.2: Alteraciones válvula mitral: estenosis mitral. Presiones: P_{la} (-), P_{pwc} (-), P_{lv} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{mv} (-), q_{pv} (-)

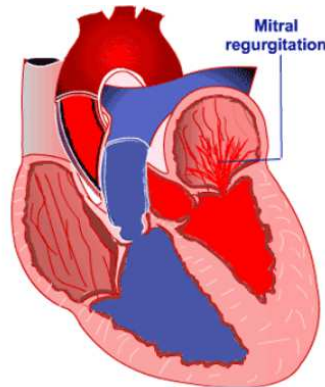


Figura 3.3: Efecto regurgitación de la válvula mitral

3.2. Regurgitación Mitral

La regurgitación mitral, es un trastorno de la válvula mitral del corazón, caracterizado por un reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aurícula izquierda durante la fase de sístole ventricular. En el modelo, esta patología se ha simulado cambiando el Aclose de la válvula mitral (ecuación 1). En la Figura 3.3 se muestra lo que ocurre cuando esta alteración se produce, mientras que en la figura 2 se muestra de manera gráfica las consecuencias que esta enfermedad produce sobre el sistema cardiopulmonar. Apoyándonos en la Figura 3.4, se deducen las siguientes conclusiones:

- Como existe un gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula izquierda durante la fase de sístole ventricular (entre 0 y 0.3 segundos), al mismo tiempo que la válvula presenta una alteración que impide que se cierre correctamente, se produce un caudal de sangre denominado reflujo que hace que la sangre circule desde el ventrículo a la aurícula izquierda. Por ese motivo el caudal de la aurícula izquierda no es cero 0 y 0.3 segundos.
- Consecuentemente el volumen y la presión de la aurícula izquierda aumentan y el volumen y presión del ventrículo izquierdo disminuyen.
- En este mismo intervalo de tiempo (entre 0 y 0.3 segundos), el ventrículo izquierdo que padece esta patología bombea sangre la sangre hacia la aurícula izquierda, y hacia la arteria aorta ascendente. Esto tiene como consecuencia una reducción de caudal hacia la parte sistémica que hará que le llegue menos caudal al lado derecho del corazón y los pulmones, causando la disminución de caudal de las venas pulmonares mostrado en la figura 3.4, en el intervalo de tiempo comprendido entre a y 0.3 segundos.
- En el comienzo de la fase de sístole auricular (a los 0.3 segundos), el volumen de la aurícula izquierda es mayor y el del ventrículo menor que en condiciones normales en este mismo instante. Con lo cual, la presión de la aurícula aumentará, y la presión del ventrículo bajará, haciendo que el gradiente de presión y el caudal aumenten.
- Durante la sístole de la aurícula izquierda, el caudal de la aurícula es mayor que en condiciones estándar, haciendo que el ventrículo izquierdo se llene más, y por lo tanto su presión y su gradiente respecto a la arteria aorta ascendente aumente. Si aumenta el gradiente, aumenta el flujo de sangre que ventrículo izquierdo bombea a la zona sistémica. Al bombear más sangre a la zona sistémica, le llega más caudal al lado derecho del corazón y consecuentemente a las venas pulmonares.
- Al igual que ocurriría con la estenosis mitral, según lo explicado en la sección del anexo H.5, el variación de la curva de presión de enclavamiento de los capilares pulmonares, tiene que ser la misma que se produzca en la curva de presión de la aurícula izquierda

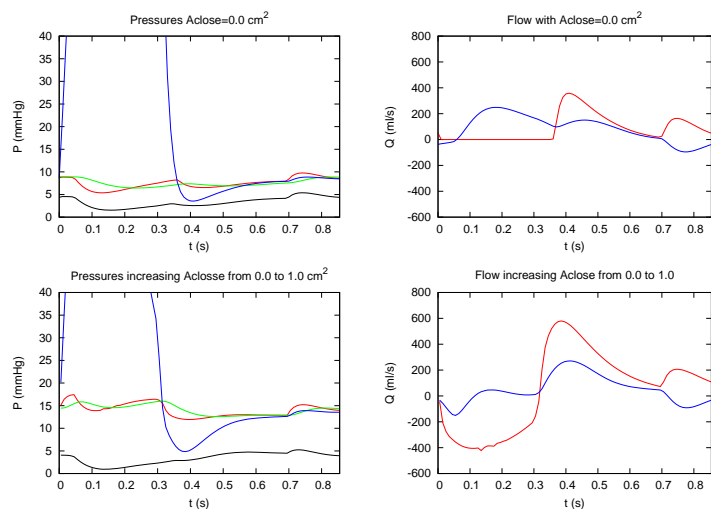


Figura 3.4: Alteraciones válvula mitral: estenosis mitral. Presiones: P_{la} (-), P_{pwc} (-), P_{lv} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{mv} (-), q_{pv} (-)

3.3. Taponamiento cardíaco

El taponamiento cardíaco es la compresión del corazón que ocurre cuando se acumula sangre o líquido en el espacio entre el miocardio (músculo del corazón) y el pericardio (saco exterior que cubre el corazón). En el modelo, se simula aumentando el volumen pericárdico (de 33 ml a 300ml). En la Figura 3.5, se muestra de manera gráfica, los cambios que se producen en el corazón cuando padece esta alteración, y el aumento que experimenta la presión pericárdica respecto al caso control. Y en la Figura 3.6, las consecuencias hemodinámicas que esta patología provoca en el sistema cardiopulmonar. Analizando la figura 3.6, se han realizado las siguientes observaciones:

- Al aumentar el volumen pericárdico, los volúmenes de las cámaras cardíacas disminuyen de manera significativa, y la presión pericárdica aumenta considerablemente (ver Figura 3.5).
- Según las ecuaciones F.6, F.7 y F.8, la presión es proporcional al volumen, y a la presión externa. Por lo tanto si el volumen de las cámaras disminuye, la presión también lo hará, hasta que llega un momento que el volumen es tan bajo, que la presión externa domina el comportamiento de la curva de presión. Por este motivo, los valores máximos de las curvas de presión disminuyen, y los mínimos que están por debajo de la presión externa (presión pericárdica e intratorácica) aumentan. Consecuentemente los gradientes de presión de las válvulas cardíacas decrecerán, y con ellos el caudal que circula por ellas.
- Como todas cámaras del corazón bombean menos sangre, por el resto de vasos sanguíneos ocurrirá lo mismo, provocando a su vez una disminución de las curvas de presión en ellos.

3.4. Fallo del lado izquierdo del corazón

El fallo cardíaco izquierdo o Insuficiencia ventricular izquierda es una afección potencialmente mortal en la cual el lado izquierdo del corazón no puede bombear suficiente sangre al cuerpo. En el modelo, esto se implementa disminuyendo el parámetro E_a del ventrículo izquierdo. En la Figura 3.7, se muestran las curvas de volumen, presión y caudal necesarias para entender el efecto que tiene esta patología en el sistema cardiopulmonar en un grado de desarrollo medio y severo. Analizando la Figura 3.7, se han observado los siguientes aspectos:

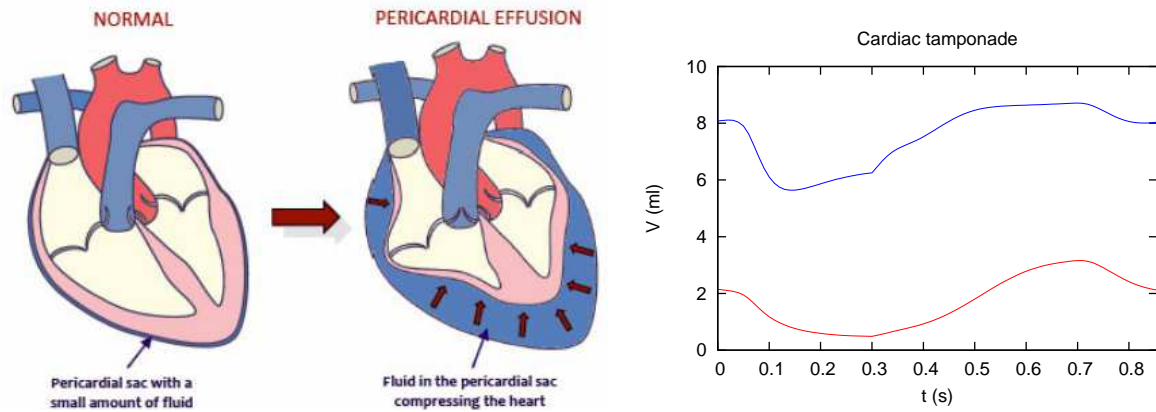


Figura 3.5: Imagen izquierda: esquema taponamiento cardíaco; Imagen derecha: Evolución presión pericárdica: Control (-); Taponamiento cardíaco(-)

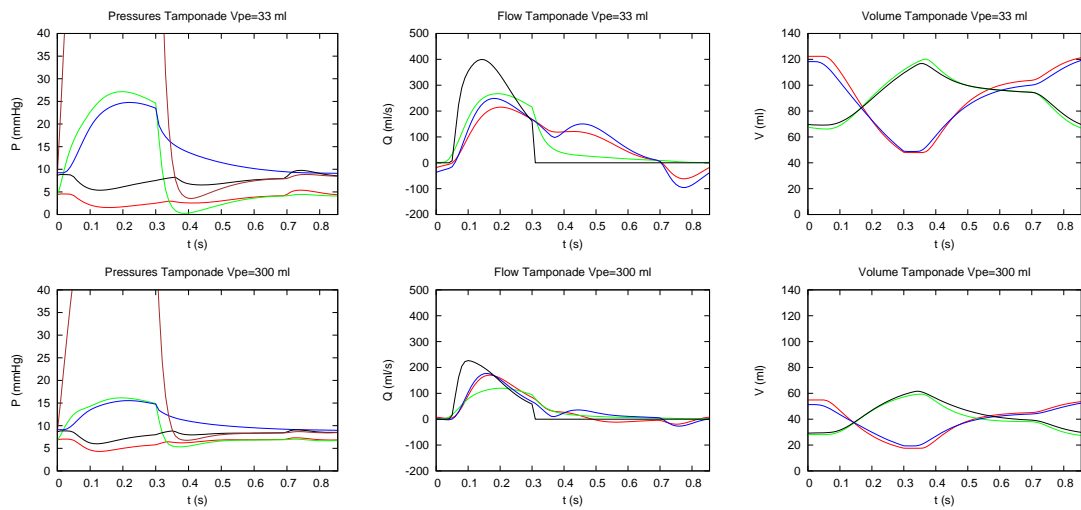


Figura 3.6: Taponamiento cardíaco inducido al aumentar el fluido pericárdico hasta 33 ml (control) to 300 ml; Presiones: P_{ra} (-), P_{rv} (-), P_{pa} (-), P_{la} (-), P_{lv} (-); Caudales: Q_{vc} (-), Q_{pa} (-), Q_{puv} (-), Q_{av} (-); Volume: v_{lv} (-), v_{la} (-), v_{rv} (-), v_{ra} (-)

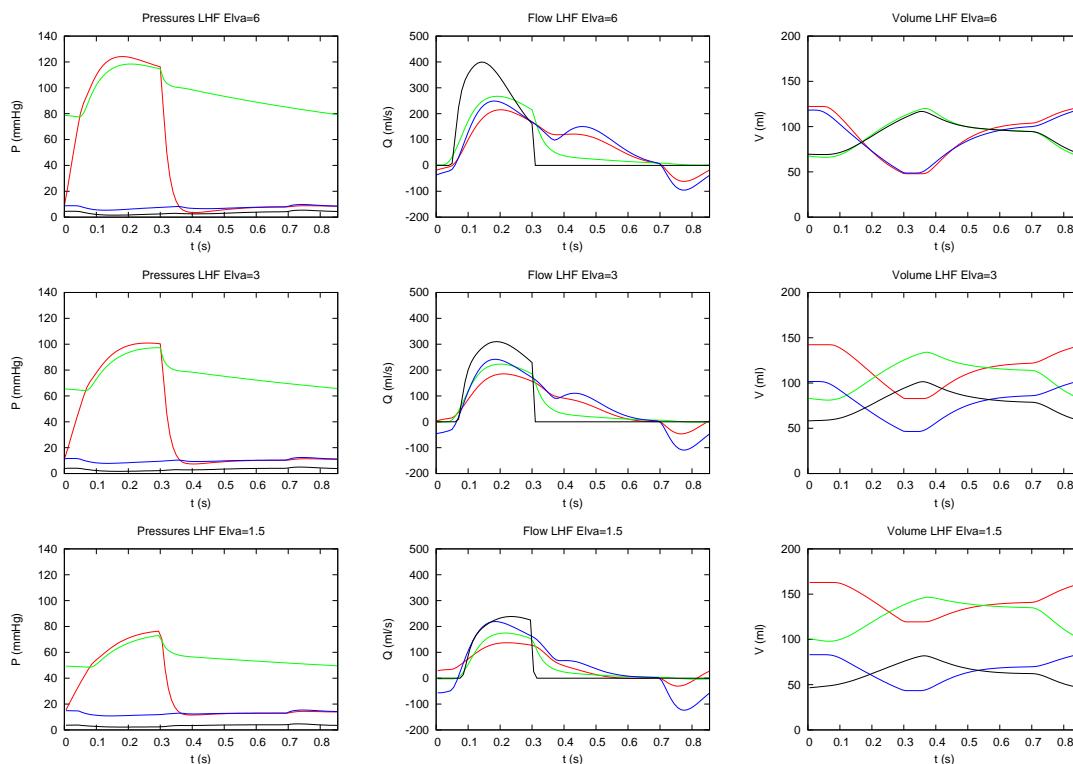


Figura 3.7: Hemodinámica para insuficiencia cardíaca izquierda con contractilidad ventricular izquierda reducida en 50% y 75%; Presiones: P_{lv} (-), P_{ao} (-), P_{la} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{vc} (-), q_{pa} (-), q_{puv} (-), q_{av} (-); Volumen: v_{lv} (-), v_{la} (-), v_{rv} (-), v_{ra} (-)

- Al disminuir E_a del ventrículo izquierdo, se está disminuyendo la capacidad de contracción del corazón, y por lo tanto capacidad de bombeo. Esto hace que el volumen del ventrículo izquierdo aumente, y consecuentemente la presión. Si la presión del ventrículo aumenta, el gradiente de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo disminuirá, haciendo que el caudal que circula por la válvula mitral disminuya, causando un aumento del volumen de la aurícula izquierda.
- Por otro lado, si el ventrículo izquierdo bombea menos sangre a la zona sistémica, al lado derecho del corazón y a la zona de los pulmones, le llegara menos sangre. Por este motivo el volumen de la aurícula y ventrículo derecho disminuye.
- Hay que señalar que al bajar el caudal de la vena cava, el gradiente de presión entre ventrículo derecho y aurícula izquierda aumente en el intervalo de tiempo en el que el flujo es regresivo (entre 0.7 y 0.855 segundos), aumentando el caudal de la vena cava en este instante.
- Otro aspecto a destacar, es la linealización que se produce en el caudal de la vena pulmonar. Este efecto se produce porque la aurícula esta tan llena, que hay pocas variaciones de volumen.

3.5. Fallo del lado derecho del corazón

La insuficiencia cardíaca derecha, es una enfermedad en la cual el lado derecho del corazón pierde su capacidad para bombear sangre eficientemente. En nuestro modelo, se ha introducido el efecto de esta anomalía, disminuyendo el parámetro E_a del ventrículo derecho. El resultado de la simulación está representado en la Figura 3.8. Analizando las curvas de volumen, presión y caudal, se ha observado el siguiente comportamiento:

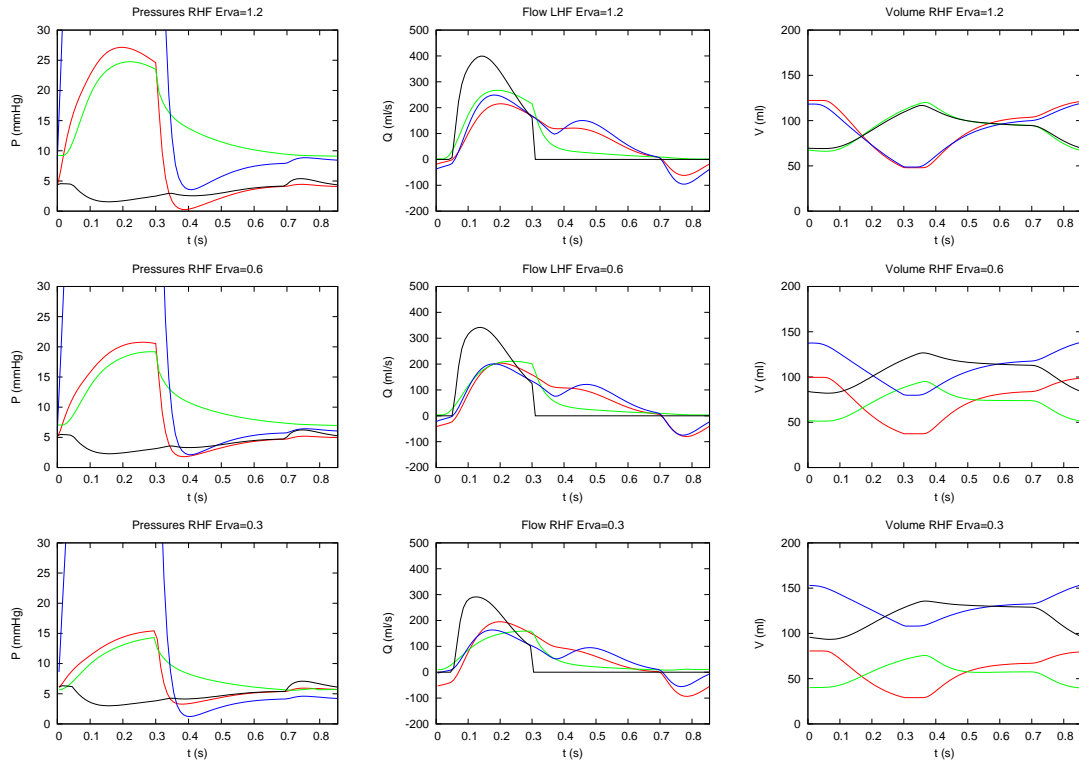


Figura 3.8: Hemodinámica para insuficiencia cardíaca izquierda con contractilidad ventricular derecha reducida en; Presiones: P_{rv} (-), P_{pa} (-), P_{lv} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{vc} (-), q_{pa} (-), q_{puv} (-), q_{av} (-); Volumen: v_{lv} (-), v_{la} (-), v_{rv} (-), v_{ra} (-)

- El ventrículo derecho tiene menos capacidad para bombear sangre hacia la zona pulmonar. Esto tiene como consecuencia un aumento de volumen del ventrículo derecho, que se traduce en un aumento de presión. Este aumento de presión causa una disminución del gradiente de presión entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, que disminuye el flujo que pasa a través de la válvula tricúspide. Como la aurícula no puede bombear todo el volumen de sangre que debería, el volumen se acumula en dicha cámara, originando un aumento de presión.
- El aumento de presión de la aurícula izquierda, hace que el gradiente de presión entre los segundos 0.7 y 0.855 sea mayor, y por tanto el flujo regresivo en este intervalo de tiempo sea mayor.
- Por otro lado, como el caudal que sale del ventrículo derecho es menor, la sangre que llega a la zona pulmonar y al lado derecho del corazón es menor. Consecuentemente, el volumen y la presión del ventrículo izquierdo y aurícula izquierda disminuye. Este hecho, provoca que el gradiente de presión entre la aurícula izquierda y la vena pulmonar disminuya. Provocando una disminución del flujo regresivo (entre 0.7 y 0.855 segundos).

3.6. Tablas resumen de patologías

En las tablas 3.1 y 3.2 se sintetizan los resultados más relevantes en valor absoluto y relativo respecto a un caso control (en porcentaje):

Cuadro 3.1: Valores hemodiámicos para caso control, MS, MR, RHF, LHF, y taponamiento cardíaco

Case	CO (ml/min)	Systolic P_{ao} (mmHg)	Diastolic P_{ao} (mmHg)	P_{rv} (mmHg)	P_{lv} (mmHg)	P_{pa} (mmHg)	V_{rv} (ml)	V_{lv} (ml)	P_{ra} (ml)	P_{la} (ml)	V_{pul} (ml)	V_{heart} (ml)	V_v (ml)
Control	5.21	118.36	77.46	4.12	8.56	9.11	118.175	122.25	3.28	7.47	439.44	361.08	4.71
MS	4.70	106.78	77.97	3.83	7.38	11.18	114.92	108.25	3.16	9.86	485.93	364.83	4.24
MR	3.05	78.36	47.58	3.78	13.53	14.03	90.64	155.78	3.37	14.07	548.76	383.80	2.72
LHF mild	4.17	97.25	64.24	3.68	11.12	11.23	101.61	142.21	3.27	10.01	485.93	380.27	3.76
LHF severe	3.05	73.04	48.54	3.28	13.90	13.60	83.21	161.89	3.39	12.87	530.48	395.94	2.73
RHF mild	4.37	98.07	65.58	4.99	6.13	6.95	137.35	99.57	4.03	5.26	379.27	360.73	3.91
RHF severe	3.61	80.46	54.91	5.71	4.21	5.57	153.54	79.63	4.81	3.61	325.59	363.18	3.16
Tamponade	2.62	57.25	40.33	6.66	8.06	8.97	51.25	54.86	6.29	8.04	436.73	160.31	2.27

Cuadro 3.2: Valores hemodinámicos para el caso y control, y los porcentajes relacionados para MS, MR, RHF, LHF, y taponamiento cardíaco

Case	CO (%)	Systolic P_{ao} (%)	Diastolic P_{ao} (%)	P_{rv} (%)	P_{lv} (%)	P_{pa} (%)	V_{rv} (%)	V_{lv} (%)	P_{ra} (%)	P_{la} (%)	V_{pul} (%)	V_{heart} (%)	V_v (%)
Control	5.21	118.36	77.46	4.12	8.56	9.11	118.175	122.25	3.28	7.47	439.44	361.08	4.71
MS	-10.85	-10.84	-9.14	-7.57	-15.99	18.52	-2.83	-12.93	3.80	24.24	9.57	1.03	-10.85
MR	-70.82	-50.05	-62.80	-8.99	36.73	35.07	-30.37	21.52	2.67	46.91	19.92	5.92	-72.79
LHF mild	-24.94	-21.71	-20.58	-11.96	23.02	18.88	-16.30	14.04	-0.31	25.37	9.57	5.05	-25.00
LHF severe	-70.82	-62.05	-59.58	-25.61	38.42	33.01	-42.01	24.49	3.24	41.96	17.16	8.80	-72.16
RHF mild	-19.22	-20.69	-18.12	17.43	-39.64	-31.08	13.96	-22.78	18.61	-42.02	-15.86	-0.10	-20.20
RHF severe	-44.32	-47.10	-41.07	27.85	-103.33	-63.55	23.04	-53.25	31.81	-102.44	-34.97	0.58	-48.73
Tamponade	-98.85	-106.74	-92.07	38.14	-6.20	-1.56	-130.58	-122.84	47.85	7.09	-0.62	-125.24	-107.05

Capítulo 4

Conclusión

El objetivo del trabajo llevado a cabo en este proyecto, ha sido generar un modelo hemodinámico cero D con la finalidad de poder simular algunas patologías, y de poder comparar y analizar las ventajas y desventajas existentes, al implentar tres modelos de elastancias cardíaca diferentes.

Después de realizar el análisis comparativo de elastancias, se ha llegado a la conclusión que para elegir un tipo de elastancia que pueda ser utilizada en otros modelos hemodinámicos más complejos, tiene que existir un equilibrio, entre el número de parámetros utilizados en el modelo de elastancia, y el realismo con el que simula la el comportamiento fisiológico del sistema circulatorio cardiopulmonar. El modelo de elastancia variable en el tiempo que mejor cumple este criterio, ha sido el modelo de elastancia cardíaca exponencial-coseno.

Los resultados obtenidos al efectuar la simulación del sistema circulatorio cardiopulmonar sano y con anomalías, indican que nuestro modelo simula de manera realista la fisiología de manera relativamente simple, pero presenta limitaciones procedentes de las hipótesis realizadas para construir el modelo cero D.

Bibliografía

- [1] Sherwin, S. J., Franke, V., Peiró, J., Parker, K. 2003. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables. *Journal of Engineering Mathematics*, 47(3 – 4), 217-250.
- [2] Huang, P. G., Muller, L. O. 2015. Simulation of one-dimensional blood flow in networks of human vessels using a novel TVD scheme. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 31(5).
- [3] Müller, L. O., Toro, E. F. (2014). A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, 30(7), 681-725.
- [4] Formaggia, L., Quarteroni, A., & Veneziani, A. (Eds.). (2010). *Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system* (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- [5] Alastruey Arimon, J. (2006). Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system: development, validation and clinical applications (Doctoral dissertation, Imperial College London (University of London)).
- [6] Schultz, D. L., Tunstall-Pedoe, D. S., de J Lee, G., Gunning, A. J., & Bellhouse, B. J. (1969). Velocity distribution and transition in the arterial system. In *Ciba Foundation Symposium-Circulatory and Respiratory Mass Transport* (pp. 172-202). John Wiley & Sons, Ltd.
- [7] Brook, B. S., Falle, S. A. E. G., & Pedley, T. J. (1999). Numerical solutions for unsteady gravity-driven flows in collapsible tubes: evolution and roll-wave instability of a steady state. *Journal of Fluid Mechanics*, 396, 223-256.
- [8] Shi, Y., Lawford, P., & Hose, R. (2011). Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system. *Biomedical engineering online*, 10(1), 33.
- [9] Levick, J. R. (2013). *An introduction to cardiovascular physiology*. Butterworth-Heinemann.
- [10] Westerhof, N., Stergiopulos, N., & Noble, M. I. (2010). *Snapshots of hemodynamics: an aid for clinical research and graduate education*. Springer Science & Business Media.
- [11] Smith, N., Pullan, A., & Hunter, P. (2001). An Anatomically Based Model of Transient Coronary Blood Flow in the Heart. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 62(3), 990-1018.
- [12] Sun, Y. and H. Gewirtz, 1988. Estimation of intramyocardial pressure and coronary blood flow distribution. *American Journal of Physiology*; H664-H672.
- [13] Sun Y., 1991. Modeling the dynamic interaction between left ventricle and intra-aortic balloon pump. *American Journal of Physiology*; 261:H1300-H1311.
- [14] Sun Y., and S.A. Chiaramida, 1992. Simulation of hemodynamics and regulatory mechanisms in the cardiovascular system based on a nonlinear and time-varying model. *Simulation* 59: 28-36.
- [15] Sun Y. B. Janerot-Sjoberg, P. Ask, D. Loyd, and B. Wranne, 1995. Mathematical model that characterizes transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns. *American Journal of Physiology*; 268:H476-H489.

- [16] Sun Y. , Beshara M, Lucariello RJ, Chiaramida SA, 1997. A comprehensive model for right-left heart interaction under the influence of pericardium and baroreflex. *American Journal of Physiology*; 272:H1499-H515.
- [17] Shoukas, A. A., 1975 Pressure-flow and pressure-volume relations in the entire pulmonary vascular bed of the dog determined by two-port analysis. *Circ. Res.* 37: 809-818.
- [18] Hardy, H. H., and R. E. Collins, 1982. On the pressure-volume relationship in circulatory elements. *Med. Biol. Eng. Comput.* 20: 565-570.
- [19] Dahn, I., B. Jonson, and R. Nilsen, 1970. Plethysmographic in vivo determinations of elastic properties of arteries in man. *J. Appl. Physiol.* 28:328-332.
- [20] Shroff, S. G., J. S. Janicki, and K. T. Weber, 1985 Evidence and quantitation of left ventricular systolic resistance. *Am. J. Physiol.* 249: H1062-H1075
- [21] Brutsaert, D. L. and, E.H. Sonnenblick, 1973. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function. *Prog Cardiovas. Dis.* 16: 337-361.
- [22] Maughan, W. L., K, Sunagawa, and K. Sagawa, 1987. Ventricular systolic interdependence: volume elastance model in isolated canine hearts. *Am. J. Physiol.* 253. H1381-H1389.
- [23] Beyar, R., M. J. Hausknecht, H. R. Halperin, F. C. P. Yin, and M. L. Weishfeldt, 1987. Interaction between cardiac chambers and thoracic pressure in intact circulation. *Am. J. Physiol.* 253. H1240-H1252.
- [24] Burkhoff, D., and J. V. Tyberg, 1993. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am. J. Physiol.* 265. H1819-H1828.
- [25] Freeman, G. L., and M. M. LeWinter, 1984. Pericardial adaptations during chronic cardiac dilation in dogs. *Circ. Resp.* 54. 294-300.
- [26] Ireland, J. W., 1971. *Mechanics of fluids.* London: Butterworths p. 167-171.
- [27] Toro, E. F., Siviglia, A. 2013. Flow in collapse tubes with discontinuous mechanical properties: mathematical model and exact solutions. *Communications in Computational Physics*; 13(2):361-385.
- [28] Shapiro, A. H., 1977. Steady flow in collapsible tubes. *J. Biomech. Eng.* 99, 126-147.
- [29] Heldt T, Shim EB, Kamm RD, Mark RG. 2002. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* 92: 1239- 1254.
- [30] Olufsen MS, Ottesen JT, Tran HT, Ellwein LM, Lipsitz LA, Novak V., 2005. Blood pressure and blood flow variation during postural change from sitting to standing: model development and validation. *J Appl Physiol* 99:1523-1537.
- [31] Ahnve S, Vallin H., 1982. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 65: 435-439.
- [32] Benatar A, Decraene T., 2001. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 86: 199-202.
- [33] Davey P., 1999. A new physiological method for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 82: 183-186.
- [34] Dogan A, Tunc E, Varol E, Ozaydin M, Ozturk M., 2005. Comparison of the four formulas of adjusting QT interval for the heart rate in the middle-aged healthy Turkish men. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10: 134-141.
- [35] Karjalainen J, Viitasalo M, Mänttari M, Manninen V., 1994. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 23: 1547-1553.

- [36] Rickards AF, Norman J., 1981. Relation between QT interval and heart rate. New design of physiologically adaptive cardiac pacemaker. *Br Heart J* 45: 56-61.
- [37] Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D., 1992. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 70: 797-801.
- [38] Senzaki H, Chen CH, Kass DA., 1996. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation* 94: 2497-2506.
- [39] Bedotto JB, Grayburn PA, Black WH, Raya TE., McBride W, Hsia HH, Eichhorn EJ, 1990. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol* 15: 658-664.
- [40] Fioretti P, Brower RW, Meester GT, Serruys PW., 1980. Interaction of left ventricular relaxation and filling during early diastole in human subjects. *Am J Cardiol* 46: 197-203.
- [41] Liu CP, Ting CT, Lawrence W, Maughan WL, Chang MS, Kass DA., 1993. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy. Systolic versus diastolic determinants. *Circulation* 88: 1893-1906.
- [42] Starling MR, Montgomery DG, Mancini GB, Walsh RA., 1987. Load independence of the rate of isovolumic relaxation in man. *Circulation* 76: 1274-1281.
- [43] Rouse R, 2014. Analysis and sensitivity study of zero-dimensional modeling of human blood circulation network. Bangladesh University of Engineering and Technology.
- [44] Liang F., Senzaki H., Kurishima C., Sugimoto K., Inuzuka R., Liu H., 2014. Hemodynamic performance of Fontan circulation compared with a normal biventricular circulation: a computational model study. *Am J Physiol Heart. Circulation* 307: H1056-1072.
- [45] J. Murillo, P. García-Navarro, An Exner-based coupled model for two-dimensional transient flow over erodible bed, *J. Comput. Phys.* 229 (2010) 8704–8732.
- [46] E.D. Fernández-Nieto, G. Narbona-Reina, Extension of WAF type methods to non-homogeneous Shallow Water equations with pollutant, *SIAM J. Sci. Comput* 36 (2008) 193–217.
- [47] T. Morales, M.J. Castro, C. Parés, E.D. Fernández-Nieto, On a shallow water model for the simulation of turbidity currents. *Comm. Comput. Phys.*, (2009) 848–882.

Índice de figuras

2.1. Modelos de elastancias variables en el tiempo normalizadas: ventrículo (--) aurícula (--)	12
2.2. Elastancias con igual capacidad de contracción y relajación: modelo exponencial (--), modelo coseno (--), modelo exponencial coseno (--)	13
2.3. Volúmenes lado derecho: V_{ra} in (--), and V_{rv} in (--); Volómenes lado izquierdo: V_{la} in (--), and V_{lv} in (--)	14
2.4. modelo exponencial (--), modelo coseno (--), modelo exponencial coseno (--)	16
2.5. Presiones lado derecho: p_{vc} in (--), p_{ra} in (--), p_{rv} in (--), and p_{pua} in (--); Presiones lado izquierdo: p_{puv} in (--), p_{la} in (--), p_{lv} in (--), and p_{aa} in (--)	17
2.6. Término de viscoelastancia en: ventrículo izquierdo (--), en arteria aorta ascendente (--)	17
2.7. Válvulas: Tricúspide: p_{ra} in (--), p_{rv} in (--); Mitral: p_{la} in (--), p_{lv} in (--);	19
2.8. Caudales lado derecho: Q_{vc} in (--), Q_{tri} in (--), P_{pu} in (--), and Q_{pua} in (--); Caudales lado izquierdo: Q_{puv} in (--), Q_{mit} in (--), Q_{av} in (--), and Q_{aa} in (--)	20
2.9. Elastancias con igual $P_{lv,s}$ y $P_{lv,d}$: modelo exponencial (--), modelo coseno (--), modelo exponencial coseno (--)	22
2.10. Volúmenes lado derecho: V_{ra} in (--), and V_{rv} in (--); Volómenes lado izquierdo: V_{la} in (--), and V_{lv} in (--)	24
2.11. Presiones lado derecho: p_{vc} in (--), p_{ra} in (--), p_{rv} in (--), and p_{pua} in (--); Presiones lado izquierdo: p_{puv} in (--), p_{la} in (--), p_{lv} in (--), and p_{aa} in (--)	25
2.12. Término de viscoelastancia en: ventrículo izquierdo (--), en arteria aorta ascendente (--)	25
2.13. Válvulas: Tricúspide: p_{ra} in (--), p_{rv} in (--); Mitral: p_{la} in (--), p_{lv} in (--);	27
2.14. Caudales lado derecho: Q_{vc} in (--), Q_{tri} in (--), P_{pu} in (--), and Q_{pua} in (--); Caudales lado izquierdo: Q_{puv} in (--), Q_{mit} in (--), Q_{av} in (--), and Q_{aa} in (--)	28
2.15. Elastancias con igual CO y SV: modelo exponencial (--), modelo coseno (--), modelo exponencial coseno (--)	29
2.16. Volúmenes lado derecho: V_{ra} in (--), and V_{rv} in (--); Volómenes lado izquierdo: V_{la} in (--), and V_{lv} in (--)	31
2.17. Presiones lado derecho: p_{vc} in (--), p_{ra} in (--), p_{rv} in (--), and p_{pua} in (--); Presiones lado izquierdo: p_{puv} in (--), p_{la} in (--), p_{lv} in (--), and p_{aa} in (--)	32
2.18. Válvulas: Tricúspide: p_{ra} in (--), p_{rv} in (--); Mitral: p_{la} in (--), p_{lv} in (--);	33
2.19. Caudales lado derecho: Q_{vc} in (--), Q_{tri} in (--), P_{pu} in (--), and Q_{pua} in (--); Caudales lado izquierdo: Q_{puv} in (--), Q_{mit} in (--), Q_{av} in (--), and Q_{aa} in (--)	35
3.1. Efecto estenosis mitral, sobre válvula mitral	38
3.2. Alteraciones válvula mitral: estenosis mitral. Presiones: P_{la} (-), P_{pvc} (-), P_{lv} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{mv} (-), q_{pv} (-)	38
3.3. Efecto regurgitación de la válvula mitral	39

3.4. Alteraciones válvula mitral: estenosis mitral. Presiones: P_{la} (-), P_{pwc} (-), P_{lv} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{mv} (-), q_{pv} (-)	40
3.5. Imagen izquierda: esquema taponamiento cardíaco; Imagen derecha: Evolución presión pericárdica: Control (-); Taponamiento cardíaco(-)	41
3.6. Taponamiento cardíaco inducido al aumentar el fluido pericárdico hasta 33 ml (control) to 300 ml; Presiones: P_{ra} (-), P_{rv} (-), P_{pa} (-), P_{la} (-), P_{lv} (-); Caudales: Q_{vc} (-), Q_{pa} (-), Q_{puv} (-), Q_{av} (-); Volumen: v_{lv} (-), v_{la} (-), v_{rv} (-), v_{ra} (-)	41
3.7. Hemodinámica para insuficiencia cardíaca izquierda con contractilidad ventricular izquierda reducida en 50% y 75%; Presiones: P_{lv} (-), P_{ao} (-), P_{la} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{vc} (-), q_{pa} (-), q_{puv} (-), q_{av} (-); Volumen: v_{lv} (-), v_{la} (-), v_{rv} (-), v_{ra} (-)	42
3.8. Hemodinámica para insuficiencia cardíaca izquierda con contractilidad ventricular derecha reducida en; Presiones: P_{rv} (-), P_{pa} (-), P_{lv} (-), P_{ra} (-); Caudal: q_{vc} (-), q_{pa} (-), q_{puv} (-), q_{av} (-); Volumen: v_{lv} (-), v_{la} (-), v_{rv} (-), v_{ra} (-)	43
A.1. (a) General orientation of a sample vessel (b) 1-D representation of the vessel; from [1]. . .	57
A.2. Concept of a control volume or compartment for a vessel in 1D to Zero-D transformation	58
A.3. <i>RLC</i> circuit (P_{ext} set to zero depending on the region).	61
A.4. Visco-elastic term.	61
B.1. Evolution graphs of the valve area with equations in (B.11) and (B.12).	65
C.1. <i>RLE</i> circuit for cardiac chamber	67
C.2. Interaction between ventricles may also occur due to septal bulging if the pressure in one chamber is significantly higher than in the contraseptal chamber	68
C.3. Influence of the F factor on the cardiac output preload curve.	69
C.4. Normalized exponential time varying elastance with exponential model: $\tilde{e}(t)_{exp,a}^N$ for atrium (---), $\tilde{e}(t)_{exp,v}^N$ for ventricle (--)	70
C.5. Exponential time varying elastance with cosine model: $\tilde{e}(t)$ for atrium (---), $\tilde{e}(t)$ for ventricle (--)	71
C.6. The cardiac cycle starts when cells in the sinoatrial node discharges an action potential that spreads as an electrical impulse through the atria and via the atrioventricular node to the ventricles. As the impulse spreads through the myocardium, it activates the cells which respond by contracting. The action potential generates electrical currents which gives rise to classical ECG waveforms presented here. Activation of atria is reflected as the P-wave and activation of the ventricles results in the QRS complex. The T-wave reflects the recovery (repolarization) of the ventricles.	73
C.7. Exponential time varying elastance with exponential-cosine model: \tilde{e}_t for atrium (---), \tilde{e}_t for ventricle (--)	73
D.1. A: Situation of the ascending aorta with respect to the heart B: Branch of the aorta in coronary arteries C:coronary arteries in the endocardium and epicardium	75
D.2. coronary system scheme	75
D.3. A simple Starling resistor setup. A flexible section of tube is contained within a pressure chamber, allowing the external pressure to be controlled. Upstream and downstream pressures inside rigid tube extensions control the axial flow rate	77
E.1. Pericardial pressure	80

E.2. Pressures in respiratory system: Atmospheric pressure (P_B): is the air pressure of the atmosphere outside the body's airways; Alveolar pressure (P_A): is intrapulmonary pressure the pressure at the far end of the internal airways; Intrapleural pressure (P_{IP}): is the fluid pressure of the pleural fluid between the parietal pleura and visceral pleura	80
E.3. respiratory system	81
E.4. Intrathoracic pressure	82
F.1. RLE circuit to deduce volume equations	84
F.2. Vertical brach of RLE circuit	84
G.1. electrical analog	88
G.2. Cardiopulmonary cycle	89
H.1. Exponential time varying elastance model: $e(t)_{lv}$ (---), $e(t)_{la}$ (---)	91
H.2. Right heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)	92
H.3. Right heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)	92
H.4. Cardiopulmonary valves: Tricuspid valve Pressure: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve Pressure: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve Pressure: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve Pressure: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)	94
H.5. Right heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), P_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)	94
H.6. Coronary pressure: P_c (---), P_{en} (---), P_{ep} (---); Coronary flow: Q_c (---), Q_{en} (---), Q_{ep} (---);	95
H.7. Wedge pressure: p_{la} (---) and p_{pcw} (---)	96
H.8. Left Figure: p_{la} (---), p_{lv} (---), P_{pc} (---), P_{puv} (---); Right Figure: Pericardium	97
I.1. Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)	100
I.2. Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)	100
I.3. Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)	101
I.4. Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), P_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)	101
I.5. Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)	102
I.6. Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)	102
I.7. Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)	103
I.8. Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), P_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)	103
I.9. Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)	104

I.10. Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (--), p_{rv} in (--), and p_{pua} in (--); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (--), p_{lv} in (--), and p_{aa} in (---)	104
I.11. Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (--); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (--); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (--); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (--)	105
I.12. Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (--), P_{pu} in (--), and Q_{pua} in (--); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (--), Q_{av} in (--), and Q_{aa} in (---)	105
I.13. Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (--); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (--)	106
I.14. Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (--), p_{rv} in (--), and p_{pua} in (--); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (--), p_{lv} in (--), and p_{aa} in (---)	106
I.15. Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (--); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (--); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (--); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (--)	107
I.16. Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (--), P_{pu} in (--), and Q_{pua} in (--); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (--), Q_{av} in (--), and Q_{aa} in (---)	107
I.17. Pressure-Volume loop: $E_b=9$ (---), $E_b=7.5$ (---), $E_b=6$ (--), $E_b=4$ (--), $E_b=3$ (---)	108
I.18. Pressure-Volume loop in the left ventricle: R includes: $\Omega_8, \Omega_9, \Omega_{10}, R_8, R_9, R_{ca}$ and R_{per} . And E includes: $E0_8, E0_9, E0_{10}$. $E_{b_{lv}} = 10$ (---), $E_{b_{lv}} = 8$ (---), $E_{b_{lv}} = 6$ (--), $E_{b_{lv}} = 4$ (--), $E_{b_{lv}} = 2$ (---)	109
I.19. Pressure-Volume loop in the left ventricle: R includes: $\Omega_8, \Omega_9, \Omega_{10}, R_8, R_9, R_{ca}$ and R_{per} . And E includes: $E0_8, E0_9, E0_{10}$. $E_{b_{lv}} = 10$ (---), $E_{b_{lv}} = 8$ (---), $E_{b_{lv}} = 6$ (--), $E_{b_{lv}} = 4$ (--), $E_{b_{lv}} = 2$ (---)	110

Índice de cuadros

2.1.	Parámetros representativos de las elastancias normalizadas para cada uno de los modelos	12
2.2.	Valores de E_a y E_b para el modelo de elastacia exponencial (tabla superior), para el modelo de elastancia coseno (tabla intermedia) y para el modelo de elastacia exponencial-coseno (tabla inferior)	13
2.3.	Resumen parámetros más representativos de las curvas de volumen	15
2.4.	Resumen resultados más importantes al aplicar cada uno de los modelos de elastancia	21
2.5.	Valores de E_a y E_b para el modelo de elastacia exponencial (tabla superior), para el modelo de elastancia coseno (tabla intermedia) y para el modelo de elastacia exponencial-coseno (tabla inferior)	22
2.6.	Resumen resultados más importantes al aplicar cada uno de los modelos de elastancia	26
2.7.	Valores de E_a y E_b para el modelo de elastacia exponencial (tabla superior), para el modelo de elastancia coseno (tabla intermedia) y para el modelo de elastacia exponencial-coseno (tabla inferior)	29
2.8.	Resumen resultados más importantes al aplicar cada uno de los modelos de elastancia	34
3.1.	Valores hemodiámicos para caso control, MS, MR, RHF, LHF, y taponamiento cardíaco	44
3.2.	Valores hemodinámicos para el caso y control, y los porcentajes relacionados para MS, MR, RHF, LHF, y taponamiento cardíaco	44
J.1.	Values of general elastances parameters	111
J.2.	Values for atrium	111
J.3.	Values for ventricles	112
J.4.	Values for atrium	112
J.5.	Values for ventricles	112
J.6.	Coronary parameters	112
J.7.	Values of pericardium	113
J.8.	Values of intrathoracic pressure	113
J.9.	Values of linear resistance, inertance, and quadratic resistance	113
J.10.	Values of Ω , E_0 , and V_0	114
J.11.	Values of wedge resistance and wedge inertance	114
J.12.	Model representation of blood volume distribution in human circulatory system	114

Apéndice A

Formulation of Zero Dimensional Governing Equations

The governing equations for Zero-D modeling have been derived from the 1-D governing equation and a detailed formulation is provided in this section. In 1-D formulation, the blood vessels are approximated by axi-symmetric straight tubes of varying cross-sectional area (A), where local curvatures are sufficiently small [1] and significant changes in flow characteristics as pressure (P) and flow rate (Q), can be provided in the longitudinal direction of the vessels. Therefore, any flow variable $\psi \in \{P, Q\}$ is averaged over the cross-sectional area

$$\psi = \psi(x, t) = \int_{A(\sigma)} \hat{\psi} d\sigma \quad (\text{A.1})$$

so that the variable can be defined as a function of space and time only, as shown in Figure A.1. The resulting 1-D governing equations in terms of (A, Q) variables [1–4]:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \quad (\text{A.2})$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{f}{\rho} \quad (\text{A.3})$$

For full derivation of the equations, please refer to [1, 4]. The above equations can also be reached by integrating 3-D incompressible Navier-Stokes equations over the cross-sectional area of the vessel [11]. Equations A.2 and A.3 are the 1-D representations of conservation of mass and momentum, respectively. The friction force per unit length is denoted f , can be expressed as

$$f = -\beta\pi\mu\frac{Q}{A} \quad (\text{A.4})$$

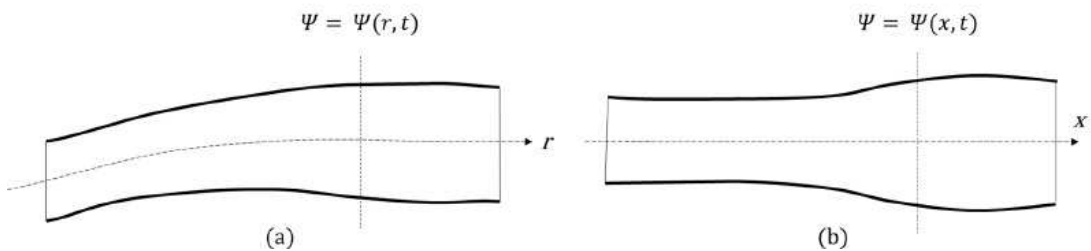


Figure A.1: (a) General orientation of a sample vessel (b) 1-D representation of the vessel; from [1].

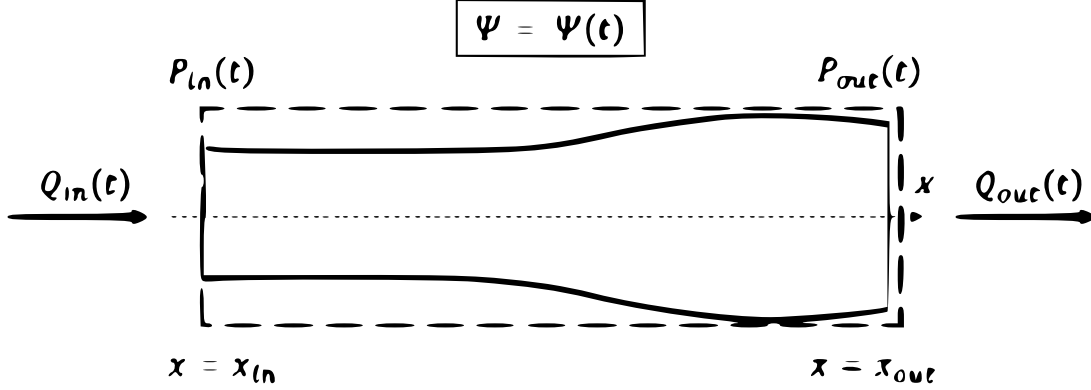


Figura A.2: Concept of a control volume or compartment for a vessel in 1D to Zero-D transformation

where μ is the dynamic viscosity of the blood, ρ is the blood density and β is a constant for the shape of the velocity profile. From in-vivo studies of healthy beings, it has been found that the blood flow velocities in large arteries assume a flat, blunt profile for the most part of the cross-section ($\beta = 22$) and in smaller vessels (such as capillaries) become increasingly parabolic ($\beta = 8$) [4–6]. For this work, the flat profile option has been adopted for the arterial network, as the individually modeled arteries are the largest of systemic circulation. Equation A.3 can be rewritten as

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\beta \pi \mu Q}{\rho A} \quad (\text{A.5})$$

For Zero-D formulation, the quantities $\psi \in \{A, P, Q\}$ are averaged over a finite distance depending upon the desired level of discretization. According to the objectives of the work, this distance has been set as the entire length of vessel, i. e., $l = |x_{out} - x_{in}|$:

$$\hat{\psi} = \hat{\psi}(t) = \int_l \psi dx \quad \hat{\psi}(t) = \frac{1}{l} \int_{x_{in}}^{x_{out}} \psi(x, t) dx \quad (\text{A.6})$$

with the following boundary conditions:

$$\begin{aligned} P_{in}(t) &= P(x_{in}, t), & Q_{in}(t) &= Q(x_{in}, t) \\ P_{out}(t) &= P(x_{out}, t), & Q_{out}(t) &= Q(x_{out}, t) \end{aligned}$$

Integrating the continuity equation A.2 over the vessel length we find

$$\int \left(\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} \right) dx = \int \frac{\partial A}{\partial t} dx + Q_{out} - Q_{in} = \frac{\partial}{\partial t} \int A dx + Q_{out} - Q_{in} = 0 \quad (\text{A.7})$$

and if setting $V = \hat{A}l$

$$\frac{\partial V}{\partial t} + Q_{out} - Q_{in} = 0 \quad (\text{A.8})$$

with \hat{A} the average cross-sectional area. Mass conservation finally becomes:

$$\frac{\partial \hat{A}}{\partial t} + \frac{Q_{out} - Q_{in}}{l} = 0 \quad (\text{A.9})$$

At this point, conservation of mass in equation A.2 has become an ordinary differential equation in A.9.

For the momentum equation, four further approximations are made:

- (i) Contribution of the advection term is negligible
- (ii) Changes in lumen area and wave speed along the length are negligible compared to the changes of pressure and volumetric flow rate.
- (iii) We assume that variations of area $A(x, t)$ around the equilibrium area $A_0(x)$ are small.
- (iv) It is assumed that area $A_0(x)$ is constant and is denoted by A_0 .

Integrating the momentum equation A.5 over the length with above approximations, the following ODE can be formulated

$$\frac{\partial}{\partial t} \int Q dx = - \int \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} dx - \int \frac{\beta \pi \mu}{\rho} \frac{Q}{A} dx \quad (\text{A.10})$$

and averaging in x

$$l \frac{\partial \hat{Q}}{\partial t} = - \frac{\hat{A}}{\rho} (P_{out} - P_{in}) - \frac{\beta \pi \mu}{\rho} l \frac{\hat{Q}}{A} \quad (\text{A.11})$$

the following formulation is obtained

$$\frac{\partial \hat{Q}}{\partial t} = \frac{1}{\frac{\rho l}{A}} \left(P_{in} - P_{out} - \frac{\beta \pi \mu l}{A^2} \hat{Q} \right) \quad (\text{A.12})$$

To rewrite the governing equations in terms of the flow variables (P, Q), the following 1-D relations were adopted and adjusted for Zero-D modeling [2, 3]

$$P(x, t) = P_e(x, t) + \psi(x, t) \quad (\text{A.13})$$

where $P(x, t)$ is the external pressure, $\psi(x, t)$ is the transmural pressure, assumed of the form [2, 3]

$$\psi = K(x) \phi(x, t) + P_0 \quad (\text{A.14})$$

and the reference pressure is represented by P_0 . $K(x)$ is a positive function of young's modulus and wall thickness of the vessel [3, 7], both of which can be reasonably assumed to remain unchanged within a vessel. Therefore, K can be considered to be a constant within a vessel. The function ϕ is expressed as [3]

$$\phi(x, t) = \left(\frac{A(x, t)}{A_0} \right)^m - \left(\frac{A(x, t)}{A_0} \right)^n \quad (\text{A.15})$$

The reference cross-sectional area is given by A_0 . Therefore pressure derivative in time can be expressed as:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\partial P_e}{\partial t} + K \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (\text{A.16})$$

The parameters m and n are obtained from mathematical models or simply computed from experimental measurements. We remark that there are mathematical constraints for the choice of m and n [27]. Throughout this work, we assume the following values of m and n :

$$m = \begin{cases} 0,5 & \text{arteries} \\ 10 & \text{veins} \end{cases}, \quad n = \begin{cases} 0 & \text{arteries} \\ 1,5 & \text{veins} \end{cases},$$

The wave speed, c can be expressed as [3]

$$c = \sqrt{\frac{A}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial A}} \quad (\text{A.17})$$

The equations A.13 and A.17 can be used to develop an ODE description for the pressure area relation. From equation A.14

$$\psi = \psi\phi + P_0 \quad (\text{A.18})$$

we have

$$\frac{\partial \psi}{\partial A} = K \frac{\partial \phi}{\partial A} \quad (\text{A.19})$$

Now, the wave speed can be rewritten from equation A.17

$$c^2 = \frac{A}{\rho} K \frac{\partial \phi}{\partial A} = \frac{A}{\rho} K \frac{\partial \phi}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial A} \quad (\text{A.20})$$

leading to:

$$\frac{\partial A}{\partial t} = \frac{A}{\rho c^2} K \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (\text{A.21})$$

Using A.16 in A.21

$$\frac{\partial A}{\partial t} = \frac{A}{\rho c^2} \left(\frac{\partial P}{\partial t} - \frac{\partial P_e}{\partial t} \right) \quad (\text{A.22})$$

and setting the external pressure as constant, using (ii) and integrating equation A.22 over the length, the following ODE relation can be reduced.

$$\frac{d\hat{A}}{dt} = \frac{A}{\rho c^2} \frac{\partial \hat{P}}{\partial t} \quad (\text{A.23})$$

Incorporating equation A.23 in equation A.9

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{\frac{lA}{\rho c^2}} \quad (\text{A.24})$$

and introducing the electrical analogy to equation A.24 and A.12 respectively, we obtain

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{C}, \quad \frac{d\hat{Q}}{dt} = \frac{1}{L}(P_{in} - P_{out} - R\hat{Q}) \quad (\text{A.25})$$

where

$$R = \frac{\beta\pi\mu l}{A^2}, \quad L = \frac{l\rho}{A}, \quad C = \frac{lA}{\rho c^2}. \quad (\text{A.26})$$

The relations in A.26 are the definitions of model parameters: R , L , C , which respectively represent the flow resistance, fluid inertance (*inertia of the blood*) and vessels's compliance [4]. The properties of blood are assumed to constant and therefore, the set of RLC are geometrically determined parameters of the vessel. These parameters are comparable to the resistance, inductance and capacitance of electrical circuits and consequently, a blood vessel can be analogously represented as an RLC circuit. The state variables pressure (P), flow (Q), and volume (V) would be the voltage, the electric current, and the electric charge in an equivalent electric circuit, as shown in Figure A.3.

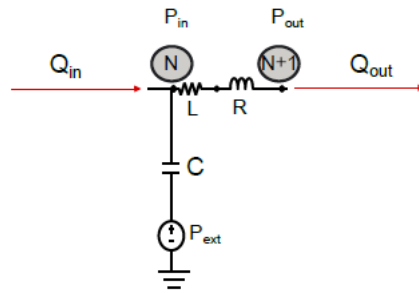


Figure A.3: *RLC* circuit (P_{ext} set to zero depending on the region).

In order to make the model more realistic, a term involving visco-elastic properties can be added, and the circuit in Figure A.4 is obtained:

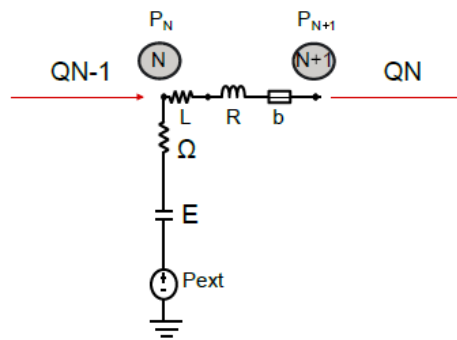


Figure A.4: Visco-elastic term.

Apéndice B

Description of variables in a lumped model.

B.1. Flow Resistance, R

The parameter R represents the resistance encountered by the flow due to the viscous behaviour of the blood [4]. Mean pressure and flow rate is associated with the resistance using Darcy's law [9]:

$$R = \frac{\beta\pi\mu L}{A^2}, \quad Q = \frac{\Delta p_R}{R} \quad (\text{B.1})$$

where Δp_R is the pressure drop in the resistance. As viscosity is assumed constant in large arteries, the resistance is proportional to the length of the vessel and inversely proportional to the squared area of flow. Understandably, microcirculation vessels offer very high resistances to the flow. The pressure drops are proportional to the resistances, if the flow rate remains fixed. Therefore, the largest pressure drop of the entire cardiovascular system occurs in the microcirculation.

The resistance dictates the mean flow rate and pressure [5], and does not have any direct contribution in the shape of the pressure and flowrate waveforms; i.e., the pulsatility of blood flow. The shape of pressure and flow waves; i.e., the instantaneous pressure-flow relations, are dependent on combined response of the transient components; the compliance and inertance. In absence of the pulsatile nature blood flow, Darcy's law would have held true for the instantaneous flow parameters as well.

B.2. Vessel Compliance (C) and Elastance (E) for vessels

The capacitance allows us to know the total volume that accumulates in a vascular region as a consequence of an increase in pressure. In mathematical terms, it can be expressed as:

$$C = \frac{dV}{dp} \quad (\text{B.2})$$

Vascular capacitance can be assumed to be nonlinear and to have an exponential pressure-volume relationship. Different forms for the exponential pressure-volume relationship have been used in the past [18]. We chose the following form, which is simple but sufficient to fit the elastance curves reported by Dah et al. [19]

$$p_{tr} = P_0 \cdot e^{\frac{V}{V_0}} \quad (\text{B.3})$$

where p_{tr} is the transmural pressure, P_0 is the intercept with the transmural pressure axis and V_0 is the volume constant. As stated in the previous annex, the elastance term can be used instead of the

capacitance term. Applying the definition of elastance to equation B.3 , we obtain the expression of the transmural elastance E_{tr} .

$$E_{tr} = \frac{dp}{dV} = \frac{P_0}{V_0} e^{\frac{V}{V_0}} = E_0 e^{\frac{V}{V_0}}. \quad (\text{B.4})$$

where $E_0 = \frac{P_0}{V_0}$ is the zero-volume elastance. By substituting equation B.4 into equation B.5, the transmural pressure gradient across elastance (p_{tr}) is given by:

$$\Delta p_{tr} = E_{tr} V_0. \quad (\text{B.5})$$

B.3. Viscoelastance, Ω

The viscoelastance is a term that relates the change of volume in the elastic compartment with the loss of energy in the wall of the compartment. It is characterized by a linear resistance in series with the elastance in the case of a vascular compartment. In the case of a contraction chamber, Ω is represented as a non-linear resistance that is directly proportional to the pressure of the chamber based on the work of Shroff et al. [20].

$$\Delta p_{\Omega} = \Omega \frac{dV}{dt} \quad (\text{B.6})$$

where Δp_{Ω} is the loss of energy caused as a result of the resistance of the vessel to change volume (deformed) and Ω is the viscoelasticity coefficient of the cardiac wall.

B.4. Fluid Inertance, L

Blood accelerates during the systole and decelerates in diastole during each cardiac cycle, and the working force induces an inertia in the blood [10]. This inertia is represented by the inertance. Fluid inertance, therefore, prevents abrupt changes in flowrate through a vessel and from a numerical perspective, reduces oscillations in the generated flow wave patterns.

The pressure gradient across inertance (Δp_L) is given by:

$$L = \frac{l\rho}{A}, \quad \Delta p_L = L \frac{dQ}{dt} \quad (\text{B.7})$$

B.5. Heart valves model.

The pressure–flow relationship across the cardiac valves is dominated by a power law, which states that the pressure drop caused by separations at the exit of the valve is proportional to the square of flow:

$$\Delta p_{valve} = b_{valve} Q_{valve} |Q_{valve}| \quad (\text{B.8})$$

where q_{valve} , is the flow that circulates through the valve and the valve resistance is given by

$$b_{valve} = \begin{cases} \rho / (2K_{dm}^2 a_{valve}^2) & a_{valve} > 0 \\ 0 & a_{valve} \leq 0 \end{cases} \quad (\text{B.9})$$

where area a_{valve} is considered the effective area. Notice that $q_{valve} |q_{valve}|$ is used instead of q_{valve}^2 so that applies to both antegrade and retrograde flows. The discharge coefficient for valve, K_{dm} , is defined as the ratio of actual to theoretical discharge and can be considered as the ratio of effective to actual valve

in this case, because the viscous loss is negligible. The discharge coefficient depends on the geometry as well as the Reynold's number, R_e , defined as

$$R_e = \frac{\rho d_{valve} q_{valve}}{\mu A_{valve}} \quad (\text{B.10})$$

where A_{valve} is the anatomic area. By assuming an effective diameter (d_{valve}) of 1 cm for valves, this term, is on the order of 5000. Under this circumstance K_{dm} is estimated to be 0.95 based on the data given by Ireland [26]. Without loss of generality, we assume that K_{dm} equals one.

The effective area a_{valve} is considered instead of the anatomic area A_{valve} in (B.9). This effective area is assumed to be constant during diastole and zero during systole. Opening of the valve is triggered by a forward pressure gradient. The time course of a_{valve} is assumed to be independent of flow.

$$a_{valve} = \begin{cases} A_{valve} & P_{la} > P_{lv} \\ A_{close} & P_{la} \leq P_{lv} \end{cases} \quad (\text{B.11})$$

where the terms A_{valve} and A_{close} represent the area of the valve when it is open and closed respectively.

Equation in B.11 for the valve area is discontinuous. This fact causes the numerical method to become unstable when the pressure gradient is zero. To solve this problem, a sigmoidal function has been used, very similar to function in equation B.11:

$$a_{valve} = A_{close} + \frac{1}{1 + e^{-\Delta P/P_{min}}} (A_{valve} - A_{close}) \quad (\text{B.12})$$

In this equation, ΔP represents the pressure gradient between regions, and P_{min} is a reference pressure constant, which has been set to a value of 0.0001 mmHg. Evolution graphs of the valve area with equations in (B.11) and (B.12) in Figure (B.1).

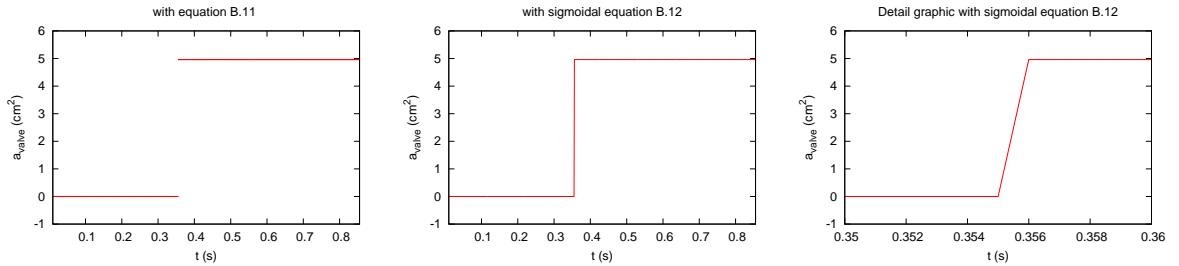


Figura B.1: Evolution graphs of the valve area with equations in (B.11) and (B.12).

Apéndice C

Modeling of cardiac contraction and relaxation

The heart is an organ composed of two upper chambers (left and right atrium) and two lower chambers (left and right ventricle). Each of these chambers performs a diastole or relaxation movement in which the chamber is filled, and another movement of systole or contraction, where the chamber pumps blood to the outside. When the heart works properly, the movements of the cameras must be synchronized so the atria performs the systole movement, while the ventricles perform sthe diastole movement, and viceversa. As a consequence, the heart model will have to be composed of a time varying elastance function for the atria, and another one for the ventricles. To reproduce this behavior, the corresponding *RLE* circuit in Figure C.1 for each cardiac chamber will have a time varying elastance.

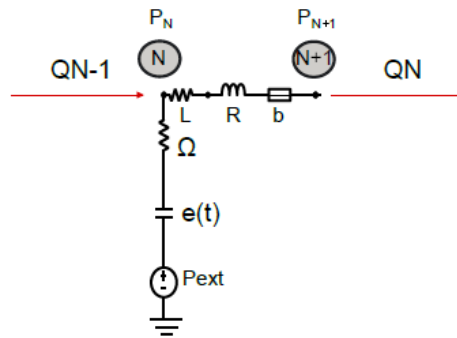


Figura C.1: *RLE* circuit for cardiac chamber

The relation pressure–volume $p_{e(t)}$ is given by:

$$p_{e(t)} = e(t)_{ch}(V - V_{dead}) \quad (C.1)$$

where $e(t)_{ch}$ is time varying elastance, V is the chamber volume, and V_{dead} is a dead volume of the chamber. Pressure in a chamber p_{ch} is defined by

$$p_{ch} - p_{ext} = e(t)_{ra}(V_{ra} - V_{dead,N}) + \Omega \frac{dV_{ra}}{dt} \quad (C.2)$$

where (p_{ext}) is the external pressure (p_{ext}), and Ω is the viscoelastance, represented as a non-linear resistance, directly proportional to the pressure of the chamber p_{ch} ,

$$\Omega = \alpha_{ch} p_{ch} \quad (C.3)$$

C.1. Pressure–volume in the atria

The equation of pressure for the right and left atrium is therefore defined as:

$$p_{ra} - p_{ext} = e(t)_{ra} (V_{ra} - V_{dead,N}) + \alpha_{ra} p_{ra} \frac{dV_{ra}}{dt} \quad (C.4)$$

$$p_{la} - p_{ext} = e(t)_{la} (V_{la} - V_{dead,N}) + \alpha_{la} p_{la} \frac{dV_{la}}{dt} \quad (C.5)$$

with *ra* the right atrium and *la* the left atrium and $e(t)$ a function that will be defined later using different models.

C.2. Pressure–volume in the ventricle and influence of the septum

Another form of chamber interaction is the displacement (or bulging) of the ventricular septa due to the pressure differences between the respective left and right chambers (Figure C.2). Direct pressure coupling between the RV and LV through the interventricular septum is characterized by use of the model developed by Maughan et [22]. Their model consists of three elastic compartments. In addition to the RV and LV freewall compartments (right and left ventricle respectively, $e(t)_{rv}$ and $e(t)_{lv}$), shift of the septum is also represented by elastic compartment (effective septal elastance, E_s). Under this assumption, the LV pressure is the sum of the effective LV elastance times volume and the cross-talk pressure from the RV.

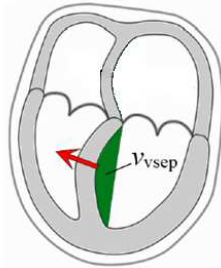


Figura C.2: Interaction between ventricles may also occur due to septal bulging if the pressure in one chamber is significantly higher than in the contraseptal chamber

Considering the presence of the external pressure, the septum and applying the pressure drop of the viscoelastance term (equations C.1 and C.3) a pressure–volume relation in the left ventricle chamber can be obtained:

$$p_{lv} - p_{ext} = \frac{e(t)_{lv}}{1 + \frac{e(t)_{lv}}{E_s}} (V_{lv} - V_{dead}) + \frac{e(t)_{lv}/E_s}{1 + \frac{e(t)_{lv}}{E_s}} p_{rv} + \alpha_{lv} p_{lv} \frac{dV_{lv}}{dt} \quad (C.6)$$

where p_{lv} and V_{lv} are pressure and volume of left ventricle chamber. Similarly, the RV pressure–volume relation is given by:

$$p_{rv} - p_{ext} = \frac{e(t)_{rv}}{1 + \frac{e(t)_{rv}}{E_s}} (V_{rv} - V_{dead}) + \frac{e(t)_{rv}/E_s}{1 + \frac{e(t)_{rv}}{E_s}} p_{lv} + \alpha_{rv} p_{rv} \frac{dV_{rv}}{dt} \quad (C.7)$$

where p_{rv} and V_{rv} are pressure and volume of left ventricle chamber.

Maughan measured E_s in isolated canine hearts that were free from the pericardial influence and had about the same ventricular elastances as those in our model. Thus it should be suitable to adopt their experimental data directly to our model; the value of 45.9 mmHg/ml is assigned to E_s .

C.3. Time varying elastance in the atria.

The elastance function for atrias, is a function of the time given by

$$e(t)_{ch} = E_{a,ch}\tilde{e}_{ch}(t) + E_{b,ch} \quad (\text{C.8})$$

where $\tilde{e}(t)$ is a function, called the activation function, $E_{a,ch}$ is the elastance amplitude of chamber and $E_{b,ch}$ is the elastance baseline of chamber, defined a constant value.

C.4. Time varying elastance in the ventricle.

The elastance function for ventricles is also a function of the time:

$$e(t)_{ch} = E_{a,ch}^F\tilde{e}(t)_{ch} + E_{b,ch}^F \quad (\text{C.9})$$

where parameters $E_{a,ch}^F$ and $E_{b,ch}^F$ are defined by the following equations:

$$E_{a,ch}^F = E_{a,ch}F, \quad E_{b,ch}^F = \frac{E_{b,ch}}{F} \quad (\text{C.10})$$

with F is a scaling factor (C.10) that accounts for the Starling-law mechanism, as the ventricle time-varying elastance is volume dependent. The volume dependency is based on the fact that the contraction force and velocity decline with increasing preload (the end diastolic volume that stretches the right or left ventricle of the heart to its greatest dimensions under variable physiologic demand) [21]. A first order approximation to the contractility-preload relation is implemented by computing the scaling factor F

$$F = 1 - \frac{V_{EDLV}}{V_{max}} \quad (\text{C.11})$$

where V_{EDLV} is the end diastolic left ventricular volume. Therefore, as preload increases, the LV contractility decreases and the final LV stiffness increases. The parameter V_{max} is an empirical parameter that controls the curvature of the Starling curve. The effect of the factor F , can be observed in Figure C.3. As can be seen, as the preload increases, the cardiac output increases in the same proportion, until it reaches a preload value in which, by increasing the preload, the cardiac output is not affected practically.

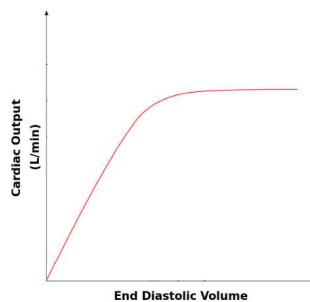


Figura C.3: Influence of the F factor on the cardiac output preload curve.

C.4.1. Exponential time varying elastance model

In this model the time course of the ventricles are assumed to follow an exponential charge and discharge curve [16] for ventricles. The ventricle elastance $\tilde{e}(t)$ is given by:

$$\tilde{e}(t)_v = \begin{cases} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{vc}}}\right) & 0 \leq t \leq t_{ee} \\ \left(1 - e^{-\frac{t_{ee}}{\tau_{vc}}}\right) e^{-\left(\frac{t-t_{ee}}{\tau_{vr}}\right)^\lambda} & t_{ee} < t < T_r \end{cases} \quad (\text{C.12})$$

where T_r is cardiac cycle time; t_{ee} is ejection time, τ_{vc} is a time constant accounting for ventricle contraction and λ controls the shape of e_{lv} during relaxation. The normal \tilde{e}_{lv} falls exponentially with λ set to 1. Under the condition of impaired LV relaxation, the relaxation portion of \tilde{e}_{lv} is changed to a bell-shaped with λ set to 2. The impaired LV relaxation curve begins with a slower roll off after and ejection, opposing to the abrupt decline in the normal case. The time course of the atria elastance [15] is:

$$\tilde{e}(t)_a = \begin{cases} \left(1 - e^{-\frac{t-t_{ac}}{\tau_{ac}}}\right) & t \leq t_{ar} - T_r \text{ and } t_{ac} \leq t \leq t_{ar} \\ \left(1 - e^{-\frac{t_{ar}-t_{ac}}{\tau_{ac}}}\right) e^{-\left(\frac{t-(t_{ar}-T_r)}{\tau_{ar}}\right)} & t_{ac} \geq t \geq t_{ar} - T_r \end{cases} \quad (\text{C.13})$$

τ_{ac} is a time constant accounting for atrium contraction, τ_{ar} is a time constant accounting for atrium relaxation, t_{ar} is the starting atrium relaxation time, and t_{ac} is the starting atrium contraction time.

In order to be able to compare the different elastance models, these curves have been normalized, so that all of them are included between 0 and 1. To do this, the elastance value has been divided at each instant by its maximum value. In the exponential elastance model, this maximum value is obtained for $t = t_{ee}$ in the case of the ventricles, and for $t = t_{ar}$ in the case of the atria, leading to the normal values $\tilde{e}(t)_{exp,v}^N$ $\tilde{e}(t)_{exp,a}^N$

$$\tilde{e}(t)_{exp,v}^N = \frac{\tilde{e}(t)_v}{\tilde{e}(t=t_{ee})_v}, \quad \tilde{e}(t)_{exp,a}^N = \frac{\tilde{e}(t)_a}{\tilde{e}(t=t_{ar})_a} \quad (\text{C.14})$$

The parameters $\tilde{e}(t)_{exp,v}^N$ and $\tilde{e}(t)_{exp,a}^N$, are normalized elastances for ventricles and atrias respectively. The variation of the normalized dimensionless elastances in the exponential model are shown in Figure .

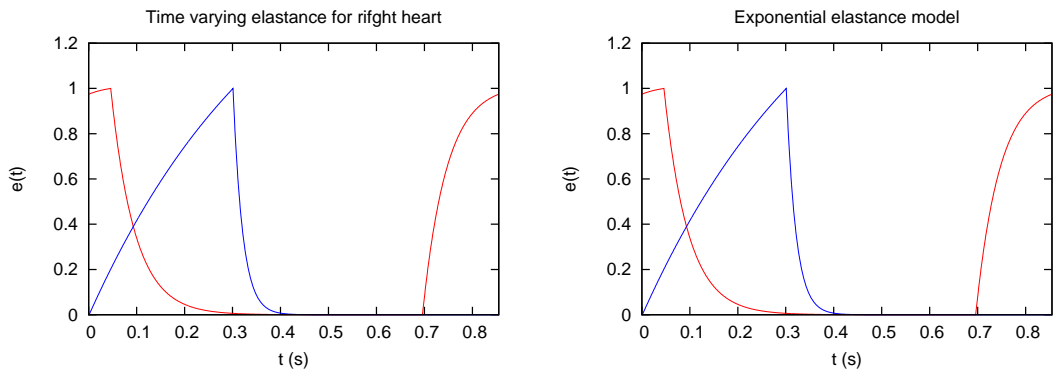


Figura C.4: Normalized exponential time varying elastance with exponential model: $\tilde{e}(t)_{exp,a}^N$ for atrium (---), $\tilde{e}(t)_{exp,v}^N$ for ventricle (---)

C.4.2. Cosine time varying elastance model

In the cosine time varying elastance model [?], function $\tilde{e}(t)$, differs for ventricles and atrias. For ventricles, we use:

$$e(t)_v = \begin{cases} 0,5 \left[1 - \cos \left(\frac{\pi-t}{T_{vcp}T_r} \right) \right] & t > 0 \text{ and } t \leq T_{vcp}T_r \\ 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t-T_{vcp}T_r)}{T_{vcp}T_r} \right) \right] & t > T_{vcp}T_r \text{ and } t \leq T_{vcp}T_r + T_{vvp}T_r \\ 0 & t > T_{vcp}T_r + T_{vvp}T_r \text{ and } t \leq T_r \end{cases} \quad (C.15)$$

and for atrias we use:

$$\tilde{e}(t)_a = \begin{cases} 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t+T_r-t_{ar}T_r)}{T_{arp}T_r} \right) \right] & t > 0 \text{ and } t \leq t_{ar} + T_{arp} - T_r \\ 0 & t > t_{ar} + T_{arp} - T_r \text{ and } t \leq t_{ac} \\ 0,5 \left[1 - \cos \left(\frac{\pi(t-t_{ac})}{T_{acp}} \right) \right] & t > t_{ac} \text{ and } t \leq t_{ac} + T_{acp} \\ 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t-t_{ar})}{T_{arp}} \right) \right] & t > t_{ac} + T_{acp} \text{ and } t \leq T_r \end{cases} \quad (C.16)$$

T_{acp} , T_{vcp} , T_{arp} and T_{vvp} represent the duration of atrial/ventricular contraction/relaxation, respectively; and t_{ac} and t_{ar} are the times within the cardiac cycle at which atrial contraction and relaxation begin, respectively. In this model the function $\tilde{e}(t)$ is bounded between 0 and 1, so that $\tilde{e}(t)$ is already normalized. In the following Figure C.5 the curves $\tilde{e}(t)$ for the cosine model are represented.

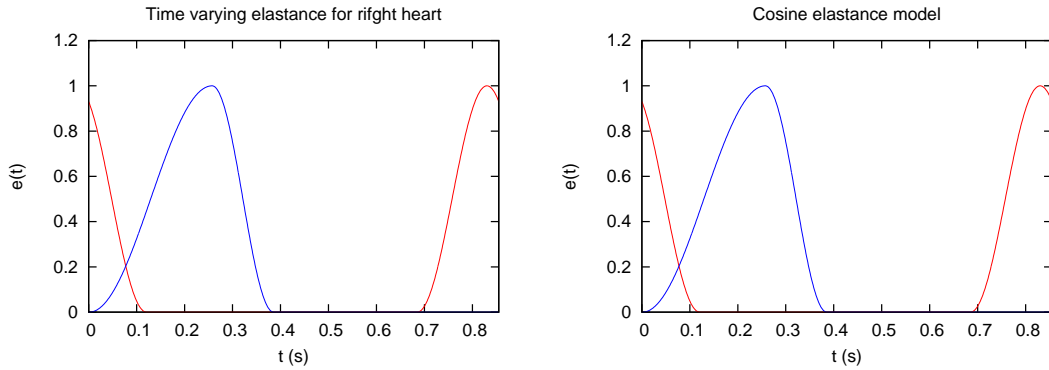


Figure C.5: Exponential time varying elastance with cosine model: $\tilde{e}(t)$ for atrium (---), $\tilde{e}(t)$ for ventricle (---)

C.4.3. Exponential-cosine time varying elastance model

The function takes an exponential form for the ventricles [?]:

$$\tilde{e}(t)_v = \begin{cases} 0,5 \left[1 - \cos \left(\frac{\pi t}{T_{vcp}} \right) \right] + e^{\left[-\frac{T_r - T_{vcp}}{\tau_{au}} \right]} \cos \left(\frac{\pi t}{2T_{vcp}} \right) & 0 \leq t \leq T_{vcp} \\ e^{-\frac{t - T_{vcp}}{\tau_{au}}} & T_{vcp} < t \leq T_r \end{cases} \quad (C.17)$$

and a cosine form in the atria [?]:

$$\tilde{e}(t)_a = \begin{cases} 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t+T_r-t_{ar})}{T_{arp}} \right) \right] & t > 0 \text{ and } t \leq t_{ar} + T_{arp} - T_r \\ 0 & t > t_{ar} + T_{arp} - T_r \text{ and } t \leq t_{ac} \\ 0,5 \left[1 - \cos \left(\frac{\pi(t-t_{ac})}{T_{acp}} \right) \right] & t > t_{ac} \text{ and } t \leq t_{ac} + T_{acp} \\ 0,5 \left[1 + \cos \left(\frac{\pi(t-t_{ar})}{T_{arp}} \right) \right] & t > t_{ac} + T_{acp} \text{ and } t \leq T_r \end{cases} \quad (C.18)$$

where τ , the time constant of ventricular isovolumic relaxation, depends on the ventricular systolic duration, and will be defined in the next section.

Relationship between ventricular systolic duration and heart rate

Heart rate (HR) is an important physiological factor involved in the regulation of CO (cardiac output). A change in HR alters not only the length of ventricular systolic duration but also the proportion of systolic duration to the entire cardiac cycle. Although many formulas have been used to account for the variation of systolic duration with HR ([29], [30]), so far, no formula has been confirmed to be valid over a wide range of HR. Fortunately, a large amount of in vivo data on the relationship between ECG (electrocardiogram) QT interval and RR interval has been reported in the literature ([31], [32], [33], [34], [35], [36], [37]), with RR defined as

$$RR = \frac{60}{HR}. \quad (C.19)$$

These data allowed to construct a theoretical formula for the QT-RR relationship by means of data fitting. Herein, a second-degree polynomial function was used to fit the in vivo data, leading to:

$$QT = -0,33RR^2 + 0,69 \cdot RR + 0,029. \quad (C.20)$$

Here, QT (with its unit being second) represents the ventricular electrical systole ranging from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave on an ECG. QT is closely related to but not a strict measure of the systolic duration (T_{vcp}) defined in this ventricular model (Eq C.17). Herein, it is possible to assume that T_{vcp} and QT are linearly related

$$T_{vcp} = \alpha \cdot QT. \quad (C.21)$$

The constant alfa ($\alpha = 0,714$) was determined by fitting the modeled ventricular elastance curve (at $HR = 80$ beats/min) to measured data ([38]). For other time parameters used in the atrial model (Eq.C.18), since reports on their relations to HR are rare, we assumed them to be functions of T_{vcp} , as follows:

$$T_{acp} = 0,6 \cdot T_{vcp}, \quad T_{arp} = T_{acp}, \quad t_{ac} = T_r - T_{acp} - 0,05, \quad t_{ar} = t_{ac} - T_{acp} \quad (C.22)$$

Relationship between ventricular systolic duration and heart rate

The time constant (τ) in equation (C.17) of ventricular isovolumic relaxation varies with HR ([39], [40], [41], [42]). Their relationship was approximated by an exponential function derived from data fitting.

$$\tau = 30,2e^{-HR/81,2} + 31,4 \quad (C.23)$$

Here, the unit of τ is taken to be millisecond in line with the measured data but will be converted to second when used in Eq C.17. The time varying elastances curves for exponential-cosine model are plotted in the following picture:

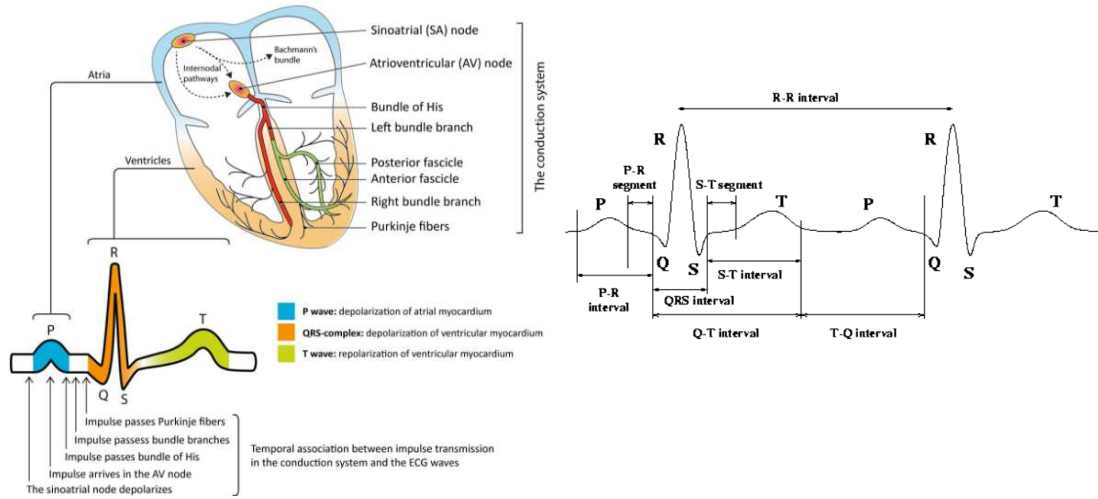


Figura C.6: The cardiac cycle starts when cells in the sinoatrial node discharges an action potential that spreads as an electrical impulse through the atria and via the atrioventricular node to the ventricles. As the impulse spreads through the myocardium, it activates the cells which respond by contracting. The action potential generates electrical currents which gives rise to classical ECG waveforms presented here. Activation of atria is reflected as the P-wave and activation of the ventricles results in the QRS complex. The T-wave reflects the recovery (repolarization) of the ventricles.

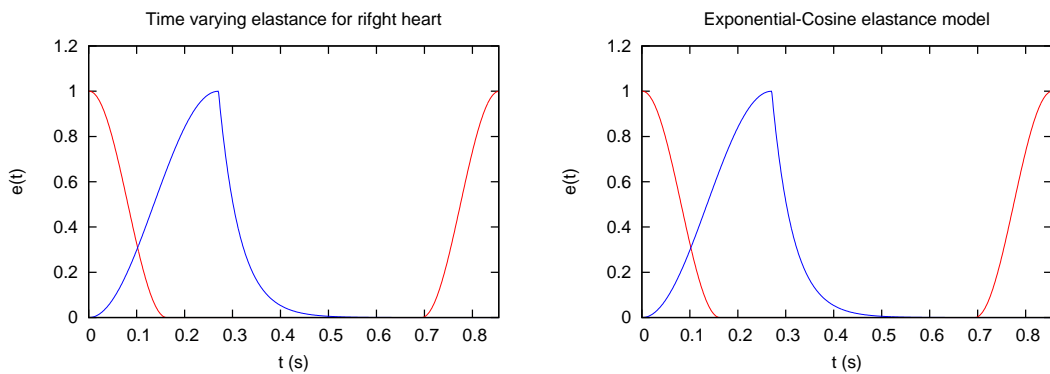


Figura C.7: Exponential time varying elastance with exponential-cosine model: \tilde{e}_t for atrium (---), \tilde{e}_t for ventricle (—)

Apéndice D

Coronary circulatory model

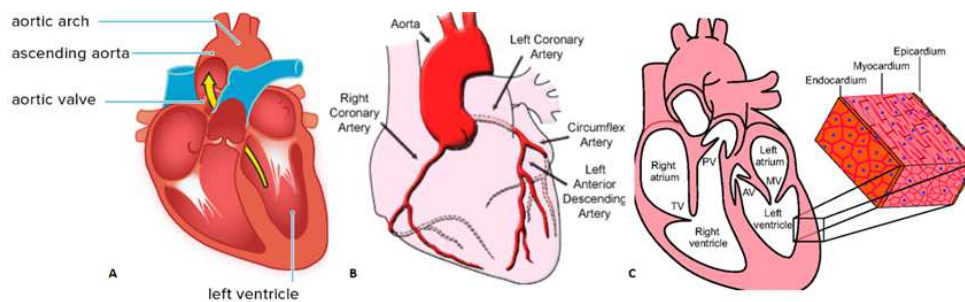


Figura D.1: A: Situation of the ascending aorta with respect to the heart B: Branch of the aorta in coronary arteries C:coronary arteries in the endocardium and epicardium

The heart muscle, like any other organ or tissue in the body, needs oxygen-rich blood to survive. The heart receives the blood from his own vascular system. This is called coronary circulation. The aorta branches into two major coronary arteries. These coronary arteries in turn branch into smaller arteries that supply oxygen-rich blood to the heart walls composed in our model by the epicardium (outer layer of the heart) and the endocardium (inner layer of the heart). The model shown in Figure D.2, is used to represent the behavior of the coronary circulation.

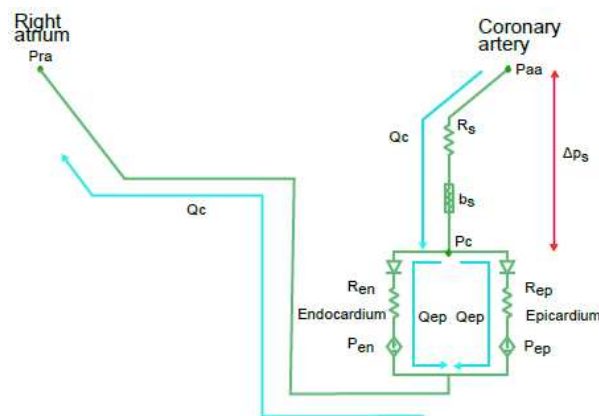


Figura D.2: coronary system scheme

The model in Figure D.2 begins in the ascending aortic artery. From this vessel, a branch that represents the coronary arteries comes out.

This branch is composed of a linear resistance R_s , which simulates the resistance that the flow finds when passing through the coronary arteries under normal conditions or with stenosis and another quadratic resistance b_s , which incorporates in the model in case of stenosis, an increase in resistance greater than the linear one, caused by the contraction of the area. The equations D.1 and D.2 show the mathematical expressions used to describe these two parameters:

$$R_s = \frac{8\mu l}{\pi r^2} \quad (\text{D.1})$$

$$b_s = \frac{\rho}{2} \left(\frac{1}{A_s} - \frac{1}{A_n} \right)^2 \quad (\text{D.2})$$

where μ is the viscosity of blood, l is the length of stenotic lesion, r is the radius of stenotic lumen, ρ is density of blood, A_s is stenotic cross-sectional area, and A_n is normal vessel cross-sectional area. Analyzing the expressions R_s and b_s , it is observed that when the stenosis appears, the radius of the section decreases and the section narrows. Consequently R_s and b_s increase.

The flow that circulates through this branch is called coronary flow (Q_c). If the equations B.1 and B.8 are applied, we can obtain the relationship between stenosis gradient pressure (Δp_s) and coronary flow:

$$\Delta p_s = R_s Q_c + b_s Q_c^2 \quad (\text{D.3})$$

As has been said at the beginning of this annex, the coronary flow is branched into two branches to allow the oxygen-rich blood to reach the endocardium and the epicardium. Therefore, in the model shown in Figure D.2, the branch that represents the coronary arteries, will also branch into two branches to simulate the behavior of the endocardium and the epicardium.

Each of these branches is represented by a linear resistance (R_{en} for the epicardium and R_{ep} for the endocardium) and a source of pressure used to introduce in the model the influence of left ventricular pressure on the coronary system (P_{en} for the epicardium and P_{ep} for the endocardium). The relationship of the sources of pressure with the ventricle pressure is expressed in equations D.4 and D.5:

$$p_{en} = k_{en} p_{lv} + p_{en \min} \quad (\text{D.4})$$

$$p_{ep} = k_{ep} p_{lv} + p_{ep \min} \quad (\text{D.5})$$

where k_{en} , k_{ep} , $p_{en \min}$, and $p_{ep \min}$ are empirical factors to adjust the endocardium and epicardium pressures to reality.

Applying the law of Kirchhoff, we obtain the equation that relates the coronary flow with those of the epicardium Q_{ep} and endocardium Q_{en} :

$$Q_c = Q_{en} + Q_{ep} \quad (\text{D.6})$$

As the Zero D model does not take into account the variations of area that they can occur in the blood vessel when applying an intermediate external pressure, and because of the coronary system presents this situation, we are going to introduce the Starling Resistor model ([28]), to include this effect in the model and to be able to correctly study the flow in the epicardium and in the endocardium.

The pressure difference that governs endocardial blood flow in physiological conditions is the difference between coronary artery and right atrium pressure. This behaviour of endocardial flow, where the downstream pressure is the epicardial and not right atrium, was the reason for the medical community to consider endocardial flow as a flow phenomenon governed by Starling Resistor.

The Starling resistor is an experimental device in which a collapsible tube is connected to two rigid tubes at its extremities and located in a chamber of fixed volume with variable ambient pressure.

It is possible to change inlet, outlet and chamber pressure (often called external pressure) and observe the resulting flow patterns. The collapsible nature of the tube produce peculiar effects, such as flow

limitation. In practice, there is a range of pressure values for which the flow rate through the tube becomes practically independent of the downstream pressure ($P_{up} = P_c$) and the driving pressure difference is given by the upstream ($P_{dn} = P_{aa}$) and external pressures ($P_{ext} = P_{en}$). This happens when the external pressure is much higher than the outlet pressure.

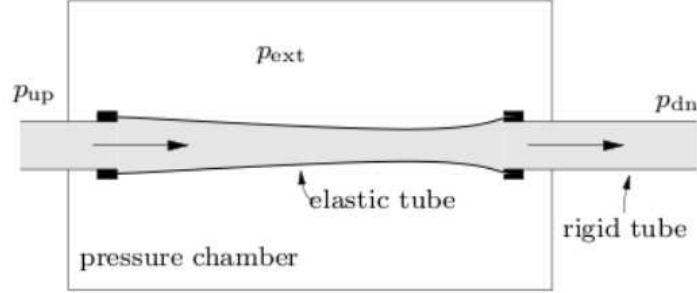


Figure D.3: A simple Starling resistor setup. A flexible section of tube is contained within a pressure chamber, allowing the external pressure to be controlled. Upstream and downstream pressures inside rigid tube extensions control the axial flow rate

Applying the conclusions obtained in the Starling resistance experiment, the endocardial flow can be written as follows:

$$Q_{en} = \begin{cases} (P_c - P_{en})/R_{en} & P_{en} \geq P_{ra} \\ (P_c - P_{ra})/R_{en} & P_{en} < P_{ra} \end{cases} \quad (D.7)$$

where P_{aa} is the ascending aorta artery pressure and P_c is the coronary pressure, obtained in D.8 by subtracting the pressure drop in the branch that represents the coronary arteries, at the P_{aa} .

$$P_c = P_{aa} - \Delta p_s \quad (D.8)$$

The same phenomenon occurs with the flow in the epicardium:

$$Q_{ep} = \begin{cases} (P_c - P_{ep})/R_{ep} & P_{ep} \geq P_{ra} \\ (P_c - P_{ra})/R_{ep} & P_{ep} < P_{ra} \end{cases} \quad (D.9)$$

If we simulate and we obtain as result a negative value of Q_{ep} or Q_{ep} , we assume zero flow in corresponding case.

Apéndice E

External pressure

In the *RLE* circuit of Figure A.4, there was a term corresponding to the external pressure that has not yet been defined. It depends on the cardiac vessel or chamber that it represents, it will be affected by different external pressures, or none at all. In the model developed in this document, two different models of external pressure are going to be used:

E.1. Pericardium

The heart lies within a thin membranous sac called the pericardium and the space between the pericardium and the heart's epicardium (pericardial cavity) contains a small amount of fluid. The functions of the pericardium include membranous functions and mechanical functions:

Membranous functions:

- Allows continuous cardiac activity without friction with adjacent structures.
- Function of barrier to the infection of origin in the adjacent structures (pleura, lung and mediastinum).
- It holds the heart in a fixed position inside the thoracic cage by means of its ligamentous joints with the sternum, dorsal column and diaphragm, which would avoid the torsion and displacement

Mechanical functions:

- Limitation of excessive myocardial dilation.
- Maintenance of a normal distensibility and maintenance of an 'optimal heart shape', not only anatomically, but from the functional point of view.

The pericardial pressure (P_{pc}) is controlled by the total chamber volume in the pericardium according to the exponential relationship. This pressure exerts on all cardiac chambers through the free walls of atria and ventricles. The total fluid volume in the pericardium (V_{pc}) is the sum of the volume of the heart chambers (V_h) and the pericardial fluid volume (V_{pe})

$$V_{pc} = V_h + V_{pe} \quad (\text{E.1})$$

and V_h is given by

$$V_h = V_{ra} + V_{rv} + V_{la} + V_{lv} \quad (\text{E.2})$$

here V_{ra} is the right atrium volume, V_{rv} is the right ventricle volume, V_{la} is the left atrium volume, and V_{lv} is the left ventricle volume.

This formula is similar to but slightly different from that employed by Beyar et al. [23]. This formula includes (V_{pe}) and excludes the myocardial volume, because the change in myocardial volume relative to the total heart volume is negligibly small. The pressure-volume relationship in the pericardium is an exponential function [23, 24]

$$P_{pc} = K_{pc} e^{\frac{V_{pc} - V_{pc0}}{\phi_{pc}}} \quad (\text{E.3})$$

where V_{pc0} is a volume offset, and K_{pc} and ϕ_{pc} are empirically determined constants.

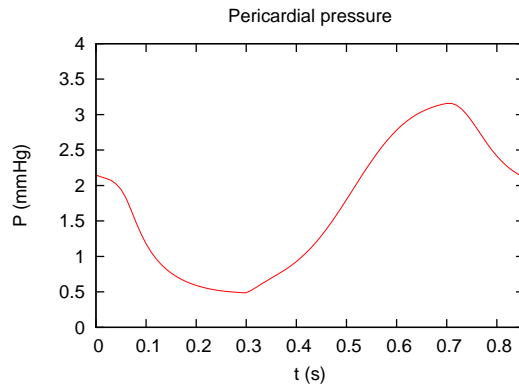


Figure E.1: Pericardial pressure

E.2. Intrathoracic pressure

Physiologically intrathoracic pressure (P_{it}) is defined as the difference between intrapleural pressure and external pressure. Under standard conditions, the external pressure has a value of 760 mmHg, and the intrapleural pressure is 756 mmHg. Therefore, the P_{it} in these conditions is -4 mmHg.

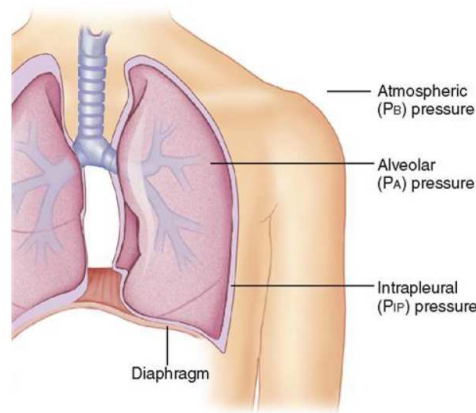


Figure E.2: Pressures in respiratory system: Atmospheric pressure (P_B): is the air pressure of the atmosphere outside the body's airways; Alveolar pressure (P_A): is intrapulmonary pressure the pressure at the far end of the internal airways; Intrapleural pressure (P_{IP}): is the fluid pressure of the pleural fluid between the parietal pleura and visceral pleura

During inspiration, the diaphragm contracts, increasing the volume of the thoracic cavity. This increase in volume, according to Boyle's law (At constant temperature, the volume of a fixed mass of gas is inversely proportional to the pressure it exerts) produces a decrease in the alveolar and intrapleural pressure. When the alveolar pressure decreases, a pressure gradient occurs between the outside and the inside of the lungs. As a result, air enters the lungs. During expiration, the diaphragm returns to an upward position, reducing the volume in the thoracic cavity. The air pressure increases, forcing the air out of the lungs. And the intrathoracic pressure also increases.

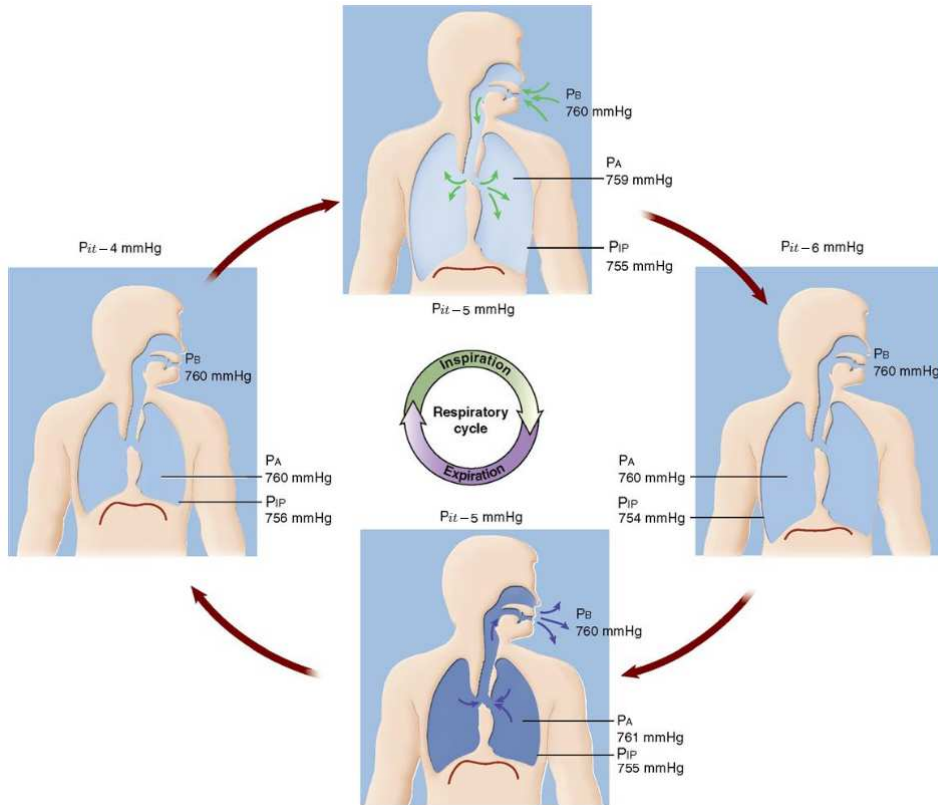


Figura E.3: respiratory system

The mathematical model used in this model (E.4) to represent the behavior of the intra-thoracic pressure, was developed in [16].

$$P_{it} = \begin{cases} P_b + P_a \cdot \left(1 - e^{-\frac{t_p}{\tau}}\right) & t_{pulmonar} \leq t_i \\ P_b + P_a \cdot e^{-\frac{t_p - t_i}{\tau}} & t_{pulmonar} > t_i \end{cases} \quad (E.4)$$

where P_b is baseline pressure, P_a amplitude pressure, t_i inspiration phase time, and t_p respiratory cycle time.

In the figure E.4, it is observed that the expiration phase is between 0.625 seconds, and 3.625 (it has a duration time of 3 seconds), and the inspiration phase is between 3.625 and 5.625 seconds (time of duration of the inspiration phase is 2 seconds). Therefore, the cycle time lasts for 5 seconds.

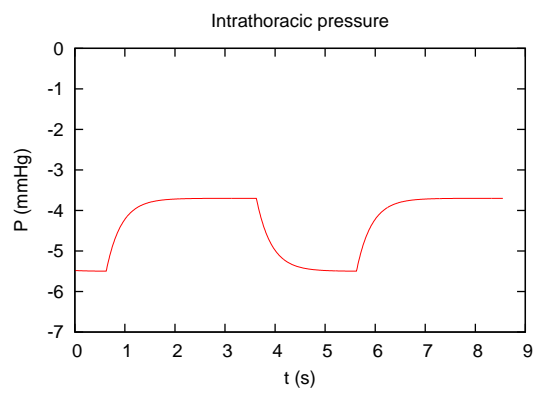


Figura E.4: Intrathoracic pressure

Apéndice F

Numerical discretization.

F.1. Hemodynamic model discretization

In this section, mathematical models presented in (A, B, C), will be numerically discretized to solve the time variations of the variables of the system. They are defined in the RLE circuit shown in figure A.4.

F.1.1. Equations to describe the flow of blood between compartments

Using Kirchhoff law (*LTK*) it is possible to deduce a general mathematical expression for the blood flows between two nodes:

$$p_N - p_{N+1} = L_N \frac{dQ_N}{dt} + R_N Q_N + b_N Q_N |Q_N| \quad (\text{F.1})$$

where N is the index for a general compartment and $N + 1$ represents the compartment immediately after. For the chambers of the heart (compartments 1,2,6 and 7), there is a restriction on the direction of blood flow imposed by the tricuspid, pulmonary, mitral and aortic valves. Including this restriction to the Q_N flow in the F.3 we have the following expression for the flows of the cardiac chambers (1,2,6,7).

$$\begin{cases} p_N - p_{N+1} = L_N \frac{dQ_N}{dt} + R_N Q_N + b_N Q_N |Q_N| & P_N \geq P_{N+1} \\ Q_N = 0 & P_N < P_{N+1} \end{cases} \quad (\text{F.2})$$

F.1.2. Blood volume in a compartment

The equations that describe the variations of the blood volume in any compartment are obtained through the Law of Currents of Kirchoff (*LCK*) and the principle of conservation of the place of the electric charge. According to the LCK we have for any condensed electrical circuit, for any of its nodes, and for any instant that the algebraic sum of all the currents that enter and leave to node is zero.

According to Figure F.1, using *LCK* for the node represented in this figure, we obtain the expression

$$Q_{N-1} - Q_N - Q_E = 0 \quad (\text{F.3})$$

where Q_{N-1} is the input current in the node that can be understood as the input flow to the compartment, Q_N is the output stream of the compartment and Q_E is the flow stored in the compartment.

The principle of conservation of the place of electric charge establishes a relationship between the rate of variation of the electric charge of a capacitor and the electric current that passes through it.

$$\frac{dV}{dt} = Q_E \quad (\text{F.4})$$

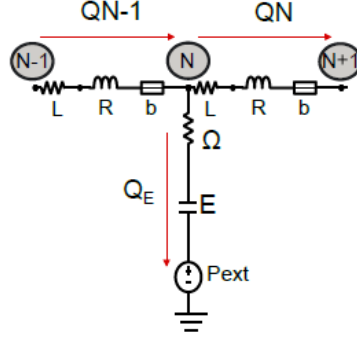


Figura F.1: RLE circuit to deduce volume equations

where V is the electric charge on capacitor C of Figure F.1. Using equation F.6 in F.5 we have:

$$\frac{dV_N}{dt} = Q_{N-1} - Q_N. \quad (\text{F.5})$$

By analogy, we have that V_N is the total volume of blood for each compartment, Q_{N-1} represents the blood flow that enters the compartment and Q_N the flow of blood that comes out. In other words, the variation of the volume of blood in a compartment is equal to the blood flow that enters less the flow of blood that comes out (conservation mass law).

F.1.3. Equations to describe the pressure of blood for vessels and cardiac chambers

The pressure in a node is determined by subtracting the pressure drops that exist between the different elements (viscoelastancia and elastancia) comprised between the pressure in the node and the external one that are located in the vertical branch of the RLE circuit (see annex B).

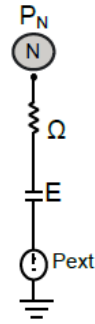


Figura F.2: Vertical brach of RLE circuit

As mentioned above (annexes B and C), we use an elastance to describe the behavior of the vessels, and another to explain the functioning of the cardiac chambers. Therefore, to solve our model, we will have a pressure equation for the vessels, and another for the cardiac chambers:

- Pressure equation in vessels

$$p_N - p_{ext} = E_N \cdot V_{0,N} + \Omega_N \frac{dV_N}{dt} \quad (\text{F.6})$$

- Pressure equation in cardiac chambers

For the atrias:

$$p_N - p_{ext} = e(t)_N (V_N - V_{dead,N}) + \alpha_N p_N \frac{dV_N}{dt} \quad (\text{F.7})$$

For the ventricles:

$$p_N - p_{ext} = \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} p_N (V_N - V_{dead,N}) + \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} \frac{P_{NV}}{E_s} + \alpha_N p_N \frac{dV_N}{dt} \quad (\text{F.8})$$

In the previous expression, the term P_{NV} represents the pressure in the other ventricle.

F.2. Temporal discretization

Applying a scheme of finite differences of first order and implicit method in the equations F.5, F.6, F.7, and F.8 we obtain the following discretized equations:

- Flow in essels and cardiac chambers :

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{N+1}^{n+1,m+1} = L_N \frac{Q_N^{n+1,m+1} - Q_N^{n,m}}{\Delta t} + R_N Q_N^{n+1,m+1} + b_N Q_N^{n+1,m+1} \left| Q_N^{n+1,m+1} \right| \quad (\text{F.9})$$

- Volume in vessels and cardiac chambers:

$$\frac{V_N^{n+1,m} - V_N^{n,m}}{\Delta t} = Q_{N-1}^{n+1,m+1} - Q_N^{n+1,m+1} \quad (\text{F.10})$$

- Pressure equation for vessels:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = E_N V_{0,N} + \Omega_N \frac{V_N^{n+1,m+1} - V_N^{n,m+1}}{\Delta t} \quad (\text{F.11})$$

- Pressure equation for atrias:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = e(t)_N (V_N^{n+1,m} - V_{dead}) + \alpha_N p_N^{n+1,m+1} (Q_{N+1}^{n+1,m+1} - P_N^{n+1,m+1}) \quad (\text{F.12})$$

- Pressure equation for ventricles:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = e(t)_N (V_N^{n+1,m} - V_{dead}) + \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} P_{NV}^{n+1,m+1} + \alpha_N p_N^{n+1,m+1} (Q_{N+1}^{n+1,m+1} - P_N^{n+1,m+1}) \quad (\text{F.13})$$

where the index n represents the current time instant, in which we know the values of all the state variables of the system, the index $n + 1$ is the next instant of time in which we want to find the solution of the system, and the index $m + 1$ refers to the previous iteration.

Apéndice G

Hemodynamic Model

G.1. Electrical analog model

According to Annexes A and C, there is an *RLE* circuit that represents the behavior of the cardiac chambers (Figure C.1), and another *RLE* circuit that simulates the blood vessels (Figure A.4). In this section, these circuits will be grouped in order to build a hemodynamic model that simulates the cardiopulmonary system in a simplified way. The order of the *RLE* circuits coincides with the path that the blood carries along the cardiopulmonary system.

In addition to group the *RLE* circuits in the proper order, it is necessary to assign to each *RLE* circuit, which of the external pressures defined in Annex E affects it. As the pericardial pressure is a passive pressure pericardium exerts on the walls of the heart, this pressure will be applied in the corresponding *RLE* circuits to the heart chambers. On the other hand, intrathoracic pressure is related to the intrapleural pressure existing in the chest. Therefore, all the organs covered by the chest will be affected by this pressure.

Applying all these concepts it generates the model shown in Figure G.1 developed in [16]. This model is composed of the following 10 blood vessels (*RLE* circuit of Figure A.25):

- Node 11: Systemic veins
- Node 8: Ascending Aorta
- Node 0: Vena Cava
- Node 9: Descending Aorta
- Node 3: Pulmonary arteries
- Node 10: Peripheral arteries
- Node 4: Pulmonary capillaries
- Node 12: Pulmonary capillary wedge
- Node 5: Pulmonary veins
- Node 13: Pulmonary capillary venous

and for four cardiac chambers (*RLE* circuit of Figure A.25):

- Node 1: Right atrium
- Node 6: Left atrium
- Node 2: Right ventricle
- Node 7: Left ventricle

G.2. Cardiopulmonary cycle

The cycle begins at node 11 located on the left side of the model where it is represented in the form of vessel, the set of systemic veins that carry deoxygenated blood from different parts of the body. The blood is collected at node zero by another vessel that simulates the vena cava. Then the blood enters the right

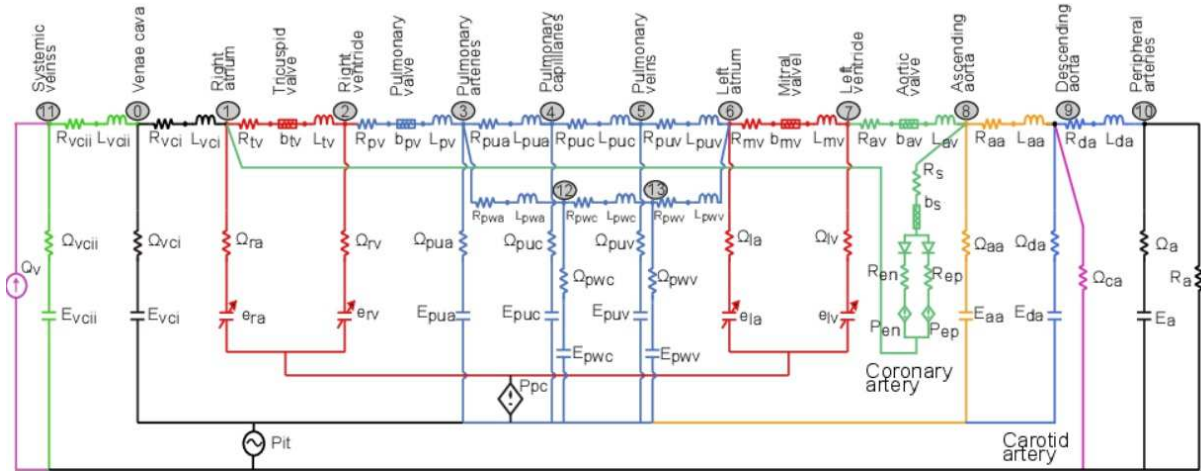


Figura G.1: electrical analog

atrium (node 1). From there, the flow circulates through the tricuspid valve to the right ventricle (node 2). The RLE circuit corresponding to the cardiac chambers has been used in both nodes. In the pulmonary zone the blood has been oxygenated, and it passes to the left atrium (cardiac chamber assigned with node 6) and from there it passes through the mitral valve to the left ventricle (node 7). In this chamber the blood is pumped and flows through the aortic valve to the ascending aortic artery (vessel corresponding to node 8). In this area, it branches the coronary arteries responsible for feeding the heart tissues with oxygen-rich blood (D.2). Once the blood has passed through the tissues of the heart, it goes back to the right ventricle to be oxygenated again (the deratization and mathematical model of the coronary system will be explained later). Subsequently, the aorta forms an arch that is called the aortic arch. From it, the carotid arteries appear, and then the aorta artery descends giving rise to the descending aorta. In the model the descending aortic artery has been represented through a RLE circuit characteristic of a vessel (node 9) and from this vessel, a branch that simulates the carotid arteries only through a resistance comes out. Oxygen-rich blood reaches from the descending aorta to the different parts of the body through the peripheral arteries reflected in the model through an RLE circuit of a vessel (node 10). Finally, the cycle closes when the systemic veins collect the flow of blood from the peripheral and carotid arteries to re-oxygenate.

It should be noted that node 3 appears a branch that will end node 6. This function is to implement in the model the possibility of simulating the pulmonary wedge. This branch is composed of a line that is represented by the pulmonary wedge arteries, and two vessels that represent the capillaries and pulmonary wedge veins, assigned to nodes 12 and 13 respectively.

In the Figure G.2 shows a diagram of the cardiopulmonary circulatory system from the physiological point of view, in order to graphically relate the behavior of the real cardiovascular system, with the model represented in the model of Figure G.1.

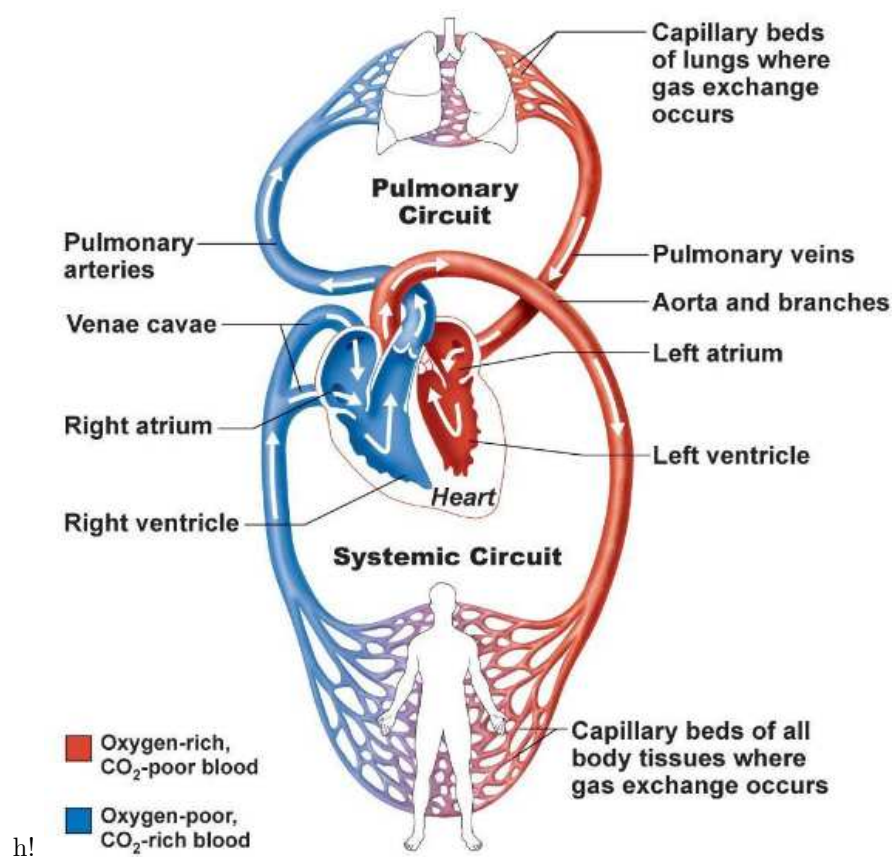


Figura G.2: Cardiopulmonary cycle

Apéndice H

Cardio-pulmonary results in the exponential elastance model

H.1. Volume

The behavior of the heart is governed by time varying elastance function. It establishes when and how much the cardiac chambers contract.

The figure H.1 shows the elastance corresponding to the atrium and ventricle on the left side of the heart.

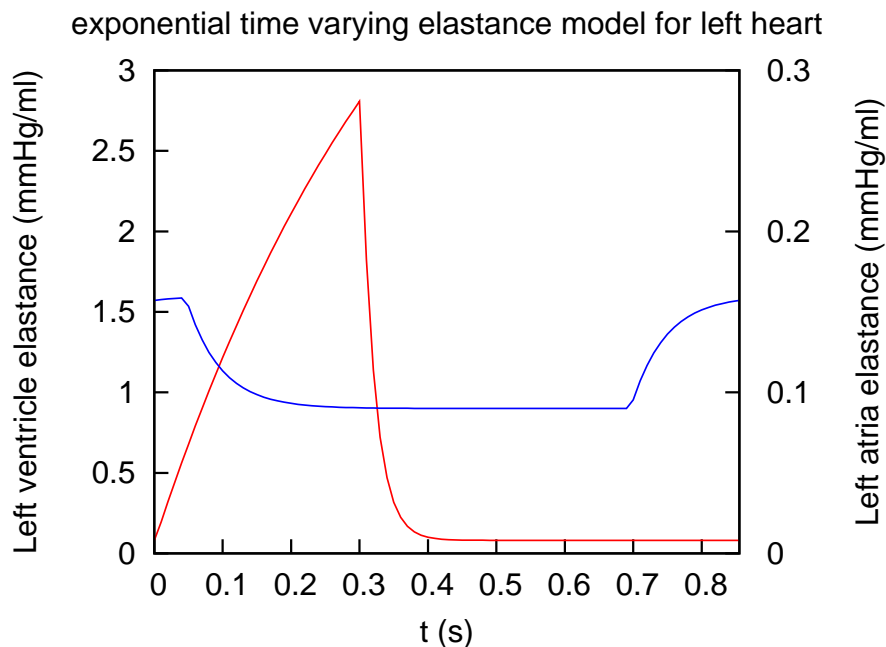


Figura H.1: Exponential time varying elastance model: $e(t)_{lv}$ (—), $e(t)_{la}$ (---)

Analyzing the figure it is observed that the ventricle contracts from $t = 0s$ to $t = 0,3s$ and relaxes in the rest of the cardiac time. In the figure of the volume of the left ventricle (H.2), it is observed that the ventricle loses volume from $t = 0s$ to $t = 0,3s$, which is just the time the systole of the left ventricle lasts. On the other hand, in the figure of elastance of the atrium H.1, it shows that diastole, occurs in the time interval between $t = 0,045s$ and $t = 0,695s$, which coincides with the time in which the volume

of the atrium left, it is filled.

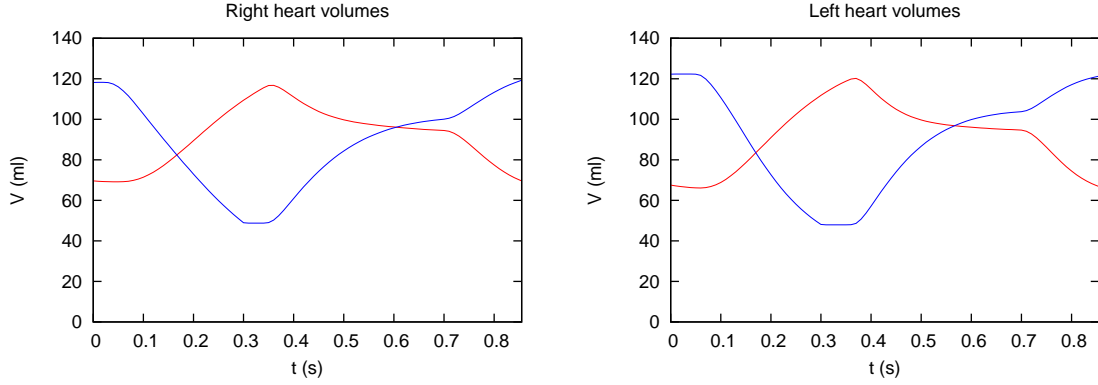


Figura H.2: Right heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

In the same way, the volumes of the right side of the heart would be reasoned.

H.2. Pressure

In order to understand the physiological behavior of the pressures throughout the cardiac cycle, the elastance curve and the direct relationship with the volumes must be taken into account (see equations F.9, F.10, F.11, F.12, F.13).

The cardiac cycle develops at the same time in the two parts of the heart (right and left) with the same behavior. In spite of the pressures are greater in the left side, in this section we will explain the evolution of the left ventricular pressures.

Before starting to explain the left side, it should be noted that the pressure difference between the left and right ventricle is caused by the difference between the resistance to flow of the pulmonary area (pulmonary artery, capillary and vein) and the systemic. It is much greater in the systemic zone.

In the figure H.3, the evolution of pressures on the right and left side as a function of time is shown.

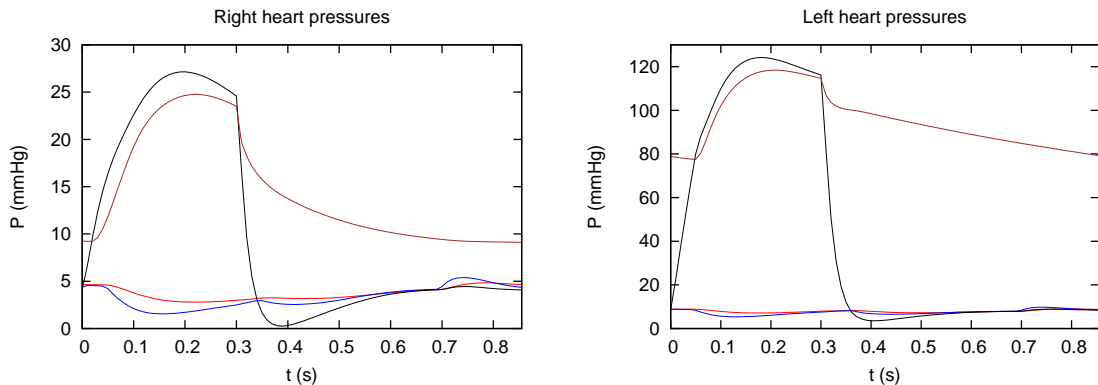


Figura H.3: Right heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)

In the figure H.3, the left side of the heart begins with closed mitral and aortic valves ($t = 0s$). From this moment, the pressure increases to constant volume until 0.05 seconds as a consequence of an increase in the elastance curve. This stage is called isovolumetric contraction.

At time $t = 0,05s$, the pressure of the left ventricle equals the pressure of the ascending aortic artery ($80mmHg$) for allowing the aortic valve to open.

At this point, the ventricle continues increasing the pressure to a maximum of 124 mmHg at 0.18 seconds, because the elastance curve increases. From this moment, the pressure of the ventricle decreases although the elastance curve continues increasing to 0.3 seconds. This is because the aortic valve is open from 0.05 seconds. That is, the valve has allowed blood flow from the ventricle to the ascending aorta, causing the volume of the ventricle to decrease to such an extent that its influence on the behavior of the pressure is greater than that caused by the elastance curve.

Simultaneously, the pressure of the ascending aortic artery has been increasing as the left ventricle is emptied, reaching 118 mmHg, since as mentioned above, the pressure is directly proportional to the volume.

At 0.3 seconds, the left ventricular pressure has decreased so much that it equals ascending aortic artery's pressure, causing the aortic valve to close. As a result, the ascending aorta does not reach the ventricle volume, causing a decrease in its volume, and consequently its pressure until reaching a minimum of 80 mmHg at 0.8 seconds.

With the aortic valve closed, the left ventricle is again with all valves closed. In addition, at this time ($t = 0,3s$) the elastance curve decreases to 0.4 seconds when it reaches a minimum value (see H.1 and H.3). This causes the pressure in the ventricle to decrease at a constant volume until reaching a minimum of 3.54 mmHg at 0.4 sec. This period is called isovolumic relaxation.

At time $t = 0.36s$, the pressure of the ventricle is equal to that of the left atrium ($8mmHg$), causing the mitral valve to open.

At this stage, as the pressure gradient is positive, the blood flow passes from the left atrium to the left ventricle, causing the volume of blood in the atrium to decrease and in the ventricle to increase. As a consequence, the pressure in the left atrium decreases and in the ventricle increases. This time interval is called fast filling. Under normal conditions, it participates in 80-90% of the ventricular filling.

Consequently to this rapid ventricular filling, the pressures between the atrium and the ventricle are equalized. The left atrium makes only passive duct, does not directly influence the filling, so that only the passage of blood transmitted by the pulmonary veins occurs. This stage is called Diastasis.

Next ($t = 0,695$) the atria contracts (in our model this happens because the elastance of the left atrium increases at this moment), causing the pressure to increase, and therefore the gradient also. This causes the flow to pass from the atrium to the ventricle causing an increase in volume and pressure in the ventricle, and a decrease in volume in the atrium. This decline in volume comes a moment, that although the elastance curve continues to grow, the pressure decreases. This stage called filling by contraction ends when the atrial pressure decreases so much, and the pressure of the ventricle increases so much that the gradient between both is negative and the mitral valve closes.

The behavior of the valves explained in this section can be seen in more detail in the figure H.1.

H.3. Flow

The flow of blood circulates from one compartment to another depending on the pressure gradient between them. For this reason, we are going to support in figure H.4, to understand the evolution of the flow over time.

Like the pressure curves, the flow behavior on the right and left sides is analogous. So we're going to focus on explaining the flow on the left side of the heart. For this, we will support on the flow curves obtained in the simulation, shown in the figure H.5.

First, blood reaches the left atrium from the pulmonary zone through the pulmonary veins due to the pressure gradient between the pulmonary veins and the left atrium. While the blood is filling the left atrium, the pressure in the atrium increases. When this pressure is greater than that of the ventricle, the mitral valve opens. This fact allows to the atrium empty rapidly (fast ventricular filling stage) and her pressure decreases. Consequently the pressure gradient between the pulmonary veins and the left atrium

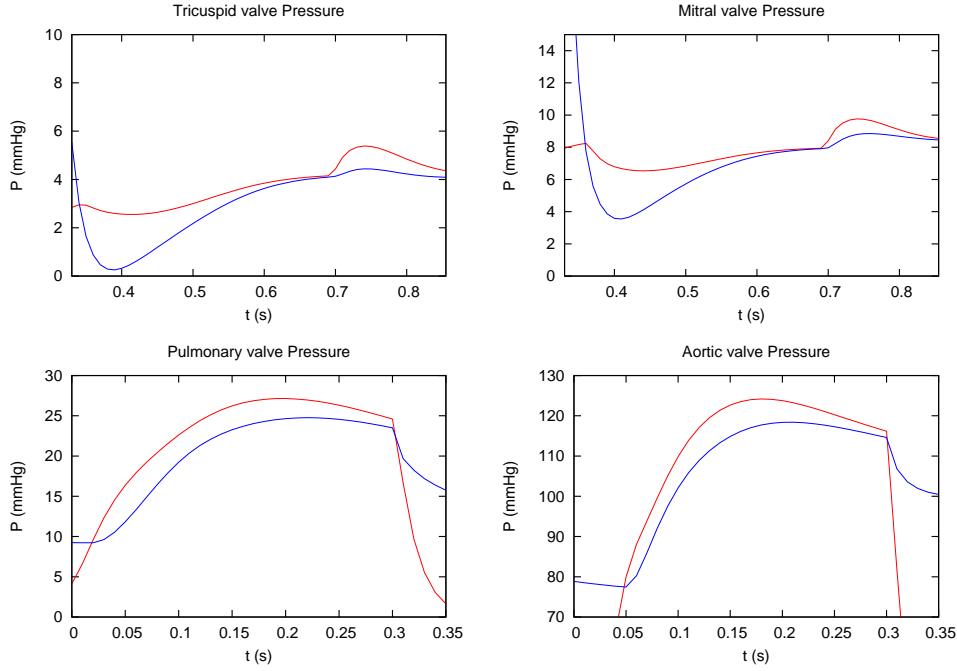


Figura H.4: Cardiopulmonary valves: Tricuspid valve Pressure: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve Pressure: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve Pressure: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve Pressure: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)

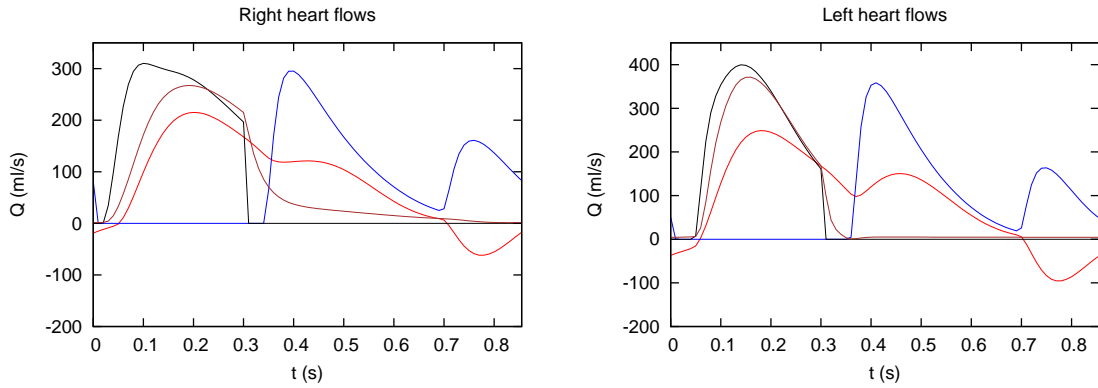


Figura H.5: Right heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), Q_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)

increases. This phenomenon generate the second maximum that is shown in Figure H.5.

During rapid ventricular filling, the pressure gradient between the atrium and the ventricle is very high. This fact cause the flow increases too (first maximum of the flow curve at the mitral valve).

While rapid ventricular filling occurs, the pressure gradient decreases like a consequence of the increase and decrease of the ventricle and atrium respectively until the pressure gradient remains constant (diastasis phase, $0,63 \leq t \leq 0,695$).

In the instant $t = 0,695$, the atrium contracts. This fact causes that the pressure in the atrium increases, and consequently the gradient and the flow. Therefore the atrium flow curve (figure H.5) shows the second maximum of the function (phase of filling by contraction).

When the ventricle is fully filled, the mitral valve closes because the pressure gradient is negative. At

this moment the two valves of the ventricle are closed, and the isovolumetric contraction begins (lasts 0.05 seconds). In this period, the pressure in the ventricle increases, until the pressure of the ascending aortic artery is overcome. At this time, the aortic valve opens allowing the blood to go from the left ventricle to the ascending aorta.

The flow of the ascending aortic artery, is also represented in the graph on the right of Figure H.5. It has the same behavior as the flow rate of the aortic valve.

The only difference between these flows are the pressure gradient is lower as consequence of the resistance flow between the ventricle and the ascending aortic artery. As a result the flow rate of the ascending aorta is a little lower than aortic valve.

H.4. Coronary system

The heart muscle, like every other organ or tissue in your body, needs oxygen-rich blood to survive. Blood is supplied to the heart by its own vascular system, called coronary circulation.

As stated in Annex D.2, the coronary system is composed of a coronary artery whose branches feed the endocardium and the epicardium.

In the figure H.6, the pressure and flow curves of this system are shown, after performing the simulation.

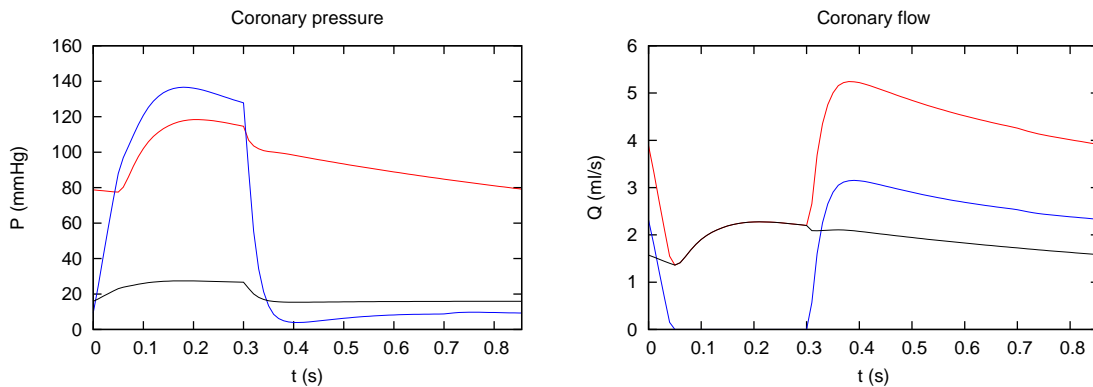


Figura H.6: Coronary pressure: P_c (---), P_{en} (---), P_{ep} (---); Coronary flow: Q_c (---), Q_{en} (---), Q_{ep} (---);

The behavior of the coronary system is closely related to the behavior of the left ventricle. In systole the heart is compressed, and blood circulates from the ventricle to the ascending aorta. This fact causes an increase in volume in the aortic artery and consequently an increase in pressure. The pressure in the endocardium and in the epicardium also increases in the period of systole as indicated in equations D.4 and D.5.

During diastole the ventricle relaxes, and the aortic valve closes, causing the volume and therefore the pressure in the coronary artery to decrease. As the pressures in the endocardium and in the epicardium are directly proportional to the pressure of the left ventricle, if the pressure of the ventricle decreases, that of the epicardium and the endocardium will also do so.

To understand how the flow of each part of the coronary system evolves, it is necessary to analyze the pressure gradients between the different parts that make up the coronary system.

Analyzing the pressure curves shown in Figure H.6, it is observed that during the ventricular systole, there is a positive pressure gradient between the ascending aorta and the coronary artery, and between the coronary artery and the epicardium. On the contrary, there is a negative pressure gradient between the coronary pressure and the endocardium. This means that the flow between the coronary artery and the endocardium is zero, and that therefore the flow that circulates to the coronary artery is the same as

that which circulates through the epicardium.

During diastole, there is a positive pressure gradient in all sections of the coronary system. For this reason circulates flow for each of them. The amount of flow that flows through each of these sections is directly proportional to the pressure gradient existing in each section. Therefore, the flow through the coronary artery is greater than that of the endocardium, and that of the endocardium is greater than that of the epicardium.

H.5. Pulmonary wedge pressure

Pulmonary capillary wedge pressure (P_{pwc}) provides an indirect estimate of left atrial pressure (P_{LA}). Although left ventricular pressure can be directly measured by placing a catheter within the left ventricle, it is not feasible to advance this catheter back into the left atrium. LAP can be measured by placing a special catheter into the right atrium then punching through the interatrial septum; however, for obvious reasons, this is not usually performed because of damage to the septum and potential harm to the patient.

P_{pwc} is measured by inserting balloon-tipped, multi-lumen catheter (Swan-Ganz catheter) into a peripheral vein (e.g., jugular or femoral vein), then advancing the catheter into the right atrium, right ventricle, pulmonary artery, and then into a branch of the pulmonary artery. When properly positioned the balloon is then inflated, which occludes the branch of the pulmonary artery. When this occurs, the flow in the pulmonary wedge zone becomes approximately zero. If the flow rate is zero, the the difference of pressures between nodes 3 and 6 of pulmonary wedge zone will also be, and the measured pressure P_{pwc} will be practically equal to the pressure in the left atrium.

In the figure H.7, it shows how this measurement is made and the results obtained with our simulation model.

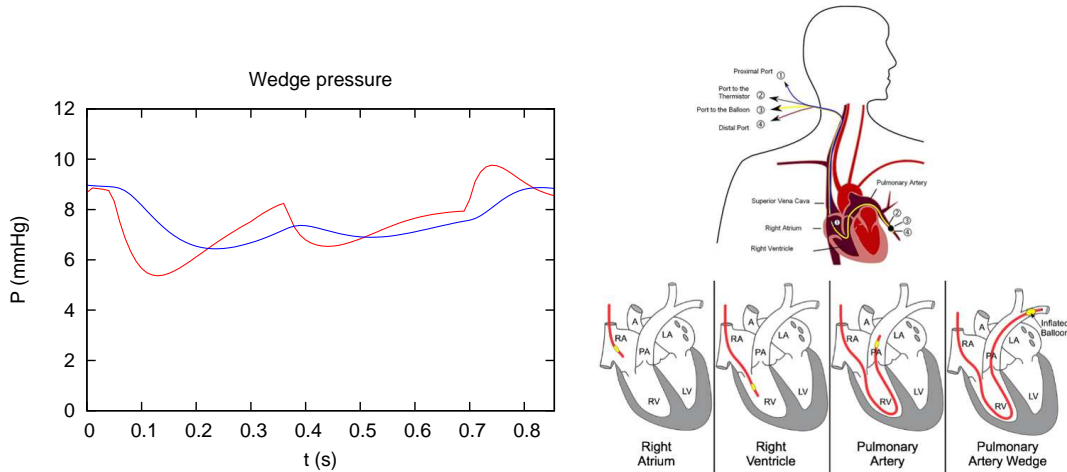


Figura H.7: Wedge pressure: p_{la} (---) and p_{pcw} (---)

H.6. Pericardium pressure

The Figure H.8 shows the pressure curves of the pericardium, pulmonary veins, left atrium, and left ventricle, in order to explain the physiology of pericardial pressure.

If we analyze the pulmonary vein and atrial pressure curves, we observe that the pressure gradient is positive between $t = 0$ seconds, and $t = 0.699$ seconds, and negative in the rest of the cardiac cycle. This means that atrium fills from 0 to 0.699 seconds, and contracts from 0.699 the rest of the time.

On the other hand, the pressure gradients between the atrium and ventricle are positive between 0.3

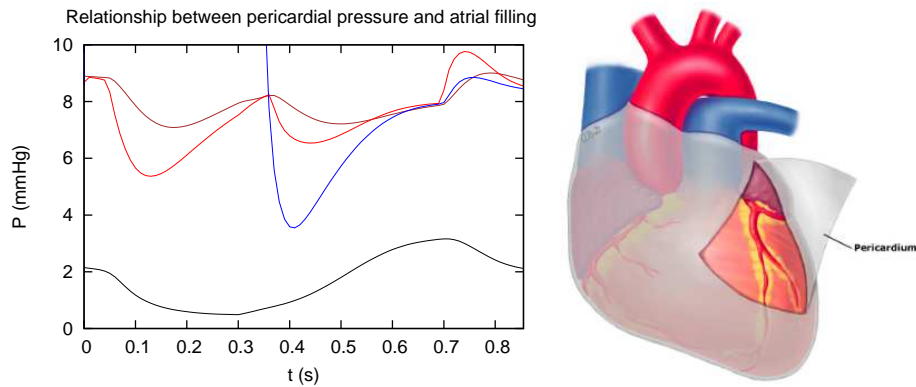


Figura H.8: Left Figure: p_{la} (---), p_{lv} (---), P_{pc} (—), P_{puv} (---); Right Figure: Pericardium

and 0.855 seconds, and negative from the time $t = 0$ seconds and $t = 0.3$ seconds. Consequently, the ventricle fills from 0.3 to 0.855 seconds.

The pericardial pressure curve consists of a time interval between 0 and 0.5 seconds, where the pericardial pressures are lower, and another between 0.5 and 0.855 seconds where the pericardial pressures are higher. As pericardium pressure is low when the atrium is filling, and it is higher when the ventricle is filling, it is said that the pericardium favors filling the atrium (this reasoning is valid for filling the right-sided atrium)

Apéndice I

Sensitivity of the hemodynamic model.

The objective of Annex I is to analyse the sensitivity of the hemodynamic when varying the different parameters of the models. The resulting graphs have served to support, understand and develop some of the arguments that appear throughout this document.

I.1. E_a and E_b influence in volume, pressure and flow

In this section I.1, the resulting curves for volume, pressure and flow, when we vary the parameters E_a and E_b (separately) in the atrium of the right heart, that will be referred as E_{a1} and E_{b1} , are analyzed and plotted.

Model-predicted volume variations in time, are provided in Figure I.1 for different values of E_{a1} at 50 %, 100 % and 150 % of the control value, for the right heart (first row) and left heart (second row) in the panel plot, retaining E_{b1} at the control value.

On the other hand, model-predicted volume variations in time, are provided in the right side of Figure I.1 for different values of E_{b1} at 50 %, 100 % and 150 % of the control value, right heart (third row) and left heart (fourth row) , retaining E_{a1} at the control value.

Figures in I.2 provide the numerical results for pressure variations in time using the same variations in the same order provided in Figure I.1. Gradient pressure variations in the different valves under the same conditions are plotted in Figure I.3.

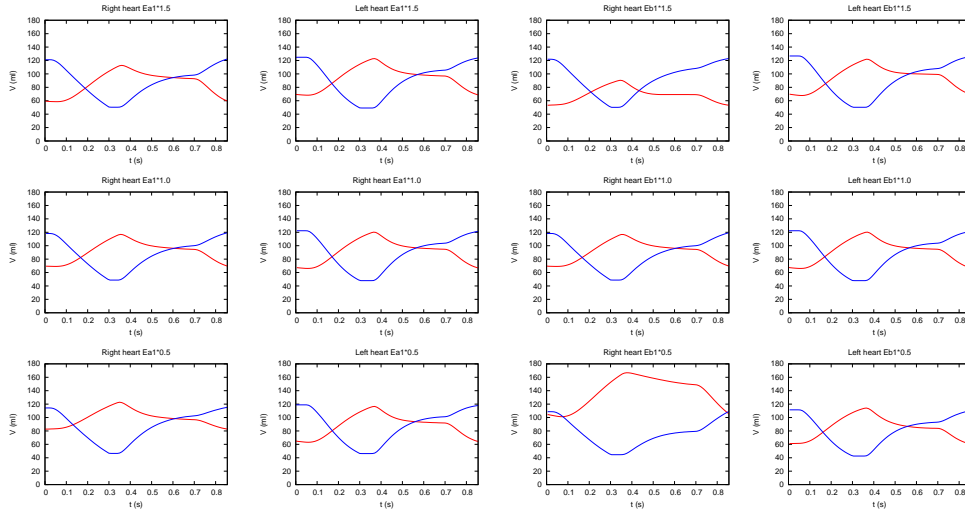


Figura I.1: Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

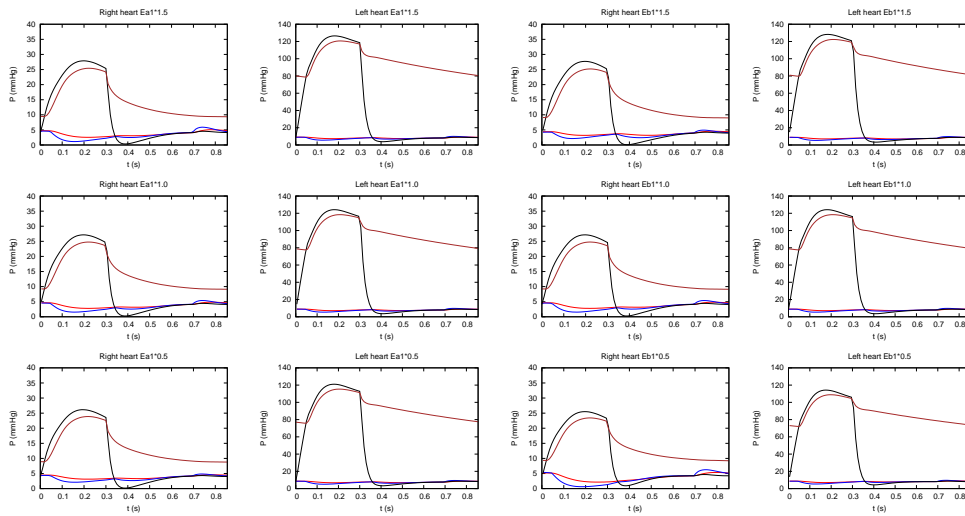


Figura I.2: Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)

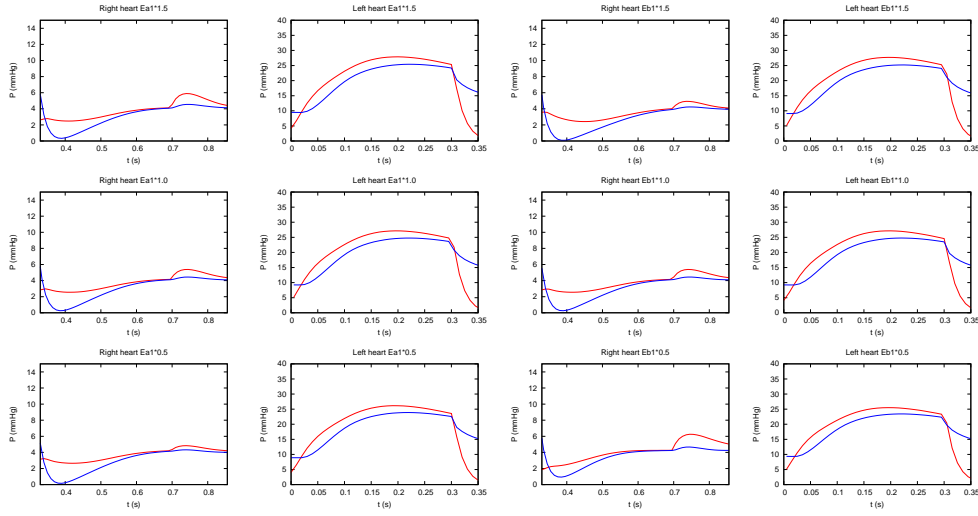


Figure I.3: Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (—), p_{rv} in (—); Mitral valve: p_{la} in (—), p_{lv} in (—); Pulmonary valve: p_{rv} in (—), p_{pua} in (—); Aortic valve: p_{lv} in (—), p_{aa} in (—)

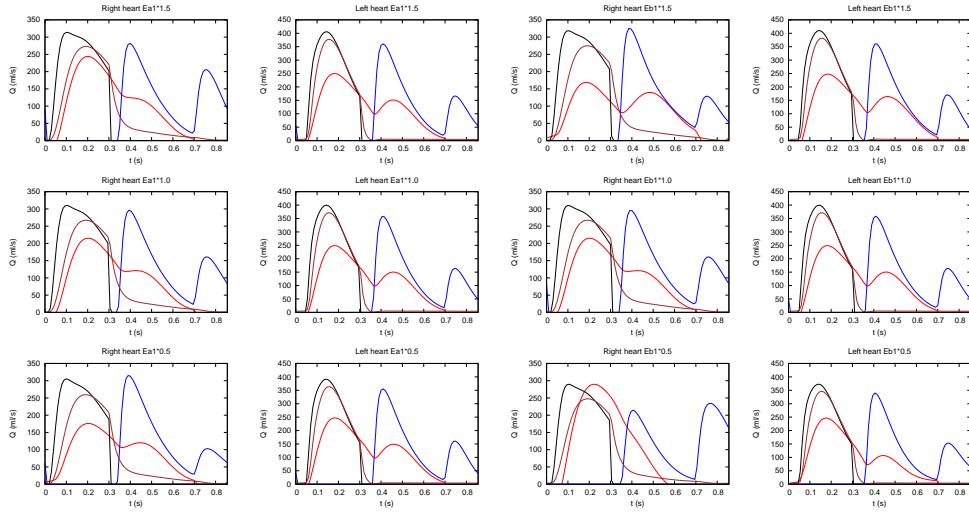


Figure I.4: Heart flows: Q_{vc} in (—), Q_{tri} in (—), P_{pu} in (—), and Q_{pua} in (—); Left heart flow: Q_{puv} in (—), Q_{mit} in (—), Q_{av} in (—), and Q_{aa} in (—)

I.2. E_{a2} and E_{b2} influence in volume, pressure and flow

In this section I.2, the resulting curves for volume, pressure and flow, when we vary the parameters E_a and E_b (separately) in the ventricle of the right heart, that will be referred as E_{a2} and E_{b2} , are analyzed and plotted.

Model-predicted volume variations in time, are provided in Figure I.5 for different values of E_{a2} at 50%, 100% and 150% of the control value, for the right heart (first row) and left heart (second row) in the panel plot, retaining E_{b2} at the control value.

On the other hand, model-predicted volume variations in time, are provided in the right side of Figure I.5 for different values of E_{b2} at 50%, 100% and 150% of the control value, right heart (third row) and left heart (fourth row), retaining E_{a2} at the control value.

Figures in I.6 provide the numerical results for pressure variations in time using the same variations in the same order provided in Figure I.5. Gradient pressure variations in the different valves under the same conditions are plotted in Figure ??.

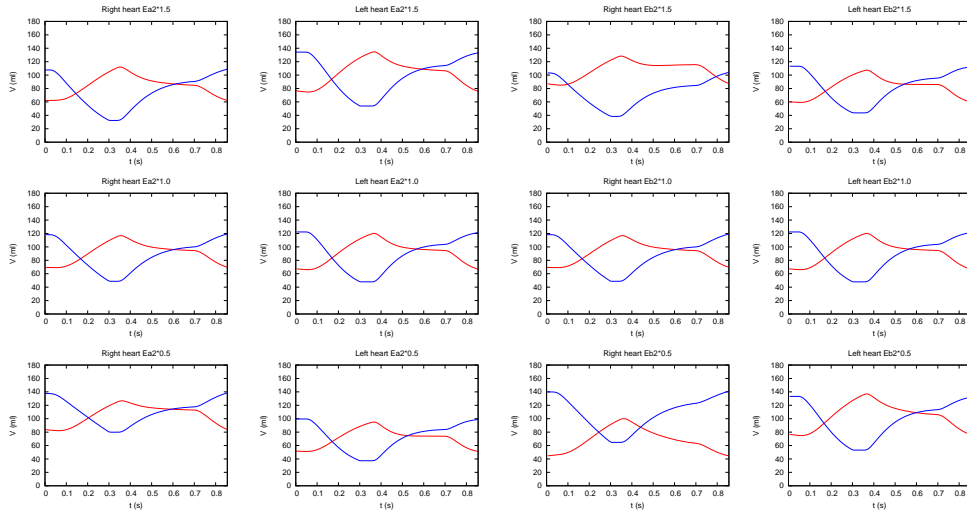


Figura I.5: Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

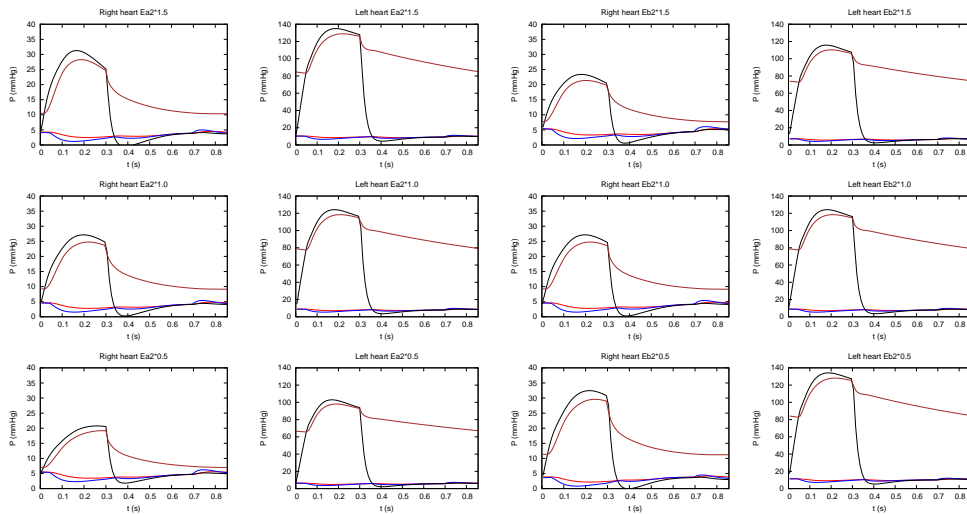


Figura I.6: Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)

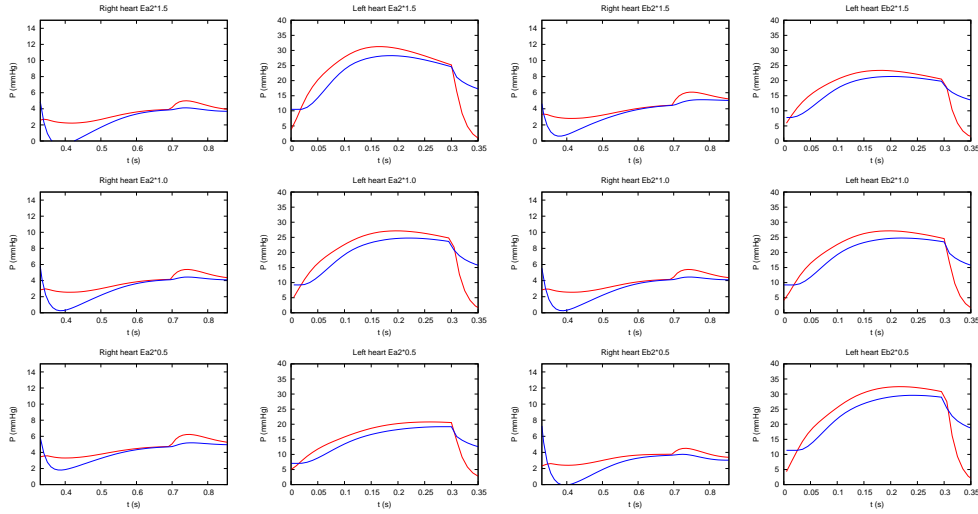


Figure I.7: Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)

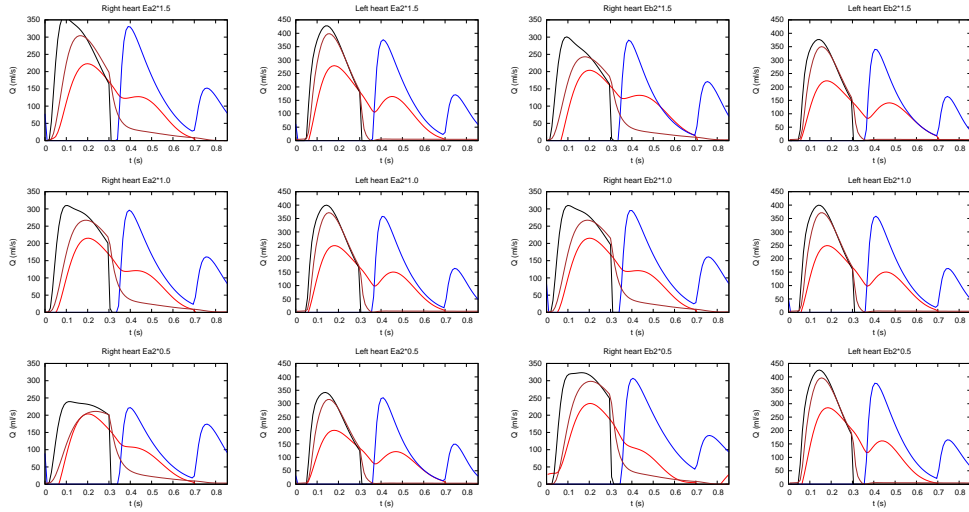


Figure I.8: Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), P_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)

I.3. E_{a6} and E_{b6} influence in volume, pressure and flow

In this section I.3, the resulting curves for volume, pressure and flow, when we vary the parameters E_a and E_b (separately) in the atrium of the left heart, that will be referred as E_{a6} and E_{b6} , are analyzed and plotted.

Model-predicted volume variations in time, are provided in Figure I.9 for different values of E_{a6} at 50%, 100% and 150% of the control value, for the right heart (first row) and left heart (second row) in the panel plot, retaining E_{b6} at the control value.

On the other hand, model-predicted volume variations in time, are provided in the right side of Figure I.9 for different values of E_{b6} at 50%, 100% and 150% of the control value, right heart (third row) and left heart (fourth row), retaining E_{a6} at the control value.

Figures in I.10 provide the numerical results for pressure variations in time using the same variations in the same order provided in Figure I.9. Gradient pressure variations in the different valves under the same conditions are plotted in Figure ??.

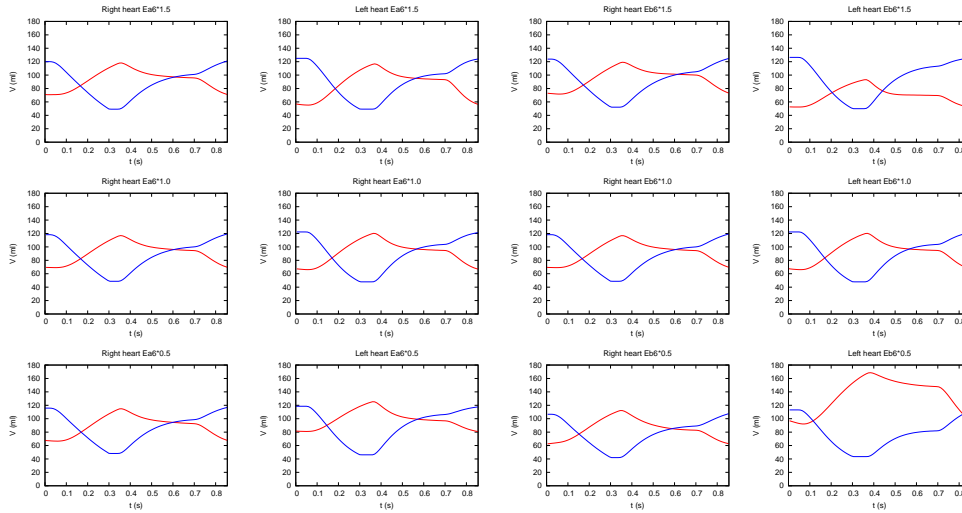


Figura I.9: Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (—); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (—)

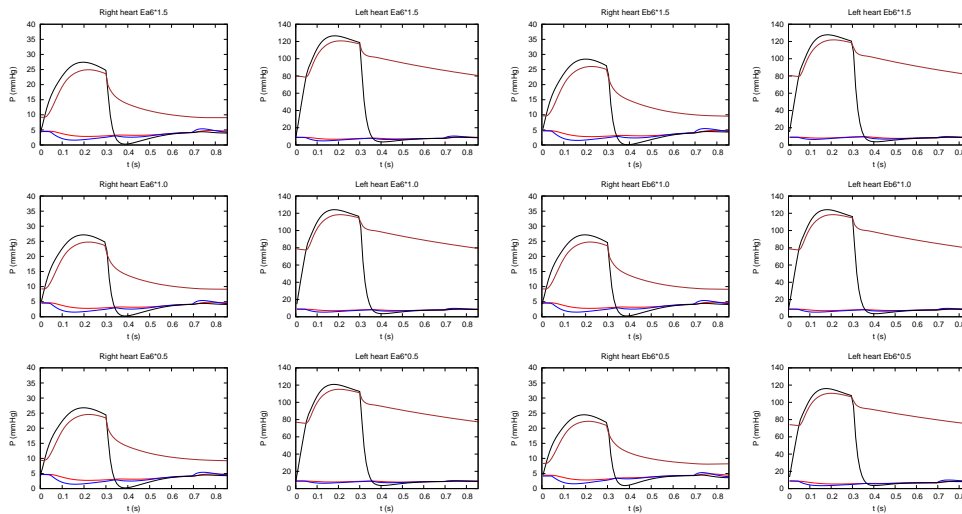


Figura I.10: Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pva} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)

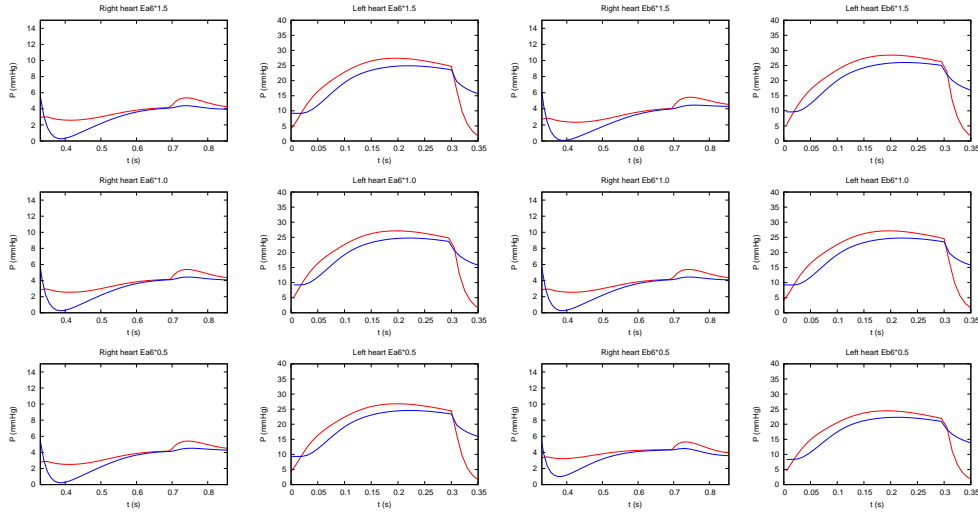


Figure I.11: Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)

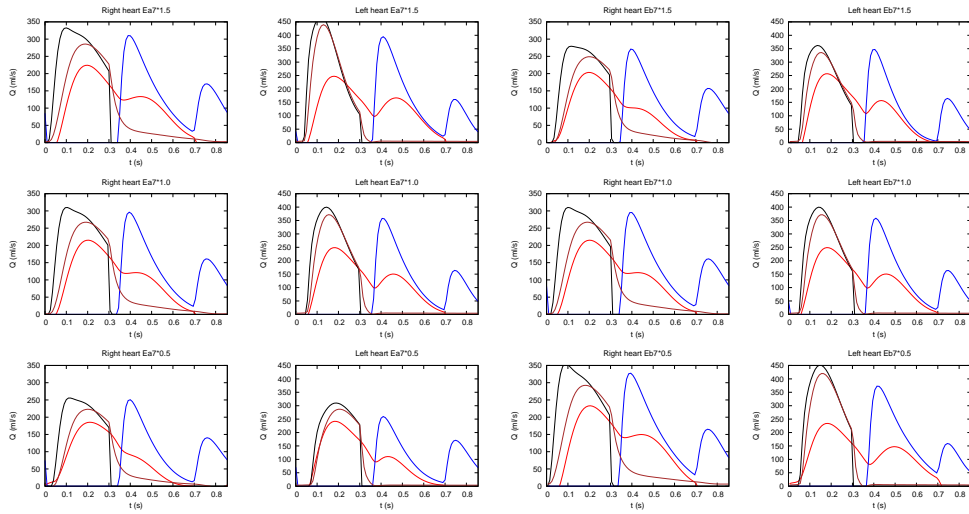


Figure I.12: Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), P_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)

I.4. E_{a7} and E_{b7} influence in volume, pressure and flow

In this section I.4, the resulting curves for volume, pressure and flow, when we vary the parameters E_a and E_b (separately) in the ventricle of the left heart, that will be referred as E_{a7} and E_{b7} , are analyzed and plotted.

Model-predicted volume variations in time, are provided in Figure I.13 for different values of E_{a7} at 50 %, 100 % and 150 % of the control value, for the right heart (first row) and left heart (second row) in the panel plot, retaining E_{b7} at the control value.

On the other hand, model-predicted volume variations in time, are provided in the right side of Figure I.13 for different values of E_{b1} at 50 %, 100 % and 150 % of the control value, right heart (third row) and left heart (fourth row) , retaining E_{a7} at the control value.

Figures in I.14 provide the numerical results for pressure variations in time using the same variations in the same order provided in Figure I.13. Gradient pressure variations in the different valves under the same conditions are plotted in Figure I.15.

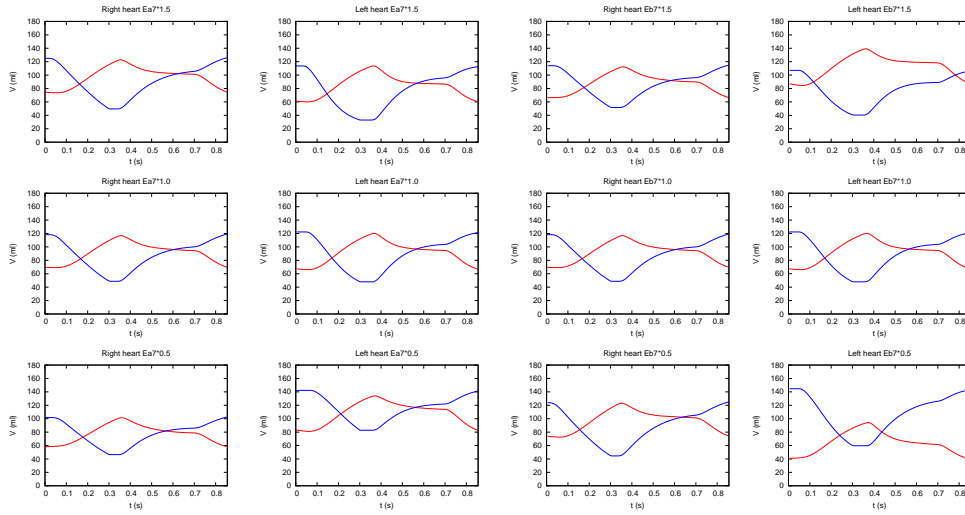


Figure I.13: Heart volumes: V_{ra} in (---), and V_{rv} in (---); Left heart volumes: V_{la} in (---), and V_{lv} in (---)

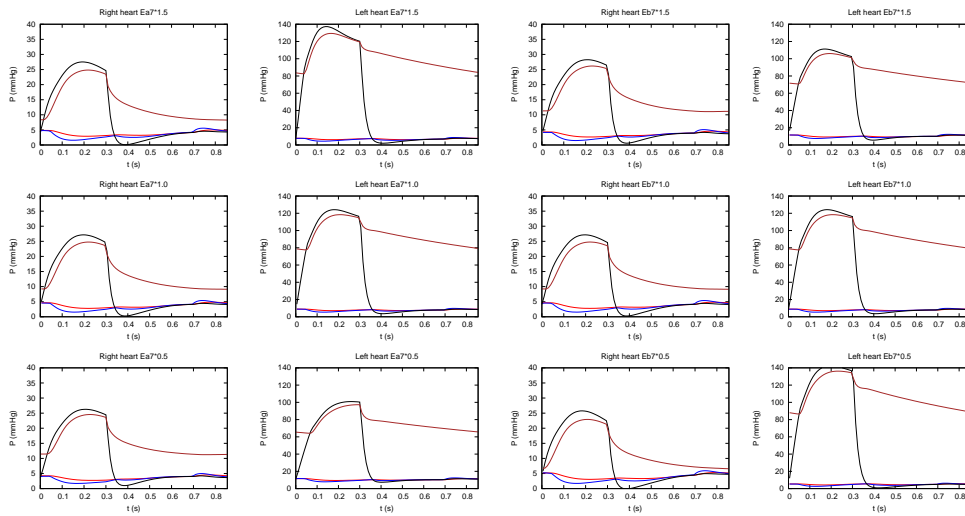


Figure I.14: Heart pressures: p_{vc} in (---), p_{ra} in (---), p_{rv} in (---), and p_{pua} in (---); Left heart pressures: p_{puv} in (---), p_{la} in (---), p_{lv} in (---), and p_{aa} in (---)

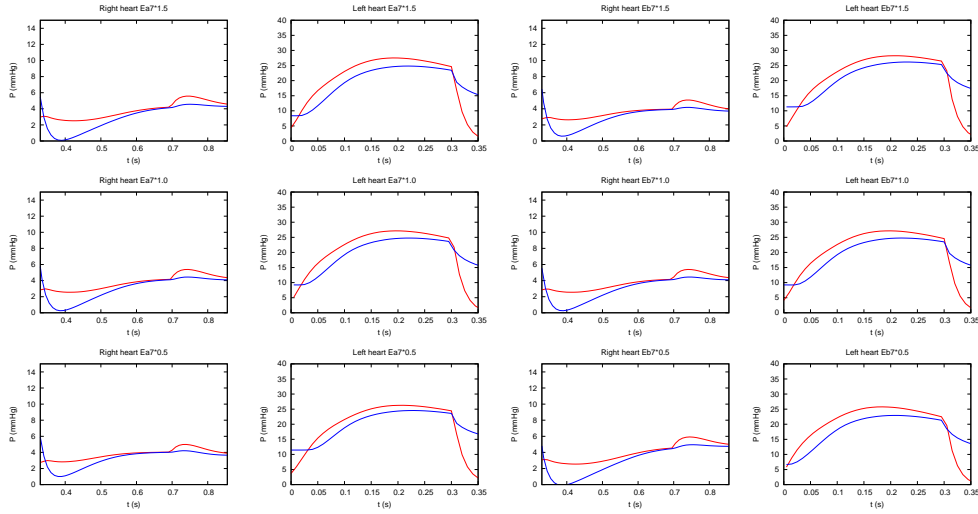


Figura I.15: Gradient pressure in valves. Tricuspid valve: p_{ra} in (---), p_{rv} in (---); Mitral valve: p_{la} in (---), p_{lv} in (---); Pulmonary valve: p_{rv} in (---), p_{pua} in (---); Aortic valve: p_{lv} in (---), p_{aa} in (---)

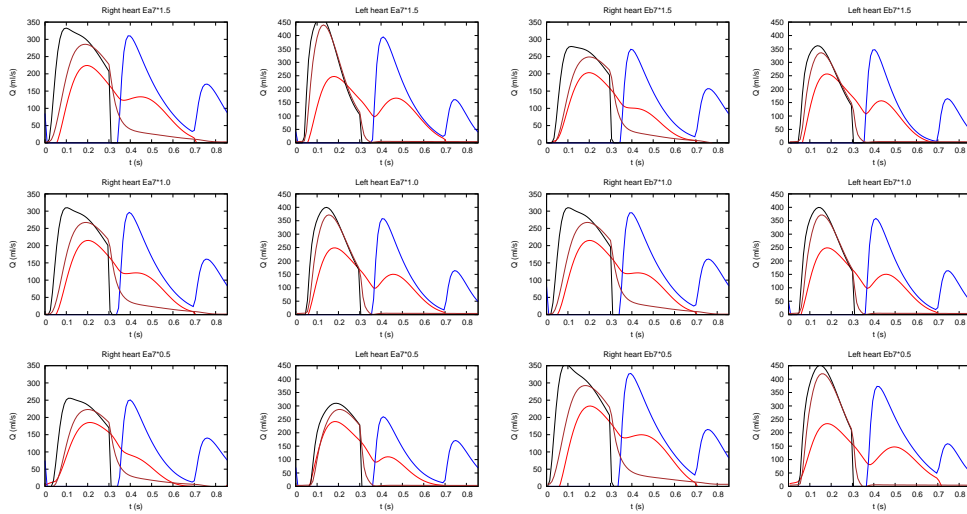


Figura I.16: Heart flows: Q_{vc} in (---), Q_{tri} in (---), Q_{pu} in (---), and Q_{pua} in (---); Left heart flow: Q_{puv} in (---), Q_{mit} in (---), Q_{av} in (---), and Q_{aa} in (---)

I.5. Relative influence of E_a respect E_b

The objective of this section is to determine which parameter, E_a or E_b has more influence. E_a and E_b are changed respect to the case control in each Figure in the same proportion for both left and right atrium and ventricles.

Figure I.17 shows the pressure volume relationship in the four cardiac chambers, RA, LA, RV, LV from top to bottom, increasing parameter E_a from left to right rows. In each Figure, maximum contractility, E_b changes. The parameter E_b is more influential than the parameter E_a .

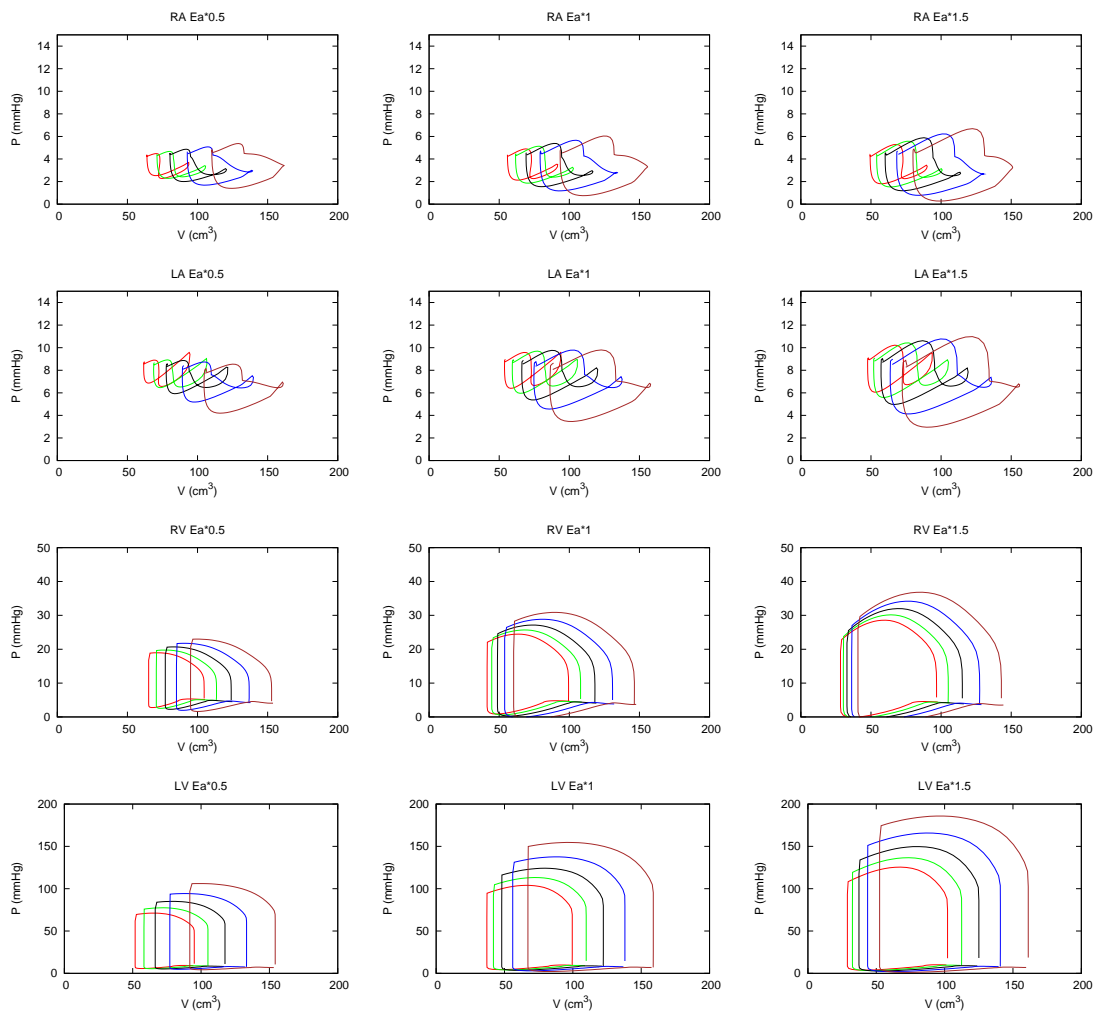


Figura I.17: Pressure-Volume loop: $E_b=9$ (---), $E_b=7.5$ (---), $E_b=6$ (---), $E_b=4$ (---), $E_b=3$ (---)

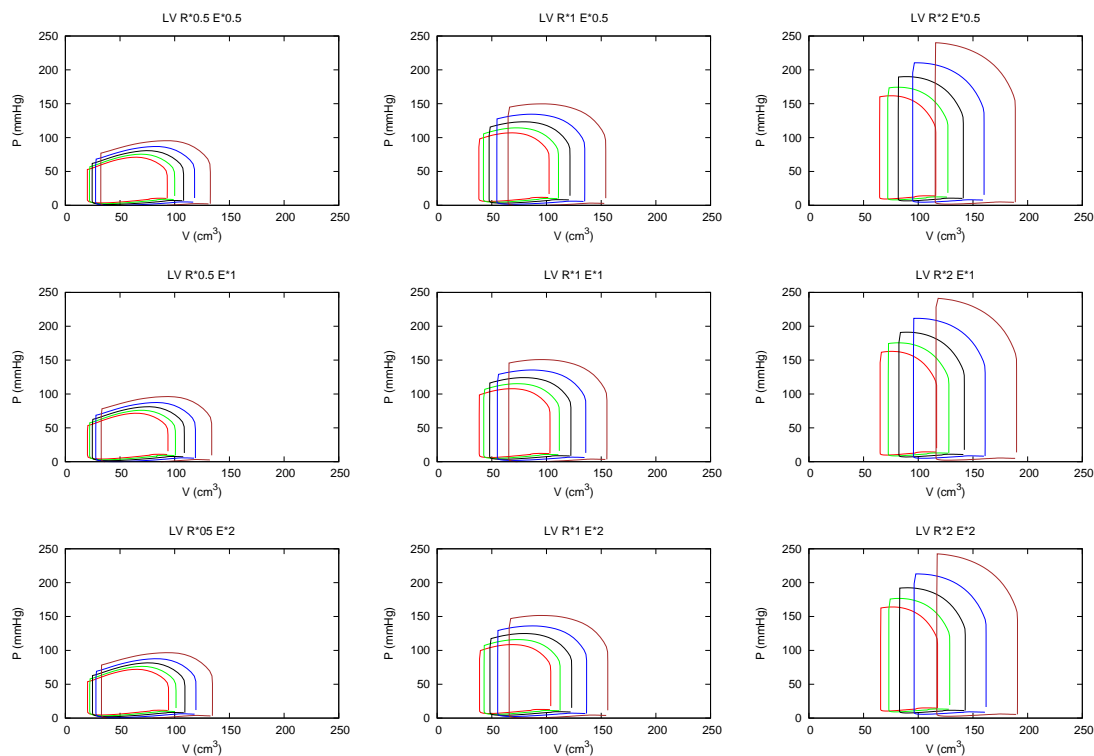


Figura I.18: Pressure-Volume loop in the left ventricle: R includes: $\Omega_8, \Omega_9, \Omega_{10}, R_8, R_9, R_{ca}$ and R_{per} . And E includes: E_{08}, E_{09}, E_{010} . $E_{b_{lv}} = 10$ (—), $E_{b_{lv}} = 8$ (—), $E_{b_{lv}} = 6$ (—), $E_{b_{lv}} = 4$ (—), $E_{b_{lv}} = 2$ (—)

I.6. Influence of E_0 versus V_0

In section I.6, we represent Figures I.18 and I.19 to evaluate the effect produced by the E_0 and V_0 parameters in the arterial vessel, on the left ventricle. In both figures, we have varied the afterload between 50 and 150 %, and the curves that are inside each image, are the variations of E_b . In addition, in the first figure we have varied in the same proportion E_0 , and in the second V_0 . In this way we can compare the influence of each parameter. Analyzing Figures I.18 and I.19, we observe that the parameter E_0 does not influence, and the parameter V_0 has much more influence.

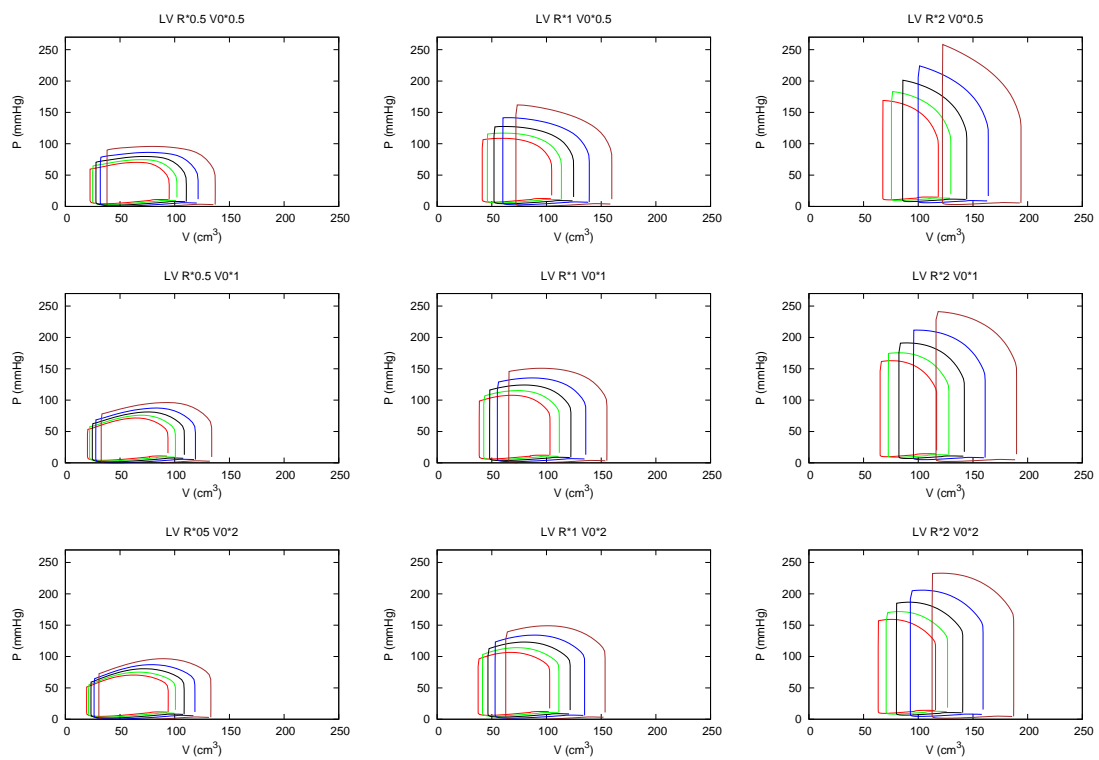


Figura I.19: Pressure-Volume loop in the left ventricle: R includes: $\Omega_8, \Omega_9, \Omega_{10}, R_8, R_9, R_{ca}$ and R_{per} . And E includes: E_{08}, E_{09}, E_{10} . $Eb_{lv} = 10$ (—), $Eb_{lv} = 8$ (—), $Eb_{lv} = 6$ (—), $Eb_{lv} = 4$ (—), $Eb_{lv} = 2$ (—)

Apéndice J

Model parameters

J.1. Heart model parameters

J.1.1. General heart model parameters

Cuadro J.1: Values of general elastances parameters

Parameters	Values
T_r	0.855 s
E_s	45.9 s
V_{max}	900.00 ml

J.1.2. Exponential time varying model

Cuadro J.2: Values for atrium

Parameters	Values
$E_{a,ra}$	0.040 mmHg/ml
$E_{b,ra}$	0.050 mmHg/ml
$E_{a,la}$	0.070 mmHg/ml
$E_{b,la}$	0.090 mmHg/ml
t_{ac}	0.695 s
t_{ar}	0.900 s
τ_{ac}	0.050 s
τ_{ar}	0.050 s

Cuadro J.3: Values for ventricles

Parameters	Values
$E_{a,rv}$	1.200 mmHg/ml
$E_{b,rv}$	0.040 mmHg/ml
$E_{a,lv}$	6.000 mmHg/ml
$E_{b,lv}$	0.070 mmHg/ml
t_{ee}	0.300 s
τ_{vc}	0.400 s
τ_{vr}	0.020 s
λ	1.000

J.1.3. Cosine time varying model

Cuadro J.4: Values for atrium

Parameters	Values
t_{ac}	0.800 s
t_{ar}	s
T_{arp}	0.170 s
T_{acp}	0.170 s

Cuadro J.5: Values for ventricles

Parameters	Values
T_{vcp}	0.300 s
T_{vrp}	0.150 s

J.2. Coronary circulatory parameters

Cuadro J.6: Coronary parameters

Parameters	Values
R_s	0.0035 mmHg \cdot s \cdot ml ⁻¹
b_s	0.0039 mmHg \cdot s \cdot ml ⁻¹
k_{en}	1.1000
$p_{en\ min}$	0.0000 mmHg
R_{en}	30.000 mmHg \cdot s \cdot ml ⁻¹
k_{ep}	0.1000
$p_{ep\ min}$	15.000 mmHg
R_{ep}	40.000 mmHg \cdot s \cdot ml ⁻¹

J.3. External pressure parameters

J.3.1. Pericardium pressure parameters

Cuadro J.7: Values of pericardium

Parameters	Values
V_{pc0}	380.0 ml
V_{pc}	40.0 ml
V_{pe}	30.0 ml
K_{pc}	1.0

J.3.2. Intrathoracic pressure parameters

Cuadro J.8: Values of intrathoracic pressure

Parameters	Values
$t_{pulmonar}$	5.000 s
P_b	-3.70 mmHg
P_a	-1.80 mmHg
t_i	2.000 s
τ	0.300 s

J.4. Resistances parameters

Cuadro J.9: Values of linear resistance, inertance , and quadratic resistance

Nodes	Linear Resistance, R ($mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}$)	Inertance, L ($mmHg \cdot s^2 \cdot ml^{-1}$)	Quadratic Resistance, b ($mmHg \cdot s^2 \cdot ml^{-2}$)
Node 0	0.0050	0.0005	0.000000
Node 1	0.0010	0.0002	0.000016
Node 2	0.0030	0.0005	0.000025
Node 3	0.0400	0.0005	0.000000
Node 4	0.0400	0.0005	0.000000
Node 5	0.0050	0.0005	0.000000
Node 6	0.0010	0.0002	0.000016
Node 7	0.0030	0.0005	0.000025
Node 8	0.0400	0.0005	0.000000
Node 9	0.0400	0.0005	0.000000
Node 10	0.0000	0.0000	0.000000
Node 11	0.0050	0.0005	0.000000
Node 12	0.0000	0.0000	0.000000
Node 13	0.0000	0.0000	0.000000

Cuadro J.10: Values of Ω , E_0 , and V_0

Nodes	Ω ($mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}$)	E_0 ($mmHg/ml$)	V_0 (ml)
Node 0	0.01	0.050	100.0
Node 3	0.01	0.020	20.0
Node 4	0.01	0.020	60.0
Node 5	0.01	0.020	200.0
Node 8	0.01	1.500	20.0
Node 9	0.01	0.500	20.0
Node 10	0.01	0.200	140.0
Node 11	0.01	0.0001	600.0
Node 12	0.01	0.7000	1.0
Node 13	0.01	0.7000	1.0

J.5. Pulmonary wedge parameters

Cuadro J.11: Values of wedge resistance and wedge inertance

Nodes	Linear Resistance, R ($mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}$)	Inertance, L ($mmHg \cdot s^2 \cdot ml^{-1}$)
Node 3	100000	0.0005
Node 12	0.4000	0.0005
Node 13	0.4000	0.0005

J.6. Model representation of blood volume distribution in human circulatory system

Cuadro J.12: Model representation of blood volume distribution in human circulatory system

Parameters	Blood volume distribution (ml)	%	values Sun 1997 (ml)	simulation values (ml)
Heart	350	7.0	351	361
Pulmonary circulation	450	9.0	438	439
Pulmonary arteries	115	2.3	75	75
Pulmonary capillaries	65	1.3	150	151
Pulmonary veins	270	5.4	213	213
Systemic arteries	650	13.0	186	230
Systemic capillaries	350	7.0	0	0
Systemic veins	3200	64.0	2628	2565