



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estudio de variaciones alométricas en humanos
mediante un modelo computacional
hemodinámico

Study of allometric variations in humans using a
computational hemodynamic model

Autor/es

Raúl Aparicio Yuste

Director/es

Javier Murillo Castarlenas

Escuela de Ingeniería y Arquitectura /Universidad de Zaragoza
2018



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

TRABAJOS DE FIN DE GRADO / FIN DE MÁSTER

D./D^a. Raúl Aparicio Yuste

con nº de DNI 73161788F en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)
Grado Ingeniería Mecánica, (Título del Trabajo)

Estudio de variaciones alométricas en humanos mediante un modelo
computacional hemodinámico

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 31 agosto 2018

Fdo: Raúl Aparicio Yuste



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Estudio de variaciones alométricas en humanos mediante un modelo computacional hemodinámico

presentado para la obtención del título en

Grado en Ingeniería Mecánica

Realizado por

Raúl Aparicio Yuste

y dirigido por

Dr. Javier Murillo Castarlenas

Área de Mecánica de Fluidos

Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos

Escuela de Ingeniería y Arquitectura. Septiembre, 2018. Zaragoza

Estudio de variaciones alométricas en humanos mediante un modelo computacional hemodinámico

RESUMEN

Este trabajo trata de determinar un punto de referencia hemodinámico en una herramienta de simulación numérica, proporcionando una respuesta coherente a la variabilidad existente entre sujetos humanos cuando se analizan las tendencias de los resultados hemodinámicos. Las condiciones fisiológicas de los diferentes sujetos están influenciadas por variables como la masa, la altura, el género o la edad. Ha sido necesaria una intensa búsqueda bibliográfica en la literatura, para entender la complejidad que conlleva la representación de los diferentes elementos que componen el cuerpo humano y sus relaciones. El problema en la mayor parte de las investigaciones es lo poco representativa que resulta la muestra de la población. Extrapolar dicha información es útil, pero es necesaria una visión amplia de muchas investigaciones, datos y tendencias que la población puede experimentar, ya que según la fuente pueden ser contradictorias.

Para poder analizar esta variabilidad, incluimos resultados de estudios alométricos en mamíferos, que ayudan a desarrollar las hipótesis en las que se apoyan algunas partes del modelo de simulación. Esta teoría permite generar hipótesis razonables sobre la variación de la masa con la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco o el crecimiento de los vasos de mayores dimensiones, pero en zonas como los lechos capilares, donde los vasos sanguíneos se dividen en diversas ramificaciones, resulta una tarea más complicada.

Para desarrollar hipótesis coherentes en la región capilar, es necesario un estudio exhaustivo de cómo se distribuyen los diferentes parámetros del modelo a lo largo de la fisiología del cuerpo humano. De esta forma se consideran las diferentes regiones (esplácnica, extraesplácnica, cerebral, muscular, etc.) y su distribución en modelos publicados en la literatura, para recoger valores de referencia y comparar la validez de los valores en las variables de salida.

Otra faceta importante, es la normalización de las variables hemodinámicas con diferentes índices fisiológicos, como la superficie corporal, la masa corporal magra, el índice de masa corporal o la masa ideal del sujeto. Estos índices ayudan a normalizar las variables apreciadas en la población y su análisis cuando observamos los resultados.

Quiero agradecer desde mis pequeñas palabras a todas las personas que de una manera u otra han contribuido durante estos años universitarios. Primero, agradecer a Javier Murillo la oportunidad que nos ha dado para realizar un proyecto tan interesante y a la vez tan espectacular, además de la intensa dedicación que ha tenido a lo largo de estos meses de trabajo.

En segundo lugar, una especial mención para mi compañera Eva. Desde aquel día que nos conocimos en unas tutorías, sólo has hecho mas que aportarme cosas positivas, incluso en los días menos bonitos. Algo que es muy de agradecer.

En tercer lugar, a mi compañero Jesús, por ser una persona tan completa y contagiar el espíritu de trabajo de una forma tan eficaz. A los diferentes compañeros de la carrera, como Carlos y muchos que me dejo, por hacer posible la gran familia que hemos formado.

En cuarto lugar, al Grupo Computacional de Hidráulica y al Departamento de Mecánica de Fluidos, por darnos la oportunidad con la beca de colaboración en proyectos extracurriculares para iniciarnos en este mundillo, así como la gran sintonía que existe entre los compañeros del área y la gran labor de investigación que desarrollan.

Y por último, a mi familia, por apoyarme en todos los retos que van surgiendo en este largo camino.

Índice general

1. Introducción	11
1.1. Motivación	11
1.2. Modelos hemodinámicos matemáticos integrados	11
1.3. Variables hemodinámicas y fisiológicas de interés	14
1.4. Relaciones alométricas	15
1.5. Distribución capilar	15
1.6. Valores hemodinámicos de referencia	16
1.7. Hipótesis realizadas sobre los elementos del circuito ante cambios entre pacientes específicos	16
1.8. Análisis de resultados	16
2. Descripción del modelo	17
2.1. Modelo 0D en arterias y venas	17
2.2. Modelo 0D para arteriolas, capilares y vénulas	19
2.3. Modelado de la contracción/relajación cardíaca	20
2.4. Modelado de las válvulas cardíacas	22
2.5. Cavidad pericardial	22
2.6. Circulación en lechos coronarios	23
3. Parámetros hemodinámicos de interés	25
3.1. Variables fisiológicas	25
3.2. Variables hemodinámicas	26
4. Variaciones alométricas en mamíferos	33
4.1. Escalamiento del corazón	33

4.2. Escalamiento de los vasos sanguíneos	33
5. Resistencia, complianza e inercia capilar	37
5.1. Distribución de resistencia	37
5.1.1. Modelo en una arteria simple	37
5.1.2. Modelos agrupados complejos	38
5.2. Distribución de complianza	43
5.2.1. Modelo simple	43
5.2.2. Modelos agrupados complejos	43
5.3. Distribución de inercia	45
5.3.1. Modelo simple	45
5.3.2. Modelos agrupados complejos	45
6. Valores hemodinámicos referencia	47
7. Parámetros de simulación en pacientes específicos	53
7.1. Caso 1	53
7.2. Caso 2	54
7.3. Caso 3	55
7.3.1. Estudio en arterias	56
7.3.2. Estudio en venas	58
7.4. Caso 4	59
7.4.1. Complianza	59
7.4.2. Resistencia	60
7.4.3. Inercia	60
7.5. Caso 5	61
7.6. Caso 6	63
7.7. Caso 7	64
7.8. Caso 8	64
7.9. Caso 9	64
7.10. Caso 10	66

8. Análisis de variabilidad: parámetros hemodinámicos	69
8.1. Circulación arterial	69
8.1.1. Variaciones en la presión arterial sistólica, SBF	69
8.1.2. Variaciones en la presión arterial diastólica, DBP	70
8.1.3. Variaciones en la presión arterial media, MAP	70
8.1.4. Variaciones en la resistencia vascular sistémica, SVR	70
8.1.5. Variaciones en la resistencia vascular sistémica indexada, SVRI	71
8.1.6. Complianza arterial neta, NAC	71
8.1.7. Presión de perfusión arterial coronaria, CPP	71
8.2. Circulación venosa	72
8.2.1. Presión auricular derecha, RAP	72
8.2.2. Presión venosa central, CVP	72
8.2.3. Volumen estresado VS	72
8.3. Función cardíaca, precarga	72
8.3.1. Presión sistólica máxima RVSP	72
8.3.2. Presión diastólica mínima RVDP	72
8.3.3. Volumen diastólico mínimo RVEDP	73
8.3.4. Volumen diastólico mínimo indexado RVEDVI	73
8.3.5. Volumen sistólico mínimo indexado RVESV	73
8.3.6. Trabajo del ventrículo izquierdo LVSW	73
8.3.7. Trabajo del ventrículo izquierdo indexado LVSWI	73
8.3.8. Trabajo del ventrículo derecho RVSW	73
8.3.9. Trabajo del ventrículo derecho indexado RVSWI	73
8.3.10. Presión promedio en la aurícula izquierda LAP	74
8.4. Función cardíaca, contractibilidad	74
8.4.1. Fracción de eyección ventricular izquierda LVEF	74
8.5. Función cardíaca, postcarga	74
8.5.1. Ritmo cardíaco HR	74
8.5.2. Gasto cardíaco CO	74
8.5.3. Gasto cardíaco indexado CI	74

8.5.4. Volumen sistólico SV	74
8.5.5. Volumen sistólico indexado SVI	75
8.5.6. Potencia cardíaca CPO	75
8.5.7. Potencia cardíaca indexada CPI	75
8.6. Circulación pulmonar	75
8.6.1. Presión diastólica pulmonar mínima PADP	75
8.6.2. Presión promedio pulmonar arterial MPAP	75
8.6.3. Resistencia pulmonar vascular PVR	75
8.6.4. Resistencia pulmonar vascular indexada PVRI	76
8.6.5. Complianza pulmonar neta PNC	76
9. Análisis de variabilidad: distribución volumen y flujo	83
9.1. Resultados en distribución de flujo	83
9.2. Resultados en distribución de flujo	84
10. Conclusiones	87
10.1. Modelo y metodología	87
10.2. Trabajo futuros	89
Bibliografía	89
Lista de imágenes	97
Lista de tablas	100
A. Distribución de los parámetros.	103
A.1. Valores de referencia	103
A.1.1. Esquemas referencia del modelo	103
A.1.2. Análisis	104
A.1.3. Comparativa	107
A.2. Constante de tiempo RC	110
B. Body Surface Area (BSA)	121

C. Lean Body Mass(LBM)	125
D. Body Mass Index (BMI)	127
E. Ideal Body Weight (IBW)	129
F. Blood Volume	133
F.1. Variations and Functions	133
F.2. Distribution	136
G. Compliance	139
G.1. Variations and Functions	139
G.2. Distribution	140
H. Resistance	147
H.1. Variations and Functions	147
H.2. Distribution	148
I. Windkessel Modeles	155
I.1. Introduction	155
I.2. The Two Element Windkesel Model	156
I.3. The Three Element Windkessel Mode	157
I.4. The Four Element Windkessel Model	158
J. Windkessel Calibration	159
J.1. Calibration of Windkessel element parameters	159
J.2. Resistive Element	159
J.3. Capacitive Element	161
J.4. Inertance Element	162

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

El trabajo fin de grado expuesto en este documento, está dentro de la línea de investigación del grupo computacional fluidodinámico de la Universidad de Zaragoza. El objetivo es el desarrollo de una aplicación informática, a través de modelos de simulación del circuito sanguíneo del cuerpo humano. Las pautas incluyen la construcción fisiológica del circuito hemodinámico, real y complejo en su forma, a través de modelos matemáticos abstractos con una serie simplificaciones en los flujos implicados, como la simplificación cero-dimensional. Se hace uso de la similitud de un circuito eléctrico con elementos resistivos, capacitivos, válvulas u otros para simular el problema expuesto.

Esta línea de trabajo tiene numerosas vertientes, siendo el actual documento una de ellas. El fin último es desarrollar una aplicación completa que permita un uso médico fiable y práctico. Una serie de parámetros de información de entrada, por ejemplo, variables que se puedan medir de forma no invasiva, como el ritmo cardíaco, la presión arterial y la masa del sujeto, interactuarán con la simulación para proporcionar unas variables de salida que operan en función del tiempo de simulación: el flujo sanguíneo, la distribución de los volúmenes y presiones en cualquier vaso o en las diferentes cámaras cardíacas. Es decir, se podrán simular eventos futuros para posibles análisis o realizar simulaciones en tiempo real. Para poder avanzar hacia la consecución de este objetivo la memoria integra los elementos descritos a continuación.

1.2. Modelos hemodinámicos matemáticos integrados

Para que un modelo del sistema circulatorio sea útil, debe incorporar estimaciones precisas de los parámetros relevantes del mismo, en el caso de circuito sistémico, la elasticidad de los vasos y la resistencia al flujo vascular son determinantes. Estas dos propiedades tienen una gran influencia en las características hemodinámicas, como la propagación de ondas de presiones en el árbol arterial, la caída de presión a través de los lechos capilares, y la distribución de flujo entre los diferentes órganos que podemos agrupar en regiones tisulares. Los modelos de parámetros agregados (tipo Windkessel detallados en el Anexo II) son a menudo utilizados para describir la dinámica de estos sistemas, al simplificar las ecuaciones que gobiernan la hemodinámica, tanto en regiones locales o en todo el sistema circulatorio. En realidad, la elasticidad vascular o la complianza vascular y la resistencia en vasos, son propiedades dinámicas cuyos valores dependen la una de la otra y dependen o determinan las propiedades hemodinámicas de los lechos capilares con los que conectan. La interacción global entre vasos y lechos genera la redistribución del volumen de sangre debido a la vasoconstricción, a partir de variaciones del gasto cardíaco (natural o inducido), desde cambios en la anatomía circulatoria, etc. En la mayoría de los modelos de parámetros agregados actualmente empleados para simular el sistema circulatorio, no se tienen en cuenta esas interacciones inevitables ni su variabilidad cuando se aplican a diferentes sujetos específicos. En este trabajo, indagamos en la derivación de la resistencia efectiva y la complianza, tanto en vasos como en lechos capilares mediante

variaciones en la masa corporal, la altura, el sexo y la edad. Una de las grandes dificultades en la definición del estado hemodinámico de referencia de un sujeto específico, es la derivación de la resistencia y complianza efectiva de los lechos capilares. A diferencia de los vasos arteriales y venosos de diámetro grande y medio, cuyas propiedades son más fácilmente medibles y observables, en los lechos periféricos de cualquier tipo, es necesario tener en cuenta que los parámetros que los caracterizan dependen tanto de las cantidades macroscópicas como presión, volumen, viscosidad, etc. como de la naturaleza multiescala de los mismos.

Para poder evaluar los resultados de la herramienta de simulación sobre la que realizamos este trabajo, la modelización del circuito hemodinámico necesita de una abstracción en forma de circuito equivalente eléctrico análogo mediante regiones anatómicas/tisulares agrupadas. A la par, esta filosofía permitirá realizar la metodología de cálculo posterior, y que será una de las bases de la arquitectura de las diferentes subrutinas en el lenguaje informático.

El modelo agregado en la Figura (I.1) fue desarrollado como modelo de partida en este proyecto y ayudó a establecer una distribución de presiones y flujo adecuada, pero presenta grandes limitaciones. Al agregar conjuntos arteriales y lechos capilares, así como vénulas y venas en un número limitado de nodos de cálculo, no permite discernir qué proporción de resistencia al flujo o complianza puede asociarse efectivamente a cada parte, ni permite diferenciar anatómicamente los vasos integrados en el cálculo de cada nodo. Es decir, realizar cambios sobre este modelo agrupado en regiones tan generales no es óptimo ni fisiológicamente muy realista. La falta de detalles de geometría en los vasos participantes, tampoco permite realizar los cambios necesarios siguiendo las relaciones alométricas adaptadas a cada sujeto, que permiten cambios realistas sobre la fisiología del circuito hemodinámico. El modelo hemodinámico, cuyos resultados se van a sintetizar siguiendo el esquema del modelo agregado, es mucho más complejo y detallado y está basado en el trabajo [4] y [102]. Contiene 313 vasos, 104 arteriales y 209 venosos, caracterizados por su longitud, radio y rigidez, 27 lechos sistémicos, 8 lechos coronarios y 17 válvulas que impiden el retorno venoso. La zona cardiopulmonar sigue el desarrollo inicial en el modelo agregado planteado en [1].

En comparación con el modelo agregado inicial, el nuevo modelo anatómico extenso ha sido generado detallando de forma más específica sus regiones anatómicas, permitiendo evaluar con exactitud su influencia mutua. Aunque los resultados de estas regiones se agrupan en las regiones tisulares del modelo inicial, la simulación se realizará sobre cada región anatómica diferenciando adecuadamente las arterias y venas generales, así como las regiones con arteriolas, capilares y vénulas y sus diferentes combinaciones existentes.

En este primer capítulo se describe el modelo 0D agregado detallado utilizado en este trabajo para simular un circuito hemodinámico humano. En este trabajo se ha realizado una novedosa combinación de datos extraídos de modelos 1D y 0D. Esta simplificación permite abordar el problema de una forma eficiente, mediante un compromiso entre la precisión y el coste computacional que permita analizar y optimizar los datos de salida que ofrece el simulador. La implementación de esta herramienta se ha realizado en lenguaje C. Pese a disponer de información 1D, en el modelo complejo se sigue utilizando un modelo 0D, promediando los valores a lo largo de la longitud de los vasos. En las próximas secciones se derivan las ecuaciones utilizadas, que permitirán usar las relaciones alométricas según los sujetos de estudio. Para este fin, es necesario comprender las hipótesis realizadas. También se detallan brevemente los modelos utilizados para definir el flujo cardíaco y la circulación coronaria.

La Figura (I.1) muestra un circuito eléctrico equivalente hemodinámico. En este circuito, se pueden distinguir resistencias (resistencia viscosa al flujo), condensadores (complianza o capacidad para almacenar la sangre), inertancias (resistencias a la aceleración del flujo) y ramificaciones diversas. La variable presión es la equivalente al voltaje y el caudal es equivalente a la intensidad. Aparecen también otros parámetros que intervienen en el simulador como las elastancias variables (señaladas con una flecha en el elemento capacitivo) del corazón que modulan la generación de flujo a través de la contracción cardíaca, y la presencia de válvulas a través de diodos. De esta forma se modela tanto el comportamiento de las cámaras cardíacas, como el de los vasos sanguíneos y lechos vasculares. Esta analogía permite de una manera simple y visual definir con un grado de detalle mínimo (si se desea) la distribución de flujo y volumen de sangre en el cuerpo humano. El modelo hemodinámico que se va a utilizar en este trabajo es mucho más complejo que el detallado en la Figura (I.1), pero nos servirá para detallar la evolución de

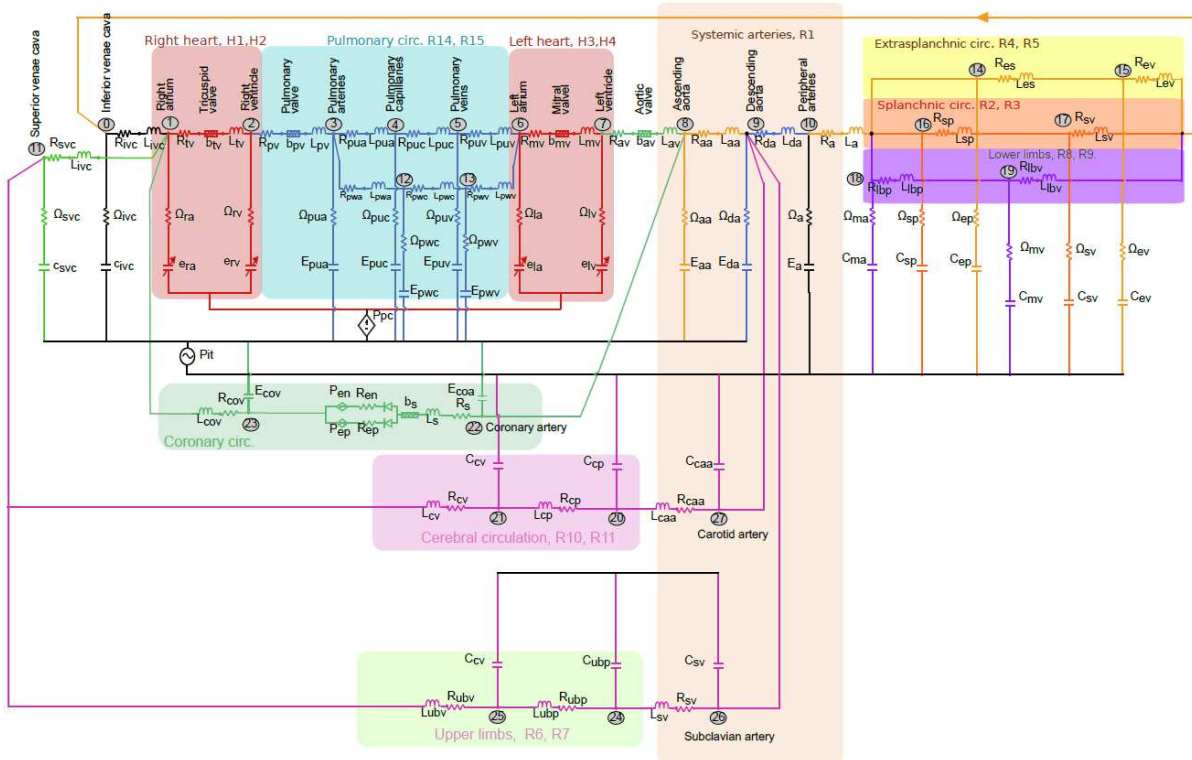


Figura 1.1: Circuito análogo eléctrico

las variables de interés en las regiones equivalentes. Este circuito nos permitirá sintetizar los resultados de una forma coherente optimizando el volumen de información ofrecido. A continuación, vamos a listar los nodos que vamos a asociar a órganos, vasos o regiones anatómicas equivalentes, siguiendo la dirección del flujo en la Figura (1.1).

- Nodos 1 y 2: Corazón derecho (aurícula y ventrículo derecho respectivamente, unidos por la válvula tricúspide).
- Nodos 2 y 3: Ventrículo derecho y arteria pulmonar respectivamente, unidos por la válvula pulmonar).
- Nodo 3, 4, 5, 6, 12, 13: Región pulmonar (arterias, capilares y venas) .
- Nodo 6, 7: Corazón izquierdo (aurícula y ventrículo izquierdo respectivamente, unidos por la válvula mitral).
- Nodo 7, 8: Ventrículo izquierdo y aorta ascendente respectivamente, unidos por la válvula aortica.
- Nodo 8, 9, 10: Arterias sistémicas (aorta ascendente, descendente, periféricas).
- Nodo 14, 15: Región extraespláncica (arterias y venas).
- Nodo 16, 17: Región espláncica (arterias y venas).
- Nodo 18, 19: Extremidades inferiores (arterias y venas).
- Nodo 22, 23: Región coronaria (circulación coronaria: arterias, capilares y venas).
- Nodo 20, 21, 27: Circulación cerebral (arterias y venas).

- Nodo 24, 25, 26: Extremidades superiores (arterias y venas).
- Nodo 0, 11: Vena cava superior e inferior respectivamente.

El flujo transcurre desde la vena cava (nodo 0) hacia la aurícula derecha y de ahí hasta el ventrículo derecho a través de la válvula tricúspide. Esta región está sometida a la presión que ejerce el pericardio además de la intratorácica, resultante de la respiración. Posteriormente esta primera bomba introduce el flujo en la siguiente región anatómica, el circuito pulmonar, a través de sus arterias, capilares y venas. Los nodos 12 y 13 simulan la presión de enclavamiento pulmonar. La zona pulmonar está sometida a la presión intratorácica.

Después de la región pulmonar donde se produce el intercambio de oxígeno en la sangre, el flujo sanguíneo entra en la segunda bomba, el corazón izquierdo. La aurícula izquierda impulsa el flujo hacia el ventrículo derecho a través de la válvula mitral. El corazón izquierdo está sometido a la presión pericárdica e intratorácica. Una vez allí, la sangre es bombeada al circuito vascular sistémico a través de la válvula aórtica. Atendiendo a la fisiología/anatomía aparecen las diferentes regiones posteriores desde el nodo más apropiado. La región coronaria parte de la aorta ascendente y vuelve a la aurícula derecha. La circulación cerebral parte de la aorta descendente y vuelve a la vena cava superior, al igual que las extremidades superiores (o región tisular muscular superior). Las regiones tisulares extraesplácnica, esplácnica y las extremidades inferiores (o región tisular muscular inferior), llevan el flujo desde las arterias periféricas hasta la vena cava inferior. En todas ellas, el flujo atraviesa la zona periférica (arterias, arteriolas y capilares) y la zona venosa (vénulas y venas). Algunas regiones necesitan un circuito análogo más complejo, como la circulación coronaria, pero no es objeto de estudio del presente trabajo. La zona cardiopulmonar fue desarrollada inicialmente en [1], sin ninguna distinción entre las regiones cerebral, extraesplácnica, esplácnica y muscular, y han sido adaptadas al trabajo actual.

1.3. Variables hemodinámicas y fisiológicas de interés

El modelo agrupado inicial y el expandido detallados en la anterior sección, ofrecen un amplio conjunto de variables hemodinámicas que indican el estatus hemodinámico de los pacientes. En la literatura aparece una amplia variedad de conceptos relacionados con el estatus fisiológico, proporcionando y mostrando diferencias hemodinámicas entre la población. Entre diferentes sujetos, estas diferencias son atribuibles a numerosos factores, a veces tan dispares como los distintos tipos de vida que cada sujeto lleva a lo largo del desarrollo de su existencia. Aunque existen muchas variables relacionadas con los hábitos humanos que influyen en el estatus hemodinámico del individuo, en este trabajo nos centraremos en la masa corporal, altura y edad. Poder determinar la evolución/cambio de los parámetros hemodinámicos, dependiendo de las características específicas del paciente apoyándonos en la simulación, supondría una base fundamental en la toma de decisiones en la clínica.

Por ejemplo, la monitorización hemodinámica o la observación de los parámetros hemodinámicos a lo largo del tiempo, permite determinar clínicamente el volumen intravascular, de vital importancia. Si como se indica en el Anexo F su evaluación es compleja en sujetos normales, este volumen de sangre es extremadamente difícil de evaluar en pacientes críticamente enfermos, así como aquellos sometidos a cirugía mayor. Esta incertidumbre es problemática porque la administración de fluidos se considera el primer paso en la reanimación de pacientes hemodinámicamente inestables. Como consecuencia, sólo aproximadamente un 50 % de éstos responden a la administración de fluidos. En general, las técnicas de reanimación se basan en la caracterización del estado de los parámetros hemodinámicos y la respuesta de los mismos a las propias acciones clínicas realizadas.

Antes de analizar la variabilidad de los parámetros hemodinámicos en la población, es necesario detallar varios conceptos y variables que serán útiles para definir el estatus hemodinámico, ya sea en el presente trabajo o en el futuro desarrollo de la aplicación. En estos conceptos se incluyen tanto variables hemodinámicas y fisiológicas y son detallados en el capítulo 3.

1.4. Relaciones alométricas

El estudio alométrico entre los cambios en partes corporales y su correlación con los cambios en el tamaño total, puede utilizarse para generar relaciones alométricas aplicables a variables hemodinámicas entre diferentes especies mamíferas [58], contrastables con resultados y mediciones experimentales. Entre otras aplicaciones, las relaciones alométricas entre mamíferos permiten definir las dosis de fármacos apropiadas en niños a partir de datos obtenidos en adultos. En este trabajo, las conclusiones a las que llegó Dawson en [58] serán utilizadas posteriormente para escalar humanos en el capítulo 4. Estas relaciones demuestran cómo las variables hemodinámicas entre los mamíferos siguen patrones de semejanza. Las relaciones parten describiendo la resistencia inercial y viscosa en la circulación, para determinar cuál de ellas es la más influyente. En el sistema arterial predominan los términos inerciales, siendo los términos viscosos más influyentes en la región capilar y el sistema venoso. En el capítulo 4 presentamos las conclusiones más relevantes que atañen a nuestro problema.

1.5. Distribución capilar

En este trabajo, los parámetros para el árbol arterial y venoso para el sujeto de referencia se determinan a través de la metodología explicada en la sección 2.1. El resto de los parámetros de simulación 0-D en la circulación periférica (lechos capilares) se adoptaron a partir de [4] y [102] generando una distribución de flujo promedio y volumen en la red arterial y venosa. La determinación del conjunto de valores numéricos asociados a los valores de resistencia y complianza en los lechos capilares, fueron determinados mediante el uso de algoritmos de optimización, como el método Nelder-Mead, también conocido como simplex. Sin embargo, estos algoritmos no ofrecen una guía de la distribución elegida o de las relaciones impuestas entre las variables, aunque es de suponer que sí existen, ya que se distingue entre arteriolas, capilares y vénulas.

En general, es destacable que en la literatura que recoge la descripción de modelos hemodinámicos, sean agregados o no, aunque muchos autores ofrecen abiertamente los resultados de la calibración, no se incluyen los detalles del proceso de optimización de los parámetros. Sí que existe literatura que describe diferentes tipos de modelos a usar para definir lechos capilares con menor o mayor complejidad (se presenta una revisión en el Anexo III), pero estos modelos están destinados a modelar el efecto de los lechos capilares como condición de contorno, es decir, ignorando el retorno venoso. Son muy pocos los trabajos que intentan generar un bucle cerrado donde realmente se describa el árbol arterial y venoso con un mínimo detalle. En cualquier caso, es necesario comprender las hipótesis que se formulan para poder adaptar las estructuras más complejas, ya que están diseñados para reflejar las características fisiológicas y el carácter pulsátil del flujo. Incluso en los casos en los que los modelos Windkessel se usan para simular condiciones de contorno de flujo, típicamente arterial, la calibración de sus parámetros, no es trivial. En el Anexo III se revisan posibles formas de realizar la calibración de estos modelos.

De esta forma, si partimos de un circuito eléctrico elaborado con un árbol arterial y venoso, conectado con sofisticados lechos capilares definidos a través de múltiples resistencias, complianzas e inertancias, queda la importancia que tiene el conocimiento de la distribución y relación entre los diferentes parámetros hemodinámicos existentes en todo el circuito. El circuito presentado en este trabajo, sobre el que deseamos hacer modificaciones, está basado en otros trabajos previos [89,98] menos complejos que han sido fundamentales para poder comprender las relaciones existentes en el modelo utilizado en [4], donde se presentan resistencias distales y periféricas, complianzas e inertancias asociadas a cada segmento, basadas en modelos Windkessel. Buscaremos en ellos patrones de distribución.

El objetivo del análisis y determinación de esta distribución es conocer detalladamente las características del que será el modelo de referencia. De este modo, a partir de los valores objetivo totales será posible con una serie de coeficientes de distribución, determinar el reparto óptimo final. Finalmente, los parámetros fisiológicos del sujeto (masa, altura, edad) permitirán generar la estimación de variables como la resistencia total, permitiendo posteriormente su distribución a partir de los diferentes coeficientes obtenidos.

1.6. Valores hemodinámicos de referencia

En la literatura científica existe una gran diversidad de artículos que tratan sobre las variables hemodinámicas relevantes en la circulación, incidiendo especialmente en el volumen de sangre, la complianza y la resistencia vascular. Los Anexos [E](#), [G](#) y [H](#) resumen las búsquedas bibliográficas y las comparaciones entre autores realizadas en este trabajo. Estas investigaciones proporcionan una extensa cantidad de resultados en los cuales se calibran las características fundamentales, resistencia vascular y complianza totales. A pesar de esta variedad de resultados no existe una uniformidad ni un criterio homogéneo en la presentación de los mismos. Tampoco ha sido posible encontrar funciones en las que los valores de resistencia periférica total sean función de la masa o de la altura. En el Anexo [G](#) se muestra que a diferencia de la resistencia periférica, es más común definir la complianza vascular en función de la masa corporal, pero tampoco hay estudios sistemáticos. Los estudios realizados tanto para resistencia periférica o complianza total no buscan generar correlaciones fiables, sino estudiar a través de métodos estadísticos si es posible asegurar que la relación entre variables correla de forma positiva o no, evidenciando posibles relaciones.

Es remarcable que las poblaciones estudiadas en los diferentes trabajos recopilados no son las mismas. Además, en muchas investigaciones la población es excesivamente reducida. Como consecuencia, no sólo no se pueden generalizar los resultados, sino que, además, aparecen artículos en los que los resultados de correlación positiva discrepan entre sí.

En este trabajo vamos a comparar los resultados de la simulación con en el estudio realizado por Cattermole y col. [57](#), que a diferencia de los estudios habituales, que en el mejor de los casos están realizados sobre una población de menos de cien individuos, utiliza los datos de una población que incluye 2218 sujetos de origen asiático. Este documento, de gran valor, registra los valores normales de las variables hemodinámicas, derivadas a través de la medida de velocidad proporcionada por un ecógrafo Doppler (USCOM). El ecógrafo Doppler o la ecocardiografía nos permiten en la actualidad, obtener medidas del gasto cardíaco de forma no invasiva, rápida y fiable. A pesar de ser un instrumento no invasivo, el ecógrafo Doppler sólo se usa en la clínica hospitalaria en pacientes críticos, de tal forma que no existen referencias de valores hemodinámicos en adultos, en los rangos de valores normales, como indica Cattermole. En el mismo estudio, el ritmo cardíaco (HR), la presión arterial media (MAP), el volumen sistólico (SV), el flujo cardíaco (CO) y la resistencia vascular (SVR) fueron medidas o estimadas proporcionando una amplia cantidad de datos. Los valores de salida del instrumento fueron registrados en función de la masa corporal, la altura y la edad del sujeto.

1.7. Hipótesis realizadas sobre los elementos del circuito ante cambios entre pacientes específicos

Una vez realizado el estudio bibliográfico, tras plantear el modelo de simulación y conocer las variables hemodinámicas y fisiológicas implicadas, se procederá al planteamiento de las hipótesis que permitan cambiar los parámetros de un modelo específico asociado a un sujeto particular, que será nuestro paciente de referencia, para generar las características de un nuevo individuo. Para ello se definirán diferentes escenarios, partiendo de hipótesis muy simples (como cambios en la resistencia vascular) hasta llegar a otras mucho más complejas. Los cambios en cada escenario se realizarán sobre los parámetros del modelo, diferenciando regiones tisulares e imponiendo diferentes hipótesis para poder ver la influencia de cada una de ellas de forma separada.

1.8. Análisis de resultados

Una vez definida la metodología en la variación de los parámetros en función del sujeto en la sección [7](#) se analizarán los resultados de la simulación para cada hipótesis de trabajo.

Capítulo 2

Descripción del modelo

2.1. Modelo 0D en arterias y venas

El modelo 0D se deriva a través de las ecuaciones de flujo 1D. Para flujo unidimensional, los vasos sanguíneos son descritos como tubos elásticos con simetría axial con sección transversal variable (A), donde las curvaturas locales son suficientemente pequeñas [2] y los cambios significativos en las variables presión (P) y caudal (Q) se pueden definir en la dirección longitudinal de los vasos. Las ecuaciones que rigen el modelo 1D son [2-5]:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0; \quad \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{f}{\rho} \quad (2.1)$$

siendo la primera ecuación la de conservación de la masa y la segunda la de conservación del momento. Las ecuaciones anteriores también se pueden lograr integrando las ecuaciones de Navier-Stokes de flujo incompresible 3D sobre el área de la sección transversal de los vasos [11]. El término de la fuerza de fricción por unidad de longitud f puede expresarse como:

$$f = -\beta\pi\mu \frac{Q}{A} \quad (2.2)$$

donde μ representa la viscosidad dinámica de la sangre, ρ es la densidad de la sangre y β se considera una constante que depende de la forma del perfil de velocidad. A partir de medidas experimentales se determinó que las velocidades del flujo en arterias grandes adoptaban un perfil plano de velocidad ($\beta = 22$) en la mayor parte de la sección y en los vasos pequeños se volvían los perfiles de velocidad más parabólicos, ($\beta = 8$) [6,7]. Se suele adoptar el perfil plano de velocidad para la red arterial, ya que las arterias modeladas individualmente son las más grandes de la circulación sistémica. La Ecuación de conservación del momento (2.1) se puede formular:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{Q^2}{A} \right) = -\frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{\beta\pi\mu}{\rho} \frac{Q}{A} \quad (2.3)$$

Para derivar las ecuaciones en formulación 0D, las variables A , P , Q se promedian en toda la longitud del vaso. Integrando la ecuación de continuidad (2.1) sobre la longitud del vaso l :

$$\int \left(\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} \right) dx = \int \frac{\partial A}{\partial t} dx + Q_{out} - Q_{in} = \frac{\partial}{\partial t} \int A dx + Q_{out} - Q_{in} = 0 \quad (2.4)$$

Si se establece $V = \hat{A}l$, con \hat{A} como el área promedio de sección transversal, la conservación de la masa queda:

$$\frac{\partial V}{\partial t} + Q_{out} - Q_{in} = 0; \quad \frac{\partial \hat{A}}{\partial t} + \frac{Q_{out} - Q_{in}}{l} = 0 \quad (2.5)$$

Resumiendo, la conservación de la masa de la Ecuación (2.1) se ha convertido en una ecuación diferencial ordinaria (2.5). Para la ecuación del momento se realizan 4 aproximaciones:

- (i) El término de advección es despreciable
- (ii) Los cambios en el área y en la velocidad de onda a lo largo de la longitud resultan insignificantes en comparación con los cambios de presión y de caudal volumétrico.
- (iii) Se asume que las variaciones de área $A(x, t)$ alrededor del área de equilibrio $A_0(x)$ son pequeñas.
- (iv) Se asume que el área $A_0(x)$ es constante y se denota como A_0 .

Integrando la ecuación de momento sobre la longitud con las aproximaciones comentadas anteriormente, se puede formular la siguiente ecuación diferencial ordinaria:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int Q dx = - \int \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} dx - \int \frac{\beta \pi \mu}{\rho} \frac{Q}{A} dx \quad (2.6)$$

y promediando en x llegamos a la siguiente formulación:

$$\frac{\partial \hat{Q}}{\partial t} = \frac{1}{\rho l} \left(P_{in} - P_{out} - \frac{\beta \pi \mu l}{\hat{A}^2} \hat{Q} \right) \quad (2.7)$$

donde l es la longitud del vaso. Si deseamos escribir las ecuaciones que gobiernan el flujo en función de las variables (P, Q) , podemos usar la siguiente relación para la presión [3,4]:

$$P(t) = P_e(t) + P_t(t); \quad P_t(t) = K(x)\phi(t) + P_0 \quad (2.8)$$

donde $P_e(t)$ es la presión externa, $P_t(t)$ es la presión transmural, P_0 es una presión de referencia, $K(x)$ es la elasticidad del vaso, función del módulo de Young y del espesor de la pared del vaso [8] y $\phi(t)$ es una función de forma (asociada al tamaño del vaso) adimensional asociada a la deformación del vaso. Por lo tanto, la derivada de la presión respecto al tiempo se expresa:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\partial P_e}{\partial t} + K \frac{\partial \phi}{\partial t} \quad (2.9)$$

Finalmente, si se define la velocidad de propagación de onda en medio, conocida como la velocidad de propagación del pulso, podemos desarrollar la variación del área respecto al tiempo como:

$$c = \sqrt{\frac{\hat{A}}{\rho} \frac{\partial \psi}{\partial \hat{A}}}; \quad \frac{d\hat{A}}{dt} = \frac{\hat{A}}{\rho c^2} \frac{\partial \hat{P}}{\partial t} \quad (2.10)$$

Incorporando la variación del área respecto al tiempo en la ecuación de conservación del momento (2.5):

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{\frac{l\hat{A}}{\rho c^2}} \quad (2.11)$$

De esta forma, las ecuaciones de conservación de masa y momento se expresan como:

$$\frac{d\hat{P}}{dt} = \frac{Q_{in} - Q_{out}}{C}, \quad \frac{d\hat{Q}}{dt} = \frac{1}{L} (P_{in} - P_{out} - R\hat{Q}) \quad (2.12)$$

donde se pueden definir las siguientes variables:

$$R = \frac{\beta\pi\mu l}{\hat{A}^2}, \quad L = \frac{l\rho}{\hat{A}}, \quad C = \frac{l\hat{A}}{\rho c^2}. \quad (2.13)$$

Estas relaciones son las definiciones de los parámetros del modelo R , L , C , representando respectivamente la resistencia al flujo, la inercancia o inercia del fluido y la complianza de los vasos [5]. Las propiedades de la sangre se suponen constantes, quedando los parámetros RLC definidos por la geometría del vaso. Estos parámetros son comparables a la resistencia, inductancia y capacitancia de los circuitos eléctricos. En consecuencia, un vaso sanguíneo puede representarse análogamente como un circuito RLC. Como se ha mencionado, las variables de estado de presión (P), caudal (Q) y volumen (V) corresponderían al voltaje, corriente eléctrica y la carga eléctrica en un circuito eléctrico equivalente. En el resto del documento omitiremos el símbolo $\hat{}$ ya que siempre trabajaremos con variables promedio.

2.2. Modelo 0D para arteriolas, capilares y vénulas

Como se ha mencionado en la introducción del capítulo, para conseguir un mayor realismo en los cálculos, se modela la zona capilar con sus tres regiones diferenciadas: arteriolas, capilares y vénulas. Estas tres regiones se modelan a través de modelos 0D, de igual forma que se ha explicado anteriormente. En la relación entre presión y volumen de los compartimentos vasculares se asume una linealidad, lo que permite una elasticidad constante e independiente de la presión. El volumen de los compartimentos es la suma de los volúmenes relajados (V_u unstressed volume) y los volúmenes estresados o circulantes (V_e stressed volume), componente que está relacionada con el aumento de la presión transmural:

$$V = CP_t + V_u; \quad P_t = P - P_e \quad (2.14)$$

donde P_t es la presión transmural del compartimento. En la Figura (2.1) se muestra un modelo simple agrupado de un compartimento, como se describía en modelo simple inicial. En este modelo, en regiones como la esplácnica, los parámetros RLC quedaban simplemente divididos en dos segmentos, el arterial o periférico y el venoso. Para obtener una descripción más realista, en la zona capilar, donde se enlazan las arterias con las venas, es necesaria una descripción más detallada. En la Figura (2.2) se muestran los diferentes segmentos de una región capilar compuesta por una impedancia o resistencia proximal, una arteriola, un capilar y una venúla. Este y otros modelos agregados más complejos para los diferentes capilares que definen las regiones tisulares han sido analizados en detalle en el capítulo 5.

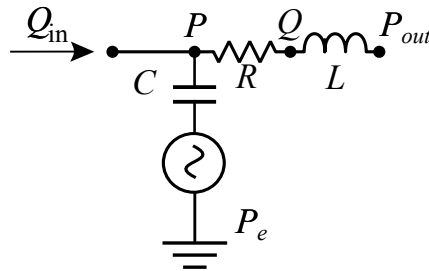


Figura 2.1: Compartimento simple modelado por parámetros agrupados.

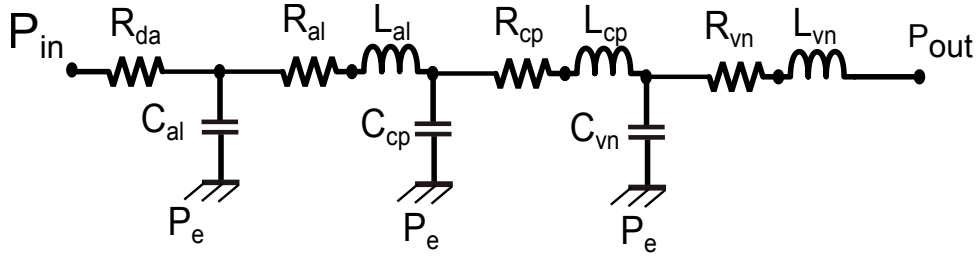


Figura 2.2: Parámetros del modelo agrupado del sistema vascular en una arteria periférica simple.

En el compartimento el flujo se resuelve a través de las mismas ecuaciones, masa y cantidad de movimiento:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{1}{C}(Q_{in} - Q) + \frac{dP_e}{dt}; \quad \frac{dQ}{dt} = \frac{1}{L}(P - QR - P_{out}) \quad (2.15)$$

donde $Q(t)$ y $P(t)$ son las variables de estado caudal y presión, R , L y C la resistencia, inductancia y capacitancia, P_e es la presión externa. Q_{in} es el caudal de entrada y P_{out} la presión de salida, variables que dependen de las condiciones de contorno.

La circulación sistémica en el análogo eléctrico inicial de modelos agrupados se dividía en 6 regiones. Estas regiones se utilizarán desde el modelo anatómico distribuyendo los 313 vasos sanguíneos y los 35 lechos capilares como una agrupación equivalente para analizar efectos más generales. Las regiones tisulares incluyen:

- Región esplácnica: agrupa la arteria mesentérica, hepática, mesentérica superior, esplénica y gástrica superior, sus lechos y sus venas equivalentes. Es la región que abarca el hígado, el bazo y los órganos gastrointestinales.
- Región extraesplácnica: agrupa a las arterias que conducen flujo a los riñones, las paredes, las vísceras de la pelvis, las nalgas, sus lechos y sus venas equivalentes.
- Región cerebral: agrupa a las arterias que conducen a la zona cerebral intracraneal, extracraneal, los senos venosos duros, sus lechos y sus venas equivalentes y el cuello.
- Región muscular: dividida en dos regiones, la equivalente a las extremidades superiores y a la de las extremidades inferiores, con su tejido muscular.

En el capítulo 5 es ampliada la información anatómica de la región capilar, así como las diferentes combinaciones entre ellas. La representación de la red arterial y venosa se muestran en las Figuras (2.3), (2.4), (2.5). La numeración correspondiente de las regiones capilares en las figuras anteriores se muestra en el capítulo mencionado anteriormente.

2.3. Modelado de la contracción/relajación cardíaca

El motor del sistema, en este caso el corazón que bombea sangre tanto al circuito pulmonar como al circuito sistémico, es modulado con 4 cámaras que se contraen y relajan gracias a una función de elasticidad que depende del tiempo. La presión sanguínea en cada cámara cardíaca ($P_{ch}(t)$) se define [9.10]:

$$P_{ch}(t) = P_{e,ch} + E(t)(V_{ch} - V_{ch,0}) + S \frac{dV_{ch}}{dt} \quad (2.16)$$

donde E es una función de la elastancia, V el volumen de la cámara, $V_{ch,0}$ un volumen de referencia y S un coeficiente de viscoelasticidad en las paredes cardíacas que depende de la presión sanguínea. La

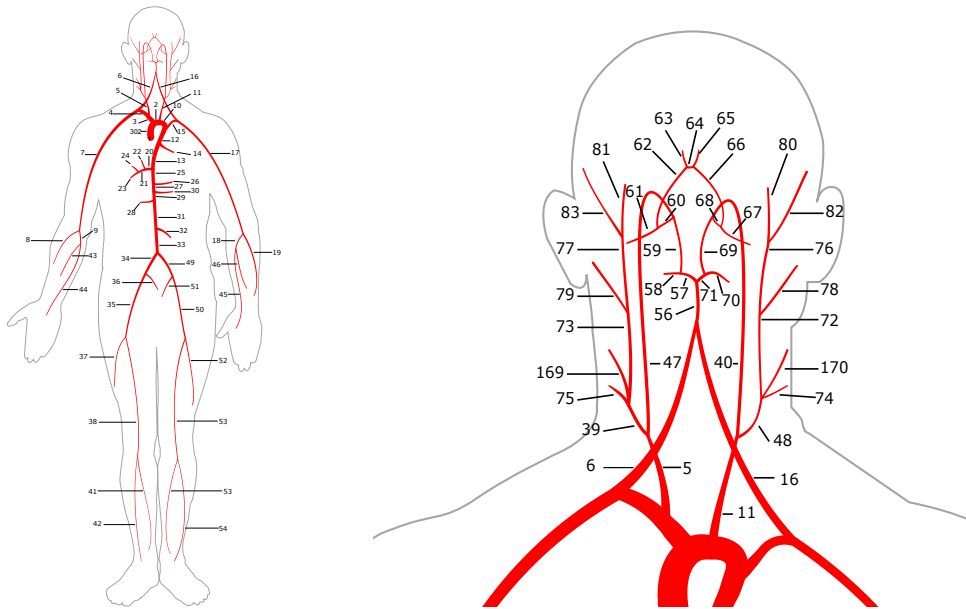


Figura 2.3: Representación de la red arterial [4]

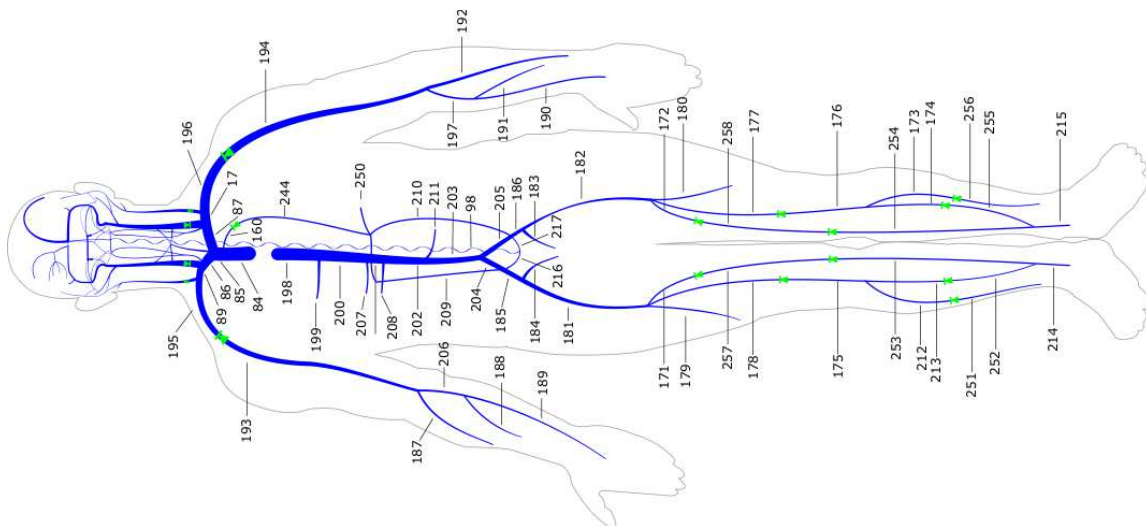


Figura 2.4: Representación de la red venosa [4]

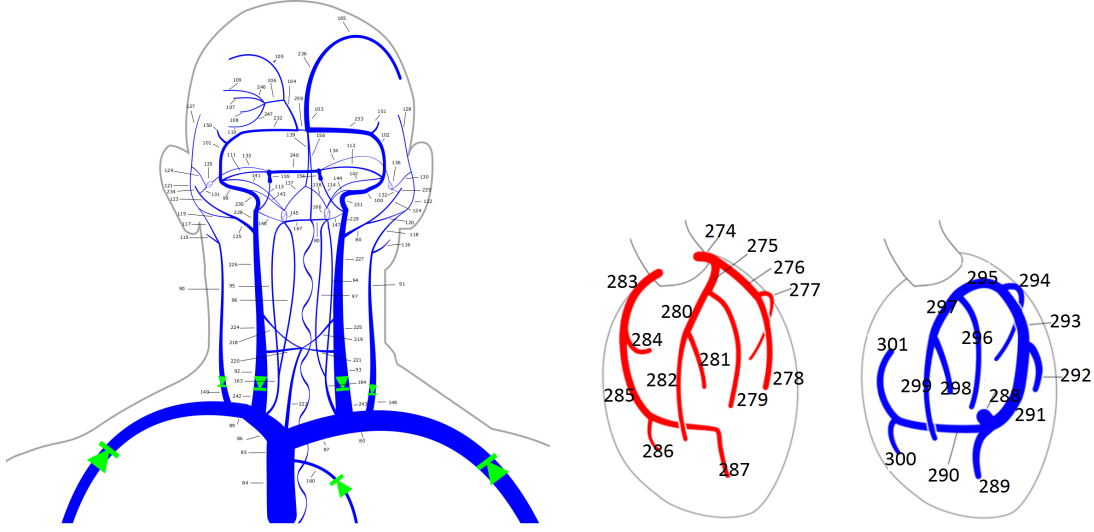


Figura 2.5: Descripción de las venas en el cuello [4] y en la cabeza y circulación coronaria [102]

función de elastancia (E_t) es definida en el modelo de Liang [98] como la suma de un término dependiente del tiempo y de una constante.

$$E(t) = E_a e(t) + E_b \quad (2.17)$$

El término que depende del tiempo $e(t)$ se puede modular con funciones senos, coseno o exponenciales según el autor y las diferentes cámaras cardíacas. La constante E_a está asociada a la contracción máxima del ventrículo (en sístole), y el valor de E_b está asociado a la rigidez de las cámaras cardíacas en diástole.

2.4. Modelado de las válvulas cardíacas

Las válvulas son otro elemento restrictivo del flujo dentro del circuito sanguíneo. El gradiente de presión ΔP_{cv} que se genera en las válvulas cardíacas tiene relación con el flujo a través de ellas Q_{cv} de la forma [98]:

$$\Delta P_{cv} = R_{cv} Q_{cv} + B_{cv} Q_{cv} |Q_{cv}| + L_{cv} \frac{dQ_{cv}}{dt} \quad (2.18)$$

donde R_{cv} representa la resistencia viscosa generada en la válvula, B_{cv} representa la resistencia turbulenta y L_{cv} es la inercia de la válvula.

2.5. Cavidad pericardial

El saco pericardial está formado por una membrana delgada con una pequeña cantidad de fluido que envuelve al miocardio y se asemeja a un material pasivo elástico que mantiene una relación presión-volumen exponencial [1] y genera la presión pericárdica sobre el corazón:

$$p_{pc} = K_{pc} \exp \left[\frac{v_{cp} - V_{p=0,pc}}{\phi_{pc}} \right] \quad (2.19)$$

donde K_{pc} (mmHg) y ϕ_{pc} (mL) son constantes determinadas empíricamente, v_{pc} es el volumen dentro de la cavidad pericardial, incluyendo el corazón y el fluido pericardial y es igual a:

$$v_{pc} = v_{RA} + v_{RV} + v_{LA} + v_{LV} + V_{myo} + V_{pcf} \tag{2.20}$$

El lado derecho representa los volúmenes de las cámaras cardíacas del corazón (aurículas y ventrículos) además de V_{myo} que representa la constante del volumen del músculo del corazón y V_{pcf} es el volumen del fluido pericardial.

2.6. Circulación en lechos coronarios

En la región coronaria los lechos capilares dividen el miocardio en tres capas: subendocardio, pared intermedia y subepicardio. Cada estrato o capa se divide en dos compartimentos, como se muestra en la Figura (2.6). El compartimento superior de cada capa representa las arteriolas y capilares. El compartimento inferior de las capas representa las vénulas intramiocárdicas. Las resistencias en los compartimentos son resistencias no lineales que dependen del volumen almacenado en el compartimento [102].

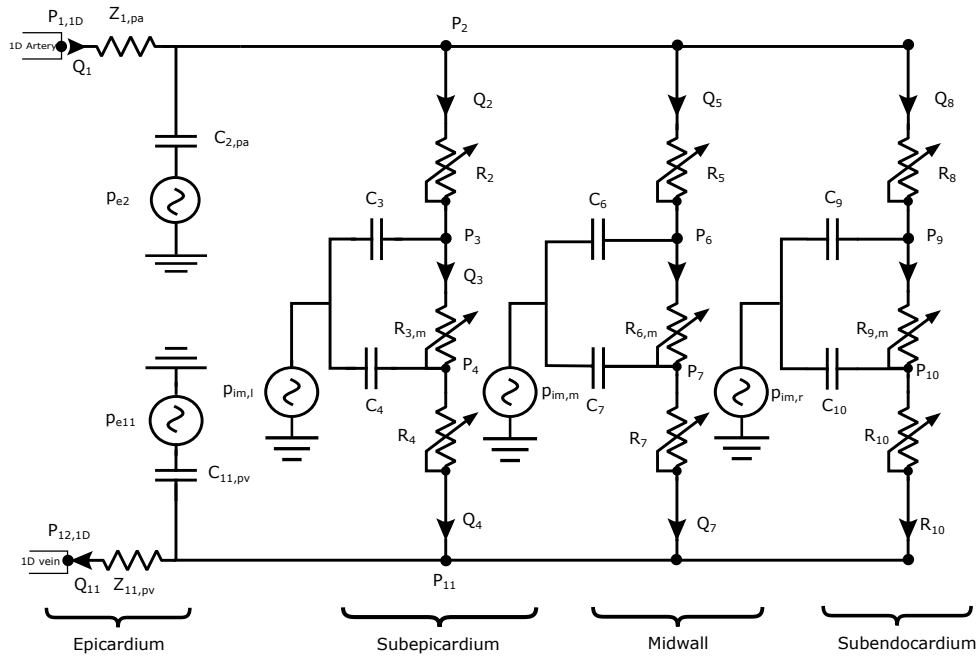


Figura 2.6: Parámetros del modelo (0D) de la región capilar coronaria

Capítulo 3

Parámetros hemodinámicos de interés

3.1. Variables fisiológicas

- Volumen sanguíneo (BV). El volumen sanguíneo *Blood Volume (BV)* es el volumen de sangre presente en el sistema circulatorio de un individuo. El volumen sanguíneo contiene células rojas y plasma, concentraciones que se usan para predecir la cantidad total de sangre. Este volumen suele rondar alrededor de los 5 litros. Hay que destacar que el volumen de sangre se divide en volumen estresado V_e y no estresado V_{un} *Unstressed Volume*. El volumen estresado es el volumen circulante de sangre. El volumen no estresado es el volumen no circulante de sangre que participa en los mecanismos de autorregulación nerviosa. En el Apéndice (E) se detallan una extensa recopilación de fórmulas que permiten evaluar el volumen de sangre en función de variables como la masa, la desviación respecto a la masa corporal ideal o la edad. También se incluyen referencias que indican la distribución del volumen de sangre en el cuerpo humano. Cuantificar el volumen de sangre en el simulador es fundamental. Dependiendo de la vasculatura del sujeto, este volumen será distribuido entre los diferentes vasos y regiones capilares sistémicas, pulmonares y coronarias.
- Superficie corporal (BSA). La superficie corporal *Body Surface Area (BSA)* es la medida o predicción del área superficial de un sujeto humano [12]. En medicina, el BSA es el mejor indicador de la masa metabólica, más incluso que la masa corporal. Este hecho es debido a que el *BSA* se ve menos afectado por la masa adiposa normal. Una de las fórmulas más famosas es la fórmula de Du Bois (1916) [13], frecuentemente usada en medicina. Aunque el *BSA* se aplica regularmente para derivar parámetros de interés en la clínica, existe una amplia diversidad de fórmulas y no parece haber un acuerdo global acerca de qué fórmula proporciona la mejor predicción. Como se ha mencionado, el *BSA* es un indicador importante de las condiciones fisiológicas del sujeto, ya que resulta especialmente útil para normalizar valores y en nuestro caso, linealizar funciones. En el Apéndice (B) se discuten las diferencias existentes entre 25 fórmulas de *BSA* publicadas en la literatura. Aunque muchas fórmulas tratan de explorar/mejorar el valor de *BSA* para valores alejados del rango medio de masa y altura, o diferencian por sexo, en la literatura sigue siendo habitual utilizar la fórmula original de Du Bois.
- Masa corporal magra (LBM). La masa corporal magra *Lean Body Mass (LBM)* es la diferencia entre la masa total corporal del sujeto *Body Weight (BW)* y la masa asociada a la grasa corporal *Body Fat (BF)*:

$$LBM = BW - BF \quad (3.1)$$

y proporciona información sobre la composición del cuerpo. En diversos artículos se ha estudiado la tendencia de normalizar los valores con el *LBM*, ayudando a eliminar diferencias de género en variables hemodinámicas. Este parámetro es estimado con diferentes ecuaciones en función de la

masa corporal o la altura. En el Apéndice (C) se muestra y detallan las fórmulas publicadas para su estimación y de nuevo, como ocurre en el caso del BSA, existe menor ambigüedad entre las distintas fórmulas en el rango medio de masa y altura. En el actual trabajo no se ha experimentado directamente con el LBM (ya que consideraremos relaciones de altura y masa ideales) pero será otro punto de partida para fases posteriores.

- Índice de masa corporal (BMI). El índice de masa corporal *Body Mass Index (BMI)* es un valor derivado de la masa corporal y la altura de un individuo. Como se indica en el Apéndice (D) Se utiliza para definir el estatus físico de un individuo dentro de una clasificación en 4 rangos: bajo de peso, peso normal, sobrepeso y obeso, y es de interés para poder normalizar variables hemodinámicas, al igual que el BSA, en casos de obesidad.
- Masa corporal ideal (IBW). La masa corporal ideal *Ideal Body Weight (IBW)* es un valor que representa la masa corporal óptima saludable de un sujeto. Es función de la masa, la altura y el género. Estos valores de *IBW* son evaluados por doctores, nutricionistas y expertos analizando un amplio rango de población. La dificultad en estimar este parámetro aparece como resultado de la gran diversidad fisiológica entre los individuos y sus diferentes estilos de vida. En el Apéndice (E) se describen diversas formas de obtener este valor, así como fórmulas en función de la altura o la masa corporal. De nuevo, en el rango medio fisiológico se obtienen menores diferencias entre las fórmulas descritas en el Apéndice.

3.2. Variables hemodinámicas

- Flujo cardíaco (CO). El flujo cardíaco, *Cardiac Output (CO)*, describe el volumen de sangre que bombea el corazón por unidad de tiempo. Se define como el producto del ritmo cardiaco *Heart Rate (HR)*, que es el número de latidos por minuto (*lpm, bpm* en inglés) por el volumen sistólico *Stroke Volume (SV)*, que es el volumen de sangre bombeado por latido:

$$CO = HR \cdot SV \quad (3.2)$$

donde *CO* es el flujo cardíaco en L/min , *HR* es el ritmo cardíaco en latidos/min, *SV* es el volumen sistólico en mL. El *CO* es un indicador de la eficiencia del corazón en la tarea de satisfacer las demandas de perfusión del cuerpo. Una comparación relativa entre sujetos es complicada debido a la falta de valores de referencia generalizados.

- Flujo cardíaco indexado (CI). Al estandarizar qué valores de *CO* se consideran dentro del rango normal para mantener una independencia del tamaño del cuerpo del sujeto, existe una convención para construir un índice de *CO* utilizando el área superficial corporal (*BSA*), que da lugar al índice de flujo cardíaco (*CI*). El índice de flujo cardíaco se define como:

$$CI = CO/BSA \quad (3.3)$$

en $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$.

- *Systolic Blood Pressure (SBP)*. La presión arterial sistólica es la máxima presión que se registra en el comienzo de la aorta. Se produce en el movimiento de la sístole. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Diastolic Blood Pressure (DBP)*. La presión arterial diastólica es la mínima presión que se registra en el comienzo de la aorta. Se produce en el movimiento de la diástole. Unidades de presión en *mmHg*.
- Presión arterial media (MAP). Debido al bombeo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta hacia sus posteriores conexiones vasculares y la resistencia al flujo, se genera una presión arterial [54]. Esta presión generada se generaliza como la presión arterial media *Mean Arterial Pressure (MAP)*. Se define con el flujo cardíaco (*CO*), la resistencia vascular sistémica (*SVR*) y la presión venosa

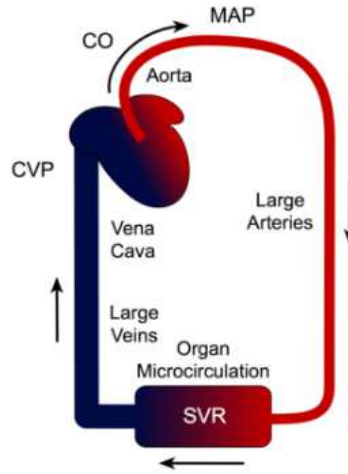


Figura 3.1: Simplificación de la variable hemodinámica MAP [54]

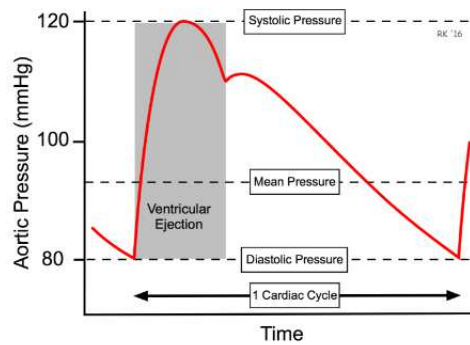


Figura 3.2: Presión arterial en función del tiempo [54]

central (CVP) de acorde a la Ecuación (3.4), que está basada en las relaciones entre flujo, presión y resistencia:

$$MAP = (CO \cdot SVR) + CVP \quad (3.4)$$

Como CVP usualmente es despreciable frente a la presión generada en la arteria, la ecuación anterior se suele simplificar:

$$MAP = CO \cdot SVR \quad (3.5)$$

En la práctica, la MAP no se determina conociendo el flujo cardíaco y la resistencia vascular sistémica, sino a través de medidas directas o indirectas de la presión arterial. En el trazado de la presión aórtica en función del tiempo, la forma de la curva de presión muestra un valor medio de presión (con la media geométrica menor que la media aritmética de las presiones sistólica y diastólica, como se muestra en la Figura (3.2)).

En condiciones normales como el reposo, la presión arterial media (MAP) puede ser estimada con la ecuación:

$$MAP = DBP + \frac{1}{3}(SBP - DBP) \quad (3.6)$$

- *Central Venous Pressure (CVP)*. Se define como la presión promedio existente en la vena cava. Unidades de presión en *mmHg*.
- Resistencia vascular sistémica (*SVR*). La resistencia vascular sistémica *Systemic Vascular Resistance (SVR)*, también conocida como *Total Peripheral Resistance (TPR)* define la resistencia al flujo de sangre ofrecido por todo el sistema vascular sistémico, excluyendo la vasculatura pulmonar [55]. *SVR* es por tanto determinada por factores que influyen en la resistencia vascular en cada lecho vascular individual. Aunque *SVR* está principalmente determinado por los cambios en los diámetros de los vasos sanguíneos, los cambios en la viscosidad de la sangre también pueden afectar. *SVR* puede ser calculada si es conocido el flujo cardíaco (*CO*), la presión arterial media (*MAP*) y la presión venosa central (*CVP*):

$$SVR = (MAP - CVP)/CO \quad (3.7)$$

Debido a que *CVP* normalmente es cercano a 0 mmHg o despreciable frente al otro término, la ecuación se simplifica quedando:

$$SVR = MAP/CO \quad (3.8)$$

SVR suele estar expresada en la división de unidades de presión entre unidades de caudal, $mmHg \cdot min \cdot mL^{-1}$, expresión que suele ser abreviada como unidades de resistencia periférica (PRU). Otras unidades típicas de expresar la resistencia es expresarla en el sistema cegesimal de unidades (cgs) como $dynes \cdot sec \cdot cm^{-5}$, donde $1 mmHg = 1,330 dynes/cm^2$ y el flujo es expresado como cm^3/sec . El valor de *SVR* en unidades PRU puede ser convertida al valor correspondiente en el sistema cgs multiplicando el valor de PRU por 80. Aunque el sistema cgs de unidades es menos intuitivo, diversos estudios médicos expresan la resistencia en estas unidades.

Hay que destacar que aunque *SVR* puede ser calculada a partir de *MAP* y *CO*, no está determinada por ninguna de estas variables. Matemáticamente *SVR* es la variable dependiente en las ecuaciones anteriores, sin embargo, fisiológicamente *SVR* y *CO* son normalmente variables independientes y *MAP* es la variable dependiente [55].

- Resistencia vascular sistémica indexada (*SVRI*). Para atenuar la dependencia del *SVR* del tamaño corporal del sujeto, puede definirse un índice usando el área superficial corporal (*BSA*), el Índice de Resistencia Vascular Sistémica (*SVRI*).

$$SVRI = SVR \cdot BSA \quad (3.9)$$

donde *SVRI* está en $d \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$. A diferencia de otras variables, el índice de la resistencia es el único parámetro que se calcula multiplicando por el *BSA*, en vez de dividirse.

- *Mean Pulmonary Artery Pressure (MPAP)*. Es la presión promedio en la arteria pulmonar. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Pulmonary Artery Occlusion Pressure (PAOP)*. La presión de oclusión en la arteria pulmonar es la presión medida al encajar un catéter pulmonar a través de un balón inflado en una rama arterial pequeña. Ayuda a calcular la presión auricular izquierda. Unidades de presión en *mmHg*.
- Resistencia vascular pulmonar (*PVR*). La resistencia vascular pulmonar *Pulmonary Vascular Resistance (PVR)* define la resistencia al flujo de sangre ofrecida por la vasculatura pulmonar [55]:

$$PVR = (MPAP - PAOP)/CO \quad (3.10)$$

donde *MPAP* es la presión arterial media pulmonar y *PAOP* es la presión de oclusión arterial que refleja el valor de la presión en la aurícula izquierda. También es posible normalizar la resistencia vascular pulmonar a través del índice *PVRI*. Este índice se obtiene multiplicando el valor de *PVR* por la superficie corporal, *BSA*.

- Volumen sistólico (SV). El volumen sistólico *Stroke Volume (SV)* ventricular es a menudo considerado como la cantidad de sangre (mL) expulsada por latido del ventrículo izquierdo hacia la aorta (o desde el ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar). Sin embargo, esta definición supone que toda la sangre que sale del ventrículo se expulsa en la salida, pero esta situación no es real cuando existe una regurgitación de la válvula atrioventricular o un defecto del tabique interventricular. Por lo tanto, en estos casos se necesita una mayor precisión, por lo que en ecocardiografía *SV* es la diferencia entre el volumen diastólico final ventricular (*EDV*) y el volumen sistólico final ventricular (*ESV*) [56]:

$$SV = EDV - ESV \quad (3.11)$$

El (*EDV*) es el volumen de llenado del ventrículo previo a la contracción, siendo el (*ESV*) el volumen residual de sangre que permanece en el ventrículo después de la eyección. Su valor normalizado, volumen sistólico indexado (SVI), se define como:

$$SVI = SV/BSA \quad (3.12)$$

donde *SVI* tiene unidades de $mL \cdot m^{-2}$.

- Complianza sistémica vascular (SVC). La complianza sistémica vascular *Systemic Vascular Compliance (SVC)* define la habilidad de los órganos y de los vasos para distenderse y aumentar su volumen con el aumento de presión transmural en la vasculatura sistémica, excluyendo la vasculatura pulmonar. No es posible realizar una medida directa. Estimaciones de este valor pueden encontrarse en el Apéndice G.
- Complianza sistémica pulmonar (PVC). La complianza sistémica pulmonar *Pulmonary Vascular Compliance (SVC)* define la habilidad de los órganos y de los vasos para distenderse y aumentar su volumen con el aumento de presión transmural en la vasculatura pulmonar, excluyendo la vasculatura sistémica. Estimaciones de este valor pueden encontrarse en el Apéndice G.
- *Coronary Artery Perfusion Pressure (CPP)*. La presión de perfusión de la arteria coronaria se define como al gradiente de presión generado en la arteria coronaria. Es decir, resulta la diferencia entre la presión arterial diastólica (*SBP*) y la presión final de la diástole en el ventrículo izquierdo (*left ventricular end diastolic pressure LVEDP*). Unidades de presión en *mmHg*.

$$CPP = SBP - LVEDP \quad (3.13)$$

- *Pulmonary Artery Systolic Pressure (PASP)*. La presión sistólica en la arteria pulmonar es la máxima presión que se puede dar en las arterias pulmonares. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Pulmonary Artery Diastolic Pressure (PADP)*. La presión diastólica en la arteria pulmonar es la mínima presión que se puede registrar en las arterias pulmonares. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Left Atrial Pressure (LAP)*. Es la presión promedio en la aurícula izquierda. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Right Atrial Pressure (RAP)*. Es la presión promedio en la aurícula derecha. Valor similar al del *CVP* pero no siempre idéntico al ser posible una diferencia de presión entre la vena cava y la aurícula derecha. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Right Ventricular Systolic Pressure (RVSP)*. La presión sistólica en el ventrículo derecho es la máxima presión registrada en dicho compartimento. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Right Ventricular Diastolic Pressure (RVDP)*. La presión diastólica en el ventrículo derecho es la mínima presión que aparece en el ventrículo derecho. Unidades de presión en *mmHg*.
- *Right Ventricular End Systolic Volume (RVESV)*. Es el volumen final en la sístole del ventrículo derecho. Unidades de volumen en *mL*.

- *Right Ventricular End Diastolic Volume (RVEDV)*. Es el volumen final en la diástole del ventrículo derecho. Unidades de volumen en mL .
- *Right Ventricular End Diastolic Volume Index (RVEDVI)*. Es el índice del volumen final en la diástole del ventrículo derecho. Se obtiene dividiendo $RVEDV$ por la superficie corporal BSA . Unidades de mL/m^2 .
- *Left Ventricular Stroke Work (LVSW)*. Es el trabajo realizado por el ventrículo izquierdo para expulsar un volumen de sangre, es decir, un volumen sistólico. En esta interacción la fuerza que se aplica al volumen de sangre es la presión intraventricular. Por ello, el trabajo de la carrera ventricular se puede estimar como el producto entre el volumen sistólico SV y la presión sistólica media durante la eyección. Si todo funciona correctamente, esta presión es aproximadamente la presión aórtica media MAP .

$$LVSW = SV \cdot MAP \cdot 0,0144 \quad (3.14)$$

donde SV está en $mL/latido$, MAP en $mmHg$, 0.0144 es el cambio de unidades realizado para obtener $LVSW$ en $g \cdot m$.

- *Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI)*. Es el índice del anterior concepto mencionado. Se introduce la superficie corporal BSA para lograr el índice y normalización de esta variable. Unidades $(g \cdot m) \cdot m^{-2}$

$$LVSWI = LVSW/BSA \quad (3.15)$$

- *Right Ventricular Stroke Work (RVSW)*. Se refiere al trabajo realizado por el ventrículo derecho para expulsar el volumen sistólico. De igual forma que su simétrico, pero con la presión correspondiente, en este caso $MPAP$:

$$RVSW = SV \cdot MPAP \cdot 0,0144 \quad (3.16)$$

donde SV está en $mL/latido$, $MPAP$ en $mmHg$, 0.0144 es el cambio de unidades realizado para obtener $RVSW$ en $g \cdot m$.

- *Right Ventricular Stroke Work Index (RVSWI)*. Para normalizar la anterior variable, se divide el $RVSW$ por el BSA . Unidades $(g \cdot m) \cdot m^{-2}$.

$$RVSWI = RVSW/BSA \quad (3.17)$$

- *Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)*. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo, es la fracción volumétrica de la sangre que sale del ventrículo izquierdo en cada latido cardíaco. Mide la eficiencia del corazón. Matemáticamente:

$$LVEF(\%) = \frac{SV}{LVEDV} \cdot 100 \quad (3.18)$$

donde $LVEDV$ es el volumen final diastólico en el ventrículo izquierdo en mL y SV en las mismas unidades de volumen.

- *Right Ventricular Ejection Fraction (RVEF)*. La fracción de eyección del ventrículo derecho, es la fracción volumétrica de la sangre que sale del ventrículo derecho en cada latido cardíaco. Matemáticamente:

$$RVEF(\%) = \frac{SV}{RVEDV} \cdot 100 \quad (3.19)$$

donde $RVEDV$ es el volumen final diastólico en el ventrículo derecho en mL y SV en las mismas unidades de volumen.

- *Cardiac Power Output (CPO)*. La potencia de salida cardíaca se define como el producto del flujo cardíaco CO por la presión arterial media MAP . Matemáticamente:

$$CPO = CO \cdot MAP \cdot K \quad (3.20)$$

donde CO está en L/min , MAP en $mmHg$ y K es una constante de conversión de unidades que vale $2,22 \cdot 10^{-3}$, quedando CPO en vatios.

- *Cardiac Power Index (CPI)*. Es el índice de la anterior variable, introduciendo el cociente entre CPO y la superficie corporal BSA . Unidades en W/m^2

$$CPI = \frac{CPO}{BSA} \quad (3.21)$$

Capítulo 4

Variaciones alométricas en mamíferos

4.1. Escalamiento del corazón

En mamíferos, podemos considerar de forma general que la masa del corazón varía proporcionalmente con la masa del sujeto, al igual que el volumen de sangre. También se puede considerar que la masa y el volumen de todos los compartimentos del corazón varía proporcionalmente con la masa. Si se considera el ventrículo aproximadamente como un cilindro con una longitud l , un radio medio a y un espesor de la pared h , se pueden escribir las siguientes relaciones:

$$2(\pi a^2)h + 2\pi a l h \propto W; \quad \pi a^2 l \propto W \quad (4.1)$$

donde W es la masa corporal del sujeto. La primera ecuación se refiere a la masa ventricular y expresa que el volumen de tejido neto (la masa del miocardio) es proporcional a la masa del sujeto. La segunda relación expresa cómo el volumen interior del ventrículo es proporcional a la masa del sujeto. Si los dos primeros términos de la primera relación son proporcionales a la masa corporal, su suma lo es también. Combinando estos dos términos con la segunda relación, se llega a la conclusión de que las tres dimensiones de los ventrículos escalan con la masa corporal del sujeto de la siguiente forma:

$$a \propto W^{1/3}, \quad l \propto W^{1/3}, \quad h \propto W^{1/3} \quad (4.2)$$

4.2. Escalamiento de los vasos sanguíneos

El número de vasos arteriales y venosos en el cuerpo humano se asume constante independientemente del tamaño del sujeto. El flujo cardíaco puede expresarse en términos del ritmo cardíaco ω y del volumen ventricular $\pi a^2 l$, como $(\omega a)^2 l$ y $\omega a^2 l$ respectivamente. Por tanto, si F_0 denota la amplitud de la fuerza de la pared ventricular asociada a las contracciones periódicas y E denota el módulo elástico (con unidades de presión) asociado a las relajaciones subsecuentes, la ecuación que relaciona el flujo cardíaco CO (Cardiac Output) con la resistencia vascular, puede expresarse adimensionalmente de la forma:

$$\frac{CO}{\omega a^2 l} = f \left(\frac{\rho L_a \omega^2 a^2 l}{r_a^2 E}, \frac{\mu L_c \omega a^2 l}{n_c r_c^4 E}, \frac{\mu L_v \omega a^2 l}{r_v^4 E}, \frac{F_0}{h l E} \right) \quad (4.3)$$

donde f denota una función general no especificada; r_a y L_a son el radio y la longitud de los vasos arteriales; r_c , L_c y n_c son el radio, la longitud y el número de capilares; y r_v y L_v son el radio y la longitud de los vasos venosos. El escalamiento muestra que el lado izquierdo queda fijo, independientemente del tamaño si las cuatro proporciones del lado derecho son fijas. Si se suponen como durante el trabajo,

valores constantes de la densidad de sangre ρ , su viscosidad ν , el módulo elástico E y la amplitud de la contractibilidad F_0/hl , pueden definirse las relaciones:

$$\frac{L_a \omega^2}{r_a^2} \propto W^{-1}, \quad \frac{L_c \omega}{n_c r_c^4} \propto W^{-1}, \quad \frac{L_v \omega}{r_v^4} \propto W^{-1} \quad (4.4)$$

donde W sustituye a $a^2 l$, como indica la Ecuación (4.2). Además de estas relaciones, otras tres pueden escribirse asociadas al hecho de que el volumen total de sangre en mamíferos varía con la masa corporal del sujeto. El volumen de sangre que conecta los vasos sanguíneos y el sistema capilar puede asumirse que varía de esta forma. Por tanto:

$$r_a^2 L_a \propto W, \quad n_c r_c^2 L_c \propto W, \quad r_v^2 L_v \propto W \quad (4.5)$$

Las Ecuaciones (4.4) y (4.5) proporcionan seis relaciones entre ocho variables: r_a , L_a , r_v , L_v , r_c , L_c , n_c y ω . Se necesitan dos relaciones más para determinar la conexión con la variación de la masa corporal del sujeto. Las relaciones que faltan parten de la idea de que las relaciones del sistema capilar mencionado anteriormente son aplicables a los capilares de los ventrículos, ya que la masa de ellos también es proporcional a la masa corporal del sujeto. Asumiendo que el número de capilares en los ventrículos es proporcional al número de células cardíacas, pueden establecerse relaciones con la dimensión característica de una célula cardíaca. De esta forma, en la contracción del corazón entran en juego variables como el ritmo cardíaco, las fibras cardíacas que lo generan, el diámetro de estas fibras y el movimiento de los iones en ellas. Escalando las influencias entre ellas, se generan las dos relaciones que faltaban, donde aparece el ritmo cardíaco en relación a la masa y al número de capilares. Resolviendo el sistema completo con esas nuevas relaciones, se llega a la siguiente solución para escalar los vasos arteriales, capilares y venosos [59]:

$$r_a \propto W^{3/8} \quad L_a \propto W^{1/4} \quad n_a \propto W^0; \quad (4.6)$$

$$r_c \propto W^{1/12} \quad L_c \propto W^{5/24} \quad n_c \propto W^{5/8} \quad (4.7)$$

$$r_v \propto W^{7/24} \quad L_v \propto W^{5/12} \quad n_v \propto W^0 \quad (4.8)$$

además del ritmo y el flujo cardíaco [59]:

$$HR \propto W^{-1/4}; \quad CO \propto W^{3/4} \quad (4.9)$$

Es destacable que el número de conexiones arteriales y venosas es invariante, no así con los capilares.

Las relaciones obtenidas en (4.6-4.9) se ajustan bien a los medidas experimentales realizadas en mamíferos [59, 60] como muestran los resultados en las Figuras 4.1 y 4.2. En el sistema capilar existe menos posibilidad de realizar medidas, pero las que se han realizado están de acuerdo o dejan unos resultados muy similares a los de la teoría de escalamiento [61]. El gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca en mamíferos permite generar relaciones alométricas acordes a la realidad [62, 63]. En los capilares pulmonares se aprecia como efectivaemntne diversos mamíferos siguen la tendencia con la masa con una potencia 1/12 en el radio capilar, y con -1/4 para la frecuencia cardíaca. De la misma forma el gasto cardiaco por unidad de masa correla con una potencia de -1/4. Por otro lado, hay que destacar, que una de las hipótesis de partida, es que, de entre el conjunto de variables hemodinámicas, la presión sistólica se mantiene más o menos constante entre los diferentes mamíferos. Estos resultados pueden utilizarse para intentar diferenciar las tendencias entre los propios seres humanos.

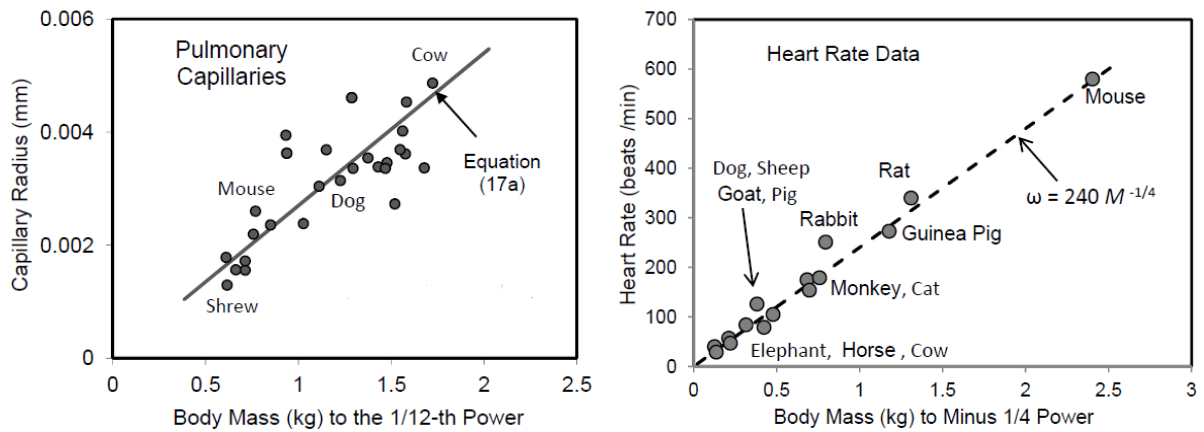


Figura 4.1: Comparación entre la teoría de escalamiento y medidas experimentales 1 [58](#)

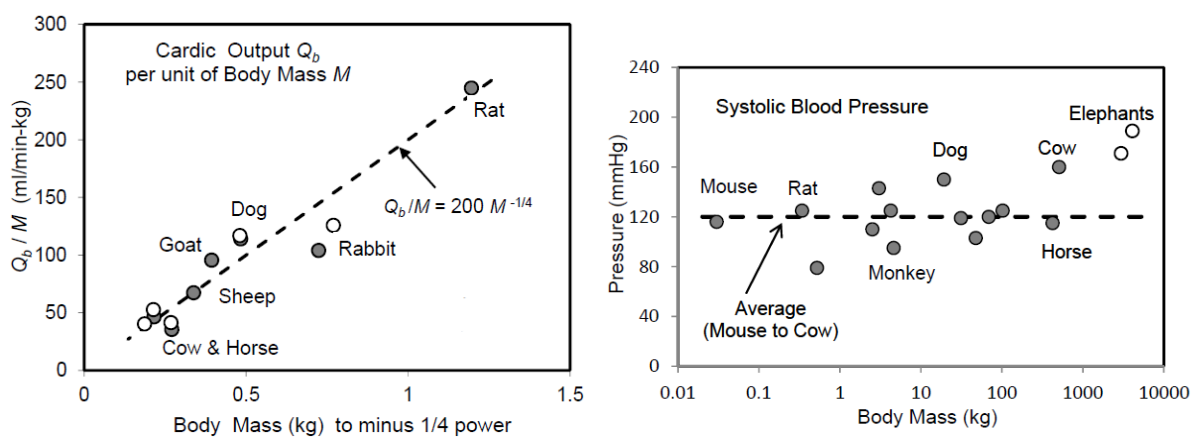


Figura 4.2: Comparación entre la teoría de escalamiento y medidas experimentales 2 [58](#)

Capítulo 5

Resistencia, complianza e inercia capilar

En las siguientes secciones se expone el análisis realizado sobre los valores referencia en [98] y [4], que componen los modelos agrupados de arteriolas, capilares y vénulas. El modelo agrupado, que representa una conexión o lecho capilar equivalente entre una arteria y una vena, que llamaremos de tipo simple, se ilustra la Figura (5.1), donde P_{in} es la presión de entrada, P_{out} es la presión de salida, P_e es la presión externa, donde se distingue la resistencia R , complianza C e inercia L de segmentos como la región distal (subíndice da), la arteriola (subíndice al), el capilar (subíndice cp) y la vénula (subíndice vn). En un primer análisis, se comparan los valores asociados a una conexión de tipo simple, ya que como veremos, existen otras mucho más complejas.

5.1. Distribución de resistencia

5.1.1. Modelo en una arteria simple

En el modelo de una arteria simple, representado en la Figura (5.1), se aprecian en serie las diferentes zonas: zona de la arteriola (al), zona capilar (cp) y zona de las vénulas (vn). Antes del segmento de la arteriola, como se explica en el Anexo II, se introduce una impedancia, la resistencia distal, para evitar efectos de reflexión de las ondas, sin sentido fisiológico. La resistencia distal se calcula para cada rama arterial a partir del área transversal, la densidad de la sangre y la velocidad de la onda en la rama correspondiente. En general, la suma de la resistencia distal y la resistencia en la arteriola de cada ramificación ($R_{da} + R_{al}$) dependen de la distribución del flujo. Como se expone en el Anexo III su suma se puede definir a través de un coeficiente que depende de la distribución del flujo conocido en cada rama (χ_Q^j) y la resistencia total arterial (R_T).

Es útil comparar este valor de resistencia arterial equivalente $R_{da} + R_{al}$, con los valores de resistencia

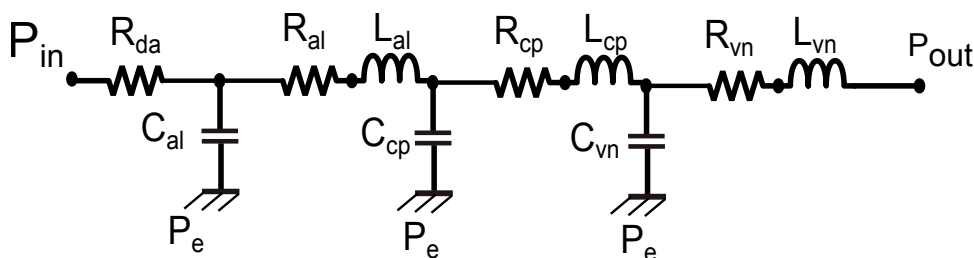


Figura 5.1: Parámetros del modelo agrupado del sistema vascular en una arteria periférica simple.

Cuadro 5.1: Ramas simples: conexión entre arterias y venas

Nº Arteria/Vena	Nombre
8/187	Radial derecha
43/188	Interósea derecha
44/189	Cubital derecha II
45/190	Cubital izquierda II
46/191	Interósea izquierda
19/192	Radial izquierda
41/251	Tibial Posterior derecha
42/214	Tibial Anterior derecha
37/179	Femoral profunda derecha
55/215	Tibial Anterior izquierda
54/256	Tibial Posterior izquierda
52/180	Femoral profunda izquierda
36/184	Íliaca interna derecha
51/183	Íliaca interna izquierda
32/211	Meséntrica inferior
28/208	Renal derecha
30/207	Renal izquierda
169/234	Facial derecha
170/235	Facial izquierda
14/250	Intercostal

capilar y resistencia en las vénulas, observando qué porcentaje acumula cada segmento. Esta comparación se realiza sobre los valores presentados por Liang [98] y Muller [4]. Las ramas simples de conexión entre arterias y venas están definidas en la Tabla (5.1). El porcentaje se presentan en la Tabla (5.2).

Para conocer la proporción de resistencia en cada segmento definimos una resistencia equivalente eléctrica R_{eq} . Cada conexión simple de arteriola, capilar y vénula se encuentran en serie. La resistencia capilar equivalente total que agrupa toda esta zona capilar es de la forma:

$$R_{eq} = R_{da} + R_{al} + R_{cp} + R_{vn} \quad (5.1)$$

Calculada la resistencia equivalente en todos los segmentos sanguíneos simples expuestos en la Tabla (5.1), se puede calcular la proporción en cada segmento (arterial más distal, capilar y venular), respecto al de resistencia total equivalente en porcentaje. Se aprecia una clara tendencia tanto para los valores de Muller como para los de Liang. Se advierte que aunque ambos autores utilizan valores diferentes en cuanto a resistencia, son proporcionalmente semejantes como indica la Tabla (5.2). Los resultados confirman que la suma de resistencia distal y arteriolar, es más significativa que su influencia por separado, ya que la suma de las dos es la que se reparte proporcionalmente al flujo.

En los resultados de la Tabla (5.2) también se aprecia que entre ambos autores no existe mucha diferencia. La resistencia está distribuida entre las diferentes zonas capilares de una manera uniforme. En el segmento arterial más distal se encuentra la mayor oposición al flujo, el 72% de la resistencia total capilar equivalente de cada rama simple. En los capilares se encuentra alrededor del 21% de la resistencia y en las vénulas alrededor del 7%.

5.1.2. Modelos agrupados complejos

A diferencia del modelo hemodinámico propuesto en [98] que sólo contiene conexiones simples, en [4] existen uniones entre arterias y venas más complejas que necesitan de un agrupamiento específico. Estos modelos se denominan modelos agrupados complejos, y se distinguen con diferentes letras (A,B,C,E,F y G) en función de la zona tisular que recrean. Estos modelos son presentados en las Figuras 5.2-5.5. Aquí presentamos los resultados para los A, B, E y F.

Cuadro 5.2: Distribución de resistencia

Valores del Autor	Variable	Valor %
Muller	Promedio $R_{da} + R_{al}$	70.99
	Desviación $R_{da} + R_{al}$	$\pm 2,13$
	Promedio R_{cp}	21.98
	Desviación R_{cp}	$\pm 1,62$
	Promedio R_{vn}	7.03
Liang	Promedio $R_{da} + R_{al}$	72.46
	Desviación $R_{da} + R_{al}$	$\pm 2,85$
	Promedio R_{cp}	20.86
	Desviación R_{cp}	$\pm 2,16$
	Promedio R_{vn}	6.68
	Desviación R_{vn}	$\pm 0,69$

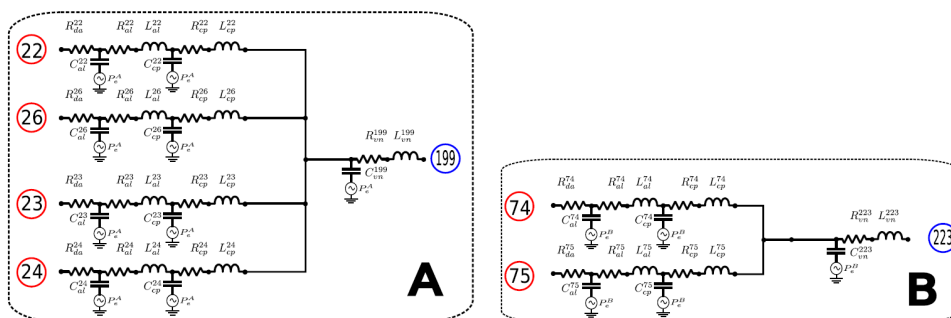


Figura 5.2: Modelos agrupados A y B

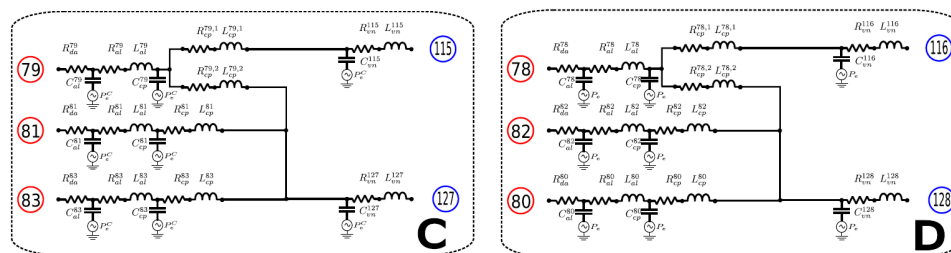


Figura 5.3: Modelos agrupados C y D

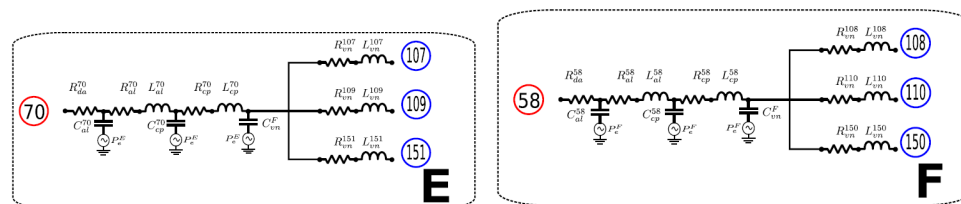


Figura 5.4: Modelos agrupados E y F

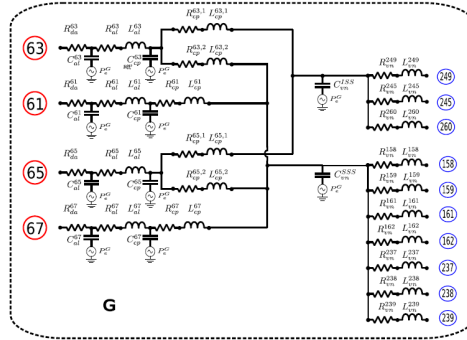


Figura 5.5: Modelo agrupado G

Cuadro 5.3: Arterias en el modelo agrupado A

Nº Arteria/Vena	Nombre
22	Arteria Hepática
26	Arteria Mesentérica Superior
23	Arteria Esplénica
24	Arteria Gástrica
199	Vena Hepática

Modelo agrupado A

El modelo agrupado A tiene varias ramificaciones en paralelo de los segmentos arterial y capilar. Las 4 ramificaciones acaban confluyendo en una sola única, que es el segmento correspondiente a las vénulas. Los segmentos implicados se exponen en la Tabla (5.3). Resulta útil realizar una resistencia equivalente en la parte izquierda del modelo agrupado ($R_{da} + R_{al} + R_{cp}$) para comparar qué porcentaje tiene respecto de la zona venosa. Es decir, la distribución entre la resistencia equivalente mencionada y la resistencia venosa. Estos valores en porcentaje se muestran en la Tabla (5.4). Se agrupa la zona arterial y capilar de las diferentes ramificaciones como una resistencia equivalente calculada con resistencias en paralelo, de la forma:

$$\frac{1}{R_{eq}} = \sum_{i=1}^i \frac{1}{R_i} \quad (5.2)$$

siendo i el número de ramificaciones en paralelo, R_i la resistencia en cada rama (la suma de $R_{da} + R_{al} + R_{cp}$) y R_{eq} la resistencia equivalente calculada.

Los valores en esta distribución se muestran en la Tabla (5.5). Como se aprecia, se mantiene la distribución entre la región venosa y los demás segmentos del modelo. Se mantiene la proporción pese a ser una conexión más compleja. Un análisis más detallado muestra que los valores de distribución entre la zona arterial más distal y capilar se conserva. Estas conclusiones facilitan la implementación futura de

Cuadro 5.4: Distribución de resistencia en el Modelo A.

Valores del Autor	Variable	Valor %
Agrupación A Muller	$R_{da} + R_{al} + R_{cp}$	93.31
	R_{vn}	6.69
Simple Muller	$R_{da} + R_{al} + R_{cp}$	92.97
	R_{vn}	7.03
Simple Liang	$R_{da} + R_{al} + R_{cp}$	93.32
	R_{vn}	6.68

Cuadro 5.5: Distribución de resistencia en la zona arterial y capilar, Modelo A.

Valores del Autor	Variable	Valor %
Agrupación A	$R_{da} + R_{al}$	77.41
Muller	R_{cp}	22.59
Simple Muller	$R_{da} + R_{al}$	76.35
	R_{vn}	23.65
Simple Liang	$R_{da} + R_{al}$	77.63
	R_{vn}	22.37

Cuadro 5.6: Arterias modelo agrupado B.

Nº Arteria/Vena	Nombre
74	Arteria Tiroidea Superior Izquierda
75	Arteria Tiroidea Superior Derecha
223	Conexión Tiroidea

la distribución del parámetro resistivo en el cuerpo humano.

Modelo agrupado B

El modelo agrupado B es similar al anterior, pero únicamente tiene dos ramificaciones en paralelo de los segmentos arterial y capilar, acabando en un único segmento venoso. Los arterias implicados se definen en la Tabla (5.6). Se construye de nuevo como en el modelo A diferentes resistencias equivalentes detalladas en la Tabla (5.7) y la Tabla (5.8). El modelo agrupado B sigue una distribución similar a la de los ya analizados. Se mantiene el 93% en los segmentos arterial y capilar, y un 7% en la zona venosa. Dentro de la primera zona mencionada, el 77% sigue asociado a la región arterial más distal y el 23% en el segmento capilar.

Modelo agrupado E y F

El modelo agrupado E y F, son modelos gemelos y comparten los mismos valores. En este caso se dividen en paralelo los segmentos venosos, no el segmento arterial ni el capilar. Las tablas (5.9) y (5.10) muestra los vasos involucrados.

En este caso se agrupa la zona venosa como una resistencia equivalente calculada con resistencias en paralelo, siguiendo la ecuación (5.2). El resultado de la distribución se muestra en la Tabla (5.11). En este caso, la zona arterial más la distal es aproximadamente un 10% más resistiva que en el modelo simple. A cambio, la zona capilar y venosa son menos resistivas, con un aproximadamente 9% y un 4% menos respectivamente. No podemos determinar si esta discordancia es producto de un error en la presentación de los resultados o producto de una calibración en la que se busque algún objetivo.

Cuadro 5.7: Distribución de resistencia en el Modelo B

Valores del Autor	Variable	Valor %
Agrupación B	$R_{da} + R_{al} + R_{cp}$	93.38
Muller	R_{vn}	6.62
Simple Muller	$R_{da} + R_{al} + R_{cp}$	92.97
	R_{vn}	7.03
Simple Liang	$R_{da} + R_{al} + R_{cp}$	93.32
	R_{vn}	6.68

Cuadro 5.8: Distribución de resistencia en la zona arterial y capilar, modelo B.

Valores del Autor	Variable	Valor %
Agrupación B Muller	$R_{da} + R_{al}$	77.83
	R_{cp}	22.17
Simple Muller	$R_{da} + R_{al}$	76.35
	R_{vn}	23.65
Simple Liang	$R_{da} + R_{al}$	77.63
	R_{vn}	22.37

Cuadro 5.9: Arterias modelo agrupado E

Nº Arteria/Vena	Nombre
70	Arteria Cerebral Posterior Izquierda II
107	Vena Cerebral Interna Izquierda
109	Vena Basal o Rosenthal I Izquierda
151	Vena Izquierda de Labbé

Cuadro 5.10: Arterias modelo agrupado F

Nº Arteria/Vena	Nombre
58	Arteria Cerebral Posterior Derecha II
108	Vena Cerebral Interna Derecha
110	Vena Basal o Rosenthal I Derecha
150	Vena Derecha de Labbé

Cuadro 5.11: Distribución de resistencia en el Modelo E y F

Valores del Autor	Variable	Valor %
Agrupación E,F Muller	$R_{da} + R_{al}$	83.72
	R_{cp}	12.33
	R_{vn}	3.95
Simple Muller	$R_{da} + R_{al}$	70.99
	R_{cp}	21.98
	R_{vn}	7.03
Simple Liang	$R_{da} + R_{al}$	72.46
	R_{cp}	20.86
	R_{vn}	6.68

Cuadro 5.12: Distribución de complianza en ramas simples

Valores del Autor	Variable	Valor %
Muller	Promedio C_{al}	35.02
	Desviación C_{al}	$\pm 18,35$
	Promedio C_{cp}	1.90
	Desviación C_{cp}	$\pm 0,59$
	Promedio C_{vn}	63.07
	Desviación C_{vn}	$\pm 17,98$
Liang	Promedio C_{al}	22.84
	Desviación C_{al}	$\pm 3,98$
	Promedio C_{cp}	2.31
	Desviación C_{cp}	$\pm 0,40$
	Promedio C_{vn}	74.86
	Desviación C_{vn}	$\pm 4,38$

5.2. Distribución de complianza

5.2.1. Modelo simple

En una conexión simple, la complianza es distribuida en tres elementos capacitivos asignados a cada segmento arterial, capilar y venoso. Si hiciéramos una analogía eléctrica, la complianza equivalente se calcularía utilizando la suma de la inversa de las complianzas. En hemodinámica, el procedimiento habitual es asignar un valor total de complianza y distribuirlo entre los elementos asignando un porcentaje o calcular la complianza total como la suma de las complianzas de los elementos implicadas.

Los resultados se muestran en la Tabla (5.12), indicando también la desviación. La distribución en [98] especifica aproximadamente la distribución de complianza de la siguiente forma:

$$C_{cp} = 0,1 \cdot C_{al} \quad C_{vn} = 3 \cdot C_{al} \quad (5.3)$$

y el estudio de los valores en la Tabla 5.12 calculados a partir de los valores finalmente aplicados, muestra que sigue casi fielmente (pequeños valores de desviación), este patrón. Como vemos, la proporción de complianza capilar es mínima (2.3%), es decir, los lechos capilares tienen poca capacidad de almacenar volumen. Es necesario un gran incremento de presión en los mismos para que se incremente significativamente su volumen. Por el contrario las vénulas son los elementos más compliantes, ya que tienen una gran capacidad de almacenar volumen. Cuando se analizan los valores proporcionados por Muller [4] se han apreciado que en algunas conexiones simples valores mucho más compliantes en zonas arteriales que en venosas, lo que no es realista. Estos valores atípicos proporcionan una mayor desviación en la Tabla 5.12. De nuevo, no podemos determinar si esta discordancia es producto de un error en la presentación de los resultados o producto de una calibración en la que se busque algún objetivo.

5.2.2. Modelos agrupados complejos

Modelos agrupados A y B

Los modelos A y B se diferenciaban en la cantidad de ramas en paralelo (4 y 2 respectivamente), pero la metodología de cálculo es la misma. Se calcula la complianza equivalente en cada rama arterial y capilar ($C_{al} + C_{cp}$) y su distribución en cada una de las ramas en paralelo existentes. La complianza equivalente total de estas ramas se compara con la única complianza venosa. La complianza total se determina, aunque estén en paralelo, como la suma de las complianzas. Hay que recordar, que en cualquier caso la variable final de interés es la proporción. Los resultados se exponen en la Tabla (5.13). Se puede apreciar que en todos los modelos, ya sean simples o los agrupados A y B, la distribución de complianza en arteria y capilar se mantiene muy similar, con valores alrededor del 90% de complianza en la arteria y el 9%

Cuadro 5.13: Distribución de complianza arterial y capilar en modelos A y B

Valores del Autor	Variable	Valor %
Modelo A	C_{al}	90.97
	C_{cp}	9.03
Modelo B	C_{al}	90.24
	C_{cp}	9.76
Simple Muller	C_{al}	93.48
	C_{cp}	6.52
Simple Liang	C_{al}	90.83
	C_{cp}	9.17

Cuadro 5.14: Distribución de complianza en venosa modelos A y B

Valores del Autor	Variable	Valor %
Modelo A	$C_{al} + C_{cp}$	23.71
	C_{vn}	76.29
Modelo B	$C_{al} + C_{cp}$	26.71
	C_{vn}	73.29
Simple Muller	$C_{al} + C_{cp}$	36.93
	C_{vn}	63.07
Simple Liang	$C_{al} + C_{cp}$	25.14
	C_{vn}	74.86

en el capilar. Los valores son representados en la Tabla (5.14) permiten comparar la distribución con el segmento venoso. La mayor complianza aparece en el segmento venoso con un aproximadamente 75 % del total y el 25 % en el resto de segmentos.

Modelos agrupados E y F

En estos modelos se ha calculado una complianza equivalente a las ramas paralelas venosas presentes. Posteriormente se ha calculado la proporción asociada a cada segmento sanguíneo. Los modelos E y F son gemelos. La Tabla (5.15) representa los resultados de la distribución. El modelo E y F de Muller proporciona valores atípicos de nuevo en cuanto a complianza. La complianza del segmento arterial es muy superior (74 %) a la del segmento venoso (18.95 %). De nuevo, no podemos determinar si esta discordancia es producto de un error en la presentación de los resultados o producto de una calibración en la que se busque algún objetivo.

Cuadro 5.15: Distribución de complianza en modelos E y F

Valores del Autor	Variable	Valor %
Modelo E y F	C_{al}	73.68
	C_{cp}	7.37
	C_{vn}	18.95
Simple Muller	C_{al}	35.02
	C_{cp}	1.90
	C_{vn}	63.07
Simple Liang	C_{al}	22.84
	C_{cp}	2.31
	C_{vn}	74.86

Cuadro 5.16: Distribución de inercancia en ramas simples

Valores del Autor	Variable	Valor %
Muller y Liang	Promedio L_{al}	68.33
	Desviación L_{al}	0.36
	Promedio L_{cp}	11.36
	Desviación L_{cp}	0.23
	Promedio L_{vn}	20.34
	Desviación L_{vn}	0.21

Cuadro 5.17: Distribución de inercancia arterial y capilar en el Modelo A B por Muller [4] y comparativa

Valores del Autor	Variable	Valor %
Modelo A	L_{al}	85.90
	L_{cp}	14.10
Modelo B	L_{al}	86.25
	L_{cp}	13.70
Simple Muller y Liang	L_{al}	85.74
	L_{cp}	14.26

5.3. Distribución de inercancia

5.3.1. Modelo simple

En la Figura (5.1) se ha definido la inercancia en tres segmentos: inercancia en el segmento arterial, capilar y venoso. La inercancia es una resistencia a la aceleración del flujo, por lo que los equivalentes eléctricos se desarrollarán de la misma forma que se ha realizado en el apartado de resistencia. En este caso se comparten los mismos valores de inercancia en [98] y [4], por lo que los resultados de distribución son idénticos. Los resultados de distribución para arterias simples se encuentran en la Tabla (5.16). La zona con mayor inercancia es la arterial (68%) y la zona capilar tiene la menor inercancia(11%). Los autores no motivan en ningún caso esta selección. Por otro lado, en los modelos agregados es habitual asignar únicamente inercancias a los vasos arteriales e ignorar este valor en capilares y venas, donde se consideran despreciables.

5.3.2. Modelos agrupados complejos

Modelos agrupados A y B

Se realiza una inercancia equivalente en la zona arterial y capilar, como en la sección de resistencia. Posteriormente se comparará esta inercancia equivalente con el segmento venoso. La Tabla (5.17) muestra los resultados. En cuanto a inercancia, todos los modelos se ajustan de una forma casi idéntica en la zona arterial y capilar, con un 86% y 14% respectivamente. Si ahora a esta inercancia equivalente se le añade el segmento venoso, quedan los resultados de la Tabla (5.18). En este caso el modelo A varía en pequeña cantidad respecto al patrón que siguen los demás: la zona arterial y capilar con mucha más inercancia (80%) que la zona venosa (20%). El modelo A tiene un 28% de inercancia en el segmento venoso.

Modelos agrupados E y F

En este caso, se realiza una inercancia equivalente en paralelo de las ramas venosas que disponen estos dos modelos. Recordar de nuevo que ambos modelos tienen los mismos valores idénticos, por lo que sólo es necesaria una comparativa. Esta comparativa se muestra en la Tabla (5.19), donde se denota que ambas disposiciones de circuito mantienen la distribución de inercancia, con un 69% para la zona arterial, 11% para la capilar y un 20% para la venosa. Concluyendo, de las tres variables implicadas en

Cuadro 5.18: Distribución de inercia en el Modelo A y B por Muller [4] y comparativa

Valores del Autor	Variable	Valor %
Modelo A	$L_{al} + L_{cp}$	72.01
	L_{vn}	27.99
Modelo B	$L_{al} + L_{cp}$	79.78
	L_{vn}	20.22
Simple Muller y Liang	$L_{al} + L_{cp}$	79.70
	L_{vn}	20.30

Cuadro 5.19: Distribución de inercia en el Modelo E y F por Muller [4] y comparativa

Valores del Autor	Variable	Valor %
Modelo E y F	L_{al}	68.83
	L_{cp}	10.97
	L_{vn}	20.20
Simple Muller y Liang	L_{al}	68.33
	L_{cp}	11.36
	L_{vn}	20.30

el modelo o simulación hemodinámica, se han podido conocer las diferentes tendencias y distribuciones de los parámetros fundamentales.

Capítulo 6

Valores hemodinámicos referencia

Cattermole combinó valores de pacientes saludables incluyendo niños, adolescentes y adultos, proporcionando una amplia población entre 0 y 90 años y entre 10 y 100 kg. Todos estos datos se recopilaron y se agruparon en diferentes percentiles, (2.5 %, 10 %, 50 %, 90 %, 97.5 %).

Como se puede apreciar en sus resultados, existe una tendencia lineal o valores asintóticos en estas variables hemodinámicas cuando son modeladas en función de la masa corporal o la edad. La tendencia es mucho más lineal cuando las variables hemodinámicas son normalizadas con la superficie corporal, BSA (body surface area). Por ello resulta muy interesante el estudio o comparación de estas funciones, pudiéndose normalizar valores fisiológicos en gran diversidad de sujetos humanos. Una idea desarrollada en este presente proyecto, es construir funciones que combinen los resultados obtenidos por Cattermole en función de la edad y en función de la masa corporal. La mayor dificultad en el posible tratamiento de los datos reside en que no se ofrecen los registros de datos originales, sino los valores agrupados por percentiles, ni el valor de la altura, que queda escondido en el valor BSA. Para poder construir relaciones entre la variables hemodinámicas y la masa y la edad, es necesario un análisis de regresión para reconstruir las curvas presentadas por Cattermole [57]. El primer paso es reconstruir la información ofrecida, generando regresiones independientes para la edad y la masa.

Estas regresiones independientes fueron generadas mediante un ajuste por mínimos cuadrados con los valores extraídos para el percentil 50. Para conseguir relaciones con un coeficiente de determinación R^2 cercano a la unidad, se excluyeron los valores mínimos de edad y masa corporal de interés en estudios pediátricos. La eliminación de estos datos no es un problema, ya que nuestro estudio se centra en la población adolescente-adulta. El rango seleccionado para la masa es 20 – 100 kg. y para la edad 20 – 90 años. Las funciones en la Tabla (6.1) muestran las regresiones generadas independientemente en función de la edad y la masa corporal dentro del rango previo elegido. Excepto para una variable, CI , las funciones en la Tabla (6.1) son funciones definidas por unidad de masa o de edad según corresponda, para conseguir un mejor ajuste. El ajuste menor corresponde a un $R^2 = 0.95$. Si nos fijamos en los polinomios en la Tabla (6.1) veremos que las relaciones son altamente lineales para las funciones definidas por unidad de masa o edad. Para la variable CI , el flujo cardíaco indexado en función de la masa la relación es lineal.

Una vez generadas las regresiones independientes, la idea es combinar ambas influencias, edad y masa corporal. Una posibilidad es combinar la información de ambas funciones a través de una función compuesta con la raíz del producto de ambas regresiones. Por ejemplo, para el ritmo cardíaco (HR) la función sería:

$$HR(edad, masa) = \sqrt{HR(edad) \cdot HR(masa)} \quad (6.1)$$

donde $HR(edad)$ y $HR(masa)$ son las funciones de regresión de la Tabla (6.1). Esta solución muestra una alta dependencia con la edad y normalmente la masa corporal suele jugar un papel determinante, más que la edad. Por esta razón, se presenta una segunda posibilidad para generar funciones tridimensionales. Esta función es una suma donde ambas funciones de regresión son multiplicadas por un peso que distribuye la influencia de la masa corporal o edad. Este parámetro es elegido por el usuario, por ejemplo, para el

Cuadro 6.1: Análisis de regresión en las funciones de Cattermole, percentil 50 %

Variable hemodinámica	En función de la edad (x)	En función de la masa (y)
Stroke Volume (SV)	$\frac{0,3746 \cdot x^2 + 42,131 \cdot x + 527,96}{x}$	$\frac{93,974 \cdot y - 946,38}{y}$
Stroke Volume Index (SVI)	$\frac{0,3456 \cdot x^2 + 15,864 \cdot x + 460,58}{x}$	$\frac{-0,3012 \cdot y^2 + 67,466 \cdot y - 84,844}{y}$
Cardiac Output (CO)	$\frac{4,8218 \cdot x + 11,782}{x}$	$\frac{6,2923 \cdot y - 39,78}{y}$
Cardiac Index (CI)	$\frac{0,016 \cdot x^2 + 1,5057 \cdot x + 31,09}{x}$	$-0,0325 \cdot y + 5,5119$
Systemic Vascular Resistance (SVR)	$\frac{1652,3 \cdot x - 7676}{x}$	$\frac{7,8918 \cdot y^2 + 509,7 \cdot y + 14482}{y}$
Systemic Vascular Resistance Index (SVRI)	$\frac{2797,5 \cdot x - 13629}{x}$	$\frac{31,662 \cdot y^2 + 6,7824 \cdot y + 9529,7}{y}$
Hear rate (HR)	$\frac{-0,2056 \cdot x^2 + 80,545 \cdot x - 69,473}{x}$	$\frac{66,039 \cdot y + 434,68}{y}$
Mean Arterial Pressure (MAP)	$\frac{102,71 \cdot x - 385,68}{x}$	$\frac{0,4074 \cdot y^2 + 62,416 \cdot y + 28,732}{y}$

ritmo cardíaco, la función es:

$$HR(edad, masa) = (1 - w) \cdot HR(edad) + w \cdot HR(masa) \quad (6.2)$$

donde $HR(edad)$ y $HR(masa)$ son las funciones de regresión de la Tabla (6.1) y w es el parámetro constante para distribuir la influencia de la edad y la masa corporal. El valor elegido para w es 0.9 en este trabajo. Hay que recordar que las funciones de regresión descritas anteriormente caracterizan el percentil 50 %. Los resultados para el volumen sistólico (SV), índice de volumen sistólico (SVI), flujo cardíaco (CO), índice de flujo cardíaco (CI), resistencia vascular sistémica (SVR), índice de resistencia vascular sistémica (SVRI), ritmo cardíaco (HR) y la presión arterial media (MAP) se muestran a continuación en las Figuras 6.1, 6.4.

Las Figuras 6.5, 6.12 muestran en el lado izquierdo los resultados para cada función compuesta, con masas corporales entre 20 y 100 kg, en un rango de edad entre 20 y 90 años. La gráfica izquierda muestra también la regresión individual obtenida en la Tabla (6.1) para el percentil 50 (línea roja) únicamente en función de la edad. Por el contrario, en el lado derecho se muestran los resultados de la función compuesta haciendo variar la edad para un rango entre 20 y 90 años, que difieren poco respecto del percentil 50 (línea roja) únicamente en función del peso. Como era de esperar, estas gráficas 2D se ajustan más a la regresión dependiente de la masa que de la edad, debido al alto valor del parámetro w . Una opción más realista sería combinar las funciones individuales generando un factor de peso w dependiente de la relación entre la masa y la edad. De esta forma, se eliminarían casos extremos irrealistas, por ejemplo, una edad de 20 años asociada a una masa de 20 kg. Hay que tener en cuenta que las correlaciones obtenidas en la Tabla (6.1) esconden la altura de los individuos a través del valor del BSA. Este estudio requiere de un análisis en profundidad que no puede abarcar este trabajo. Debido a la imposibilidad de tener una relación directa entre la masa y la edad, dada la carencia de datos, en nuestras simulaciones escogeremos, cuando sea necesario funciones basadas en la masa (la variable más relevante) para el percentil 50. En cualquier caso, es destacable que este estudio nos ayudará a comprobar las diferentes hipótesis que realicemos cuando queramos cambiar los parámetros del sistema, ya que nos permitirá apreciar si existen las mismas correlaciones positivas (o negativas si es el caso) entre las variables hemodinámicas de interés simuladas y las aquí descritas.

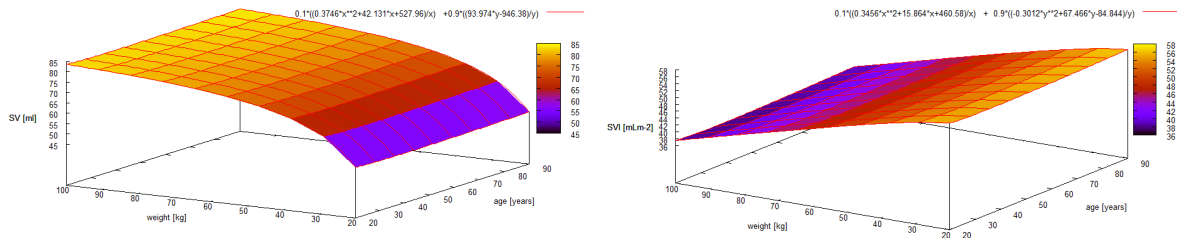


Figura 6.1: Funciones tridimensionales: SV y SVI en función de la masa y la edad.

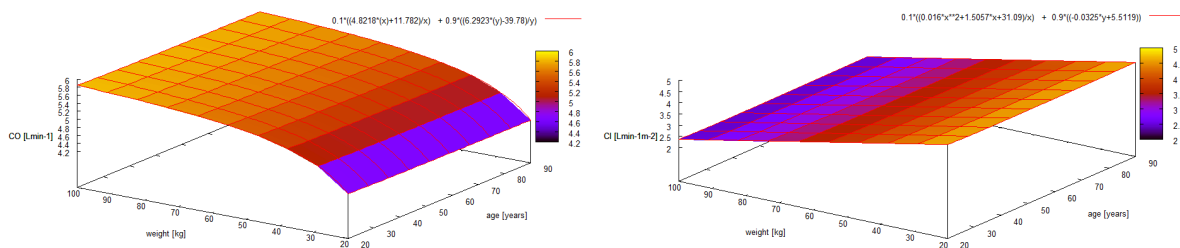


Figura 6.2: Funciones tridimensionales: CO y CI en función de la masa y la edad.

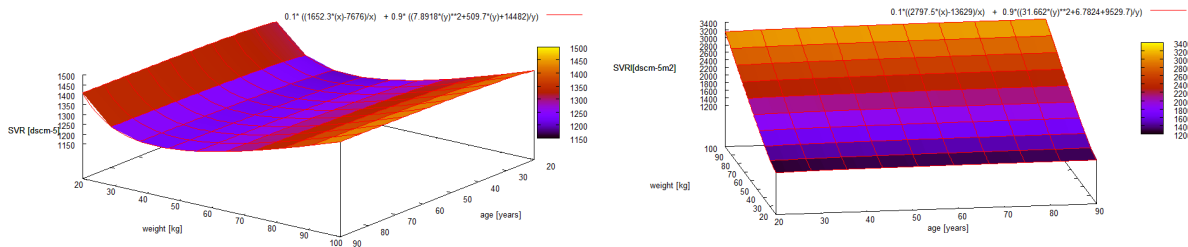


Figura 6.3: Funciones tridimensionales: SVR y SVRI en función de la masa y la edad.

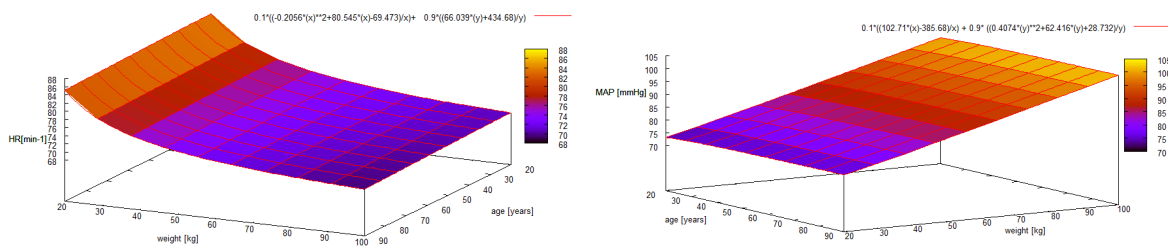


Figura 6.4: Funciones tridimensionales: HR y MAP en función de la masa y la edad.

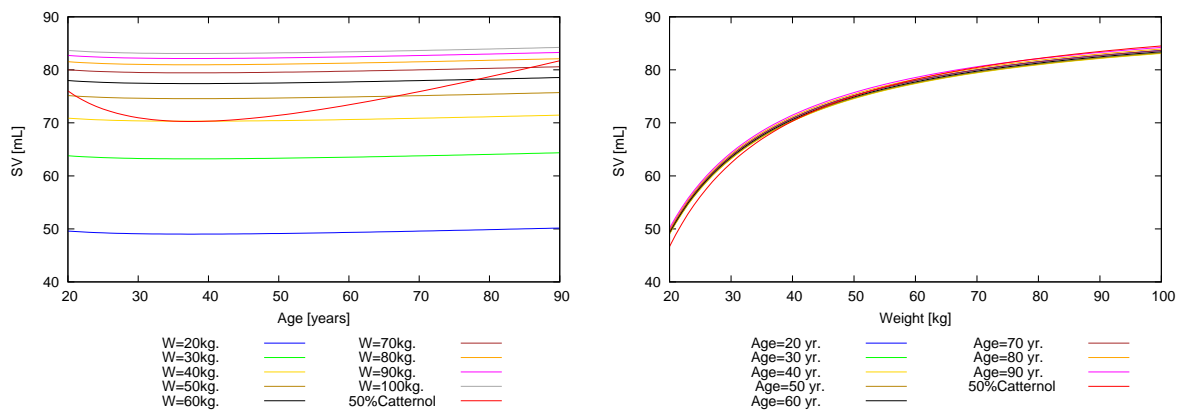


Figura 6.5: Comparativa SV(edad) y SV(masa)

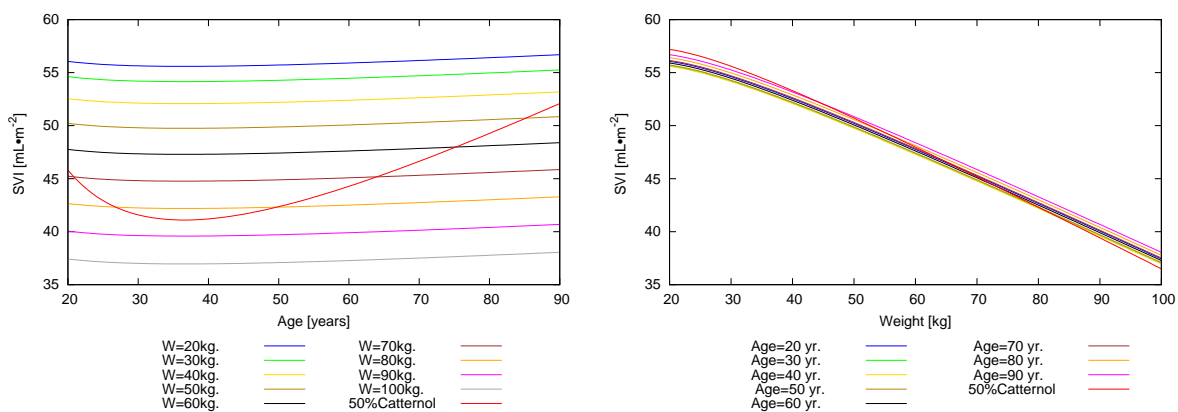


Figura 6.6: Comparativa SVI(edad) y SVI(masa)

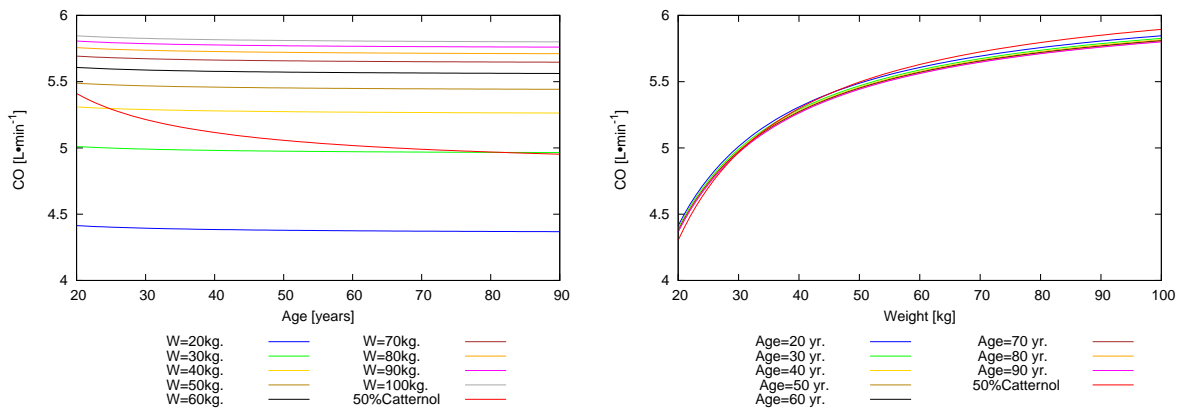


Figura 6.7: Comparativa CO(edad) y CO(masa)

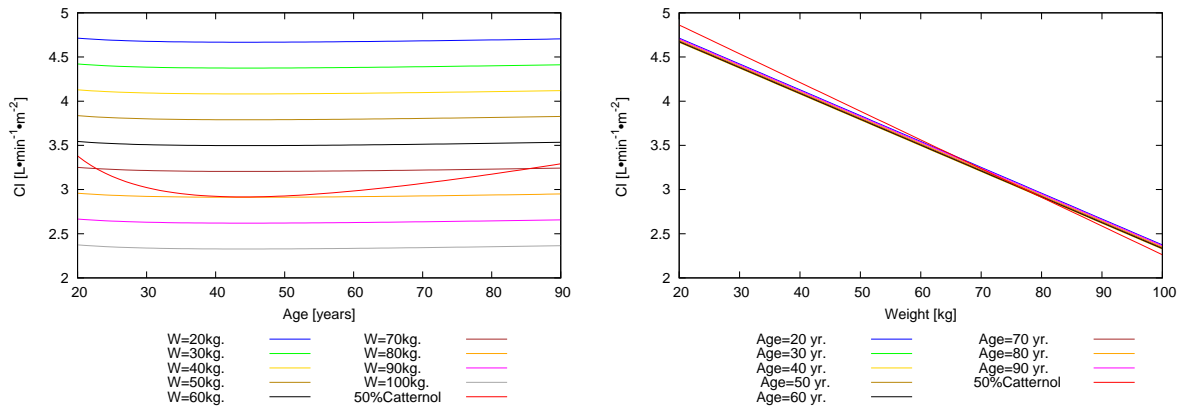


Figura 6.8: Comparativa CI(edad) y CI(masa)

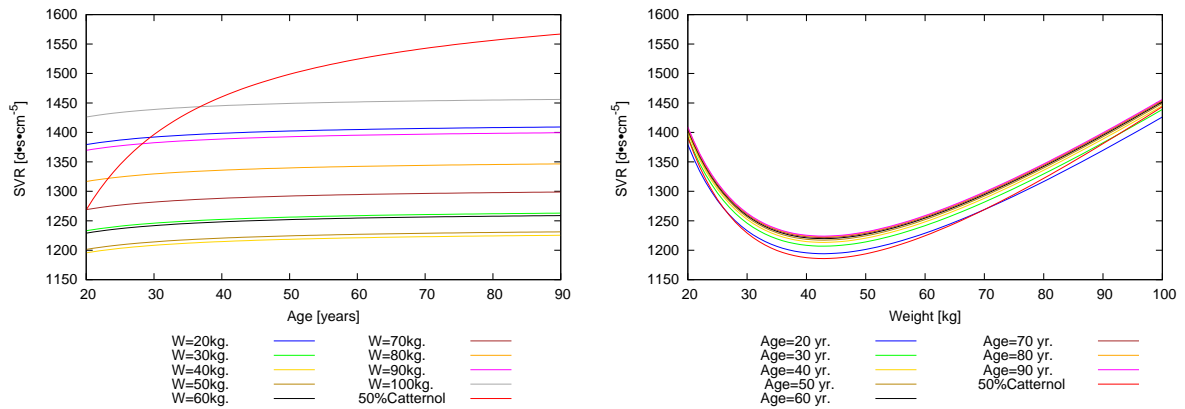


Figura 6.9: Comparativa SVR(edad) y SVR(masa)

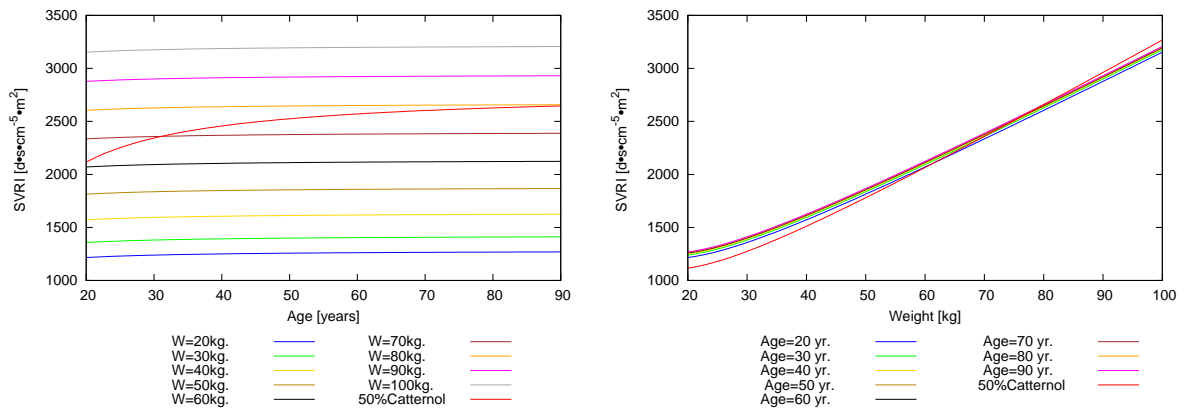


Figura 6.10: Comparativa SVRI(edad) y SVRI(masa)

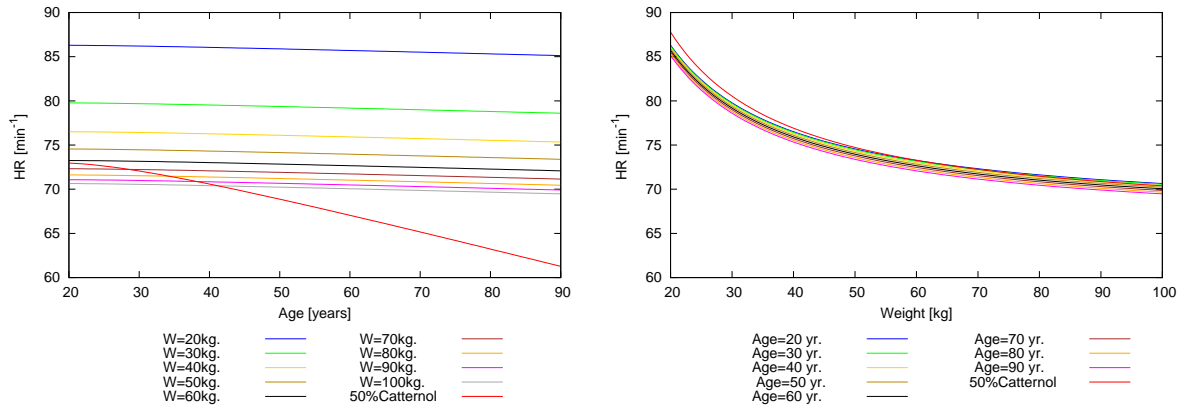


Figura 6.11: Comparativa HR(edad) y HR(masa)

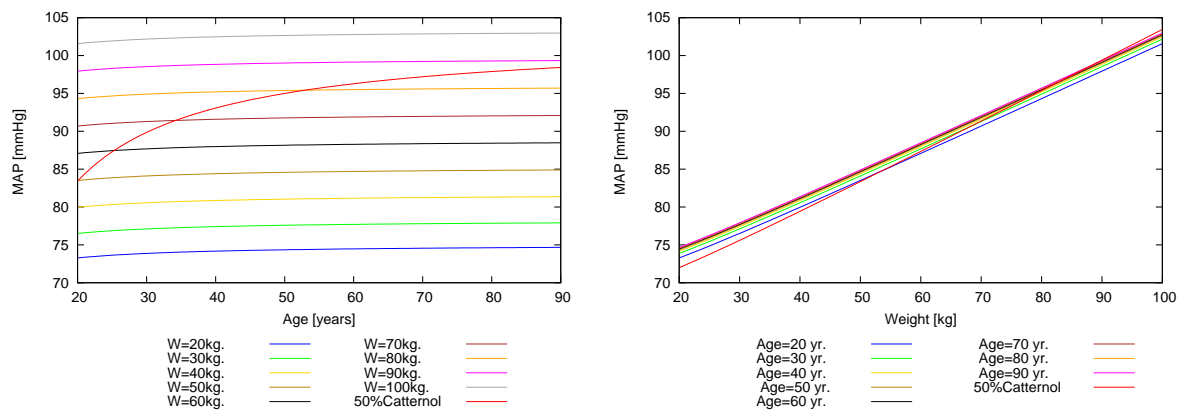


Figura 6.12: Comparativa MAP(edad) y MAP(masa)

Capítulo 7

Parámetros de simulación en pacientes específicos

En las siguientes secciones se plantean las estrategias de cálculo diseñadas en este trabajo. Se proponen diferentes escenarios de menor a mayor complejidad que permiten validar la implementación de los cambios en el código y diferenciar la influencia de cada una de las modificaciones propuestas.

7.1. Caso 1

Este primer escenario aborda el la variación entre sujetos haciendo uso de los datos observados en el análisis de Cattermole [57]. En nuestro análisis de los resultados en [57], en el capítulo 6, se observaba una tendencia lineal de la resistencia vascular sistémica SVR o resistencia periférica total que correlaba positivamente con la masa corporal a partir de los 40 kg para todos los percentiles hasta el valor máximo (100kg). Una inspección de los resultados para la variable equivalente indexada $SVRI$, que introduce la superficie corporal a través del índice BSA, evidencia que el valor normalizado de la resistencia es muy lineal para todos los percentiles y para un rango de masa (20–40Kg). Esta mayor linealidad en la variable $SVRI$ parece indicar que es adecuada si deseamos redefinir la resistencia del sujeto de partida simulando la variación de masa. En este trabajo, como primera aproximación elegimos como patrón de referencia el percentil 50. El modelo base de referencia ha sido desarrollado utilizando información de diferentes modelos desarrollados, asumiendo que el sujeto tiene una masa aproximada de 70kg. Por lo tanto, utilizaremos como valor de masa corporal de referencia $W_0=70\text{kg}$ en todos los casos mostrados en este trabajo. Los resultados numéricos del sujeto de referencia dan un valor de resistencia vascular $SVR_0 = 1386,69 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. La curva del percentil 50 para este valor nos dice que el sujeto de referencia debería pesar 90kg. Hay que considerar que para este peso el valor de SVR varía entre 500 y 3000 $\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, lo que significa que nuestra asignación de valores de referencia $(W_0, SVR_0) = (70, 1386,69)$ es adecuada. Por otro lado, si deseamos calcular el valor de BSA para asignar un valor de referencia a la variable $SVRI$ necesitamos conocer la altura asociada al sujeto de referencia. Las referencias utilizadas nos permiten asumir que la altura del sujeto de referencia estaría en torno a 170 cm. Al intentar utilizar estos valores de referencia para construir una función lineal de $SVRI$ con la masa, el valor de $SVRI_0 = \frac{SVR_0}{BSA_0}$ obtenido queda muy desplazado respecto de los resultados experimentales para el percentil 50, y la pendiente no es adecuada. De esta manera, pese a que inicialmente parecía más favorable usar como función representativa del sujeto la variable $SVRI$ seleccionamos para modular el sistema la variable SVR . La pendiente de la recta m asociada se calcula con los datos del percentil 50, con las siguientes coordenadas de masa corporal W y el SVR :

$$m = \frac{SVR_b - SVR_a}{W_b - W_a} = \frac{1400 - 1200}{90 - 30} = \frac{200}{60} = 3,33 \quad (7.1)$$

Conocida la pendiente de la recta, la ecuación para determinar la resistencia vascular sistémica en

función de la masa corporal viene dada por:

$$SVR(W) = SVR_0 + 3,33 \cdot (W - W_0) \quad (7.2)$$

Esta ecuación describe la resistencia vascular SVR. Para poder normalizar adecuadamente los resultados hemodinámicos cuando realicemos cambios en la masa, el cálculo de la superficie corporal BSA es necesario y depende tanto del valor de la masa corporal del sujeto como el de la altura. El valor de la altura será estimado utilizando la fórmula de la masa corporal ideal definida en el Apéndice [E](#), que para el sujeto de referencia nos da un valor de altura ideal de

$$H = \sqrt{\frac{IBW}{22}} = \sqrt{\frac{70}{22}} = 1,78m. \quad (7.3)$$

Una vez conocido ya el sujeto inicial, si se plantea el valor de SVR para otro sujeto diferente, se puede plantear un ratio de resistencia total χ_{RT} entre resistencias:

$$\chi_{RT} = \frac{SVR(W)}{SVR_0} \quad (7.4)$$

Conocido este coeficiente χ_{RT} , es posible variar la resistencia total del sistema. Conocido el valor total de la resistencia, hay que definir el camino inverso para distribuirlo en todas las resistencias. Las hipótesis consideradas en este aspecto son:

- La variación de resistencia a través del coeficiente χ_{RT} sobre las resistencias iniciales, se aplica individualmente a todos los valores de la zona sistémicas, tanto en arterias, segmentos arteriales, arteriolas, capilares, vénulas y venas sistémicas.
- El mismo cambio en las resistencias se introduce en la zona pulmonar (arterial, capilar y venosa). Así se mantiene la relación con la resistencia pulmonar (unas 9 veces menor que la sistémica).
- El mismo cambio en las resistencias se introduce en la zona coronaria (arterial, capilar y venosa).
- La resistencia en las válvulas no se cambia en función del sujeto, ya que depende de la apertura de las válvulas. Por ese motivo se considera constante independientemente de la fisiología del sujeto.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR , son invariantes en este caso para favorecer la comparación.
- El volumen total estresado (aprox. 1580 mL) se considera constante.
- Los valores de complianza e inercia, tanto para la región pulmonar, coronaria y la sistémica dependen de la masa corporal, pero se consideran constantes este caso.

7.2. Caso 2

En el segundo caso, nos basaremos en las conclusiones obtenidas para mamíferos en el análisis alométrico [58](#). A diferencia del caso 1, donde era conocida directamente la función resistencia SVR o su índice correspondiente $SVRI$ en sujetos humanos, aquí es conocida la alometría que existe entre mamíferos. Asumiendo que la presión sistólica es aproximadamente invariante entre mamíferos de diferente peso (no presenta una variabilidad tan amplia como en otras variables hemodinámicas) y en consecuencia, la presión arterial media MAP también lo es, a través de la definición de MAP

$$MAP = CO \cdot SVR \quad (7.5)$$

y del resultado del análisis alométrico del gasto cardíaco CO

$$CO \propto W^{3/4} \quad (7.6)$$

obtenemos este resultado

$$MAP = cte \cdot W^{3/4} \cdot SVR \quad (7.7)$$

Por lo tanto la resistencia SVR varía con estas hipótesis de la forma

$$SVR \propto W^{-3/4} \quad (7.8)$$

Como se aprecia en la anterior ecuación, con el aumento de masa W disminuye la resistencia vascular sistémica. Si ahora se plantea esta ecuación para dos sujetos, uno de ellos, el de referencia, obtenemos el siguiente ratio:

$$\chi_{RT} = \frac{SVR}{SVR_0} = \left(\frac{W}{W_0} \right)^{(-3/4)} \quad (7.9)$$

donde este χ_{RT} es el coeficiente que multiplica el valor de la resistencia inicial del paciente estándar, dando el nuevo valor de resistencia total. De la misma forma que en el caso 1, esta resistencia total debe repartirse en las diferentes resistencias individuales del modelo de simulación. Las hipótesis realizadas para distribuir las resistencias en este caso 2 son las mismas que las realizadas en el caso 1, distribuyendo la resistencia a todas las zonas sistémicas, pulmonares y coronarias del circuito. Los parámetros del sujeto estándar son los mismos que en el caso 1 (resistencia total, masa corporal, altura).

7.3. Caso 3

En los casos anteriores se han generalizado las tendencias observadas por Cattermole o el análisis alométrico en mamíferos, a todas las resistencias del circuito, exceptuando las válvulas cardíacas que disponen de diferentes características. En este nuevo caso únicamente se estudia el cambio alométrico en las resistencias, inertancias y complianzas de segmentos arteriales y venosos. Se excluye de esta forma a segmentos como las arteriolas, capilares y vénulas, permitiendo un estudio de la influencia de las características de este nuevo caso sobre el modelo. Este motivo se debe a que el objeto de estudio de este caso es escalar las variables Resistencia, Inertancia y Complianza, parámetros que están definidos por el flujo viscoso establecido en los modelos matemáticos del trabajo. Estas variables definidas para modelos 0-D, proceden del promedio de los valores del flujo 1-D. Fisiológicamente en los vasos arteriales y venosos, la hipótesis de flujo viscoso es realista. En la zona capilar, sin embargo, resulta una tarea compleja agrupar la amplia cantidad de vasos y sus características, ya sea debido a la dispar geometría respecto a los vasos arteriales y venosos, así como la diferente reología del flujo. Aunque se intenta realizar el equivalente de la zona capilar con la metodología de la zona arterial y venosa, este procedimiento no se ajusta perfectamente a la realidad y es un tema actual de investigación. Los valores resistencia, inertancia y complianza en un vaso son:

$$R = \frac{\beta\pi\mu l}{A^2}; \quad L = \frac{l\rho}{A}; \quad C = \frac{lA}{\rho c^2} \quad (7.10)$$

Si se consideran dos sujetos, el estándar que genera los valores iniciales y el nuevo sujeto, el ratio entre ellos queda de la siguiente forma:

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{l}{l_0} \right) \cdot \left(\frac{A_0}{A} \right)^2; \quad \frac{L}{L_0} = \left(\frac{l}{l_0} \right) \cdot \left(\frac{A_0}{A} \right); \quad \frac{C}{C_0} = \left(\frac{l}{l_0} \right) \cdot \left(\frac{A}{A_0} \right) \cdot \left(\frac{c_0}{c} \right)^2 \quad (7.11)$$

Conocidos los ratios de las variables R, L y C, se divide el trabajo realizado en zona arterial y venosa.

7.3.1. Estudio en arterias

Según la alometría en mamíferos desarrollada por Dawson [58], variables como el número de arterias, el radio del vaso arterial y su longitud en función de la masa escalan de la forma:

$$n_a \propto W^0; \quad r_a \propto W^{3/8}; \quad l_a \propto W^{1/4} \quad (7.12)$$

Es decir, el número de arterias no depende de la masa del sujeto. Si aumenta la masa, el radio de la arteria aumenta, así como su longitud. Definiendo el ratio para dos sujetos para las variables radio, área transversal y longitud arterial obtenemos:

$$\frac{r}{r_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{3/8}; \quad \frac{A}{A_0} = \left(\frac{r}{r_0}\right)^2 = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{3/4}; \quad \frac{l}{l_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{1/4}; \quad (7.13)$$

Por tanto, despejando estos valores obtenidos en las distintas variables de la Ecuación (7.11) llegamos a

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{1/4} \cdot \left[\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-3/4}\right]^2 = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{1/4} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-6/4} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-5/4} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{5/4} \quad (7.14)$$

$$\frac{L}{L_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{1/4} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-3/4} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/4} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{2/4} \quad (7.15)$$

Podemos observar que la resistencia disminuye con el aumento masa, ya que el radio aumenta más deprisa que la longitud. Esto se demuestra con la influencia de las diferentes potencias mostradas en la ecuación. En la segunda expresión, la inercia disminuye con el aumento de masa, pero a un ritmo más lento. Por último, para la complianza obtenemos esta relación:

$$\frac{C}{C_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{1/4} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right)^{3/4} \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 = \left(\frac{W}{W_0}\right) \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 \quad (7.16)$$

Lo que indica que si el término de la velocidad de propagación fuera independiente de la masa, la complianza tendría una relación lineal con la masa. Esta relación es de interés, ya que en la literatura especializada, la complianza se describe como una función lineal con la masa [6]. Además la relación en la Ecuación (7.17), nos dice que la complianza varía en función del volumen del vaso sanguíneo estudiado:

$$\frac{C}{C_0} = \left(\frac{l}{l_0}\right) \cdot \left(\frac{A}{A_0}\right) \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 = \left(\frac{V}{V_0}\right) \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 \quad (7.17)$$

El término de la velocidad de propagación que depende de la rigidez de los vasos debe ser estudiado para analizar su influencia en las relaciones. La función correspondiente a la velocidad de propagación en sistemas cardiovasculares fue analizada por Mynard [102]. Esta función depende de la elasticidad de cada vaso, que es de la forma:

$$c_o^2 = \frac{2}{3\rho} \frac{Eh}{D_0} = \frac{2}{3\rho} [k_1 \exp(k_2 D_0/2) + k_3] \quad (7.18)$$

donde ρ es la densidad de la sangre (normalmente asumida como $1,06 \text{ g/cm}^3$), E es el módulo de Young, h el espesor del vaso y D_0 el diámetro de referencia. Las constantes empíricas k_1 , k_2 y k_3 son escogidas para conseguir velocidades de propagación normales en vasos grandes en humanos, con un aumento razonable en los vasos más pequeños. Los valores de las constantes empíricas son diferentes en las arterias sistémicas, venas sistémicas, arterias pulmonares, venas pulmonares, arterias coronarias y venas coronarias. En la Figura (7.1) se muestran las diferentes tendencias según el tipo de vaso. Se observa que para vasos grandes la velocidad de propagación es constante.

Por lo tanto, para vasos grandes la ecuación (7.16) se transforma en:

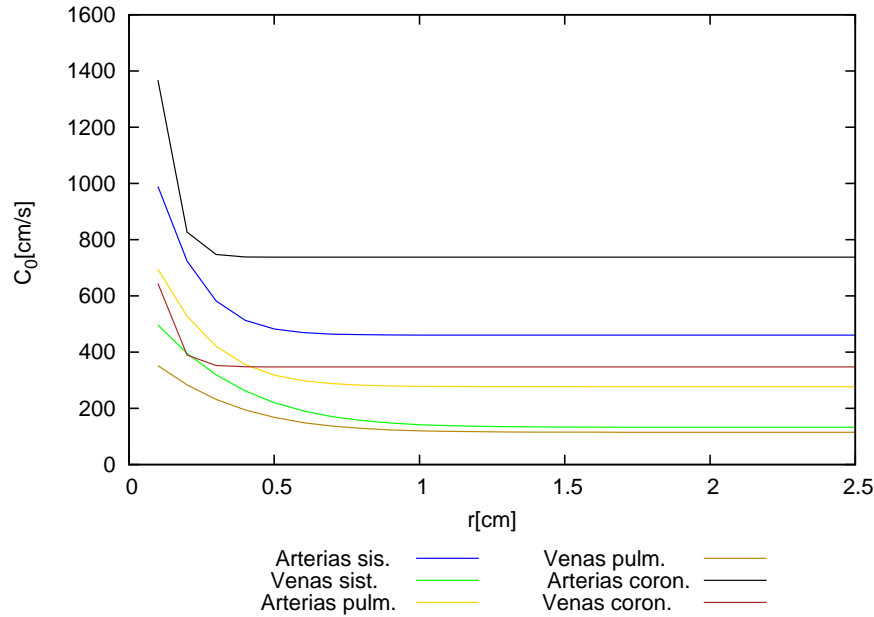


Figura 7.1: Velocidad de propagación en los diferentes vasos.

$$\frac{C}{C_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right) \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 = \left(\frac{W}{W_0}\right) \quad (7.19)$$

Este hecho es coherente con los resultados de las múltiples investigaciones descritas en el Anexo G sobre la complianza, donde siempre, en las distribuciones entre regiones la complianza es proporcional a la masa. Es importante remarcarlo ya que la complianza suele ser un parámetro que generalmente se obvia o no se especifica claramente. Para los vasos pequeños, con radios menores, el valor de la velocidad de propagación de onda no es constante, como se ha mostrado en la anterior gráfica. El término afectado es:

$$\left(\frac{c_0}{c}\right)^2 = \left(\frac{c_0(r_0)}{c(r)}\right)^2 \quad (7.20)$$

donde la velocidad de propagación es función del radio del vaso correspondiente. Si se define la masa corporal como $W > W_0$ podemos desarrollar las siguientes relaciones sobre los radios arteriales:

$$\left(\frac{W}{W_0}\right) > 1; \quad \left(\frac{r}{r_0}\right) = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{3/8} > 1 \Rightarrow r > r_0 \quad (7.21)$$

Si el radio nuevo es mayor con el aumento de masa, al introducirlo en la ecuación de la propagación de onda c , hay que considerar que se encuentra en el denominador. Por lo tanto, la velocidad de propagación de la onda disminuye con el aumento del radio, además de que el módulo de Young disminuye debido a la concentración del nivel de elastina:

$$W > W_0, \quad r > r_0, \quad c(r) < c(r_0) \quad (7.22)$$

$$\frac{C}{C_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right) \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 \quad (7.23)$$

donde al aumentar el radio, el primer término del lado derecho de la ecuación es mayor que uno, al igual que el segundo término de la ecuación como se ha explicado. Es decir, al aumentar la masa corporal, el

radio de la arteria aumenta, es menos rígida y la complianza aumenta. Además los valores en los que oscila el segundo término son muy cercanos a valores superiores a uno, por lo que se puede intuir, de igual forma que en vasos grandes, que la complianza se ajusta muy proporcionalmente a la masa corporal del sujeto. Esto refuerza la idea de que los vasos más grandes son más compliantes, pudiendo albergar mayor cantidad de sangre. Si el radio disminuye con la masa, el vaso tendrá menos capacidad de almacenar volumen y al ser más rígido será menos compliante.

7.3.2. Estudio en venas

De igual forma que en la zona arterial, es conocida la alometría de la zona venosa expuesta en la investigación de Dawson. Las variables como el número de venas, el radio del vaso venoso y su longitud en función de la masa son escaladas de la forma:

$$n_v \propto W^0; \quad r_v \propto W^{7/24}; \quad l_v \propto W^{5/12} \quad (7.24)$$

Es decir, el número de venas no depende tampoco de la masa del sujeto. Si aumenta la masa, el radio de la vena aumenta, así como su longitud. Definiendo el ratio para dos sujetos, para las variables resistencia, área transversal y longitud venosa:

$$\frac{r}{r_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{7/24}; \quad \frac{A}{A_0} = \left(\frac{r}{r_0}\right)^{14/24} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{7/12}; \quad \frac{l}{l_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{5/12}; \quad (7.25)$$

Despejando estos valores obtenidos en las distintas variables de la Ecuación (7.11):

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{5/12} \cdot \left[\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-7/12}\right]^2 = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{5/12} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-14/12} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-9/12} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{3/4} \quad (7.26)$$

$$\frac{L}{L_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{5/12} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-7/12} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/12} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{1/6} \quad (7.27)$$

En la primera expresión se puede apreciar que la resistencia disminuye con el aumento de masa, pero más lentamente que en una arteria. La inercia también disminuye con la masa y de nuevo con un ritmo más lento que en la zona arterial. Para la complianza:

$$\frac{C}{C_0} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{5/12} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right)^{7/12} \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 = \left(\frac{W}{W_0}\right) \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2 \quad (7.28)$$

De nuevo queda la tendencia donde la complianza aumenta proporcionalmente con la masa del sujeto. Resulta el mismo resultado que el observado en la zona arterial. El ratio entre las velocidades de propagación se estudia de igual forma que para las arterias, ya que se utiliza la misma fórmula pero con constantes diferentes. Resumiendo, para venas grandes el ratio entre las velocidades de propagación es constante y para venas pequeñas, la variación es pequeña con el aumento del radio (de la masa), por lo que es casi despreciable la influencia del ratio de la velocidad de propagación. De esta forma se generaliza para todas las venas la tendencia lineal de la complianza con la masa corporal.

Una vez fijada la metodología de reparto de las diferentes variables, hay que distribuirla en el modelo. Se consideran las siguientes hipótesis:

- La variación en las resistencias, inercias y complianzas únicamente se realiza en los segmentos arteriales y venosos, no en la zona capilar (arteriolas, capilares y vénulas) por los motivos comentados al inicio del caso. De esta forma, al dejar la región capilar constante como la caída de presión es máxima en los capilares, se podrá analizar la influencia aislándola de las variaciones del circuito.

- La variación además se introduce únicamente en la región sistémica, no en la zona pulmonar. Se excluyen así las influencias que podría ofrecer la zona pulmonar.
- Pese a que se ha explicado que el ratio entre las velocidades de propagación tiene poca variabilidad, se ha introducido su formulación.
- Al introducir la formulación de la velocidad de propagación, se implementa en el código la función correspondiente a los segmentos arteriales y venosos de la región sistémica y coronaria, ya que queda distinguida en la formulación de la velocidad de propagación.
- La región arterial y venosa como se ha demostrado previamente tienen formulaciones diferentes para los parámetros RLC.
- La resistencia en las válvulas no se cambia en función del sujeto, ya que depende de la apertura de las válvulas.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR se consideran constantes.
- El volumen total estresado (1580 mL) se considera constante.

7.4. Caso 4

Una vez analizada en el anterior caso la variabilidad en los vasos arteriales y venosos sistémicos y coronarios, se procede a añadir cambios en resistencia, inercia y complianza en la zona pulmonar. De nuevo, sólo se introducen cambios en la zona arterial y venosa de la región pulmonar, no en la zona capilar. Los motivos son idénticos a los explicados en el anterior caso. Recordar que la zona pulmonar está definida mediante un modelo agregado, como se ha podido presentar en el circuito análogo eléctrico en la Figura (1.1). En este modelo agregado, se diferencia la zona arterial, capilar y venosa de la región pulmonar.

7.4.1. Complianza

En los segmentos arterial, capilar y venoso de la zona pulmonar, la complianza total está definida en función de la masa corporal. Por ejemplo, en los valores ofrecidos en el Apéndice G autores como Liang [92] y Heusden [90] proporcionan las siguientes funciones respectivamente sobre la complianza pulmonar total:

$$C_{pulm} = 0,408 \cdot W; \quad C_{pulm} = 0,63 \cdot W \quad (7.29)$$

donde W es la masa corporal en kg y C_{pulm} es la complianza pulmonar en $mL/mmHg$. Liang distribuye esta complianza de la forma:

$$C_{art} = 0,08 \cdot W; \quad C_{cap} = 0,65 \cdot W; \quad C_{ven} = 0,27 \cdot W \quad (7.30)$$

donde los subíndices corresponden a la región arterial, capilar y venosa respectivamente de la región pulmonar. En todos los casos anteriores la complianza pulmonar se ha considerado independiente de la masa corporal del individuo, estimándose con el valor inicial de complianza asignado a una persona de 70 kg [92] y con la distribución expuesta anteriormente. La complianza total tiene una relación lineal con la masa corporal, hipótesis que se ha demostrado en el anterior caso con las relaciones alométricas tanto en arterias y venas.

Como en el anterior caso, se puede decir que la complianza sigue una linealidad con la masa corporal. La variabilidad en la velocidad de propagación de las ondas tiene menos influencia como se ha comentado. Por eso encajan las relaciones expuestas en las diferentes regiones. Recordar que la zona capilar se mantiene constante. Para la región pulmonar en la zona arterial y venosa se puede plantear:

$$C_{art} = C_{art0} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right); \quad C_{ven} = C_{ven0} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right) \quad (7.31)$$

7.4.2. Resistencia

La resistencia pulmonar total es estimada para una masa corporal de 70 kg, y sigue la referencia de Liang [92]. Esta resistencia se distribuye de la siguiente forma:

$$R_{art} = 0,46 \cdot W; \quad R_{cap} = 0,34 \cdot W; \quad R_{ven} = 0,2 \cdot W \quad (7.32)$$

La resistencia capilar en este caso se mantiene constante. En este caso la resistencia de los vasos arteriales y venosos en la región pulmonar, se definen con las mismas expresiones que se han demostrado en los estudios alométricos del caso 3:

$$\frac{R_{art}}{R_{0art}} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{5/4}; \quad \frac{R_{ven}}{R_{0ven}} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{3/4} \quad (7.33)$$

7.4.3. Inertancia

Cabe recordar que la inertancia capilar se mantiene constante. La inertancia de los vasos arteriales y venosos en la región pulmonar, se definen de la misma forma que en los estudios alométricos del caso 3:

$$\frac{L_{art}}{L_{0art}} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{1/2}; \quad \frac{L_{ven}}{L_{0ven}} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{1/6} \quad (7.34)$$

Para resumir, las hipótesis realizadas en este caso introducen las hipótesis del caso 3, introduciendo además la región pulmonar arterial y venosa, de la siguiente forma:

- La variación en las resistencias, inertancias y complianzas únicamente se realiza en los segmentos arteriales y venosos, no en la zona capilar (arteriolas, capilares y vénulas).
- La variación en este caso se introduce en la región sistémica y en la zona pulmonar, estudiando conjuntamente ambas influencias.
- Pese a que el ratio entre las velocidades de propagación tiene poca variabilidad, se ha introducido en la formulación para la zona sistémica y coronaria.
- Al introducir la formulación de la velocidad de propagación, se implementa en el código la función correspondiente a los segmentos arteriales y venosos de la región sistémica y coronaria, ya que queda distinguida en la formulación de la velocidad de propagación.
- Al implementar la complianza pulmonar no se ha considerado la formulación del ratio entre las velocidades de propagación de onda. El motivo es porque la zona pulmonar se estudia como una región agregada en el presente estudio, sin disponer de datos necesarios en las magnitudes de longitud y radio de las arterias y venas pulmonares.
- La región arterial y venosa tienen formulaciones diferentes para los parámetros RLC.
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR se consideran constantes.
- El volumen total estresado (1580 mL) se considera constante.

7.5. Caso 5

En este nuevo caso, se introducen las hipótesis del caso 4 pero ahora teniendo en cuenta la variabilidad en los segmentos capilares. Para introducir este nuevo asunto, se hace imprescindible recordar la constante de tiempo τ del sistema RC mencionada en la calibración de modelos *Windkessel* en el Apéndice [J](#). En muchas ocasiones, la complianza total del problema es calculada como la calibración de una función monoexponencial de la caída de presión en la fase de la diástole. La constante de tiempo se puede obtener experimentalmente, mediante un ajuste de primer orden (una ecuación lineal) de la curva logarítmica de la presión en función del tiempo durante la disminución de la presión diastólica [79](#).

Resulta común utilizar esta constante de tiempo para definir la complianza de las arterias, a partir de la resistencia de cada arteria y fijando el valor de τ que se asume constante dentro de cada región arterial. En el Apéndice [A](#) se muestra el estudio que se ha realizado en este trabajo de los valores de τ en las diferentes regiones y sus relaciones con el resto de variables. Por ejemplo, Alastruey [103](#) estudia la región cerebral, imponiendo una τ en la región de valores próximos cercanos a 1.3 segundos. Si se estudia otra región anatómica, se obtienen valores de τ muy similares, del mismo orden, exceptuando la región esplácnica, que siempre contempla mayores valores de constantes de tiempo RC.

Dentro de este contexto, se puede realizar un análisis en los vasos arteriales con las relaciones alométricas en mamíferos que se han ido utilizando en el presente trabajo. El objetivo es definir el producto de la resistencia con la complianza para observar su tendencia. Matemáticamente:

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{5/4}; \quad \frac{C}{C_0} \cong \left(\frac{W}{W_0}\right); \quad \tau = R \cdot C \quad (7.35)$$

$$\frac{\tau}{\tau_0} = \left(\frac{R}{R_0}\right) \cdot \left(\frac{C}{C_0}\right) = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{5/4} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right) = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{5/4} \cdot \left(\frac{W_0}{W}\right)^{-1} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-1/4} \quad (7.36)$$

Lo que indica que la constante de tiempo τ varía poco en función del sujeto, como se corrobora en la literatura científica. En las venas se puede realizar el mismo estudio:

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{3/4}; \quad \frac{C}{C_0} \cong \left(\frac{W}{W_0}\right); \quad \tau = R \cdot C \quad (7.37)$$

$$\frac{\tau}{\tau_0} = \left(\frac{R}{R_0}\right) \cdot \left(\frac{C}{C_0}\right) = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{3/4} \cdot \left(\frac{W}{W_0}\right) = \left(\frac{W_0}{W}\right)^{3/4} \cdot \left(\frac{W_0}{W}\right)^{-1} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{1/4} \quad (7.38)$$

Es remarcable la poca variación que existe entre los valores de τ en regiones venosas. Una vez estudiado y demostrada la tendencia constante del valor de τ , nos fijaremos en las zonas capilares. Acosta y col. [104](#) en su investigación, estudiaron la interdependencia no lineal entre las variables resistencia y complianza. Obtuvieron un modelo efectivo capilar en el que poder estudiar a pacientes hipertensos e hipotensos, demostrando que mantener la resistencia y complianza constantes no es apropiado. En la región capilar, pese a que se produce la mayor caída de presión, es complicado medir diferentes variables debido a la complejidad y magnitud de la región. Acosta optimizó las variables conocidas para desarrollar un modelo capilar y validarlo con medidas secundarias experimentales. Su modelo describía, por ejemplo, la región pulmonar en diversas situaciones como en pacientes hipertensos, en los cuales la rigidez de los vasos aumentaba. Eso conllevaba una reducción en la complianza, además del aumento de la resistencia. Aquí surgía la interdependencia entre estos dos parámetros, explicando y validando que el valor de τ es aproximadamente constante en la región pulmonar [104](#). La investigación de Bellofiore [105](#) apoya estas conclusiones, quedando latente que en la zona pulmonar existe una τ constante, ya sea para pacientes saludables o hipertensos (de nuevo implica la relación inversa entre complianza y resistencia). Este autor especifica el valor de la constante de tiempo RC para la región pulmonar, aprox. 0.5 segundos.

Resumiendo, en los lechos capilares pulmonares se establece la hipótesis de que la constante de tiempo RC τ vale 0.5 segundos y es constante. Si se plantea en dos sujetos diferentes:

$$\tau = R \cdot C = 0,5; \quad \tau_0 = R_0 \cdot C_0 = 0,5; \quad (7.39)$$

$$\frac{\tau}{\tau_0} = \frac{R \cdot C}{R_0 \cdot C_0} = 1 \implies R \cdot C = R_0 \cdot C_0 \quad (7.40)$$

Conociendo uno de los dos valores del nuevo sujeto, resistencia o complianza, quedarán definidas ambas. Como se ha mencionado en el caso 4, en la región pulmonar es conocida la complianza total pulmonar en función de la masa corporal y su porcentaje de distribución en arterias, capilares y venas. Aunque antes no se había aplicado sobre capilares, ahora sí va a ser usado. Es decir, el nuevo valor de complianza será conocido a partir de la complianza total pulmonar y su distribución a los diversos segmentos de los pulmones. Queda así definida la resistencia y complianza la zona pulmonar.

Los capilares de la zona sistémica y coronarias se han analizado en la sección 5 donde se estudian las distribuciones. Hay que recordar que en la región capilar se produce la mayor caída de presión sistémica. En el parámetro resistencia, la distribución dentro de la región capilar correspondía aproximadamente a un 71 % para la arteriola, 22 % para el capilar y un 7 % para la vénula en las uniones simples. En los modelos agrupados era similar, por lo que se mantiene la distribución. Para la complianza aproximadamente correspondía a un 23 % para la arteriola, un 2 % para el capilar y un 75 % para las vénulas. En los modelos agrupados también era una distribución muy semejante. Concretando, al no conocer a fondo cómo varían en la región capilar los parámetros, se van a utilizar las correlaciones del caso 1 para determinar el coeficiente $\chi_{RT} = R_T/R_{T0}$, utilizando este factor con la tendencia de τ constante para definir en cada lecho capilar, para la arteriola, capilar y vénula:

$$R_{art} = R_{art}^0 \cdot \chi_{RT}; \quad R_{cap} = R_{cap}^0 \cdot \chi_{RT}; \quad R_{ven} = R_{ven}^0 \cdot \chi_{RT} \quad (7.41)$$

$$C_{art} = C_{art}^0 \cdot \frac{1}{\chi_{RT}}; \quad C_{cap} = C_{cap}^0 \cdot \frac{1}{\chi_{RT}}; \quad C_{ven} = C_{ven}^0 \cdot \frac{1}{\chi_{RT}} \quad (7.42)$$

manteniendo con esta formulación constante el valor de τ .

Para la región de los capilares coronarios, la complianza del sistema viene dada en función de la masa del miocardio, que se divide en tres regiones asociadas a la pared libre ventricular izquierda, la pared libre ventricular derecha y el septo. Estas regiones tienen una masa de 104, 46 y 54 gramos respectivamente para un sujeto de 70 kg. La complianza se divide en cada lecho capilar en 5 segmentos: arteriolas del epicardio, capa subepicardio, capa intermedia, capa subendocardio y vénulas en el epicardio.

También se dispone de la resistencia asociada a cada una de las tres capas, para cada una de las tres regiones que se distinguen entre los lechos de cada región, en función del radio del vaso arterial coronario que lo alimenta. En cada lecho la resistencia de las arteriolas y de las vénulas se modela asignándole el valor de la impedancia característica de la arteria o vena con la que comunica el lecho.

De esta forma partiendo de la distribución detallada de resistencia para la masa de referencia de 70 kilogramos, se realiza de nuevo la hipótesis de que τ se mantiene constante, es decir, el producto de resistencia por complianza para cada elemento capilar, matemáticamente:

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{W_0}{W} \right); \quad \frac{C}{C_0} = \left(\frac{W}{W_0} \right) \quad (7.43)$$

que resulta equivalente a asumir que la masa del miocardio o el de cada una de sus regiones es proporcional a la masa del individuo. Esta hipótesis se justifica considerando que en el estudio alométrico de Dawson [58] el tamaño de los ventrículos y su superficie se puede asumir proporcional a la masa en mamíferos.

Por último, en cuanto a la inercia en estas zonas, mencionar que son mucho más bajos los valores de la región capilar respecto a los demás vasos. De hecho, se suele despreciar habitualmente. La inercia es un parámetro menos relevante en estas regiones de lechos capilares, su variabilidad no conduce a cambios apreciables en la simulación. En este caso por ello no se van a realizar cambios en los valores.

Resumiendo, las hipótesis en este caso 5 resultan:

- Este caso introduce las hipótesis del caso 4. Las variaciones características del caso 4 se mantienen de igual forma, quedando explicadas en su propio apartado.
- Ahora la variación en las resistencias y complianzas también se realiza en los segmentos arteriales, capilares y venosos. La inercia en los capilares se supone constante debido a su baja influencia.
- La variación de resistencia y complianza en la zona pulmonar capilar se realiza a través del valor constante de τ . Conociendo la complianza total pulmonar en función de la masa corporal y su distribución es posible conocer las resistencias a través de la constante de tiempo RC.
- La variación de resistencia y complianza en la zona sistémica capilar se realiza a través del valor constante de τ . Utilizando las correlaciones del caso 1 se obtiene el coeficiente χ que modula tanto resistencias y complianzas de esta zona sistémica manteniendo constante τ .
- La variación de resistencia y complianza en la zona coronaria capilar se realiza a través del valor constante de τ . Conociendo que la masa de la región es proporcional a la masa del individuo, se aplica a la complianza y resistencia una relación directa e inversamente proporcional a la masa del sujeto respectivamente, manteniendo constante τ .
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR se consideran constantes.
- El volumen total estresado (1580 mL) se considera constante.

7.6. Caso 6

Este caso 6 recoge las mismas hipótesis que el caso 5 pero con una diferencia. Esta diferencia se da en la zona capilar sistémica, que anteriormente se había modulado a través de las relaciones del caso 1. Ahora se modulan de otra forma, a través del caso 2, matemáticamente:

$$\frac{R}{R_0} = \left(\frac{W}{W_0} \right)^{(-3/4)} = \chi_{RT} \quad (7.44)$$

$$\frac{C}{C_0} = \left(\frac{W}{W_0} \right)^{(-3/4)} = \frac{1}{\chi_{RT}} \quad (7.45)$$

A través de este coeficiente χ_{RT} se distribuye tanto resistencia como complianza. La forma de utilizar este factor es igual que en el caso 5, pero ahora este factor valdrá una cantidad diferente. Recordar que así se mantiene τ constante. Las hipótesis de este caso 6 resultan resumidamente:

- Este caso introduce el caso 5. Las variaciones características del caso 5 se mantienen de igual forma, quedando explicadas en su propio apartado.
- La variación de resistencia y complianza en la zona sistémica capilar se realiza a través del valor constante de τ . Utilizando las correlaciones del caso 2 se obtiene el coeficiente χ que modula tanto resistencias y complianzas de esta zona sistémica manteniendo constante τ .
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR se consideran constantes.
- El volumen total estresado (1580 mL) se considera constante.

7.7. Caso 7

Ahora se va a introducir la variación del volumen total sanguíneo del sistema. Esta variación se introduce en el caso 5 dentro de este apartado. Tras estudiar las diversas estimaciones del volumen total sanguíneo, como se comenta en los Apéndices, se ha elegido la fórmula de Lemmens [65] como punto de partida. Esta fórmula trata de corregir el índice estándar del volumen de sangre total. Este valor se estima alrededor de los 65 mL/kg para una mujer estándar referencia y 70 mL/kg para un hombre estándar. Por tanto, estos valores deben ser corregidos según el sujeto con índice de masa corporal, integrando la masa del sujeto y su altura. La siguiente fórmula de Lemmens ya introduce estos valores de la forma:

$$BV_{in,fem} = \frac{65}{\sqrt{\frac{W}{22 \cdot h^2}}}; \quad BV_{in,mas} = \frac{70}{\sqrt{\frac{W}{22 \cdot h^2}}} \quad (7.46)$$

donde los subíndices fem y mas significan género femenino y masculino respectivamente. El BV_{in} tiene unidades de mL/kg , W es la masa corporal del sujeto en kg y h la altura en m . De esta forma se corrige el índice estándar de volumen de sangre total dependiendo del género del sujeto. Es decir, para conocer el volumen total de sangre del sujeto será necesario multiplicar este índice por su masa corporal. Una vez conocido el volumen total de sangre, dentro del circuito sanguíneo existe volumen estresado circulante y volumen no estresado no circulante. En el modelo de simulación no se simula el volumen de sangre no estresado por el momento, pero si es conocida la proporción de ambos volúmenes. El volumen estresado suele encontrarse en valores alrededor del 30% del volumen total de sangre. Se considerará este valor. Resumiendo, las hipótesis de este caso:

- Se introducen las hipótesis del caso 5. Las variaciones características del caso 5 se mantienen de igual forma, quedando explicadas en su propio apartado.
- Ahora el volumen de sangre depende de las características fisiológicas del sujeto, con la hipótesis de que el volumen estresado es un 30% el volumen total de sangre.
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR se consideran constantes.

7.8. Caso 8

El caso 8 combina el caso 6 anterior que modelaba la región sistémica capilar con la relación alométrica, pero ahora introduciendo la variabilidad del volumen total de sangre. La introducción de la variabilidad del volumen de sangre se realiza con la misma metodología explicada en el caso 7. Resumiendo, las hipótesis de este caso son:

- Se introducen las hipótesis del caso 6. Las variaciones características del caso 6 se mantienen de igual forma, quedando explicadas en su propio apartado.
- Ahora el volumen de sangre depende de las características fisiológicas del sujeto, con la hipótesis de que el volumen estresado es un 30% el volumen total de sangre.
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.
- La contracción cardíaca y la frecuencia cardíaca HR se consideran constantes.

7.9. Caso 9

El caso 9 se va a basar en introducir el caso 7 descrito anteriormente pero ahora con una variabilidad en la contractibilidad del sujeto, además del ritmo cardíaco HR . La idea es predecir cómo varía la eyección

del volumen sistólico SV desde las cámaras cardíacas del corazón al sistema vascular. Esta función de contractibilidad es la suma de un término basal E_b , más el término de la contractibilidad que depende del tiempo $E_a e(t)$:

$$E(t) = E_a e(t) + E_b \quad (7.47)$$

Es decir, dependiendo del momento de la eyección, $E_a e(t)$ variará entre cero y su valor máximo E_a , siendo cero cuando el ciclo de eyección ha terminado.

Para definir la variación en la contractibilidad se realiza un análisis alométrico, basado en los resultados del capítulo 7, y obtenemos los siguientes resultados, fruto de la relación entre el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico:

$$CO = SV \cdot HR; \quad \hat{CO} = \hat{W}^{3/4}; \quad \hat{HR} = \hat{W}^{-1/4} \quad (7.48)$$

$$\hat{W}^{3/4} = SV \cdot \hat{W}^{-1/4}; \quad SV = \hat{W} \quad (7.49)$$

que indican que el volumen sistólico aumenta linealmente con la masa corporal. Este cambio se implementará en el código aumentando la contractibilidad a través de E_a y E_b . La contractibilidad máxima en la sístole depende del valor E_a . Si este valor aumenta, se conseguirá un mayor gradiente de presión respecto a la aorta, por lo que el vaciado del ventrículo se producirá en mayor cantidad. Por otro lado, si disminuye el valor de relajación de la cámara que depende de E_b , se produce una menor presión en ese momento, por lo que existe un mayor gradiente de presión respecto a la aurícula que se encuentra anteriormente. De esta forma se favorece el llenado de la cámara ventricular con la siguiente función:

$$E_a(W) = E_{a,0} \frac{W}{W_0}, \quad /quad/quad E_b(W) = E_{b,0} \frac{W_0}{W}, \quad (7.50)$$

con $E_{a,0}$ y $E_{b,0}$ los valores asociados al sujeto de referencia. Es decir, si se quiere aumentar la contractibilidad neta aumentamos el valor máximo y disminuir el valor mínimo, ya que las diferencias de presiones se generan en momentos diferentes (sístole y diástole) mientras la cámara está cerrada o abierta.

Además recordar que el ritmo cardíaco ahora es variable con la forma:

$$\hat{HR} = \hat{W}^{-1/4}; \quad \frac{HR}{HR_0} = \left(\frac{W}{W_0} \right)^{-1/4} \quad (7.51)$$

En el modelo de simulación, el ritmo cardíaco se implementa a partir del tiempo de duración del ciclo. A mayor ritmo cardíaco, menor es el tiempo de duración del ciclo. Se escala por tanto inversamente:

$$\hat{T} = \hat{T}^{1/4}; \quad \frac{T}{T_0} = \left(\frac{W}{W_0} \right)^{1/4} \quad (7.52)$$

Resumiendo las hipótesis de este caso:

- Este caso se basa en el caso 7. Las variaciones características del caso 7 se mantienen de igual forma, quedando explicadas en su propio apartado.
- Los cambios introducidos en el caso 9 respecto al caso 7, tienen en cuenta cambios en el volumen sistólico SV , ejerciendo una mayor contractibilidad si aumenta la masa del sujeto. Además, el cambio en la variabilidad en el ritmo cardíaco HR en función de la masa corporal.
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.

7.10. Caso 10

El caso 10 resulta igual que el caso 9, pero empleando de partida las características del caso 8. Es decir, se utiliza el caso 8 variando la contractibilidad del sistema, además del ritmo cardíaco HR . La forma de hacerlo es la misma que se ha explicado en el caso anterior. Las hipótesis de este caso:

- Este caso se basa en el caso 8. Las variaciones características del caso 8 se mantienen de igual forma, quedando explicadas en su propio apartado.
- Los cambios introducidos en el caso 10 respecto al caso 8, tienen en cuenta cambios en el volumen sistólico SV , ejerciendo una mayor contractibilidad si aumenta la masa del sujeto. Además, el cambio en la variabilidad en el ritmo cardíaco HR en función de la masa corporal.
- La resistencia en las válvulas no varía en función del sujeto.

Nº caso	Región	R Resistencia			L Inertancia			C Complianza			BV Volumen Sanguíneo	SV Volumen sistólico	HR Ritmo cardíaco	Comentarios						
		Arterias	Capilares	Venas	Arterias	Capilares	Venas	Arterias	Capilares	Venas										
Caso 1	Sistémica	Todas con χ_{RT}			cte.			cte.			cte.	cte.	cte.	Todas resistencias igual sin distinción de regiones (arterias, capilares, venas)						
	Pulmonar	SVR Cattermole			cte.			cte.			cte.	cte.	cte.							
	Coronaria	SVR Cattermole			cte.			cte.			cte.	cte.	cte.							
Caso 2	Sistémica	Todas con alometría general $\chi_{RT} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-3/4}$			cte.			cte.			cte.	cte.	cte.	Todas resistencias igual sin distinción de regiones (arterias, capilares, venas)						
	Pulmonar	Todas con alometría general $\chi_{RT} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-3/4}$			cte.			cte.			cte.	cte.	cte.							
	Coronaria	Todas con alometría general $\chi_{RT} = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-3/4}$			cte.			cte.			cte.	cte.	cte.							
Caso 3	Sistémica	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-5/4}$	cte.	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/4}$	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/4}$	cte.	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-1/6}$	$\frac{W}{W_0} \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2$	cte.	$\frac{W}{W_0} \cdot \left(\frac{c_0}{c}\right)^2$	cte.	cte.	cte.	Cambios sólo arterias y venas, capilares NO. Zona pulmonar=cte. Distinción c en sistémica y coronaria c'						
	Pulmonar	cte.		cte.	cte.		cte.	cte.		cte.					cte.					
	Coronaria	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-5/4}$		$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/4}$	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/4}$		$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-1/6}$	$\frac{W}{W_0} \cdot \left(\frac{c'_0}{c'}\right)^2$		$\frac{W}{W_0} \cdot \left(\frac{c'_0}{c'}\right)^2$										
Caso 4	Sistémica	idem 3	cte.	idem 3	idem 3	cte.	idem 3	idem 3	cte.	idem 3	cte.	cte.	cte.	Caso 3 + zona pulmonar sin capilares. c desconocida pulmón. Ctot=f(masa) + %						
	Pulmonar	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-5/4}$		$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-3/4}$	$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-2/4}$		$\left(\frac{W}{W_0}\right)^{-1/6}$	$\frac{W}{W_0}$		$\frac{W}{W_0}$										
	Coronaria	idem 3		idem 3	idem 3		idem 3	idem 3		idem 3										
Caso 5	Sistémica	idem 4	idem 4	idem 4	idem 4	cte.	idem 4	idem 4	idem 4	idem 4	cte.	cte.	cte.	Caso 4 + capilares. Diferente imposición de τ por zonas $\chi_{RT} = \frac{R_T}{R_{T0}} = \text{caso 1 Catter.}$						
	Pulmonar														$\tau = cte; \bar{R} = \chi_{RT}$ $\hat{C} = \frac{1}{\chi_{RT}}$	$\tau = cte = 0.5 = RC$ $C_{tot} = f(W)$	$\tau = cte; \bar{R} = \frac{W_0}{W}$ $\hat{C} = \frac{W}{W_0}$	$\tau = cte; \bar{R} = \chi_{RT}$ $\hat{C} = \frac{1}{\chi_{RT}}$	$\tau = cte = 0.5 = RC$ $C_{tot} = f(W)$	$\tau = cte; \bar{R} = \frac{W_0}{W}$ $\hat{C} = \frac{W}{W_0}$
	Coronaria														$\tau = cte; \bar{R} = \chi_{RT}$ $\hat{C} = \frac{1}{\chi_{RT}}$	$\tau = cte = 0.5 = RC$ $C_{tot} = f(W)$	$\tau = cte; \bar{R} = \frac{W_0}{W}$ $\hat{C} = \frac{W}{W_0}$	$\tau = cte; \bar{R} = \chi_{RT}$ $\hat{C} = \frac{1}{\chi_{RT}}$	$\tau = cte = 0.5 = RC$ $C_{tot} = f(W)$	$\tau = cte; \bar{R} = \frac{W_0}{W}$ $\hat{C} = \frac{W}{W_0}$

Figura 7.2: Resumen de los diferentes casos 1

Nº caso	Región	R Resistencia			L Inertancia			C Complianza			BV Volumen Sanguíneo	SV Volumen sistólico	HR Ritmo cardíaco	Comentarios
		Arterias	Capilares	Venas	Arterias	Capilares	Venas	Arterias	Capilares	Venas				
Caso 6	Sistémica Pulmonar Coronaria	idem 5, pero en la región sistémica			$\chi_{RT} = \left(\frac{R_T}{R_{T0}}\right)^{-3/4}$			caso 2 alometría general			cte.	cte.	cte.	Caso 5 + coeficiente región sistémica alométrico
Caso 7	Sistémica Pulmonar Coronaria	Volumen total sanguíneo BV = f(W,h,género). Volumen estresado= 0.3 Volumen sanguíneo total									Variable	cte.	cte.	Caso 5 + variabilidad BV
Caso 8	Sistémica Pulmonar Coronaria	Volumen total sanguíneo BV = f(W,h,género). Volumen estresado= 0.3 Volumen sanguíneo total									Variable	cte.	cte.	Caso 6 + variabilidad BV
Caso 9	Sistémica Pulmonar Coronaria	SV Volumen sistólico= f(contractibilidad) + HR Ritmo cardíaco= f(W)			$\bar{E}_a = \left(\frac{W}{W_0}\right); \bar{E}_b = \left(\frac{W}{W_0}\right); \bar{H}R = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-1/4}$						Variable	Variable	Variable	Caso 7 + variabilidad SV y HR
Caso 10	Sistémica Pulmonar Coronaria	SV Volumen sistólico= f(contractibilidad) + HR Ritmo cardíaco= f(W)			$\bar{E}_a = \left(\frac{W}{W_0}\right); \bar{E}_b = \left(\frac{W}{W_0}\right); \bar{H}R = \left(\frac{W}{W_0}\right)^{-1/4}$						Variable	Variable	Variable	Caso 8 + variabilidad SV Y HR

Figura 7.3: Resumen de los diferentes casos 2

Capítulo 8

Análisis de variabilidad: parámetros hemodinámicos

Una vez definida la metodología en la variación de los parámetros en función del sujeto en la sección 7, pueden representarse para cada hipótesis de trabajo las variables de salida de la simulación. En cada caso planteado se simulan varios sujetos que varían su masa en el rango de 40 a 100 kg., con una altura asociada a la masa ideal teórica definida en la sección E. Se representarán las variables hemodinámicas de interés detalladas en la sección 3.

Los resultados de la simulación presentados en este capítulo, se contrastan con los valores de referencia ofrecidos por Cattermole 57, ya que son los valores de referencia más completos disponibles encontrados en la búsqueda de literatura especializada. Sin embargo, no todas las variables hemodinámicas de salida de la simulación pueden obtenerse a través de los resultados del ecógrafo Doppler. En cualquier caso, permiten una mayor comprensión del comportamiento del modelo. Los parámetros no derivables a través de la información ofrecida por el ecógrafo Doppler, serán contrastados con valores normales hemodinámicos 107.

8.1. Circulación arterial

Los resultados numéricos de la simulación para el rango estudiado en la circulación arterial se muestran en la Figura 8.1.

8.1.1. Variaciones en la presión arterial sistólica, SBP

Los valores normales de presión sistólica se encuentran en el rango 100-140 mmHg. Nuestro valor de referencia se encuentra en el rango inferior, lo que conlleva que las variaciones se desplacen a valores más bajos. Futuras calibraciones del sujeto de referencia cambiarán este punto de partida. Los resultados en la presión sistólica presentan un amplio abanico de tendencias respecto al resultado para el caso 1, en el cual, la resistencia de todos los elementos cambia de forma lineal con la masa, siguiendo la correlación positiva con la masa en 57 en la ecuación (7.2). Los resultados para el caso 1 muestran que, como es esperable, cuando aumentamos la resistencia total, aumenta levemente la presión sistólica. En el caso 2, en el que definimos la resistencia con una correlación negativa con la masa, generamos una disminución en el valor de la presión sistólica, ecuación (7.9). La pendiente de variación del caso 2 es en módulo mayor que la del caso 1, casi inapreciable en comparación con el resto de casos. En el caso 3 los únicos cambios respecto del modelo de referencia se producen en los vasos arteriales y venosos sistémicos y coronarios, y en el 4, incluimos los vasos pulmonares. Los resultados son prácticamente iguales para ambos casos, y el efecto final es una correlación negativa con la masa. El efecto producido es comparable a disminuir la resistencia como en el caso 2, pero con una tendencia más suave. Los casos 5 y 6 incluyen los cambios en 4, preservando el valor de la constante de tiempo RC en cada segmento de los lechos sistémicos. En el caso 5,

cambiamos la resistencia capilar sistémica asumiendo que varía de la misma forma que la resistencia total en el caso 1, mientras que en el caso 6, sigue la tendencia inversa dada, siguiendo la relación alométrica en (7.9). Los casos 7 y 8, se solapan con 5 y 6 respectivamente, a pesar de que en 7 y 8 hemos variado el volumen total estresado en función de la masa con la ecuación (7.46). Este resultado es consecuencia de la no linealidad y complejidad del sistema. Los resultados en 7 y 8 correlan negativamente con la masa, a pesar de que las funciones impuestas para la resistencia sistémica capilar tienen tendencias opuestas (y por lo tanto las complianzas). La diferencia entre 7 y 8 es la magnitud de la pendiente. El caso 8 comienza con el valor máximo de SBP (aprox. 140 mmHg) para 40 kg, mientras que 7 comienza en un nivel inferior (aprox. 115 mmHg). Los casos 9 y 10 son una extensión de los casos 7 y 8, donde hemos modificado el ritmo cardíaco siguiendo la ecuación (7.51) y la contractibilidad (7.52). La duración del ciclo cardíaco y la contractibilidad aumentan en estas funciones con la masa. El caso 9 ahora comienza con el valor mínimo de presión sistólica (aprox. 75 mmHg) seguido del caso 10 (aprox. 90 mmHg). En el caso 9 la presión sistólica correla positivamente con la masa en todo el rango estudiado, mientras que el caso 10 el presenta un valor máximo cerca del valor de referencia y presenta un comportamiento no lineal.

En resumen, podemos decir que los 4 primeros casos tienen menor influencia al haber variado el modelo en menor medida (resistencia total o vasculatura). Es destacable que el caso 1 tiene una tendencia positiva (basada en la linealización de la resistencia en la ecuación (7.2) siguiendo los resultados de Cattermole [57]) a diferencia los casos 2, 3 y 4, basados exclusivamente en relaciones alométricas. Cuando el modelo cambia el conjunto de variables *RLC* con las relaciones alométricas (caso 6 y 8), se genera un descenso considerable en la presión sistólica con la masa. Al introducir las variaciones en frecuencia y contractibilidad o volumen sistólico (caso 9 y 10) se consigue invertir la tendencia, en general la presión sistólica aumenta con la masa.

8.1.2. Variaciones en la presión arterial diastólica, DBP

El comportamiento de la presión diastólica es similar a la sistólica. Los valores normales de DBP están entre 60 y 90 mmHg. La presión diastólica sigue el mismo comportamiento que la sistólica para los casos 1 y 2. Por el contrario, en los casos 3, 4, 5, 7 donde hemos visto que la presión sistólica SBP disminuía a un ritmo lento, apreciamos que la presión diastólica DBP se incrementa con una suave pendiente. El caso 8, mantiene la misma tendencia para la presión sistólica y diastólica. Los casos 9 y 10 mantienen la misma tendencia para la presión sistólica y diastólica, y las variaciones en el caso 10, siguen siendo mucho menores.

8.1.3. Variaciones en la presión arterial media, MAP

El rango de variación en la presión arterial media obtenida por la simulación está entre 60 y 110 mmHg. Aunque los valores normales del MAP están en el rango 70 - 105 mmHg, Cattermole registra un rango de valores mayor, entre 50-120, validando el rango de presiones sistólicas obtenidas (más bajas que las normales) y la referencia usada para definir el sujeto de partida. La presión arterial media combina las tendencias en SBP y DBP. Por lo tanto, en los casos 3, 4, 5, 7 la presión arterial media se mantiene casi constante al tener SBP y DBP tendencias inversas y de igual magnitud. Los demás casos presentan la misma tendencia con la masa para ambas presiones SBP y DBP, siendo el caso 9 el único que siempre correla positivamente con la masa. Para todos los percentiles, la variable MAP presión arterial media estimada por Cattermole correla positivamente con la masa. Sólo el caso 9 consigue un aumento constante de la presión arterial media al aumentar la masa del sujeto. Los resultados para el caso 9, son similares a los medidos por Cattermole para el percentil 50. Para el caso 10, observamos que no hay una correlación positiva o negativa evidente.

8.1.4. Variaciones en la resistencia vascular sistémica, SVR

Los resultados de los casos 2, 6, 8 y 10 para la resistencia vascular sistémica son muy similares. En estos casos, donde los cambios están basados en relaciones de alometría, presentan una correlación

negativa con la masa y una pendiente bastante pronunciada (presentan un valor de SVR próximo a 2200 $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$). En los demás casos aumenta la resistencia con una pequeña pendiente, exceptuando el caso 3 y 4 que disminuyen ligeramente. Los valores normales según [107] varían entre 800 y 1200 $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Sin embargo, las medidas derivadas con los resultados del ecógrafo Doppler registran un rango mayor (700-3500). Como es esperable, el caso 1 es el que se ajusta mejor a la resistencia en la ecuación (7.2) definida a partir de los datos de Cattermole para el percentil 50 (en el rango 1200-1500). En el caso 9, este rango se amortigua.

8.1.5. Variaciones en la resistencia vascular sistémica indexada, SVRI

Los resultados para la resistencia vascular sistémica indexada se agrupan en los mismos casos que los observados para la resistencia vascular sistémica. Los casos 2, 6, 8 y 10 que disminuían para la SVR, al ser multiplicados por el BSA quedan aproximadamente constantes. Por el contrario, el resto de casos, donde los resultados eran aproximadamente constantes, al estar multiplicados por el BSA generan ahora una correlación positiva. La mayor pendiente está asociada al caso 1 y aunque los valores normales del SVRI [107] se encuentran entre 1970 y 2390 $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$, los datos experimentales de Cattermole consideran un rango mucho más amplio. Podemos decir que los resultados del caso 9 para esta variable son satisfactorios. Este resultado evidencia la importancia de la distribución de la resistencia (y por tanto de la complianza) en los capilares.

8.1.6. Complianza arterial neta, NAC

La complianza arterial total es un determinante principal de la postcarga cardíaca, la función ventricular izquierda y el acoplamiento atrio-ventricular. Sin embargo, la medida directa, in vivo, de forma no invasiva de la NAC no es factible. La herramienta de simulación aquí presentada permite hacer este cálculo, mediante la suma de las complianzas de todos los vasos arteriales. El valor de la complianza neta se estima en la clínica a través de la medición de la velocidad de la onda de pulso aórtica, ya que permite evaluar la rigidez arterial, de forma no invasiva y relativamente fácil. La siguiente fórmula, que es una forma generalizada de la ecuación de Bramwell-Hill [106], se utiliza para la predicción de la complianza arterial total

$$NAC = 37 \frac{1}{c_a^2} \quad (8.1)$$

donde NAC tiene unidades de mL/mmHg y c_a en m/s. La velocidad c_a es la velocidad de la onda de pulso aórtica estimada. El rango de variación de la complianza total estaría entre 0.5-2 mL/mmHg [106] y correla negativamente con la velocidad de propagación de onda. Como se detalla en la sección 7, la velocidad de propagación de onda disminuye con el radio del vaso, ecuación (7.18), y si este aumenta con la masa, ecuación (7.13), es esperable que al aumentar la masa aumente la complianza total. Si observamos los resultados, vemos que en los casos 1 y 2 la complianza es constante, ya que sólo hemos hecho cambios en la resistencia. El valor de NAC, sólo puede cambiar a partir del caso 3 y en el resto de los casos permanece igual. Los resultados muestran que varía linealmente con la masa, de acuerdo a la teoría. Hay que recordar que la complianza arterial variaba en vasos grandes e intermedios fundamentalmente con la masa, ya que las variaciones relativas a la velocidad de propagación de onda tenían un efecto inapreciable. El rango de valores de NAC obtenido es satisfactorio y está dentro de los valores de referencia en [106].

8.1.7. Presión de perfusión arterial coronaria, CPP

Para la presión de perfusión arterial coronaria se observa una tendencia totalmente idéntica a la presión diastólica DBP, con un valor de alrededor de 10 mmHg menor respecto a DBP. Los valores normales se encuentran alrededor del rango entre 60 y 80 mmHg. Para valores de masa mayores del sujeto estándar, los resultados quedan dentro del rango normal. El caso 9 presenta una correlación claramente positiva con la masa. Si consideramos que el consumo metabólico del miocardio aumenta con la masa, esta tendencia parece adecuada.

8.2. Circulación venosa

Los resultados numéricos de la simulación para el rango estudiado en la circulación venosa se muestran en la Figura [8.2](#).

8.2.1. Presión auricular derecha, RAP

El valor de presión auricular derecha recoge la información promedio del nodo de cálculo correspondiente a la aurícula derecha. Es el punto de mínima presión del sistema. Excepto en el caso 2 donde aumenta el RAP y en los casos 1 y 3 donde se mantiene aproximadamente constante, en los demás casos existe una caída del valor RAP, siendo la más pronunciada la disminución para el caso 9, que parece estar de acuerdo o al menos favorecer, el aumento de la MAP con la masa. Los valores normales de RAP se encuentran entre 2 y 6 mmHg, quedando la mayoría de los resultados dentro de este rango.

8.2.2. Presión venosa central, CVP

La presión venosa central en la realidad es muy similar al RAP. En el modelo de simulación se escoge el mismo nodo para la variable CVP como para RAP, por lo que la información que proporciona el simulador es idéntica.

8.2.3. Volumen estresado VS

En este apartado mostramos el volumen estresado total, ya que la región venosa alberga la mayor cantidad de éste. El volumen estresado V_s es el volumen circulante de sangre que se mantiene constante en los casos 1 y 2. En los casos 3 a 6, las pequeñas variaciones se deben al aporte de volumen no estresado coronario y no deben ser consideradas. En los casos 7, 8, 9 y 10, se genera la misma correlación positiva con la masa.

8.3. Función cardíaca, precarga

Los resultados numéricos de la simulación para el rango estudiado para la precarga se muestran en la Figuras [8.3](#) y [8.4](#).

8.3.1. Presión sistólica máxima RVSP

La presión sistólica máxima en el ventrículo derecho disminuye en la mayoría de los casos. La excepción es el caso 2 que aumenta débilmente. En el caso 1, 3 y 10 es aproximadamente constante. La máxima caída de presión en función de la masa sucede en el caso 7. Los valores normales de RVSP se encuentran entre 15 y 30 mmHg. Los casos 9 y 10 están dentro del rango normal.

8.3.2. Presión diastólica mínima RVDP

La presión diastólica mínima en el ventrículo derecho disminuye también en la mayoría de los casos. El caso 10 disminuye mucho más deprisa a diferencia de lo que ocurría en RVSP. En el caso 9 se produce la mayor caída de presión en función de la masa, lo que favorece, a priori, un mejor llenado de los ventriculos. El RVDP se encuentra dentro de los rangos normales con valores entre 2 y 8 mmHg. Los casos 9 y 10 están dentro del rango normal.

8.3.3. Volumen diastólico mínimo RVEDP

El volumen final en la diástole del ventrículo derecho tiene una tendencia muy similar con la masa a la explicada para RVSP. Entre 100 y 160 mL se encuentra el rango normal de RVDV, Los casos 9 y 10 están dentro del rango normal.

8.3.4. Volumen diastólico mínimo indexado RVEDVI

Existe una menor variabilidad entre casos si se introduce la variable BSA que cuantifica un mayor número de variables fisiológicas del sujeto. Ahora todos los casos correlan negativamente con la masa del sujeto, consiguiendo una mayor homogeneización entre los resultados. El rango normal se encuentra entre 60 y 100 mL/m^2 , quedando dentro de este rango normal, los valores de masa que se encuentran por debajo del sujeto estándar.

8.3.5. Volumen sistólico mínimo indexado RVESV

El volumen final en la sístole del ventrículo derecho proporciona una tendencia muy similar a la explicada en su componente de presión RVSP. La excepción es el caso 10, con una disminución de RVESV en todo el rango de la masa corporal. 50 y 100 mL son los valores inferior y superior respectivamente del rango normal de RVESV. Los valores por debajo de la masa del sujeto estándar dentro del rango normal se ajustan al rango normal.

8.3.6. Trabajo del ventrículo izquierdo LVSW

El trabajo o la energía consumida por el ventrículo izquierdo sólo cambia sustancialmente en los casos 9 y 10, cuando el ritmo cardíaco y la contractibilidad son función de la masa corporal. En estos casos el LVSW correla positivamente. En los demás casos se puede decir que es prácticamente constante. Los valores normales de esta variable están entre 58 y 104 $g \cdot m$, quedando fuera de este rango los valores extremos de masa corporal de los casos 9 y 10.

8.3.7. Trabajo del ventrículo izquierdo indexado LVSWI

Si se realiza la normalización de la anterior variable con el BSA, se consigue que los casos 1 a 8 con pendientes casi nulas queden transformados en una tendencia negativa. Para el caso 9 y 10, LVSWI continúa creciendo, pero con una tendencia más suave. Entre 50 y 62 $(g \cdot m) \cdot m^{-2}$ son los valores típicos de esta variable. Para los casos 9 y 10 los resultados están por debajo de este rango.

8.3.8. Trabajo del ventrículo derecho RVSW

El trabajo en el ventrículo derecho tiene una mayor variabilidad respecto a los resultados del ventrículo izquierdo. Los casos 9 y 10 siguen correlando positivamente con la masa, además del caso 2 y 3. El caso 1 es aproximadamente constante y el resto de casos correla negativamente. Los casos 9 y 10 están dentro del rango normal de RVSW, comprendido entre 8 y 16 $g \cdot m$.

8.3.9. Trabajo del ventrículo derecho indexado RVSWI

Si se realiza indexación de la variable anterior, se consigue homogeneizar los resultados, logrando que todos los casos correlen negativamente con la masa. Los casos 9 y 10 están dentro del rango normal, entre 5 y 10 $(g \cdot m) \cdot m^{-2}$.

8.3.10. Presión promedio en la aurícula izquierda LAP

El rango de valores para la presión promedio en la aurícula izquierda es muy similar al obtenido para la variable RAP. Entre 4 y 12 mmHg suelen estar registrados los valores normales de LAP. Todos los casos están dentro del rango normal.

8.4. Función cardíaca, contractibilidad

Los resultados numéricos de la simulación para el rango estudiado para la contractibilidad se muestran en la Figura [8.5](#).

La eyección realizada en el ventrículo derecho correla positivamente en la mayoría de los casos, a excepción de los casos 1 y 3 que resulta relativamente constante. En los casos 9 y 10 cuando se varía la contractibilidad y el ritmo cardíaco, se observa un mayor incremento en la fracción eyectada con la masa. Los valores normales de RVEF están entre 40 y 60 %.

8.4.1. Fracción de eyección ventricular izquierda LVEF

La tendencia en la eyección generada en el ventrículo izquierdo es muy similar a la del derecho. Los valores para el caso 9 y 10 ofrecen una mayor variación positiva respecto a la masa.

8.5. Función cardíaca, postcarga

Los resultados numéricos de la simulación para el rango estudiado para la postcarga se muestran en la Figura [8.6](#).

8.5.1. Ritmo cardíaco HR

El ritmo cardíaco se impone constante desde el caso 1 al caso 8. En el caso 9 y 10 se varía el ritmo cardíaco, correlando negativamente con la masa a través de la ecuación [\(7.51\)](#). Los resultados están próximos a los proporcionados para el percentil 50 % por Cattermole.

8.5.2. Gasto cardíaco CO

El flujo cardíaco incrementa su valor respecto a la masa excepto en el caso 1. En los casos 9 y 10 este incremento es más pronunciado, ya que aumenta SV con la masa, es decir, la contractibilidad del sujeto. Este aumento de SV supera al pequeño descenso del ritmo cardíaco ($CO = SV \cdot HR$). Si comparamos con los datos descritos por Cattermole para el percentil 50 %, los casos 9 y 10 tienen una pendiente mayor, pero entran dentro del rango establecido para CO en valores de masa superiores al sujeto estándar, entre 4 y 8 L/min.

8.5.3. Gasto cardíaco indexado CI

Al aplicar el valor de BSA a la variable anterior, se homogeneizan los resultados. CI correla negativamente con la masa del sujeto salvo para los casos 9 y 10. El estudio de Cattermole muestra una correlación negativa con la masa, siendo los casos 1 a 8 los que más se acercan a la tendencia del percentil 50 %.

8.5.4. Volumen sistólico SV

Excepto en el caso 1, el volumen sistólico correla positivamente con la masa corporal. El caso 9 y 10 experimentan una mayor variación, ya que SV varía con la contractibilidad del sujeto. En general, los

valores que genera la simulación están de acuerdo con el percentil 50 % de Cattermole. El caso 9 y 10, se aleja para los valores extremos de masa corporal.

8.5.5. Volumen sistólico indexado SVI

Al normalizar SV con el BSA, en general los casos correlan negativamente con la masa. Los casos 9 y 10, sin embargo, siguen correlando positivamente debido a los valores extremos discordes de SV. En los casos 1 a 8, los valores por debajo de la masa del sujeto estándar entran en el rango del percentil 50 % de Cattermole. Sin embargo, los valores por encima del sujeto estándar resultan ser una cantidad más pequeña.

8.5.6. Potencia cardíaca CPO

La potencia de salida cardíaca combina la variable MAP y CO. La multiplicación de ambas tendencias proporciona el resultado ofrecido por la gráfica CPO respecto a la masa del sujeto. Los casos 1 a 8 permanecen casi constantes, independientemente de la masa del sujeto. Por otro lado, los casos 9 y 10 sí que reflejan una correlación positiva respecto a la masa.

8.5.7. Potencia cardíaca indexada CPI

El índice del CPO con el BSA consigue reducir la magnitud de los casos 1 a 8, generando una correlación negativa. El valor de CPI se mantiene casi constante para los casos 9 y 10.

8.6. Circulación pulmonar

Los resultados numéricos de la simulación para el rango estudiado en la circulación pulmonar se muestran en la Figura [8.7](#).

8.6.1. Presión diastólica pulmonar mínima PADP

La presión diastólica mínima en la arteria pulmonar está asociada en el simulador al nodo correspondiente a las arterias pulmonares. Sus resultados son similares a los ofrecidos por RVSP. Excepto en los casos 1 a 4, se produce una correlación negativa de PASP con la masa, más pronunciada al introducir la variabilidad de la contractibilidad y HR en los casos 9 y 10. El rango normal de valores en esta variable está entre 8 y 15 mmHg. Todos los valores entran dentro del rango normal.

8.6.2. Presión promedio pulmonar arterial MPAP

La presión promedio en la arteria pulmonar, combina los efectos de PASP y PADP. Excepto en los casos 1 a 4, la tendencia de la presión promedio en la arteria pulmonar es negativa con la masa. Los valores normales se encuentran entre 9 y 18 mmHg, quedando todos los valores dentro del rango.

8.6.3. Resistencia pulmonar vascular PVR

Excepto en los casos 1 a 3 (resistencia pulmonar independiente de la masa), la resistencia pulmonar vascular correla negativamente con la masa del sujeto, más al aumentar las dependencias entre resistencia y complianza en los casos posteriores. El caso 9 y 10 son los caso con mayor pendiente negativa. El rango normal, está entre 37 y 250 $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$.

8.6.4. Resistencia pulmonar vascular indexada PVRI

Al multiplicar por el BSA la variable PVR, quedan tendencias dispersas, no se logra homogeneizar las correlaciones como en otras variables. Los cuatro primeros casos correlan positivamente con la masa, los restantes negativamente. El rango normal, está entre 255 y 285 $\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$.

8.6.5. Complianza pulmonar neta PNC

La complianza pulmonar en los tres primeros casos se impone constante. En el caso 4 varía al introducir la complianza en arterias y venas pulmonares. En el resto de casos se introducen cambios la zona capilar pulmonar, proporcionando un resultado independiente de los casos simulados con una pendiente positiva mayor.

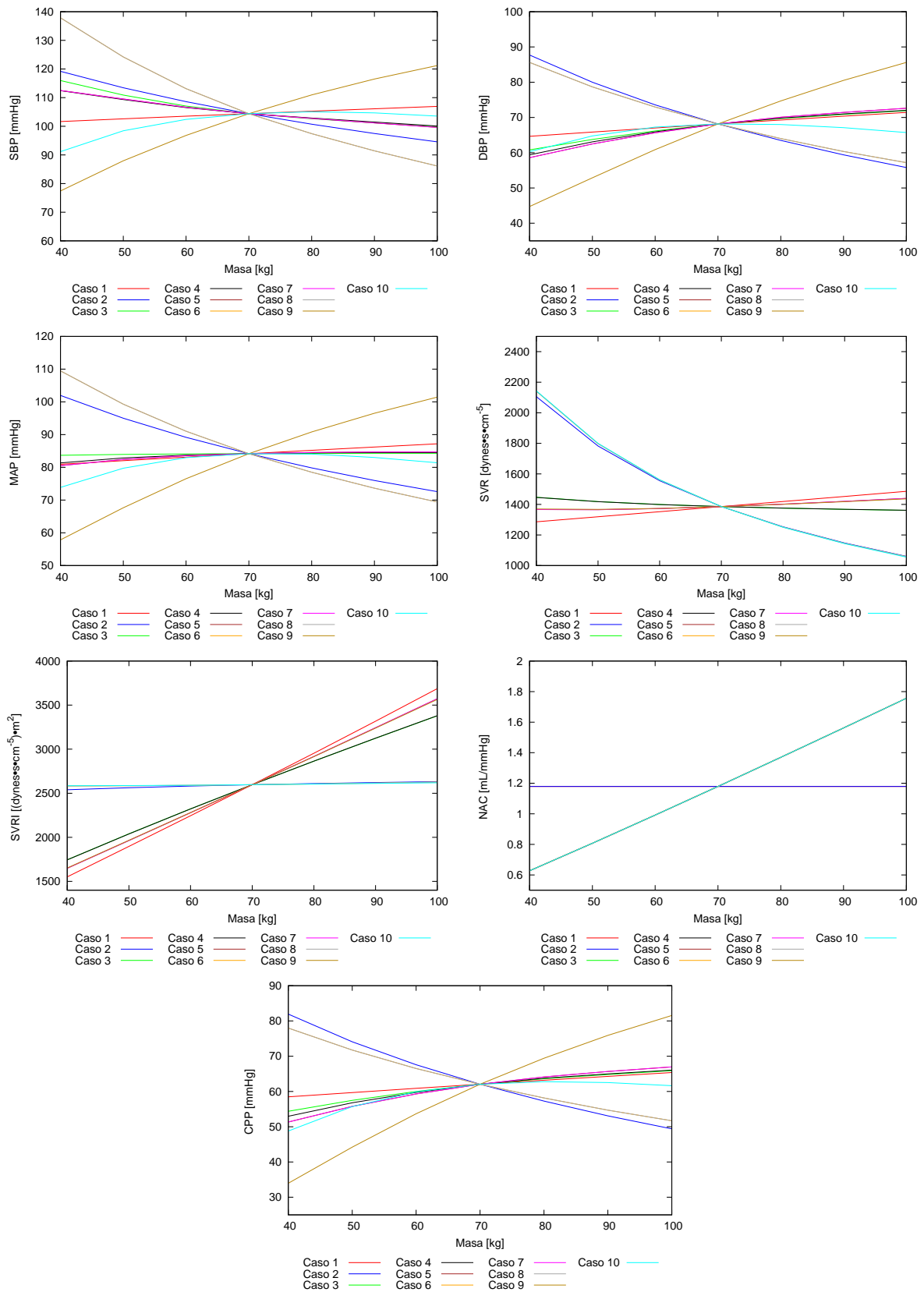


Figura 8.1: Resultados circulación arterial

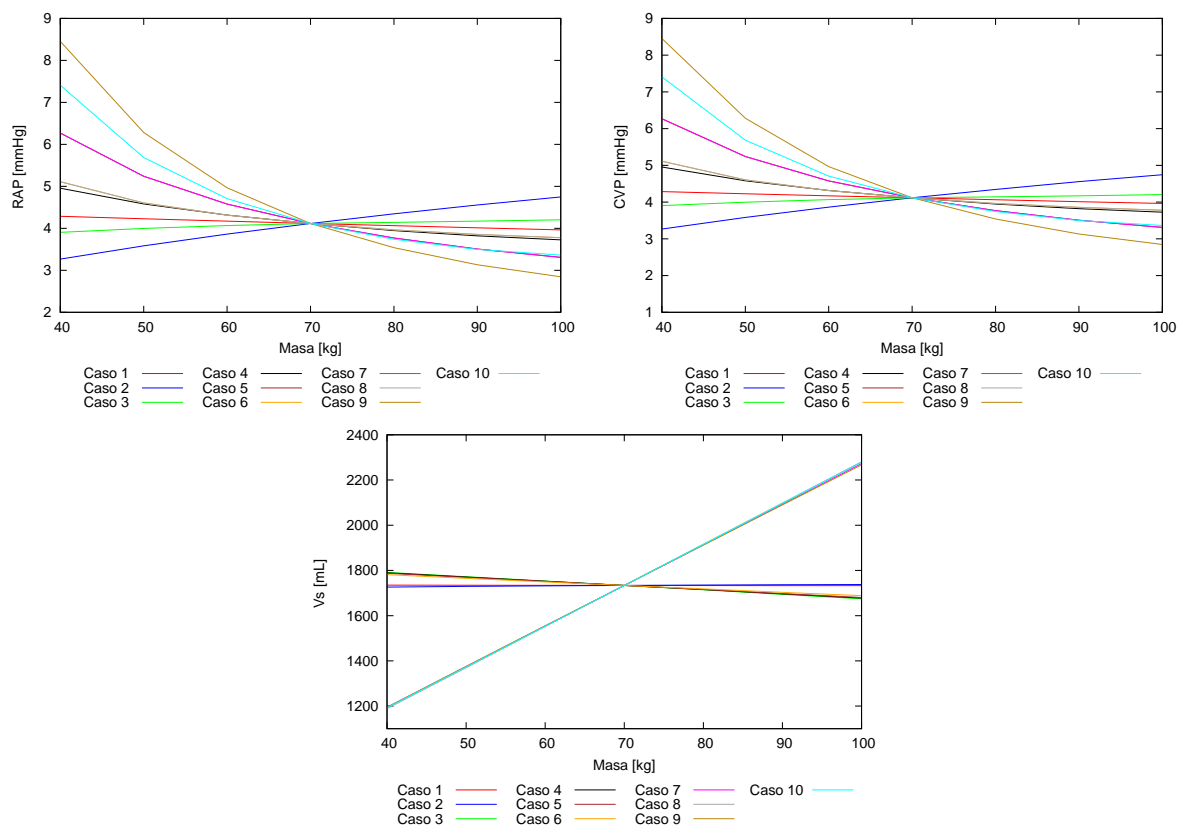


Figura 8.2: Resultados circulación venosa

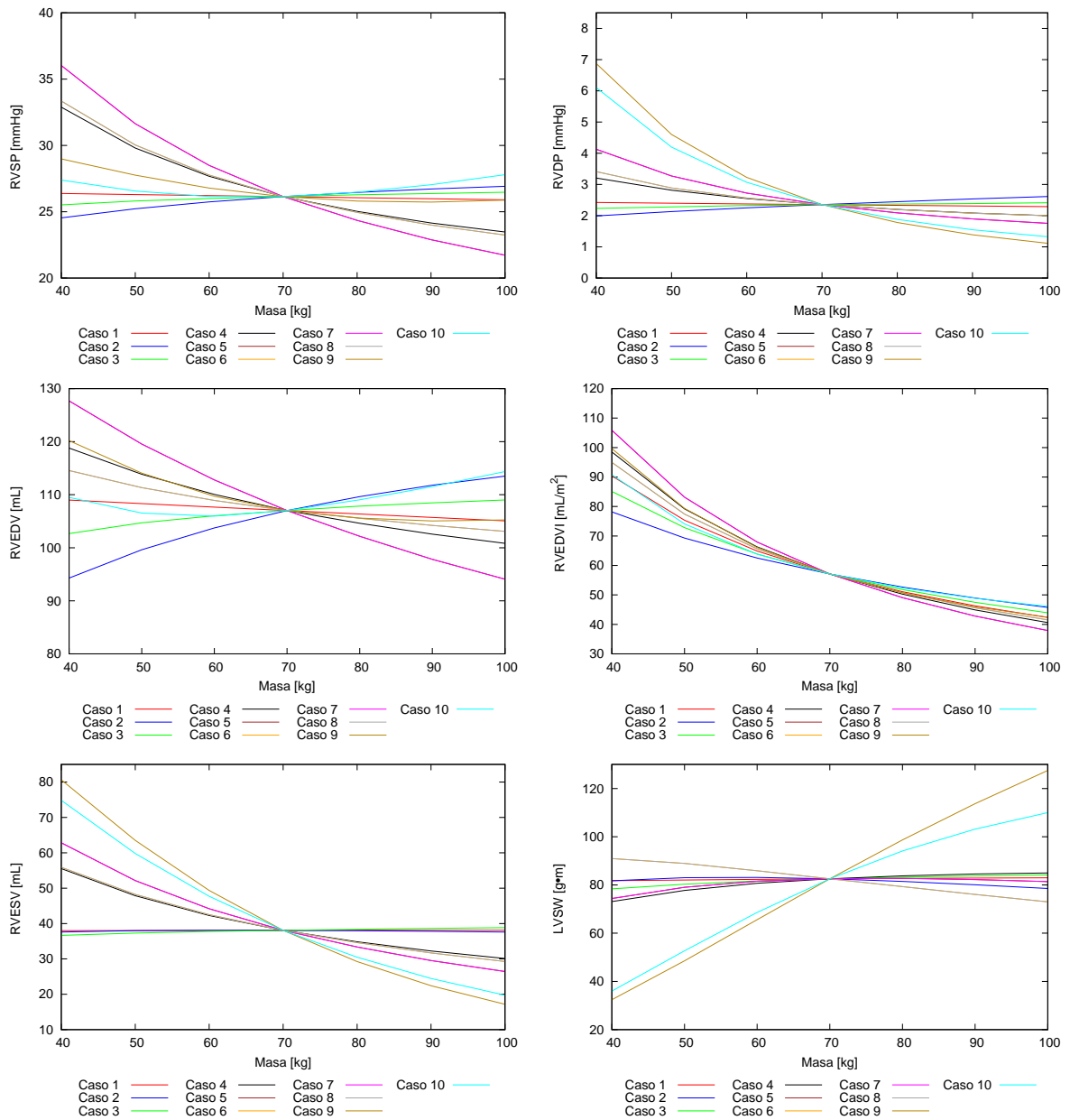


Figura 8.3: Resultados función cardíaca, precarga

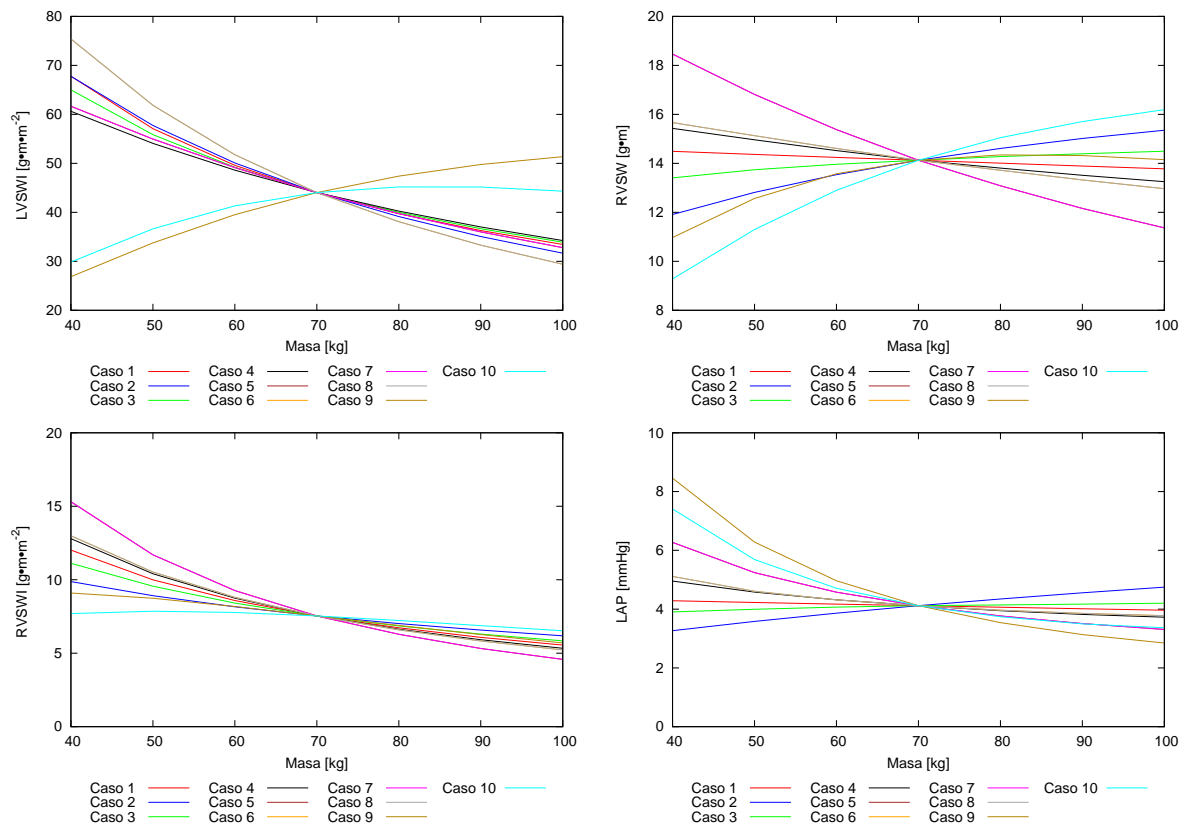


Figura 8.4: Resultados función cardíaca, precarga

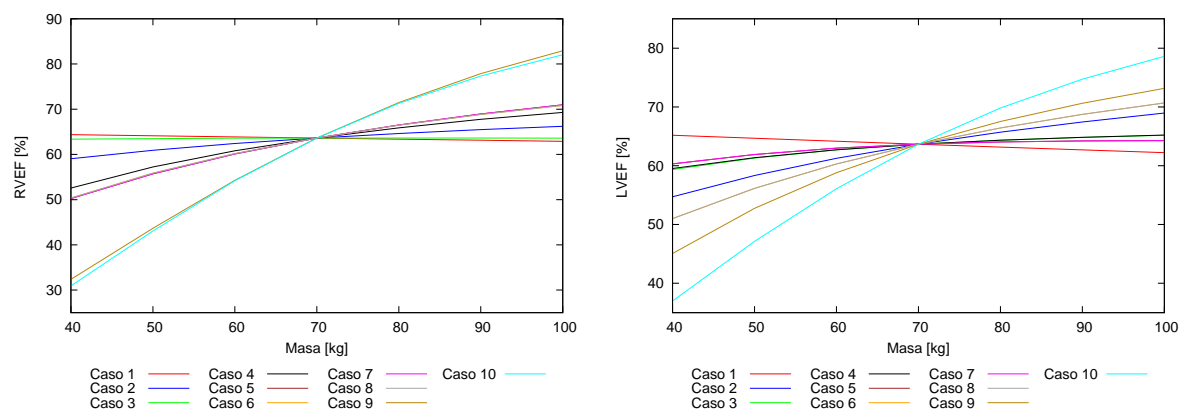


Figura 8.5: Resultados función cardíaca, contractibilidad

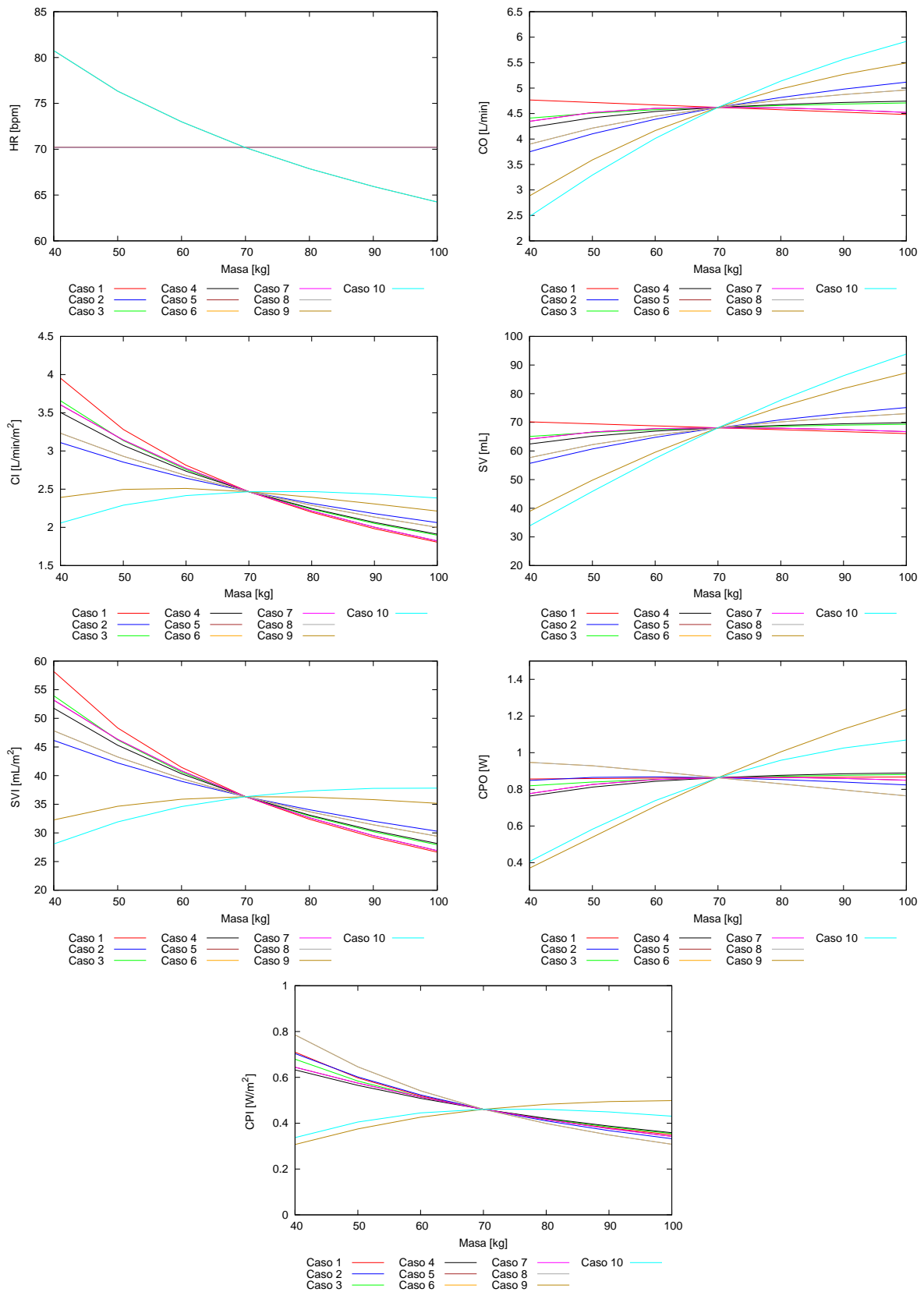


Figura 8.6: Resultados función cardíaca, postcarga

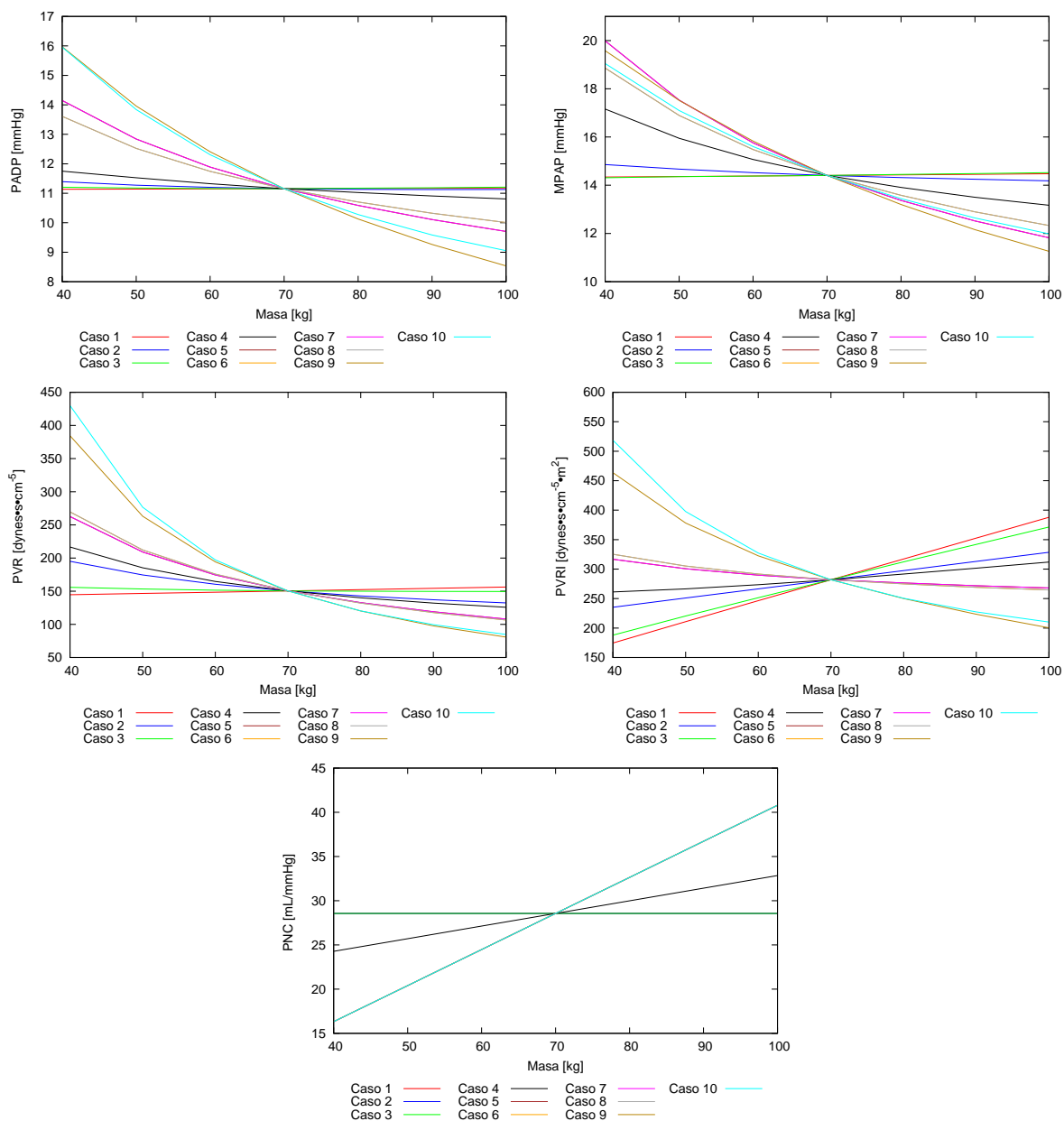


Figura 8.7: Resultados circulación pulmonar

Capítulo 9

Análisis de variabilidad: distribución volumen y flujo

A lo largo del trabajo se ha comprobado la importancia de la distribución del flujo de sangre. Entre sujetos saludables, asumimos que la distribución de flujo se mantiene aproximadamente constante entre las regiones tisulares y región cardio pulmonar. Las regiones tisulares incluyen: región extraesplácnica, región esplácnica, extremidades inferiores, región coronaria, región cerebral, extremidades superiores y vena cava superior e inferior.

Para comprobar cómo responde el modelo ante variaciones de peso, se agrupan las arterias y venas por zonas equivalentes y se realiza una distribución de caudal frente al gasto cardíaco y de volumen estresado respecto del total estresado. Para cada región tisular, siguiendo los modelos agregados más comunes, se denominará región arterial tisular a la agrupación de las arterias, arteriolas y capilares pertenecientes a la misma. Por otro lado, la región venosa agrupa las vénulas y venas del modelo en cada región tisular. Los resultados para la distribución de flujo y volumen estresado frente al estresado total se muestran respectivamente en las Figuras (9.1)-(9.3) y Figuras (9.4)-(9.7). Los resultados que se muestran en la columna izquierda corresponden con el caso 9 y las de la derecha con el caso 10. Sólo se han representado estos dos casos al ser los más completos, con variación neta de volumen estresado y función cardíaca variable. Las distribuciones de flujo y volumen están de acuerdo con los valores publicados en la literatura.

9.1. Resultados en distribución de flujo

- En la Figura (9.1) se representa la distribución de caudal en cada una de las regiones arteriales. Como se estudió en los Apéndices, la región esplácnica es la que mayor proporción del flujo total dispone, y la coronaria la que menos. A pesar de variar la masa del sujeto, no se aprecian grandes variaciones en la distribución para el caso 9 y 10. En el caso 9, el mayor crecimiento relativo de flujo lo experimenta la región coronaria.
- En la Figura (9.2) se representa la distribución de caudal en cada una de las regiones venosas, con distribuciones similares a la región arterial pero sin llegar a tener los mismos valores idénticos. Es cierto que en el modelo equivalente simplificado la región arterial comunica en serie con la región venosa, pero en la anatomía del sujeto desarrollada, aparecen modelos complejos como la región cerebral donde se producen una combinación de ramificaciones en paralelo. Esa es la explicación de por qué los flujos por regiones no son idénticos.
- En la Figura (9.3) se representa la distribución de caudal entre la vena cava superior e inferior que recogen la totalidad del flujo venoso (exceptuando la coronaria). La vena cava inferior tiene una proporción mayor de flujo, ya que confluye un mayor número de regiones con mayor caudal, como la esplácnica.

9.2. Resultados en distribución de flujo

- En la Figura (9.4) se representa la distribución de volumen en las cámaras del corazón y en el circuito pulmonar. En volúmenes existe una mayor variabilidad, ya que en los casos 9 y 10 se impone un cambio en la cantidad total de volumen de sangre, es decir, en la proporción de volumen estresado. Todas las regiones representadas correlan negativamente con la masa del sujeto. Las curvas de distribución de volumen para la aurícula derecha y el ventrículo derecho son paralelas entre sí. Lo mismo ocurre para la aurícula y ventrículo izquierdo. Esta semejanza demuestra la influencia entre ellos y la importancia de tener bien definidos los compartimentos del corazón a la hora de calibrar el modelo.
- En la Figura (9.5) se representa el porcentaje de volumen estresado en la región arterial. Excepto la región coronaria, el volumen correla positivamente con la masa corporal. El crecimiento de la curva es máximo para las región muscular inferior. Después seguirían en crecimiento con la masa, la región esplácnica, la cerebral, muscular superior y la extra-esplácnica. Este resultado podría atribuirse al desarrollo del cuerpo humano. En el desarrollo humano, se aprecia un crecimiento alométrico, que se refiere al crecimiento diferencial de diferentes partes del cuerpo. Los brazos y piernas crecen a una tasa más alta que la cabeza y el torso, por lo que las proporciones de un niño son muy diferentes a las de un adulto. Esto podría explicar las variaciones en porcentaje de volumen estresado con la masa, como la reducción del volumen estresado en la zona cardiopulmonar con la masa, ya que su tamaño disminuye frente al total. De igual manera, en el corazón (alojado en el torso) el porcentaje de volumen disminuye relativamente respecto a los demás órganos con el aumento de masa. Por el contrario, en el resto de las regiones, especialmente en la región muscular inferior, crece el volumen estresado con la masa. No se aprecian variaciones en la distribución entre el caso 9 y 10.
- En la Figura (9.6) se representa el porcentaje de volumen estresado en la región venosa. Las tendencias en la variación del porcentaje de volumen estresado son similares. Ahora, la caída del volumen en las coronarias es mayor respecto al porcentaje total de distribución. No se aprecian variaciones en la distribución entre el caso 9 y 10.
- En la Figura (9.7) se representa el porcentaje de volumen en la vena cava superior e inferior. Se produce una disminución más pronunciada de volumen en la vena cava inferior que en la superior. No se aprecian variaciones en la distribución entre el caso 9 y 10.

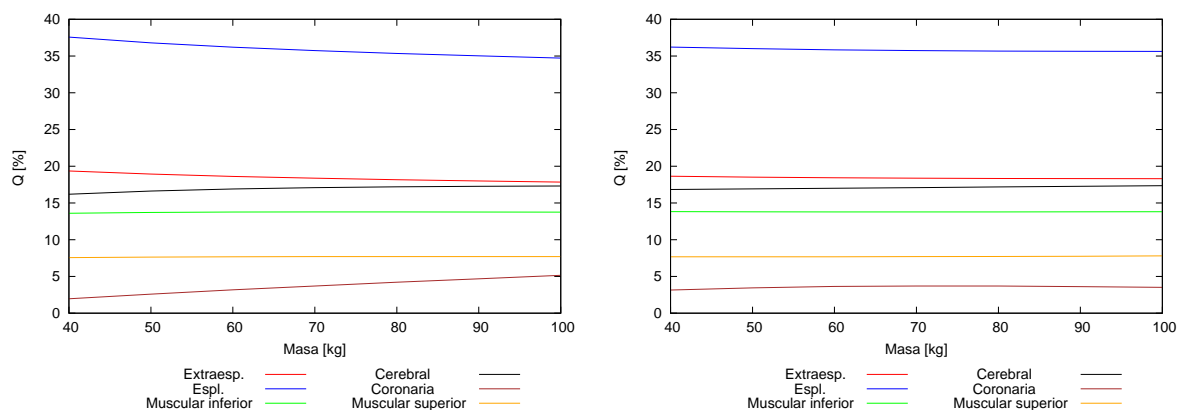


Figura 9.1: Distribución flujo arterial

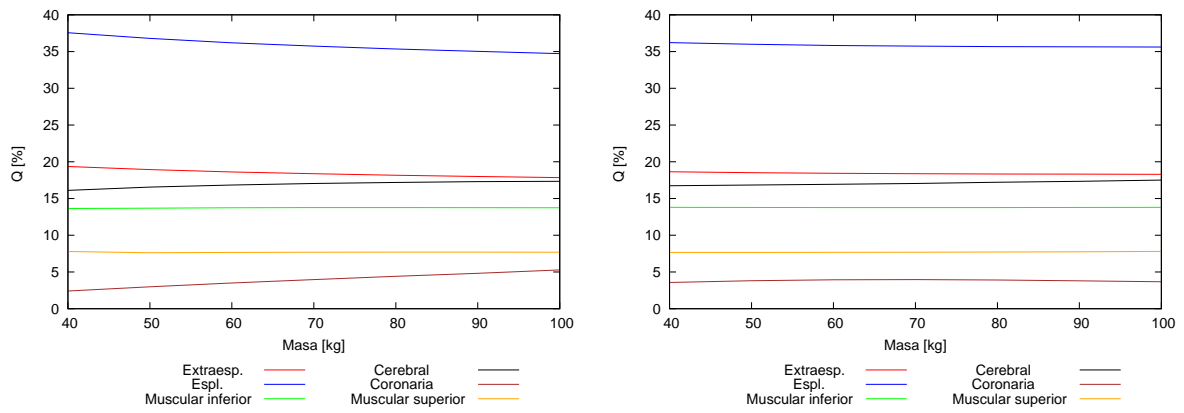


Figura 9.2: Distribución flujo venoso

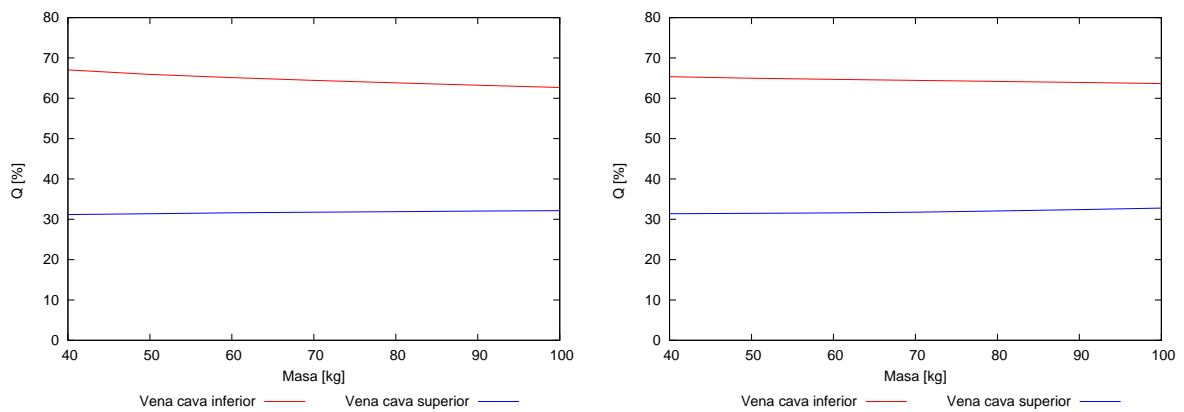


Figura 9.3: Distribución flujo vena cava superior e inferior

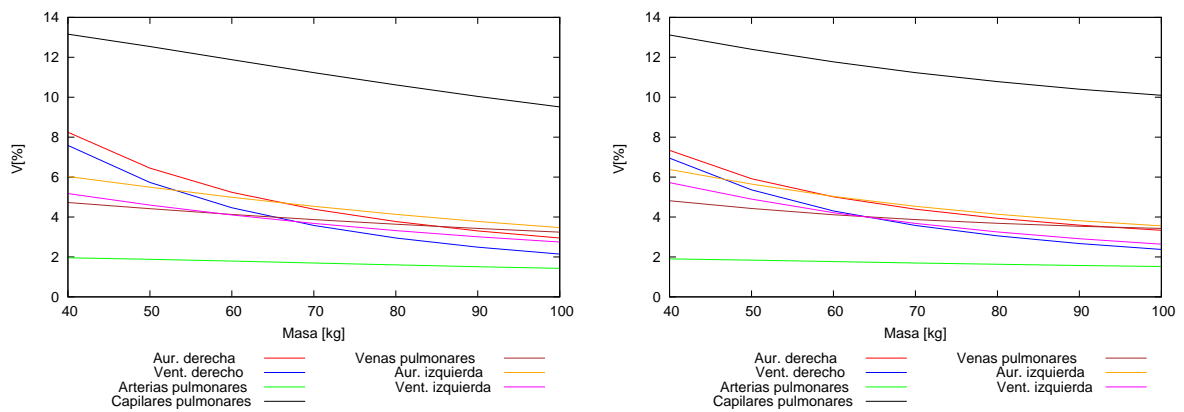


Figura 9.4: Distribución volumen estresado cardiopulmonar

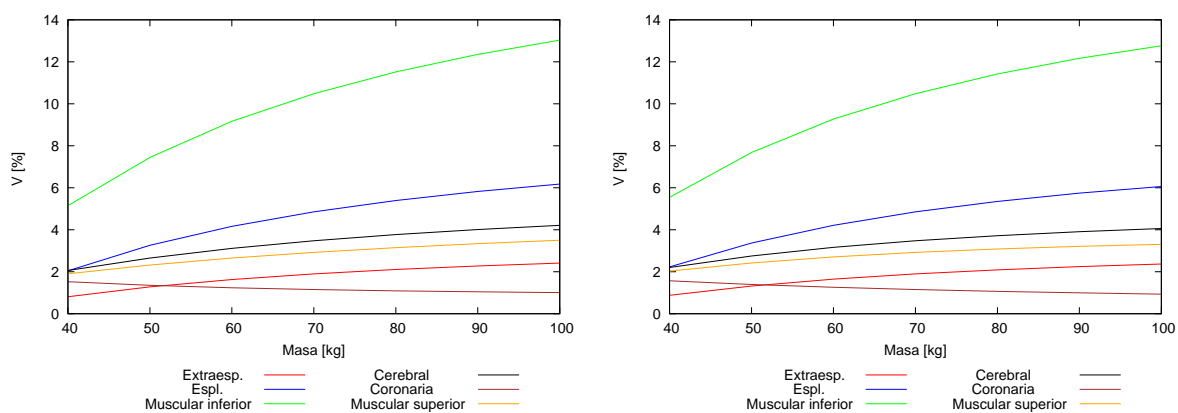


Figura 9.5: Distribución volumen estresado arterial

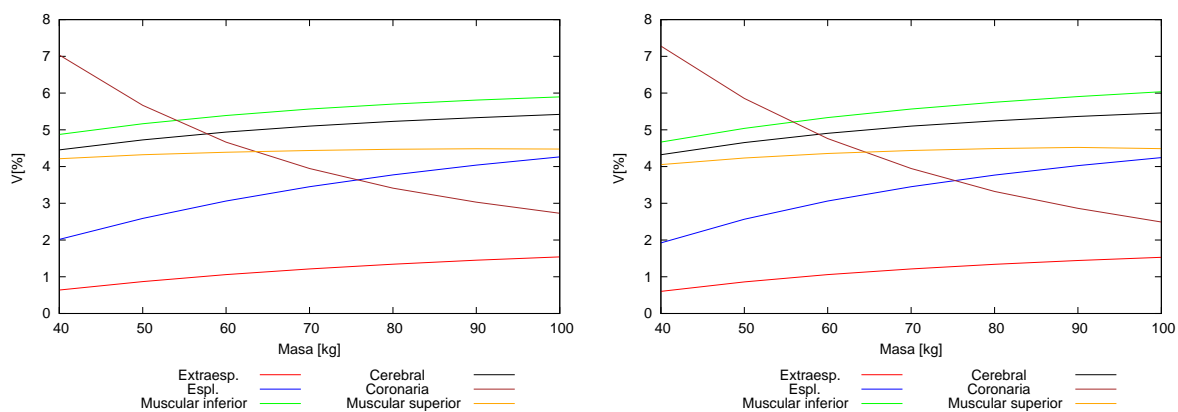


Figura 9.6: Distribución volumen estresado venoso

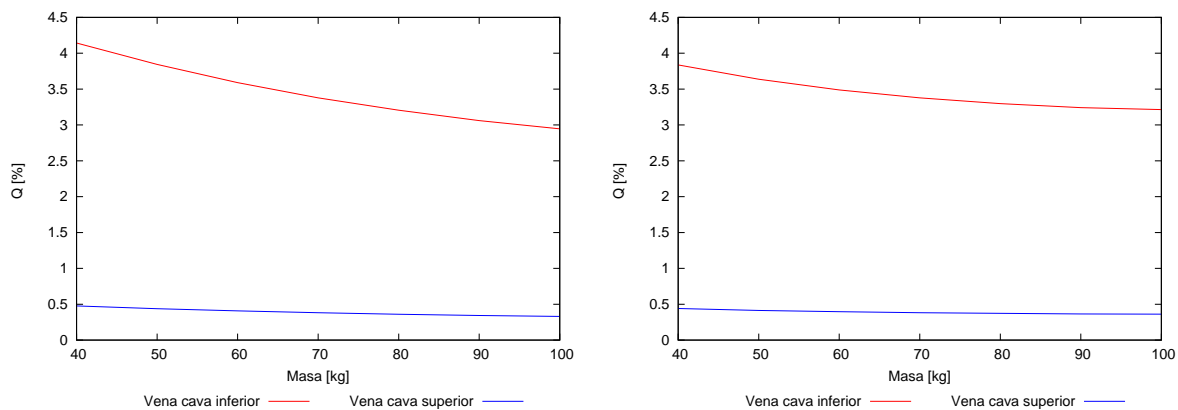


Figura 9.7: Distribución volumen estresado vena cava superior e inferior

Capítulo 10

Conclusiones

Una vez mostrados y comentados los resultados de la simulación, se agrupan las conclusiones finales para sintetizar algunos conceptos y evaluar el trabajo realizado.

10.1. Modelo y metodología

El modelo requiere una planificación previa en la que se han ido desarrollando diferentes metodologías, comprendiendo la dificultad del problema. Por un lado, la complejidad en la construcción del modelo en sus diferentes regiones anatómicas cardiopulmonares y vasculares, y por otro lado, la amplia variabilidad en los diferentes sujetos humanos. De la combinación de ambos problemas, resurge la importancia de plantear las hipótesis de una manera sistemática y acorde a las tendencias existentes en las variables hemodinámicas. Sintetizando las ideas:

- En las primeras fases del trabajo, la idea era conocer el comportamiento del circuito hemodinámico y su fisionomía, recogidas en modelos más simplificados. En ese momento se experimentó la no linealidad del problema: el cambio de los parámetros en el modelo conlleva a cambios difíciles de entender si no es conocido su comportamiento. Por ejemplo, al cambiar la función elastancia en la fase sistólica, no se experimentan los mismos resultados que al realizarlo en la fase de la diástole. Las variables del problema funcionan con los gradientes de presión entre sus zonas adyacentes, siendo el corazón el motor que gobierna la generación del flujo.
- Ha resultado compleja la búsqueda bibliográfica, ya sea debido a la escasez de valores en determinadas variables como la complianza, o a la falta de determinación de los parámetros y regiones equivalentes. En la parte de los Apéndices referidos al volumen de sangre (**E**), resistencia (**H**) y complianza (**G**) se pueden apreciar algunos valores recogidos en la literatura acerca de los valores de estos parámetros y su distribución. La formulación de la variabilidad del modelo, registrado en los diferentes casos o hipótesis, resulta necesaria introducirla por partes para observar las influencias en cada cambio impuesto.
- Debido a la escasez de estudios realizados sobre una muestra representativa de la población, resulta obligatorio conocer los valores normales donde se sitúan las variables hemodinámicas. En el capítulo de resultados se ha ido comparando los valores normales de las variables hemodinámicas con los resultados de la simulación. Además, la distribución de los parámetros en el modelo es otra tarea importante a resolver para calibrar el modelo de simulación.
- La variabilidad en los sujetos y en las variables hemodinámicas es compleja. Realizar estas variabilidades complejas sobre las agrupaciones de las regiones tisulares equivalentes (esplácnica, cerebral, etc.), no proporcionaría unos resultados fiables. Por ese motivo, ha resultado óptimo construir un modelo anatómico más descriptivo, incluyendo un número elevado de arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, incluso las combinaciones complejas entre ellas. Durante el trabajo se analiza la

distribución de los parámetros. En el Apéndice (J) se explica cómo calibrar los modelos Windkessel. Nos hemos basado en la distribución de flujo que utilizan estos modelos, además del análisis comparativo realizado sobre las regiones capilares (5). Al haber observado los resultados de la simulación, la estrategia de elección de los parámetros proporciona resultados de las variables hemodinámicas dentro de los rangos normales.

- A pesar de haber realizado el cálculo de la simulación sobre el modelo anatómico extendido, resulta interesante realizar los agrupamientos en las regiones tisulares. De esta forma, es posible comparar los resultados con las simulaciones 1-D y 0-D de artículos previos. En los resultados obtenidos por la simulación, se obtienen valores muy similares de distribución de flujo. La región esplácnica sigue siendo la región con mayor caudal y la región coronaria la menor.
- En las hipótesis de cálculo de simulación, los casos 9 y 10 son los casos que albergan las mayores variabilidades, siendo los más completos. En los resultados de los parámetros hemodinámicos se puede observar que el caso 9 se ajusta mejor que el caso 10 a las variaciones observadas por Cattermole. Por ejemplo, la variable MAP se ajusta al percentil 50 % de Cattermole. Otras variables también se ajustan a las tendencias del percentil 50 % de los resultados de Cattermole, como la resistencia vascular sistémica
- Al introducir la región capilar en las hipótesis de cálculo en la variabilidad del conjunto *RLC*, se observa cómo los resultados cambian de forma relevante y se ajustan mejor a las tendencias experimentales. En los parámetros de salida hemodinámicos, podemos apreciar como al introducir los cambios en la resistencia vascular pulmonar PVR (a partir de los resultados del caso 5), la variable PVR cambia más significativamente. De igual manera ocurre en la variable de presión promedio en la aurícula izquierda *LAP*, donde el comportamiento en los resultados de los 4 primeros casos es diferente al resto.
- En los resultados de los parámetros hemodinámicos se puede comprobar cómo la indexación de las variables proporciona unos resultados más homogéneos y lineales, como en la indexación de la resistencia vascular sistémica. Este hecho demuestra que, pese a algunas posibles variaciones, la hipótesis de asociar la masa del sujeto como la masa corporal ideal para identificar la altura correspondiente, genera resultados coherentes dentro del rango de los parámetros hemodinámicos. Demuestra de la misma forma, que la ecuación utilizada para el valor de la superficie corporal BSA queda bien contrastada con los valores de la literatura, más en rangos normales de masa corporal.
- La variabilidad de la complianza arterial neta obtenida a partir de los resultados del caso 9, proporciona valores realistas dentro del rango normal, 0.5-2 mL/mmHg.
- Los resultados del gasto cardíaco *CO* y el volumen sistólico *SV* proporcionan valores dentro de los rangos normales, sin embargo, en valores extremos de la masa corporal del sujeto, produce algunos valores atípicos.
- En la variación de volumen estresado que se produce en el caso 9 debida a la variabilidad en la contractibilidad, se produce un aumento del % de distribución de volumen en las diferentes regiones con el aumento de masa en los segmentos arteriales y venosos, exceptuando la región coronaria. La disminución de la distribución en porcentaje de la región coronaria, no significa que el volumen estresado en la región coronaria disminuya con la masa, si no que su porcentaje respecto del total disminuye.
- La elección del modelo 0-D es acertada, ya que pese a que promedia las magnitudes a lo largo del vaso, optimiza el tiempo de cálculo de simulación y genera unos resultados fieles a la realidad.
- En el apartado de los resultados en los análisis de distribución, se puede observar cómo se mantiene constante la distribución de flujo entre los diferentes sujetos. Además, es apreciable la disminución en porcentaje de volumen de las cámaras cardíacas y del circuito cardiopulmonar con el aumento de masa, a diferencia del porcentaje del volumen respecto del total en la región sistémica.

- Previamente al planteamiento de hipótesis, se estudió la constante de tiempo RC. En la literatura se ha contrastado el valor constante de τ , observando como en las regiones pulmonares se mantiene constante. La constante de tiempo RC es una variable importante de calibración, utilizada para estimar la complianza total arterial. Debido a los modelos equivalentes, el valor de τ depende de las regiones que En el modelo propuesto para este trabajo, se ha utilizado para simular las regiones capilares.

10.2. Trabajo futuros

- La variación de la contractibilidad puede mejorarse, con la finalidad de ajustar más fielmente los valores extremos en la masa del sujeto. De esta forma se realizaría un estudio más exhaustivo sobre el volumen sistólico *SV*. Ya que en la literatura no existe gran cantidad de valores en las variables que involucran la potencia de salida cardíaca como el *CPO*, podría resultar una base para generar estos futuros valores de la variable de simulación y obtener la eficiencia con la que el corazón está bombeando la sangre.
- La variación del volumen de sangre debe contrastarse con resultados experimentales para poder elegir la mejor estimación. Además, en este trabajo se ha asumido constante la proporción de entre volumen estresado y no estresado. En el futuro se podrá implementar esta variabilidad en determinadas enfermedades o situaciones concretas.
- Una vez obtenida una base de datos en pacientes, resultará menos difícil el estudio de las diferentes tendencias existentes. Los valores o tendencias con los que se comparan los resultados de este trabajo, son mayormente valores agrupados en rangos y percentiles. Obteniendo una base de datos, será posible el análisis de influencia entre las variables asociadas tanto a parámetros hemodinámicos como a parámetros fisiológicos del paciente.
- En la literatura consultada, se encontraron diversas investigaciones donde se estudiaba la influencia de los estilos de vida dentro de una muestra de población. El ejercicio físico continuo, efectos hormonales en función del género u otros aspectos han sido estudiados, e influyen en el estatus hemodinámico del paciente. En el futuro pueden ser implementada esta influencia en las variabilidades de los parámetros hemodinámicos.
- Al haber construido un modelo anatómico extendido se permitirán realizar variaciones sobre segmentos específicos, simulando sucesos que ocurren en una operación o enfermedades específicas.

Bibliografía

- [1] Sun Y. , Beshara M, Lucariello RJ, Chiaramida SA. A comprehensive model for right left heart interaction under the influence of pericardium and baroreflex, 1997.
- [2] Sherwin, S. J., Franke, V., Peiró, J., Parker, K. One dimensional modelling of a vascular network in space-time variables, 2003.
- [3] Huang, P. G., Muller, L. O. Simulation of one dimensional blood flow in networks of human vessels using a novel TVD scheme, 2015.
- [4] Lucas O. Muller, and Eleuterio F. Toro. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system, 2014.
- [5] Formaggia, L., Quarteroni, A., & Veneziani, A. (Eds.) Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system, 2010.
- [6] Alastruey Arimon. Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system: development, validation and clinical applications, 2006.
- [7] Schultz, D. L., Tunstall Pedoe, D. S., de J Lee, G., Gunning, A. J., & Bellhouse, B. J. Velocity distribution and transition in the arterial system. In Ciba Foundation Symposium-Circulatory and Respiratory Mass Transport, 1969.
- [8] Brook, B. S., Falle, S. A. E. G., & Pedley, T. J. Numerical solutions for unsteady gravity driven flows in collapsible tubes: evolution and roll wave instability of a steady state, 1999.
- [9] Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Single beat estimation of end systolic pressure volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application, 1996
- [10] Heldt T, Shim EB, Kamm RD, Mark RG. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress, 2002.
- [11] Smith, N., Pullan, A., & Hunter, P. An Anatomically Based Model of Transient Coronary Blood Flow in the Heart, 2001.
- [12] Definition of Body Surface Area https://en.wikipedia.org/wiki/Body_surface_area
- [13] Du Bois, D. & Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known (1916).
- [14] Grzegorz Redlarski, Aleksander Palkowski & Marek Krawczuk Body, 2016. Surface area formulae: an alarming ambiguity.
- [15] Meeh, K. Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers (1879).
- [16] Faber, H. K. & Melcher, M. S. A modification of the Du Bois height weight formula for surface areas of newborn infants (1921).
- [17] Takahira, H. *Metabolism of the Japanese*. No. 1 in Imperial Government Institute of Nutrition. Report (The Institute, 1925).

- [18] Breitmann, M. Eine vereinfachte Methodik der Körperober-flächbestimmung (1932).
- [19] Boyd, E. Growth of Surface Area in Human Body (University of Minnesota Press, Minneapolis, 1935), 3rd edn.
- [20] Stevenson, P. H. Height weight surface formula for the estimation of body surface area in Chinese subjects (1937).
- [21] Sendroy, J. & Cecchini, L. P. Determination of Human Body Surface Area From Height and Weight (1954).
- [22] Banerjee, S. & Sen, R. Determination of the Surface Area of the Body of Indians (1955).
- [23] Choi, W. R. *The body surface area of Koreans*. Ph.d. dissertation, Seoul National University (1956).
- [24] Mehra, N. C. Body Surface Area of Indians (1958).
- [25] Banerjee, S. & Bhattacharya, A. K. Determination of body surface area in Indian Hindu children (1961).
- [26] Fujimoto, S., Watanabe, T., Sakamoto, A., Yukawa, K. & Morimoto, K. Studies on the physical surface area of Japanese. 18. Calculation formulas in three stages over all ages (1968).
- [27] Gehan, E. A. & George, S. L. Estimation of human body surface area from height and weight (1970).
- [28] Haycock, G. B., Schwartz, G. J. & Wisotsky, D. H. Geometric method for measuring body surface area: A height weight formula validated in infants, children, and adults (1978).
- [29] Mosteller, R. D. Simplified calculation of body surface area (1987).
- [30] Mattar, J. A. A Simple Calculation to Estimate Body Surface Area in Adults and Its Correlation with the Du Bois Formula (1989).
- [31] Nwoye, L. O. Body Surface Area of Africans: A Study Based on Direct Measurements of Nigerian Males (1989).
- [32] Shuter, B. & Aslani, A. Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited (2000).
- [33] Livingston, E. H. & Lee, S. Body surface area prediction in normal weight and obese patients (2001).
- [34] Tikuisis, P., Meunier, P. & Jubenville, C. Human body surface area: measurement and prediction using three dimensional body scans (2001).
- [35] Nwoye, L. O. & AlShehri, M. A. A formula for the estimation of the body surface area of Saudi male adults (2003).
- [36] Yu, C. Y., Lo, Y.-H. & Chiou, W. K. The 3D scanner for measuring body surface area: a simplified calculation in the Chinese adult (2003).
- [37] Schlich, E., Schumm, M. & Schlich, M. 3D Body Scan als anthropometrisches Verfahren zur Bestimmung der spezifischen Körperoberfläche. Ernährungs Umschau (2010).
- [38] Yu, C. Y., Lin, C. H. & Yang, Y. H. Human body surface area database and estimation formula (2010).
- [39] Hume, R (Jul 1966). Prediction of lean body mass from height and weight. Journal of clinical pathology.
- [40] Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in man. Am J Physiol 1984.
- [41] James, W. Research on obesity: a report of the DHSS MRC group HM Stationery Office 1976

- [42] A. M. Peters, H. L. R. Snelling, D. M. Glass, N. J. Bird. Estimation of lean body mass in children. *British Journal of Anaesthesia* (2011).
- [43] Feldschuh J, Enson Y. Prediction of the normal blood volume: relation of blood volume to body habitus. *Circulation* 1977.
- [44] New weight standards for men and women. *Statistical Bulletin, Metropolitan Life Insurance Company* 40: 1, 1959.
- [45] Lemmens HJM, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight a new formula. *Obes Surg* 2005.
- [46] Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974.
- [47] Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M. Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm* 1983.
- [48] Miller DR, Carlson JD, Loyd BJ, Day BJ. Determining ideal body weight (letter). *Am J Hosp Pharm* 1983.
- [49] Definition of Body Mass Index https://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index
- [50] "Aim for a Healthy Weight: Assess your Risk". National Institutes of Health. July 8, 2007. Archived from the original on 16 December 2013. Retrieved 15 December 2013.
- [51] Kronmal RA (1993). "Spurious correlation and the fallacy of the ratio standard revisited". *Journal of the Royal Statistical Society*.
- [52] Taylor RS (May 2010). "Letter to the editor". *Paediatrics & Child Health*.
- [53] Definition of Cardiac Output https://en.wikipedia.org/wiki/Cardiac_output
- [54] Definition of Mean Arterial Pressure <https://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP006>
- [55] Definition of Systemic Vascular Resistance <https://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP021>
- [56] Definition of Stroke Volume Resistance <https://www.cvphysiology.com/Cardiac%20Function/CF002>
- [57] Giles N. Cattermole. The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep*. 2017
- [58] Thomas H. Dawson. *Allometric Relations and Scaling Laws for the Cardiovascular System of Mammals*. Systems 2014.
- [59] Dawson, T.H. *Engineering Design of the Cardiovascular System of Mammals*; Prentice Hall: Englewood Cliffs, NJ, USA, 1991
- [60] Dawson, T.H. Similitude in the cardiovascular system of mammals. *J. Exp. Biog.* 2001.
- [61] Gehr, P.; Mwangi, D.K.; Ammann, A.; Maloig, G.M.D.; Taylor, C.R.; Weibel, E.R. Design of the mammalian respiratory system. V. Scaling morphometric pulmonary diffusing capacity to body mass: wild and domestic mammals. *Respir. Physiol.* 1981.
- [62] Seymour, R.S.; Blaylock, A.J. The principle of Laplace and scaling of ventricular wall stress and blood pressure in mammals and bird. *Physiol. Biochem. Zool.* 2000.
- [63] Holt, J.P.; Rhode, E.A.; Holt, W.W.; Kines, H. Geometric similarity of aorta, venae cavae, and certain of their branches in mammals. *Am. J. Physiol.* 1981.
- [64] Joseph Feldschuh, MD; Stuart Katz, MD. The Importance of Correct Norms in Blood Volume Measurement. *The American Journal Of The Medical Sciences*. 2007.

- [65] Harry J. M. Lemmens, MD, PhD; Donald P. Bernstein, MD; Jay B. Brodsky, MD. Estimating Blood Volume in Obese and Morbidly Obese Patients. 2006.
- [66] John H. P. Friesen, MD. Lean-scaled weight can be used to estimate blood volume for obese patients. 2014.
- [67] P. Boer. Department of Nephrology and Hypertension, University Hospital, 3511 GV Utrecht, The Netherlands. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. 1984.
- [68] S. Chien, M. T. Peng, K. P. Chen, T. F. Huang, C. Chang, and H. S. Fang. Longitudinal measurements of blood volume and essential body mass in human subjects. 1975.
- [69] Nadler Equation <https://www.icliniq.com/tool/blood-volume-calculator>
- [70] Joyce M. Evans, Siqi Wang, Christopher Greb, Vladimir Kostas, Charles F. Knapp, Qingguang Zhang, Eric S. Roemmele, Michael B. Stenger and David C. Randall. Body Size Predicts Cardiac and Vascular Resistance Effects on Men's and Women's Blood Pressure, 2017.
- [71] Julio A. Chirinos, Ernst R. Rietzschel, Marc L. De Buyzere, Dirk De Bacquer, Thierry C. Gillebert, Amit K. Gupta, Patrick Segers; Arterial Load and Ventricular Arterial Coupling, Physiologic Relations With Body Size and Effect of Obesity, 2009.
- [72] Naoki Fujimoto, Jeffrey L. Hastings, Paul S. Bhella, Shigeki Shibata, Nainesh K. Gandhi, Graeme Carrick Ranson, Dean Palmer and Benjamin D. Levine. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans, 2012
- [73] Emma C. Hart, Nisha Charkoudian, B. Gunnar Wallin, Timothy B. Curry, John Eisenach and Michael J. Joyner. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β adrenergic receptors, 2011.
- [74] Jeffrey L. Hastings, Felix Krainski, Peter G. Snell, Eric L. Pacini, Manish Jain, Paul S. Bhella, Shigeki Shibata, Qi Fu, M. Dean Palmer, and Benjamin D. Levine. Effect of rowing ergometry and oral volume loading on cardiovascular structure and function during bed rest, 2012.
- [75] David J. Slotwiner, Richard B. Devereux, Joseph E. Schwartz, Thomas G. Pickering, Giovanni de Simone, Antonello Ganau, Pier S. Saba, and Mary J. Roman. Relation of Age to Left Ventricular Function in Clinically Normal Adults, 1998.
- [76] Gerard M. London, Michel E. Safar, Alain Ch. Simon, Jean M. Alexandre, Jaime A. Levenson, and Yves A. Weiss. Total Effective Compliance, Cardiac Output and Fluid Volumes in Essential Hypertension, 1977.
- [77] Brian E. Hunt, Kevin P. Davy, Pamela P. Jones, Christopher A. Desouza, Rachel E. Van Pelt, Hirofumi Tanaka, and Douglas R. Seals. Systemic hemodynamic determinants of blood pressure in women: age, physical activity, and hormone replacement, 1997.
- [78] A. C. Simon, M. E. Safar, J. A. Levenson, G. M. London, B. I. Levy, and N. P. Chau. An evaluation of large arteries compliance in man, 1979.
- [79] James J. Ferguson, and Otelio S. Randall. Hemodynamic Correlates of Arterial Compliance, 1986.
- [80] S. Magder. Volume and its relationship to cardiac output and venous return, 2016.
- [81] Stephen P. Wright, John T. Granton, Sam Esfandiari, Jack M. Goodman, and Susanna Mak. The relationship of pulmonary vascular resistance and compliance to pulmonary artery wedge pressure during submaximal exercise in healthy older adults. 2016.
- [82] Luke S Acree, Polly S Montgomery and Andrew W Gardner. The influence of obesity on arterial compliance in adult men and women, 2007.

- [83] Azad R. Bhuiyan, Shengxu Li, Hong Li, Wei Chen, Sathanur R. Srinivasan, and Gerald S. Berenson. Distribution and Correlates of Arterial Compliance Measures in Asymptomatic Young Adults: The Bogalusa Heart Study.
- [84] Christina Kolyva, Giovanni Biglino, John R. Pepper, and Ashraf W. Khir. A Mock Circulatory System With Physiological Distribution of Terminal Resistance and Compliance: Application for Testing the Intra-Aortic Balloon Pump, 2010.
- [85] Nicolaas Westerhof, Frederik Bosman, Cornelis J. De Vries and Abraham Noordergraaf. Analog Studies of the Human Systemic Arterial Tree, 1969.
- [86] N. Stergiopoulos, D.F. Young and T.R. Rogge. Computer Simulation of Arterial Flow With Applications to Arterial and Aortic Stenoses, 1992.
- [87] Seeley, R., T. Stephens, and P. Tate, Anatomy & Physiology. 6th ed. 2003, New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- [88] Martin Echt, Johannes Duweling, Otto H. Gauer, and Lothar Lange. Effective Compliance of the Total Vascular Bed and the Intrathoracic Compartment Derived from Changes in Central Venous Pressure Induced by Volume Changes in Man, 1974
- [89] Fuyou Liang and Hao Liu. A Closed-Loop Lumped Parameter Computational Model for Human Cardiovascular System, 2005.
- [90] K. van Heusden, J. Gisolf, W. J. Stok, S. Dijkstra, and J. M. Karemaker. Mathematical modeling of gravitational effects on the circulation: importance of the time course of venous pooling and blood volume changes in the lungs, 2006.
- [91] Einly Lim, Gregory S. H. Chan, Socrates Dokos, Siew C. Ng, Lydia A. Latif, Stijn Vandenberghe, Mohan Karunanithi, Nigel H. Lovell. A Cardiovascular Mathematical Model of Graded Head Up Tilt, 2013.
- [92] Fuyou Liang, Hideaki Senzaki, Clara Kurishima, Koichi Sugimoto, Ryo Inuzuka, and Hao Liu. Hemodynamic performance of the Fontan circulation compared with a normal biventricular circulation: a computational model study, 2014.
- [93] Definition of Windkessel effect https://en.wikipedia.org/wiki/Windkessel_effect
- [94] Marianne Catanho, Mridu Sinha and Varsha Vijayan. Model of Aortic Blood Flow Using the Windkessel Effect, 2012.
- [95] Nico Westerhof, Jan Willem Lankhaar and Berend E. Westerhof. The arterial Windkessel, 2009.
- [96] Nan Xiao, Jordi Alastruey, and C. Alberto Figueroa. A systematic comparison between 1D and 3D hemodynamics in compliant arterial models, 2013.
- [97] Ettore Lanzarone. Inertance Estimation in a Lumped Parameter Hydraulic Simulator of Human Circulation, 2013.
- [98] F.Y.Liang, S.Takagi, R.Himeno, H.Liu. Biomechanical characterization of ventricular arterial coupling during aging: A multi scale model study, 2009.
- [99] Antonio Albanese, Limel Cheng, Mauro Ursino, and Nicolas W. Chbat. An integrated mathematical model of the human cardiopulmonary system: model development, 2015.
- [100] S. Madger. Volume and its relationship to cardiac output and venous return, 2016.
- [101] Mauro Ursino, and Elisa Magosso. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. I. A mathematical model, 2000.

- [102] Jonathan P. Mynard and Joseph J. Smolich. One Dimensional Haemodynamic Modeling and Wave Dynamics in the Entire Adult Circulation, 2015.
- [103] Jordi Alastruey, Tiziano Passerini, Luca Formaggia, Joaquim Peiró. Physical determining factors of the arterial pulse waveform: theoretical analysis and calculation using the 1D formulation, 2012.
- [104] Sebastian Costa, Daniel J. Penny, Craig G. Rusin. An effective model of blood flow in capillary beds, 2015.
- [105] A. Bellofiore, Z. Wang, N. C. Chesler. What does the time constant of the pulmonary circulation tell us about the progression of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension?, 2015.
- [106] O. Vardoulis, T. G. Papaioannou, and N. Stergiopoulos, On the Estimation of Total Arterial Compliance from Aortic Pulse Wave Velocity, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 40, 2012 pp. 2619–2626
- [107] <http://www.lidco.com/wp-content/uploads/2017/03/5559-NHP-one-pager-flyer-2.pdf>

Índice de figuras

1.1. Circuito análogo eléctrico	13
2.1. Compartimento simple modelado por parámetros agrupados	19
2.2. Parámetros del modelo agrupado del sistema vascular en una arteria periférica simple	20
2.3. Representación de la red arterial	21
2.4. Representación de la red venosa	21
2.5. Descripción de las venas en el cuello y en la cabeza y circulación coronaria	22
2.6. Parámetros del modelo (0D) de la región capilar coronaria	23
3.1. Simplificación de la variable hemodinámica MAP	27
3.2. Presión arterial en función del tiempo	27
4.1. Comparación entre la teoría de escalamiento y medidas experimentales 1	35
4.2. Comparación entre la teoría de escalamiento y medidas experimentales 2	35
5.1. Parámetros del modelo agrupado del sistema vascular en una arteria periférica simple	37
5.2. Modelos agrupados A y B	39
5.3. Modelos agrupados C y D	39
5.4. Modelos agrupados E y F	39
5.5. Modelo agrupado G	40
6.1. Funciones tridimensionales: SV y SVI en función de la masa y la edad	49
6.2. Funciones tridimensionales: CO y CI en función de la masa y la edad	49
6.3. Funciones tridimensionales: SVR y SVRI en función de la masa y la edad	49
6.4. Funciones tridimensionales: HR y MAP en función de la masa y la edad	49
6.5. Comparativa SV(edad) y SV(masa)	50
6.6. Comparativa SVI(edad) y SVI(masa)	50
6.7. Comparativa CO(edad) y CO(masa)	50
6.8. Comparativa CI(edad) y CI(masa)	51
6.9. Comparativa SVR(edad) y SVR(masa)	51
6.10. Comparativa SVRI(edad) y SVRI(masa)	51
6.11. Comparativa HR(edad) y HR(masa)	52
6.12. Comparativa MAP(edad) y MAP(masa)	52
7.1. Velocidad de propagación en los diferentes vasos	57
7.2. Resumen de los diferentes casos 1	67

7.3. Resumen de los diferentes casos 2	68
8.1. Resultados circulación arterial	77
8.2. Resultados circulación venosa	78
8.3. Resultados función cardíaca, precarga	79
8.4. Resultados función cardíaca, precarga	80
8.5. Resultados función cardíaca, contractibilidad	80
8.6. Resultados función cardíaca, postcarga	81
8.7. Resultados circulación pulmonar	82
9.1. Distribución flujo arterial	84
9.2. Distribución flujo venoso	85
9.3. Distribución flujo vena cava superior e inferior	85
9.4. Distribución volumen estresado cardiopulmonar	85
9.5. Distribución volumen estresado arterial	86
9.6. Distribución volumen estresado venoso	86
9.7. Distribución volumen estresado vena cava superior e inferior	86
A.1. Esquema del modelo cardiovascular de Albanese 99	104
A.2. Esquema del modelo cardiovascular de Lim 91	105
A.3. Análisis 1 en los valores de Albanese 99	112
A.4. Análisis 2 en los valores de Albanese 99	113
A.5. Análisis 3 en los valores de Albanese 99	114
A.6. Análisis 1 en los valores de Lim 91	115
A.7. Análisis 2 en los valores de Lim 91	116
A.8. Análisis 3 en los valores de Lim 91	117
A.9. Constante de tiempo en los valores de Ursino 101	118
A.10. Constante de tiempo en los valores de Lim 91	119
B.1. BSA formulas with 185 cm of Height	123
B.2. Maximum discrepancy between any two of the 25 BSA estimation methods by Redlarski 14	123
C.1. LBM formulas with 185 cm. of height	126
E.1. Relationship between ideal weight and height developed from The Metropolitan Life Insurance Co. 44	130
E.2. IBW formulas	131
F.1. Relationship between ratio of blood volume to body weight, and deviation from desirable weight	134
G.1. Electrical Model of the Human Systemic Arterial Tree by 85	142
G.2. Model of the human arterial system by Stergiopulos 86	144
H.1. Experimental and Theoretical Values of Total Resistance for all vessels by 84	150

I.1. Windkessel Analogy by Westerhof [95]	156
I.2. Decay of aortic pressure in diastole by Westerhof [95]	157
I.3. Electrical and Hydraulic form by Westerhof [95]	158
J.1. Comparison between 1D and 3D by Xiao [96]	160
J.2. Windkessel Example	160

Índice de cuadros

5.1. Ramas simples: conexión entre arterias y venas	38
5.2. Distribución de resistencia	39
5.3. Arterias en el modelo agrupado A	40
5.4. Distribución de resistencia en el Modelo A	40
5.5. Distribución de resistencia en la zona arterial y capilar, Modelo A	41
5.6. Arterias modelo agrupado B	41
5.7. Distribución de resistencia en el Modelo B	41
5.8. Distribución de resistencia en la zona arterial y capilar, modelo B	42
5.9. Arterias modelo agrupado E	42
5.10. Arterias modelo agrupado F	42
5.11. Distribución de resistencia en el Modelo E y F	42
5.12. Distribución de complianza en ramas simples	43
5.13. Distribución de complianza arterial y capilar en modelos A y B	44
5.14. Distribución de complianza en venosa modelos A y B	44
5.15. Distribución de complianza en modelos E y F	44
5.16. Distribución de inercia en ramas simples	45
5.17. Distribución de inercia arterial y capilar en el Modelo A B por Muller [4] y comparativa	45
5.18. Distribución de inercia en el Modelo A y B por Muller [4] y comparativa	46
5.19. Distribución de inercia en el Modelo E y F por Muller [4] y comparativa	46
6.1. Análisis de regresión en las funciones de Cattermole, percentil 50%	48
A.1. Complianza en la región vascular, Albanese [99]	105
A.2. Complianza en la región vascular, Lim [91]	106
A.3. Volumen no estresado en la región vascular, Albanese [99]	106
A.4. Volumen no estresado en la región vascular, Lim [91]	106
A.5. Resistencia en la región vascular, Albanese [99]	106
A.6. Resistencia en la región vascular, Lim [91]	106
A.7. Complianza en la región vascular, Albanese [99] y Lim [91]	107
A.8. Volumen no estresado en la región vascular, Albanese [99] y Lim [91]	107
A.9. Resistencia en la región vascular, Albanese [99] y Lim [91]	107
B.1. BSA formulas used by Redlarski [14]. W weight in kg, and H height in cm	122
F.1. Blood Volume Correlations	136

F.2. Blood Volume Distribution by Seeley [87]	137
F.3. Blood Volume Distribution Frame in Liang's Researches [87]	137
G.1. Compliance Correlations	140
G.2. Compliance values for the aortic branches by Kolyva [84]	141
G.3. Compliance values for the systemic arterial tree by [85]	143
G.4. Parameter values by Heusden [90]	145
G.5. Compliance Distribution	146
H.1. Evans' Results	147
H.2. Resistance Correlations	149
H.3. Resistance values for the aortic branches by Kolyva [84]	150
H.4. Resistance values for the aortic branches by Westerhof [85]	151
H.5. Resistance Distribution	153

Apéndice A

Distribución de los parámetros.

A.1. Valores de referencia

Dentro de la búsqueda de referencias bibliográficas relacionadas con las variables hemodinámicas se encuentran distintos autores. Modelos de simulación, en un rango más o menos complejos, simulaciones mecánicas u otros, han sido desarrollados para abordar el análisis del circuito sanguíneo. Con este precepto, Ursino es uno de los autores con gran implicación en el asunto. Ursino y sus modelos han sido marco de referencia en el proyecto de investigación dentro de esta área de ingeniería. En una de sus investigaciones, junto con Albanese [99], mejoraron e implementaron modelos de simulación que previamente habían trabajado. Conocidos ya sus circuitos de simulación, resulta útil el estudio de los valores que Albanese proporciona en su investigación acerca de parámetros hemodinámicos (resistencia, complianza, volumen no estresado). Recordar que el planteamiento es conocer a fondo las tendencias de estos parámetros para poder variarlos en función del sujeto. La resistencia suele ser una variable más fácil de determinar que la complianza o el volumen de sangre (estresado y no estresado). En los apéndices se desarrollan diferentes formas de determinar, por ejemplo, la complianza o resistencia del modelo. A pesar de ello, hay que conocer diferentes formas que han podido utilizar autores o ver cómo estos métodos explicados en los apéndices (como la calibración de Modelos Windkessel o modelos de distribución) son utilizados. En este capítulo la idea es determinar una forma de distribuir las variables complianza y volumen no estresado en el modelo. El concepto se basa en, conocida la resistencia u otras variables totales, poder concatenar una serie de relaciones lo más realistas posibles entre las variables, permitiendo así que el simulador pueda determinarlas, siempre a partir de los datos de entrada.

A.1.1. Esquemas referencia del modelo

En este contexto, Albanese agrupa la resistencia vascular del sistema sanguíneo en diferentes regiones diferenciadas, denominadas por él: *coronary*, *cerebral*, *muscular*, *splanchnic* y *extrasplanchnic*. Albanese agrupa estas zonas en ramificaciones paralelas, como se muestra en la parte inferior de la Figura (A.1). El agrupamiento en estas zonas es similar al utilizado en el modelo de simulación de este trabajo. La diferencia es que en este modelo las puntos de entradas y salidas a estas zonas, se encuentran en diferentes nodos, ya que resulta más acorde con la realidad. Por ejemplo, la circulación cerebral, que parte de un segmento diferente a la circulación esplácnica en la aorta, retornando también en segmentos diferentes de la vena cava. Recordar que la región 'splanchnic' agrupa el hígado, el bazo y los órganos gastrointestinales entre otros, mientras que la región 'extrasplanchnic' agrupa el riñón, la piel y los huesos. Sin embargo, en el modelo de simulación propuesto en este trabajo se divide la zona muscular en las extremidades superiores e inferiores. Es decir, en vez de extender el modelo a 5 regiones, queda definido con 6 regiones. Lim en su trabajo de investigación [91], desarrolló las 6 mismas regiones, aunque como ocurría en el caso de Albanese, no tuvieron en cuenta de dónde partían esas ramificaciones del modelo, hecho que ha sido establecido en el presente modelo de simulación. En la Figura (A.2) se muestra el modelo desarrollado por Lim.

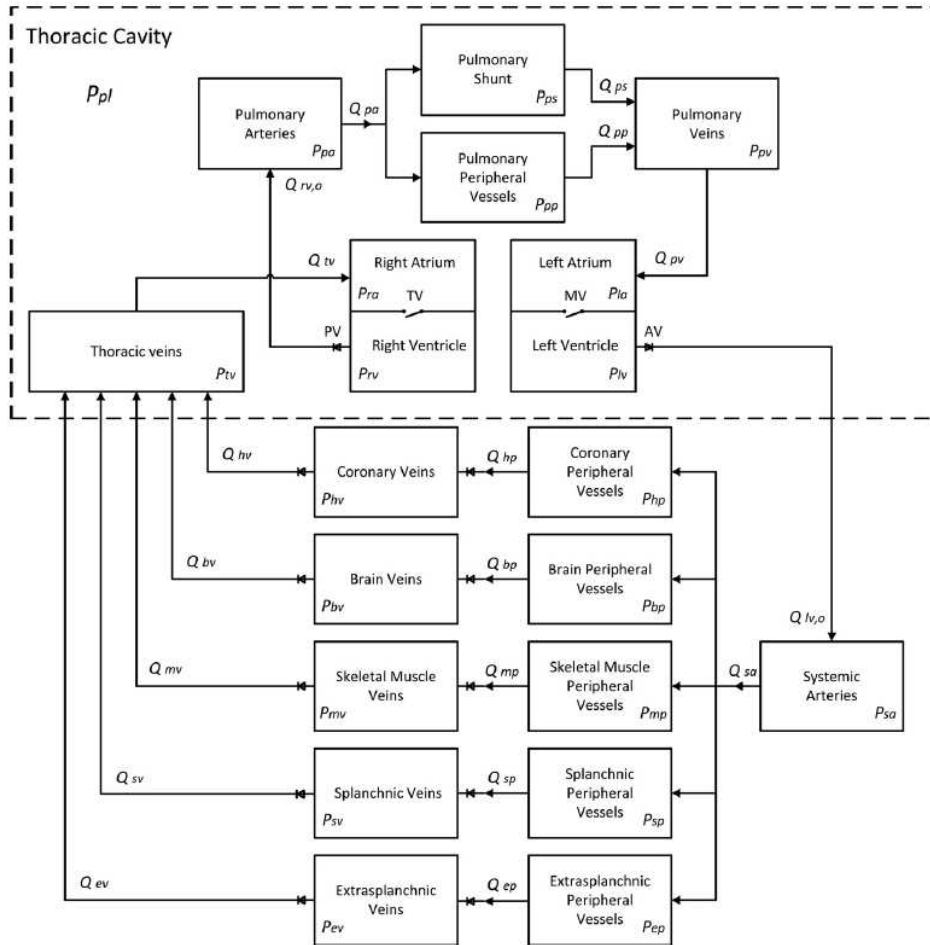


Figura A.1: Esquema del modelo cardiovascular de Albanese [99]

En este párrafo se define por separado la leyenda utilizada en los modelos de Albanese y de Lim. Modelo de Albanese: P *pressure*, Q *blood flow*; MV *mitral valve*; AV *aortic valve*; TV *tricuspid valve*; PV *pulmonary valve*; la *left atrium*; lv *left ventricle*; lv,o *left ventricle output*; sa *systemic arteries*; sp *splanchnic peripheral compartment*; sv *splanchnic veins*; ep *extrasplanchnic peripheral compartment*; ev *extrasplanchnic veins*; mp *skeletal muscle peripheral compartment*; mv *skeletal muscle veins*; bp *brain peripheral compartment*; bv *brain veins*; hp *coronary peripheral compartment*; hv *coronary veins*; tv *thoracic veins*; ra *right atrium*; rv *right ventricle*; rv,o *right ventricle output*; pa *pulmonary artery*; pp *pulmonary peripheral circulation*; ps *pulmonary shunt*; pv *pulmonary veins*; pl *pleural space*. Modelo de Lim: la *left atrium*; lv *left ventricle*; sa *large arteries*; bp *cerebral arteries*; bv *cerebral veins*; up *upper body arteries*; uv *upper body veins*; hp *coronary arteries*; hv *coronary veins*; sp *splanchnic arteries*; sv *splanchnic veins*; kp *renal arteries*; kv *renal veins*; lbp *lower body arteries*; lbv *lower body veins*; tv *thoracic veins*; ra *right atrium*; rv *right ventricle*; pa *pulmonary arteries*; pc *pulmonary capillaries*; pu *pulmonary veins*.

A.1.2. Análisis

Dados los valores de resistencia, complianza y volumen no estresado en los artículos de Albanese o Ursino [99] y en los de Lim [91], se realiza una metodología de comparación entre las diferentes variables y zonas de cada modelo respectivamente. Tanto Albanese como Lim dividen cada región en un segmento arterial y capilar llamado periférico, además del segmento venoso. El estudio de la distribución de las

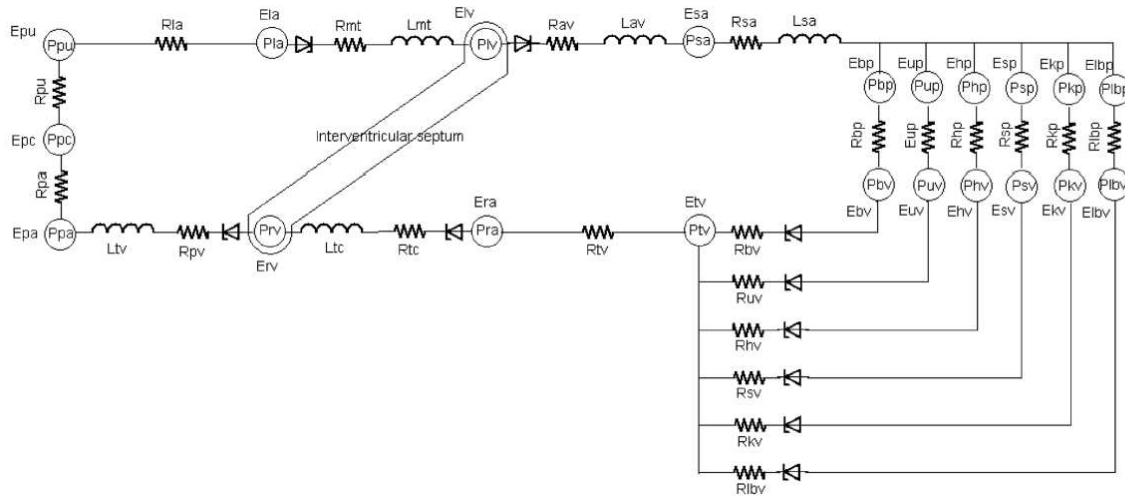


Figura A.2: Esquema del modelo cardiovascular de Lim [91]

Cuadro A.1: Complianza en la región vascular, Albanese [99]

Zona	C_p [mL/mmHg]	C_p %	C_{ven} [mL/mmHg]	C_{ven} %
Muscular	0.8184	22	10.997	14.14
Esplácnic	1.1532	31	42.777	55
Extraesplácnic	1.0788	29	14	18
Cerebral	0.5208	14	7.497	9.64
Coronaria	0.1488	4	2.499	3.21

variables mencionadas anteriormente en los diferentes segmentos se desarrolla a continuación. En sus ramificaciones paralelas resulta interesante investigar el porcentaje atribuido a cada región periférica (subíndice p) y venosa (subíndice ven). Todos los resultados son visibles en las siguientes tablas: Tabla (A.1), Tabla (A.2), Tabla (A.3), Tabla (A.4), Tabla (A.5), Tabla (A.6).

En ambos modelos la zona esplácnic es la zona más compliante tanto para el segmento periférico como el venoso, seguido de la zona extraesplácnic y de la zona muscular (o extremidades superior e inferior). Las coronarias albergan poca magnitud de complianza en comparación a las demás. En el modelo de Lim que divide la zona muscular, resaltar una mayor complianza en las extremidades inferiores respecto a las superiores. Este hecho viene influido por las diferentes cotas de ambas regiones y la acción de la gravedad. Estas conclusiones son extraídas de la Tabla (A.1) y Tabla (A.2). En el volumen no estresado la región esplácnic de nuevo es la que contiene un mayor volumen de sangre sin circular. Mencionar la pequeña diferencia entre ambos modelos en el volumen no estresado de la región extraesplácnic. El modelo de Lim da mayor cantidad de volumen no estresado a las diferentes extremidades que conforman la región muscular. Estas conclusiones son extraídas de la Tabla (A.3) y Tabla (A.4). Por último, en la variable resistencia predomina una gran oposición al flujo en la zona coronaria, Tabla (A.5) y Tabla (A.6). Esta diferenciación entre el segmento periférico y el segmento venoso permitirá en el futuro realizar comparaciones y estimar conclusiones necesarias de cara al ajuste del modelo de simulación.

Expuesto ya el análisis diferenciando entre el segmento periférico y el venoso, resulta interesante estudiar de una manera más general las regiones expuestas anteriormente. Es decir, el análisis por las diferentes ramificaciones sin distinguir segmentos periféricos y venosos. Estas ramificaciones por separado, tienen resistencias y complianzas en serie, por lo que serán sumadas para calcular su equivalente. De la misma forma, el volumen no estresado se calculará con la proporción aditiva de sus elementos respecto del total de volumen no estresado existente. Resaltar que Lim divide la zona muscular en dos, por lo que para poder realizar una comparativa entre ambos modelos, se estima la agrupación de las extremidades superiores e inferiores como una única zona muscular. Para realizar esta agrupación, hay que realizar una resistencia equivalente al encontrarse en paralelo las dos ramificaciones, como se calcula en la Ecuación

Cuadro A.2: Complianza en la región vascular, Lim [91]

Zona	C_p [mL/mmHg]	C_p %	C_{ven} [mL/mmHg]	C_{ven} %
Extremidades superiores	0.2	4.87	3.71	4.59
Extremidades inferiores	0.49	11.92	9	11.14
Esplácnica	2.24	54.50	49.5	61.27
Extraesplácnica	0.74	18	10.5	13
Cerebral	0.32	7.79	5.85	7.24
Coronaria	0.12	2.92	2.23	2.76

Cuadro A.3: Volumen no estresado en la región vascular, Albanese [99]

Zona	Vne_p [mL]	Vne_p %	Vne_{ven} [mL]	Vne_{ven} %
Muscular	105.8	17.32	503.26	16.93
Esplácnica	274.4	44.91	1435.4	48.29
Extraesplácnica	134.64	22.04	640.73	21.56
Cerebral	72.13	11.81	294.64	9.91
Coronaria	24	3.93	98.21	3.30

Cuadro A.4: Volumen no estresado en la región vascular, Lim [91]

Zona	Vne_p [mL]	Vne_p %	Vne_{ven} [mL]	Vne_{ven} %
Extremidades superiores	91.5	25.11	438.2	15.85
Extremidades inferiores	98.7	27.09	615.8	22.28
Esplácnica	101.1	27.74	1042.7	37.72
Extraesplácnica	15.6	4.28	294.7	10.66
Cerebral	41.9	11.50	271.3	9.82
Coronaria	15.6	4.28	101.4	3.67

Cuadro A.5: Resistencia en la región vascular, Albanese [99]

Zona	R_p [mmHg · s · ml ⁻¹]	R_p %	R_{ven} [mmHg · s · ml ⁻¹]	R_{ven} %
Muscular	2.106	6.45	0.05	11.71
Esplácnica	2.49	7.63	0.038	8.90
Extraesplácnica	1.655	5.07	0.04	9.37
Cerebral	6.6667	20.43	0.075	17.56
Coronaria	19.71	60.41	0.224	52.46

Cuadro A.6: Resistencia en la región vascular, Lim [91]

Zona	R_p [mmHg · s · ml ⁻¹]	R_p %	R_{ven} [mmHg · s · ml ⁻¹]	R_{ven} %
Extremidades superiores	9.9	20.46	0.6	20.48
Extremidades inferiores	6.2	12.82	0.4	13.65
Esplácnica	3.2	6.61	0.2	6.83
Extraesplácnica	3.98	8.23	0.23	7.85
Cerebral	6.3	13.02	0.4	13.65
Coronaria	18.8	38.86	1.1	37.54

Cuadro A.7: Complianza en la región vascular, Albanese [99] y Lim [91]

Zona	C_{Al} [mL/mmHg]	C_{Al} %	C_{Li} [mL/mmHg]	C_{Li} %
Muscular	11.8154	14.50	13.4	15.78
Esplácica	43.9302	53.91	51.74	60.94
Extraesplácica	15.0788	18.50	11.24	13.24
Cerebral	8.0178	9.84	6.17	7.27
Coronaria	2.6478	3.25	2.35	2.77

Cuadro A.8: Volumen no estresado en la región vascular, Albanese [99] y Lim [91]

Zona	Vne_{Al} [mL]	Vne_{Al} %	Vne_{Li} [mL]	Vne_{Li} %
Muscular	609.06	17	1244.2	39.77
Esplácica	1709.8	47.72	1143.8	36.56
Extraesplácica	775.37	21.64	310.3	9.92
Cerebral	366.77	10.24	313.2	10.01
Coronaria	122.21	3.41	117	3.74

(5.2). Las complianzas al encontrarse en paralelo se sumarán y el volumen no estresado se supone aditivo. Este análisis permitirá comparar los resultados de la simulación de una forma metódica con las diferentes regiones implementadas. Los resultados se muestran en las siguientes tablas: Tabla (A.7), Tabla (A.8), Tabla (A.9). Los subíndices utilizados en las tablas son: 'Al' Albanese, 'Li' Lim.

En cuanto a complianza, ambos modelos siguen una distribución similar, con el mayor peso en la zona esplácica. Les sigue las zonas muscular y cabe mencionar un pequeño descenso en la zona extraesplácica en los valores de Lim. La zona menos compliante sigue siendo la coronaria en ambos modelos, seguida de la zona cerebral. En el volumen no estresado sí que existen diferencias más visibles. La esplácica en ambos alberga un porcentaje importante, pero la zona muscular tiene bastante más importancia en Lim que en Albanese en cuanto a esta variable. En resistencias vuelve a ser muy similar, con las coronarias como región más resistente seguida de la cerebral. Todas estas tendencias dan una idea de cómo están distribuidos en el cuerpo humano las diferentes variables que se asemejan a propiedades físicas reales.

A.1.3. Comparativa

Una vez desarrollado en la sección previa la distribución en porcentaje de las variables complianza, volumen no estresado y resistencia, se procede a la comparativa entre las diferentes variables, proporcionando interrelaciones entre ellas. Los valores de Albanese siguen relaciones más acordes que los valores de Lim. Decir que todas las funciones que se construyen se hacen a partir del porcentaje calculado en la anterior sección, no para el valor puntual de la variable. Se enfrentan lógicamente puntos de las mismas regiones, por ejemplo, el porcentaje de complianza en vena de la región cerebral frente al porcentaje en el segmento periférico de la región cerebral. Las conclusiones se muestran a continuación en el orden de las siguientes figuras, de izquierda a derecha.

- Complianza venosa frente a complianza periférica: en la primera fila de la Figura (A.3) se muestra

Cuadro A.9: Resistencia en la región vascular, Albanese [99] y Lim [91]

Zona	R_{Al} [mmHg · s · ml ⁻¹]	R_{Al} %	R_{Li} [mmHg · s · ml ⁻¹]	R_{Li} %
Muscular	2.156	6.52	4.05	10.59
Esplácica	2.528	7.65	3.4	8.89
Extraesplácica	1.695	5.13	4.21	11.01
Cerebral	6.7417	20.40	6.7	17.51
Coronaria	19.934	60.31	19.9	52.01

la tendencia lineal de las regiones, a excepción de la región esplácnica que es la que se desvía de la tendencia mostrada. La figura que acompaña a la derecha muestra la regresión lineal omitiendo el punto esplácnico. Es decir, para estas regiones existe una relación lineal en el porcentaje acumulado entre las complianzas de la propia región (venosa y periférica). A mayor complianza periférica aumenta proporcionalmente la complianza venosa .

- Complianza venosa frente a volumen no estresado venoso: segunda fila de la Figura (A.3), de nuevo sigue una relación lineal. Aunque se podría extrapolar hasta el punto más lejano, la regresión se desviaría. Este punto lejano vuelve a ser la zona esplácnica que es distribuida de otra forma a las demás regiones. A la derecha de esta figura, se muestra la regresión lineal entre complianza y volumen no estresado omitiendo la región esplácnica. A mayor volumen no estresado aumenta la complianza en la propia vena, algo lógico ya que debe albergar este volumen que no circula en ese momento.
- Complianza periférica frente a volumen no estresado periférico: tercera fila de la Figura (A.3), similar al anterior al ser las mismas variables pero en diferentes magnitudes, ya que ahora la pendiente de la recta será mayor. La zona esplácnica vuelve a estar desacorde con la distribución de las demás regiones. Se realiza la regresión lineal de las demás regiones como se muestra en la figura de la derecha. La tendencia es la misma que en la anterior gráfica, pero con diferente proporcionalidad.
- Resistencia venosa frente a volumen no estresado venoso: cuarta fila de la Figura (A.3). Como se ha podido leer en diferentes investigaciones, la resistencia con el volumen no estresado se muestra en forma de potencia negativa, tendiendo hacia un valor asintótico. Es decir, a mayor volumen no estresado venoso la resistencia venosa disminuye. Aunque parece una función caracterizable por los 5 puntos, se omite el de la zona esplácnica que desviaba el resultado de la regresión. A la derecha se muestra la regresión mencionada.
- Resistencia periférica frente a volumen no estresado periférico: primera fila de la Figura (A.4). La tendencia es muy similar a la zona venosa con una potencia negativa, pero en diferente magnitud. Se omite de nuevo el punto de la región esplácnica para realizar la regresión de la derecha, pero ahora existe un punto que se desvía mínimamente de la regresión, asociado a la región cerebral.
- Complianza venosa frente a resistencia venosa: segunda fila de la Figura (A.4), con una tendencia de potencia negativa que tiende asintóticamente a cierto valor. Ahora el punto superior es la región esplácnica, que suprimiéndolo se consigue una regresión bastante fiable de las demás regiones, como se muestra a la derecha. A mayor resistencia venosa, menor es la complianza que dispone la vena.
- Complianza periférica frente a resistencia periférica: tercera fila de la Figura (A.4), de nuevo sigue una tendencia de potencia negativa, con el mismo razonamiento. Se elimina el punto de la región esplácnica pero ahora al realizar la regresión, se desvía mínimamente la región cerebral como se puede caracterizar en la figura de la derecha.
- Complianza sistémica frente a volumen no estresado sistémico: cuarta fila de la Figura (A.4). Se realiza la suma de todas las regiones en cuanto a segmentos venosos y periféricos, quedando únicamente un único valor de cada variable por región. De esta forma al sumar las contribuciones de ambos segmentos, se puede apreciar que la complianza frente al volumen no estresado sigue una relación lineal, con la región esplácnica en el punto superior. A la derecha se muestra la región sin la mencionada región.
- Resistencia sistémica frente a volumen no estresado sistémico: primera fila de la Figura (A.5). Al sumar las contribuciones sigue quedando una tendencia con potencia negativa. Eliminando el punto esplácnico, la región cerebral se desvía como ocurría en las regiones periféricas, al haber sumado ambas contribuciones. Todo esto es visible en la Figura de la derecha con la regresión determinada.
- Complianza sistémica frente a resistencia sistémica: segunda fila de la Figura (A.5). De nuevo al sumar las contribuciones sigue quedando una tendencia con potencia negativa. El punto alto asociado a la región esplácnica se elimina para ajustar la regresión en la Figura de la derecha.

- Volumen no estresado venoso frente a volumen no estresado periférico: tercera fila de la Figura (A.5). Al realizar el estudio entre ambos segmentos, la función tiende a ser lineal incluso con la complianza de la región esplácnica.

Resumiendo, los valores de Albanese disponen de relaciones aprovechables para la implementación del modelo de simulación o para posteriormente poder comparar los resultados obtenidos de ella. La zona esplácnica se modela de otra forma, pero las demás siguen relaciones ajustadas. Únicamente la región cerebral se desvía en algunas relaciones, principalmente en las regiones periféricas. Otras comparativas se realizaron como el ratio entre resistencia periférica y resistencia venosa. Aunque se podría aproximar a una regresión lineal, no seguían tan fielmente esa tendencia. Además es conocida ya que la resistencia se reparte proporcionalmente al flujo. La zona pulmonar se analizó, pero resultaban valores muy puntuales al ser una región especial. Se analizará más detenidamente en trabajos futuros.

A continuación fue realizado el análisis para los valores de Lim como se había realizado con los de Albanese, metódicamente. Se realizó el estudio tanto para todas las regiones (incluyendo las extremidades superiores e inferiores) como agrupando estas dos últimas regiones en una región muscular. Los resultados admiten similitudes a los valores de Albanese, pero existe una mayor dispersión en la distribución de cara a poder realizar regresiones muy ajustadas. Se muestran a continuación los resultados agrupados en la región muscular para poder realizar comparaciones con Albanese. De nuevo se estudian los porcentajes de diferentes variables entre sí. Los resultados siguen el orden de las siguientes figuras, de izquierda a derecha.

- Complianza venosa frente a complianza periférica: primera fila de la Figura (A.6) se muestra la tendencia lineal de las regiones, incluyendo la región esplácnica que resulta el punto superior. El punto desviado mínimamente es la región extraesplácnica. La figura de la derecha muestra la regresión lineal, de igual forma que en los valores de Albanese.
- Complianza venosa frente a volumen no estresado venoso: segunda fila de la Figura (A.6). En este caso no sigue tan fielmente una tendencia lineal entre alguno de sus valores. El punto esplácnico superior es eliminado para realizar la regresión y queda una regresión más acorde a la linealidad pero no tan ajustada como en Albanese.
- Complianza periférica frente a volumen no estresado periférico: tercera fila de la Figura (A.6), a primera vista no siguen una relación. Sin embargo, si es eliminada la zona esplácnica y extraesplácnica es posible realizar una regresión lineal como se muestra a la derecha. Se sigue observando que a medida que aumenta el volumen no estresado la complianza aumenta.
- Resistencia venosa frente a volumen no estresado venoso: cuarta fila de la Figura (A.6), sigue siendo una relación con tendencia a potencia negativa, es decir, a mayor volumen no estresado la resistencia disminuye hacia ciertos valores asintóticos. Para ajustar la potencia en la regresión, se eliminan los mismos puntos que en anteriores figuras: región esplácnica y extra esplácnica.
- Resistencia periférica frente a volumen no estresado periférico: primera fila de la Figura (A.7), con tendencia muy similar a la anterior figura. De hecho se eliminan los mismos puntos para realizar la regresión con una potencia negativa, quedando latente que tanto en venas como periferia el resultado es casi idéntico.
- Complianza venosa frente a resistencia venosa: segunda fila de la Figura (A.7), con una tendencia de potencia negativa que tiende asintóticamente a cierto valor. Sólo es necesario eliminar el punto de la región esplácnica para ajustar la potencia negativa. De nuevo como en Albanese a mayor resistencia la complianza tiende a disminuir a un valor asintótico.
- Complianza periférica frente a resistencia periférica: tercera fila de la Figura (A.7), muy similar a la tendencia venosa, pero pequeñas variaciones en magnitud. En la Figura de la derecha únicamente se elimina la región esplácnica.

- Complianza sistémica frente a volumen no estresado sistémico: cuarta fila de la Figura (A.7), existe algún punto que contradice la tendencia de los demás. Vuelve a ser el punto de la región extraesplácnica, con alrededor de un 40 % de volumen no estresado. El punto superior como en Albanese resulta de la zona esplácnica.
- Resistencia sistémica frente a volumen no estresado sistémico: primera fila de la Figura (A.8). Pese a tener en cuenta ambas contribuciones (segmento periférico y venoso) quedan resultados semejantes. También en los puntos que se desvían algo más.
- Complianza sistémica frente a resistencia sistémico: segunda fila de la Figura (A.8). Muy similar a las contribuciones por separado, con el valor asintótico manifestado.
- Volumen no estresado venoso frente a volumen no estresado periférico: tercera fila de la Figura (A.8). Este volumen no estresado entre segmentos no actúa tan uniforme como en Albanese. Se podría construir una regresión eliminando puntos pero se ha olvidado al no resultar tan interesante.

Como resumen de los valores de Lim, decir que no siguen tan fielmente relaciones ajustadas pero si que siguen tendencias de igual forma que en los valores de Albanese. Resalta la zona muscular, donde no ha sido necesario eliminar ningún valor en las regresiones, es decir, el equivalente de la contribución en la región de extremidades inferior y superior ha sido óptimo.

A.2. Constante de tiempo RC

Un tiempo característico en los modelos *Windkessel* por el hecho de tener un condensador y resistencia, es la constante de tiempo RC o τ . En la diástole existe una descarga caracterizada por la constante de tiempo RC en el modelo análogo eléctrico. La descarga se realiza monoexponencialmente en función del tiempo. La constante de tiempo queda definida como el producto entre la resistencia y la complianza, como se menciona en el Apéndice (I). Comentado en el Apéndice, el valor de τ para la resistencia total periférica y la complianza arterial se estudia en la investigación de Simon [78], dando un valor para pacientes normales de 1.79 segundos, aunque Simon proporciona un valor promedio superior para pacientes hipertensivos. Este valor está definido globalmente sin distinguir regiones paralelas.

Por otro lado, en el texto de Madger [100] se menciona la importancia de las diferentes complianzas en las regiones paralelas (como las mencionadas en secciones anteriores) en el retorno venoso. Si por ejemplo la resistencia es similar en dos regiones paralelas, la región con mayor complianza tendrá una mayor constante de tiempo. Como comenta Madger, en un lavabo es necesaria una menor cantidad de volumen para aumentar la altura del agua y por tanto la salida del agua. Sin embargo, en una bañera sería necesaria una mayor cantidad de volumen para cambiar la altura del agua y la salida de ella. Si este ejemplo es llevado a dos regiones como la esplácnica (la zona más compliante o bañera) y las demás zonas recogidas como vasculatura periférica (zonas menos compliantes o lavabos) como realiza el modelo de Krogh, son obtenidas diferentes constantes de tiempo. Para la región esplácnica, con mayor complianza, por tanto una mayor constante de tiempo entre 20 y 24 segundos, quedando entre 4 y 6 segundos la vasculatura periférica que dispone de menor complianza.

Por tanto resaltar que la zona esplácnica es la más compliante, hecho que se había observado en secciones anteriores al estudiar la distribución. Tendrá la mayor constante de tiempo en comparación a las demás regiones. Aunque como comenta Madger, las regiones periféricas pueden ser redefinidas en más regiones, como se ha estudiado previamente y como se presenta en el modelo de simulación propósito de este trabajo. El objetivo es obtener una magnitud parecida a las comentadas en el párrafo anterior, pero no intentar que cuadren los números ajustadamente, si no observar que la zona esplácnica dispone de una mayor constante de tiempo respecto a las demás regiones. Se va a realizar el estudio para los dos autores estudiados, Albanese y Lim.

Para Albanese, serán estudiados los valores en la zona venosa, zona periférica y en el equivalente suma de las dos anteriores. Mencionar que se han escogido unos valores previos de complianza y resistencia en regiones utilizados por Ursino [101], ya que proporcionaban unos valores más uniformes, pero similares conceptualmente a los de Albanese. Son graficados los valores de la constante de tiempo o τ en función

de la complianza o la resistencia. El valor de τ se ha obtenido multiplicando los valores de resistencia y complianza en cada región. La Figura (A.9) muestra los valores mencionados: la primera fila representa la zona venosa, la segunda fila la zona periférica y la última fila el equivalente de las dos.

En el segmento venoso se aprecia con el punto superior, tanto en complianza como en resistencia, que la zona esplácnica obtiene una mayor constante de tiempo, ver primera fila de la Figura (A.9). Las demás regiones por otro lado tienen valores relativamente constantes. Lo mismo para el segmento periférico (segunda fila de la Figura (A.9)), pero con mayores magnitudes al ser mínimamente mayor el producto de resistencia por complianza. Este producto resulta bastante superior en la zona esplácnica al tener una gran complianza y una resistencia que aunque sea menor respecto a las demás regiones, es ya considerable para el producto de ambas variables. En el equivalente, mostrado en la tercera fila de la Figura (A.9), se siguen obteniendo valores altos en la región esplácnica, que es el resultado que se buscaba. Las demás regiones son bastante más inferiores tanto en función de la complianza como de la resistencia, pero se han dispersado algo más que en los anteriores análisis que no tenían en cuenta el equivalente.

Se realiza de igual forma el estudio para los valores de Lim, pero con la división de la región muscular en las regiones de las extremidades inferiores y superiores. Los resultados se caracterizan en la Figura (A.10), quedando la constante de tiempo en función de la complianza (izquierda) y la resistencia (derecha). En la primera fila se muestran las regiones en el segmento venoso, en la segunda fila en el segmento periférico y en la tercera fila el segmento equivalente de los dos mencionados. La forma de cálculo para obtener la constante de tiempo es la misma que en los valores de Ursino. Se denota de nuevo el mayor valor en la constante de tiempo en la zona esplácnica, quedando las demás con un valor bastante inferior, tanto para el segmento venoso como periférico. Aunque en las regiones restantes existe un valor algo superior, rondan aproximadamente valores similares en comparación a la zona esplácnica. En la última fila se muestran los resultados del equivalente, obteniendo menor dispersión que en los valores de Ursino. Tal vez al haber incidido en un mayor número de regiones se haya concretado más esta variable del sistema.

Como conclusión, mencionar que se ha expuesto la importancia en una mayor constante de tiempo para la región esplácnica debido a sus condiciones fisiológicas. Las demás regiones tienen un valor inferior de τ , quedando unos valores dispersos en Ursino cuando es realizado el equivalente, a diferencia de los valores de Lim que quedan mejor definidos. Recaltar también los altos valores de la constante de tiempo cuando se realiza el equivalente, suponiendo que será una magnitud relativa para poder sacar conclusiones conceptuales. Las futuras estrategias de cálculo para la calibración del modelo de simulación pueden orientarse hacia estas tendencias, teniendo en cuenta segmentos individuales como el venoso o periférico, o por otro lado realizar equivalentes que simplifiquen las distintas variables pero pueden generar valores algo más dispersos o ficticios a la realidad.

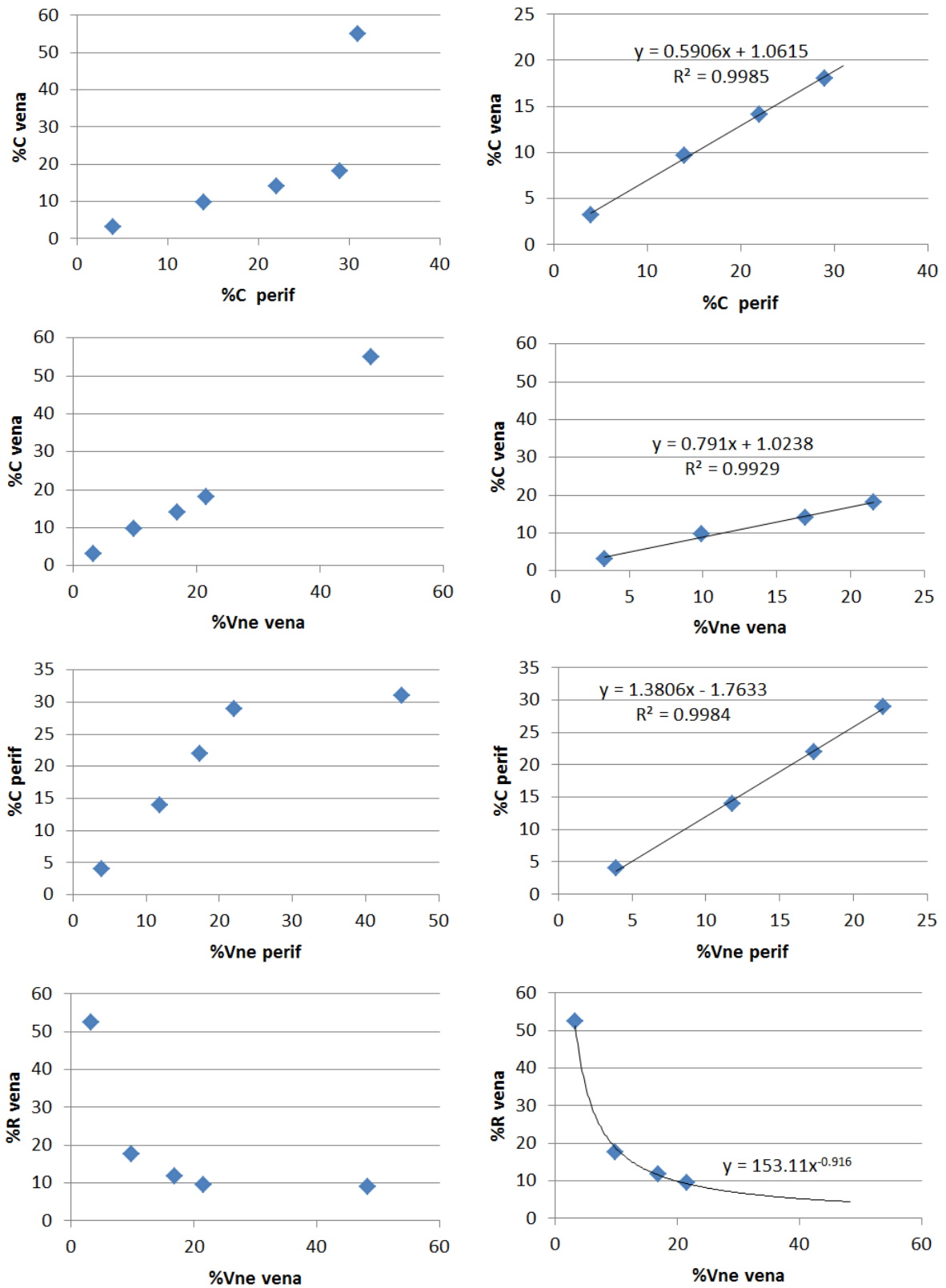


Figura A.3: Análisis 1 en los valores de Albanese [99]

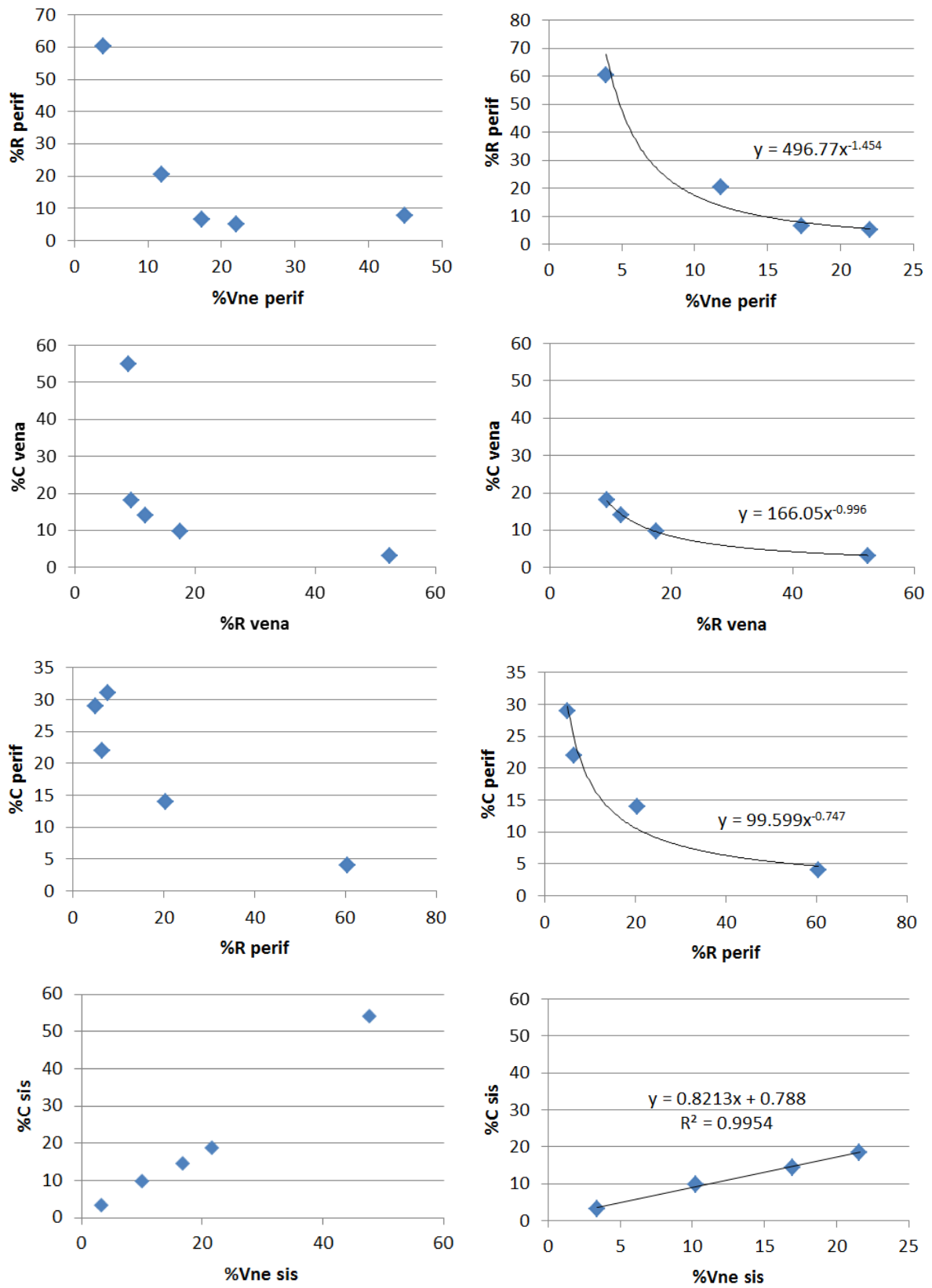


Figura A.4: Análisis 2 en los valores de Albanese [99]

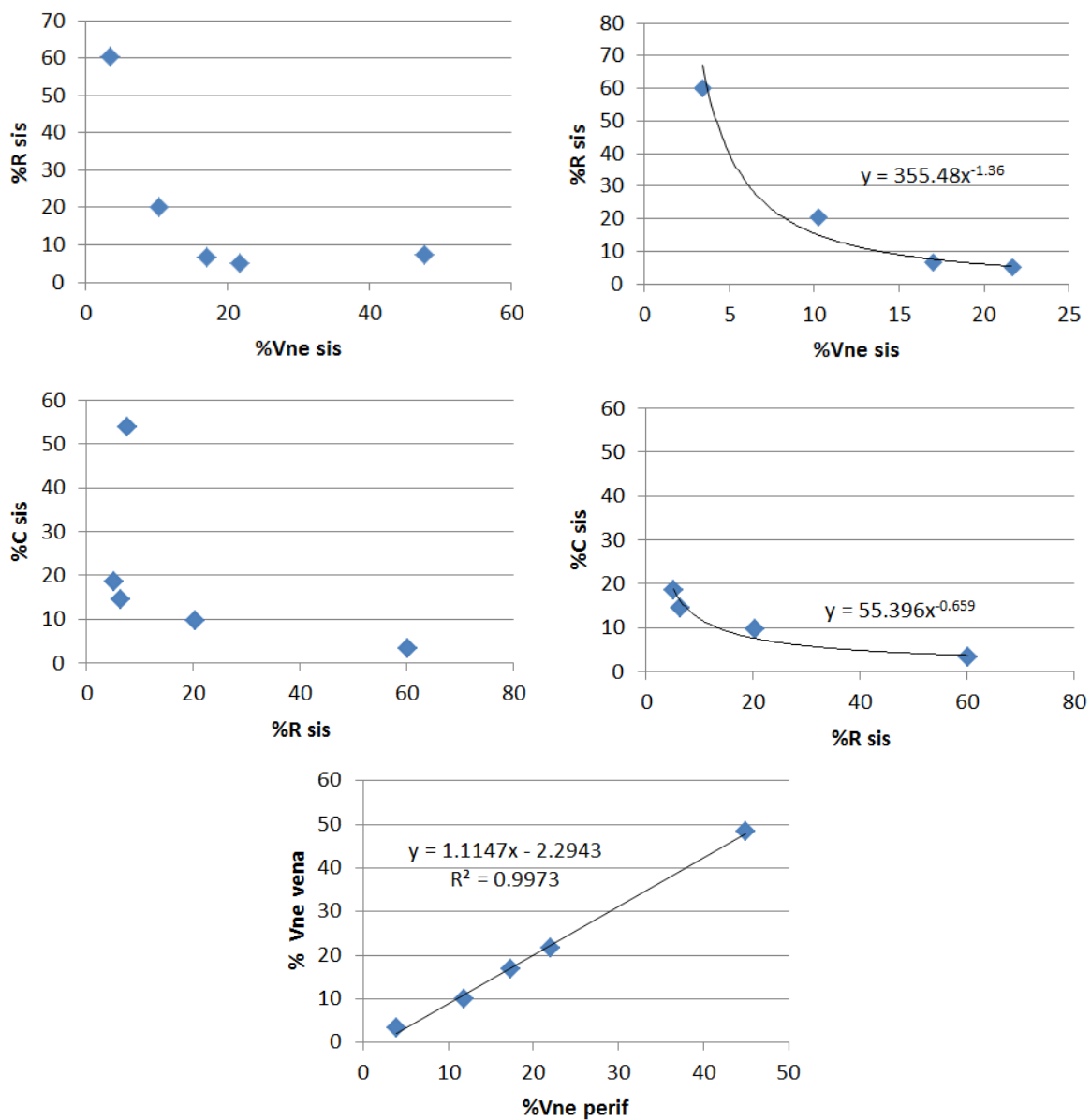


Figura A.5: Análisis 3 en los valores de Albanese [99]

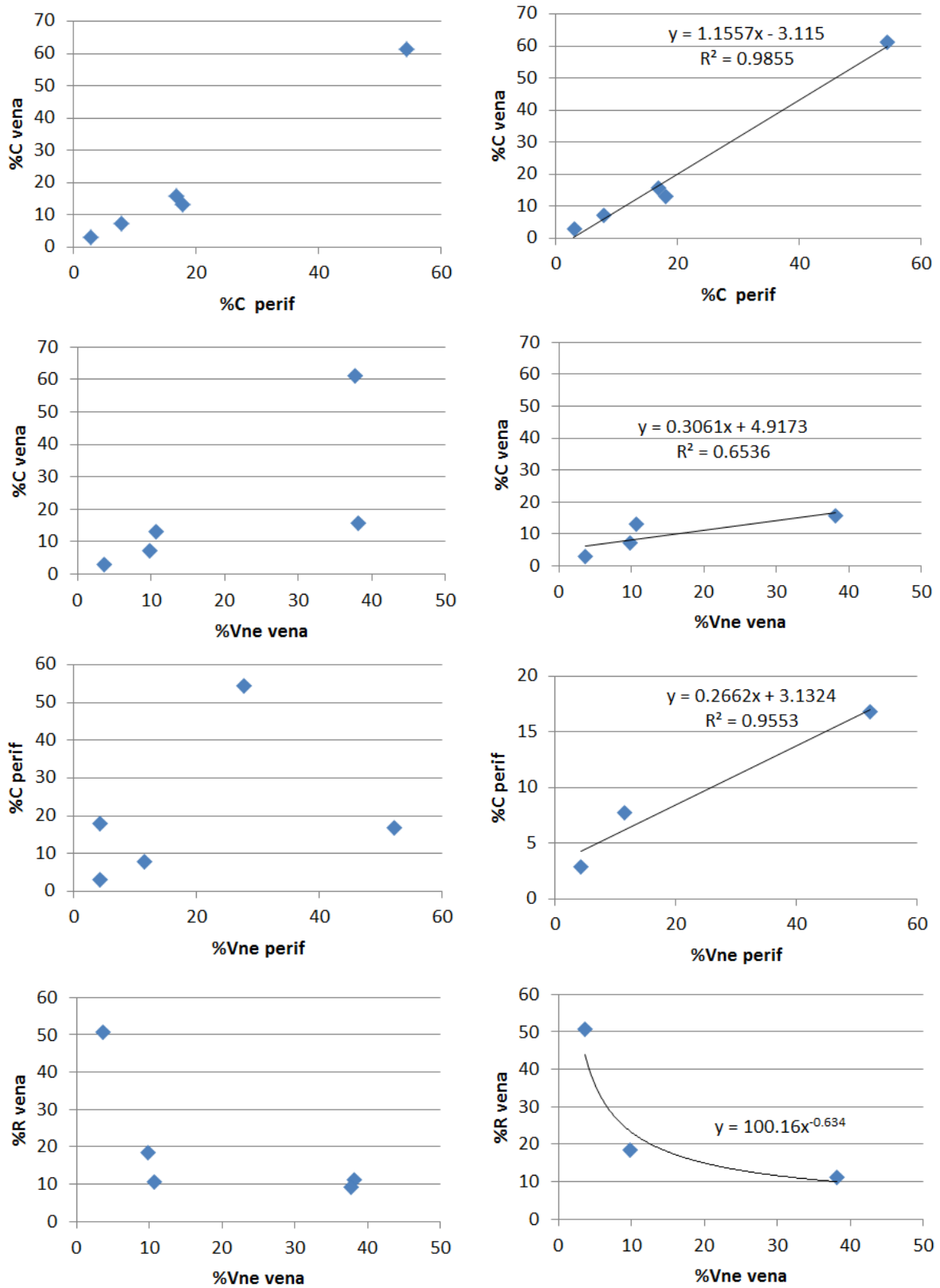


Figura A.6: Análisis 1 en los valores de Lim [91]

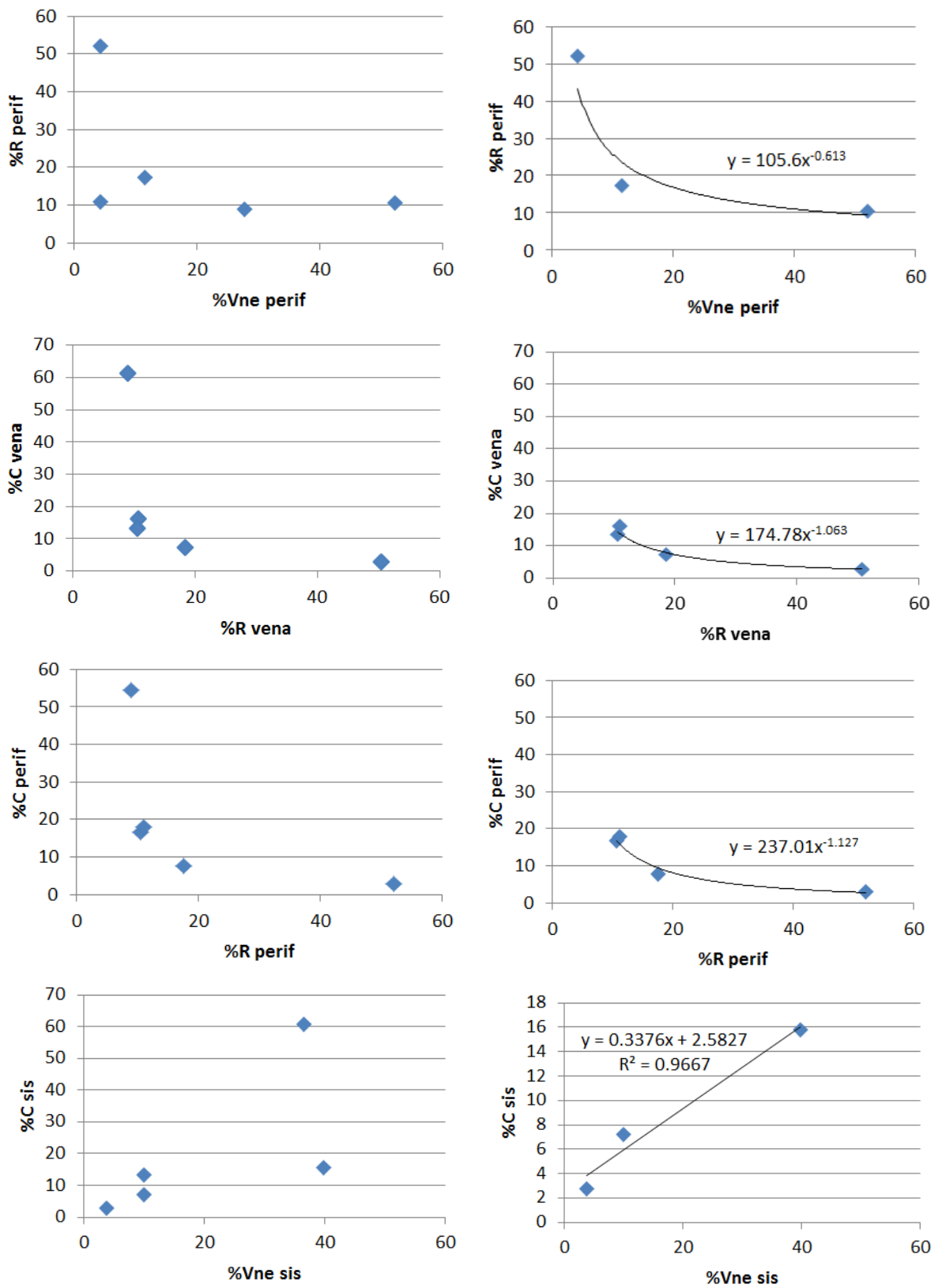


Figura A.7: Análisis 2 en los valores de Lim [9]

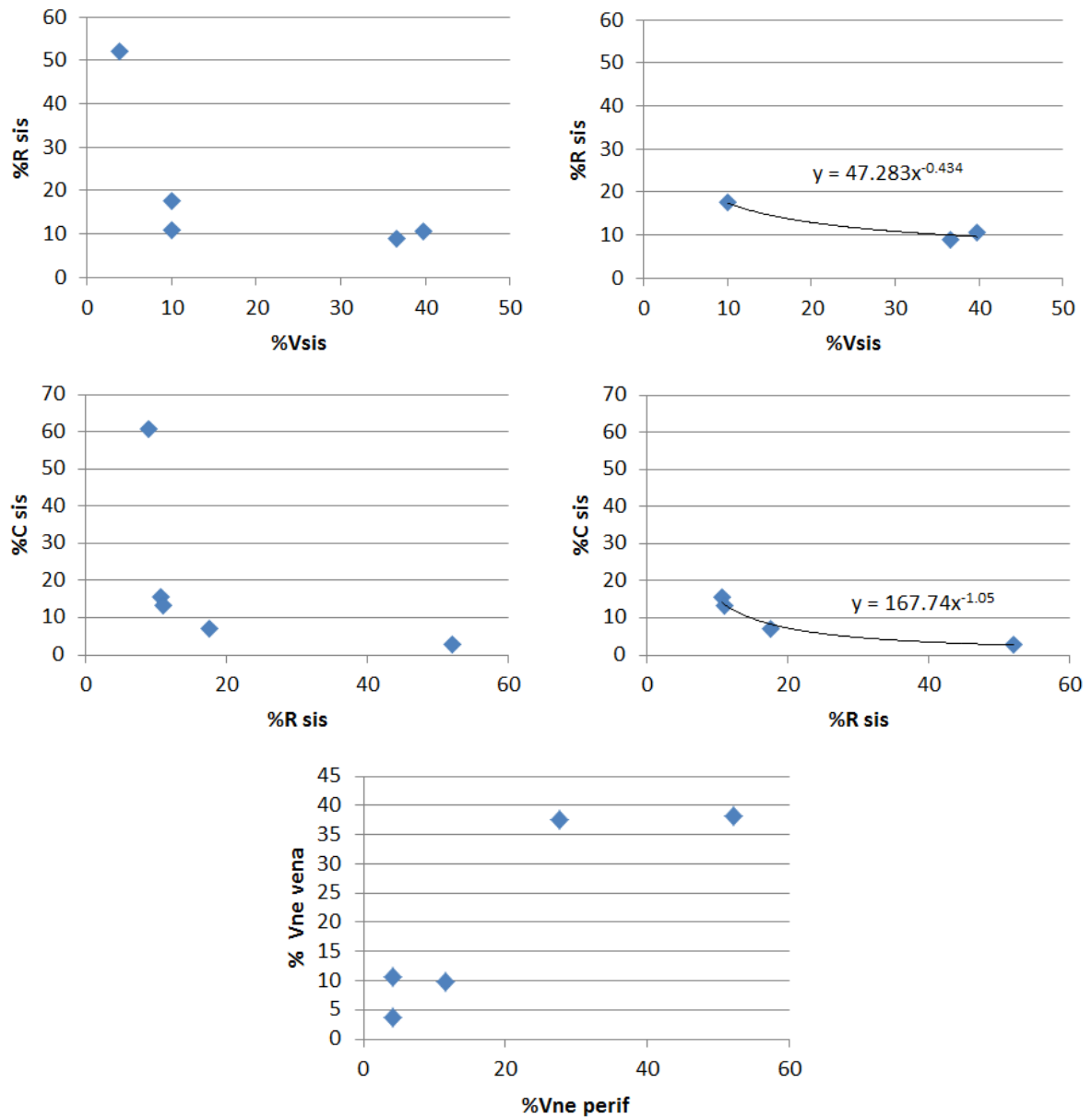


Figura A.8: Análisis 3 en los valores de Lim [91]

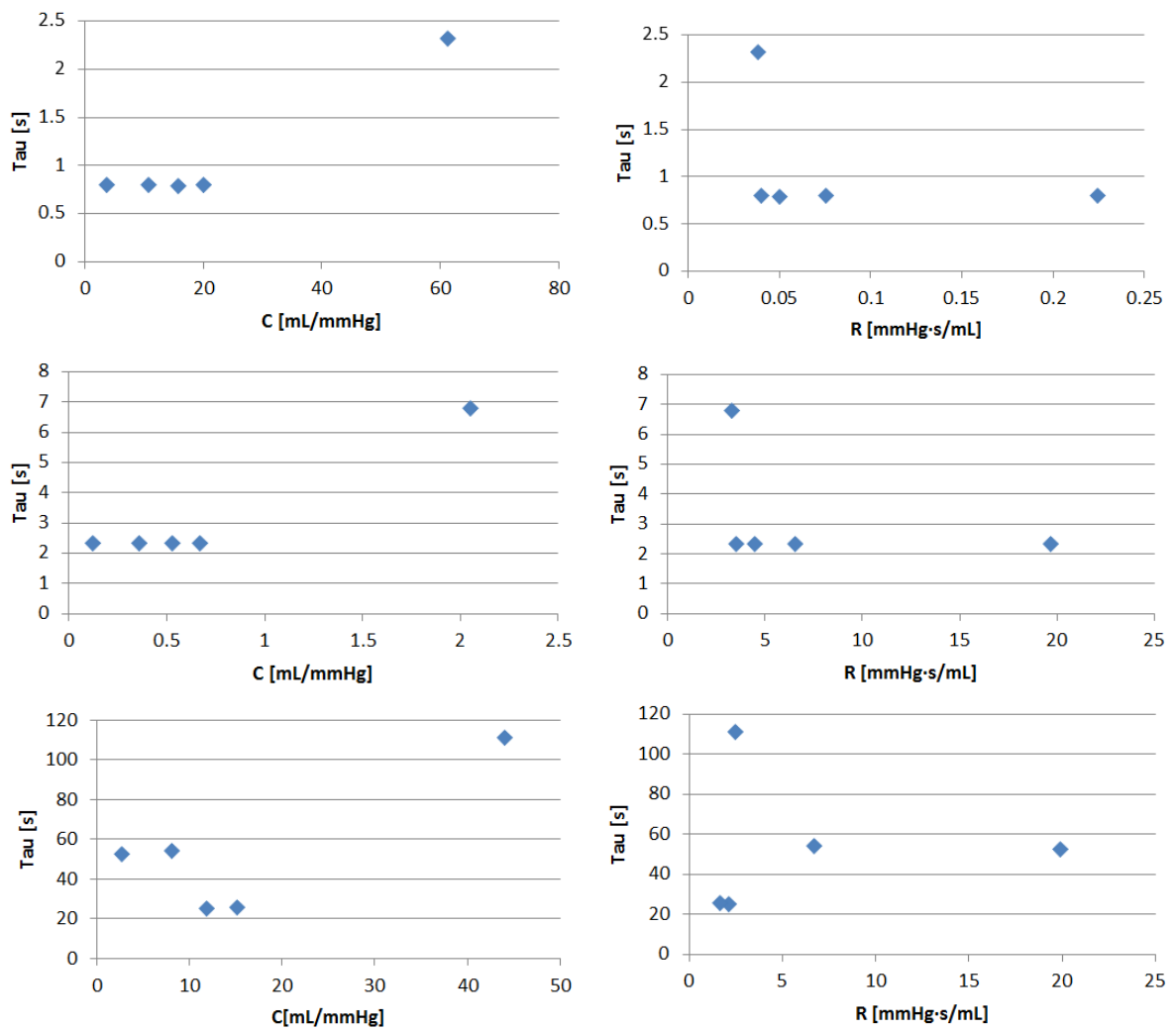


Figura A.9: Constante de tiempo en los valores de Ursino [101]

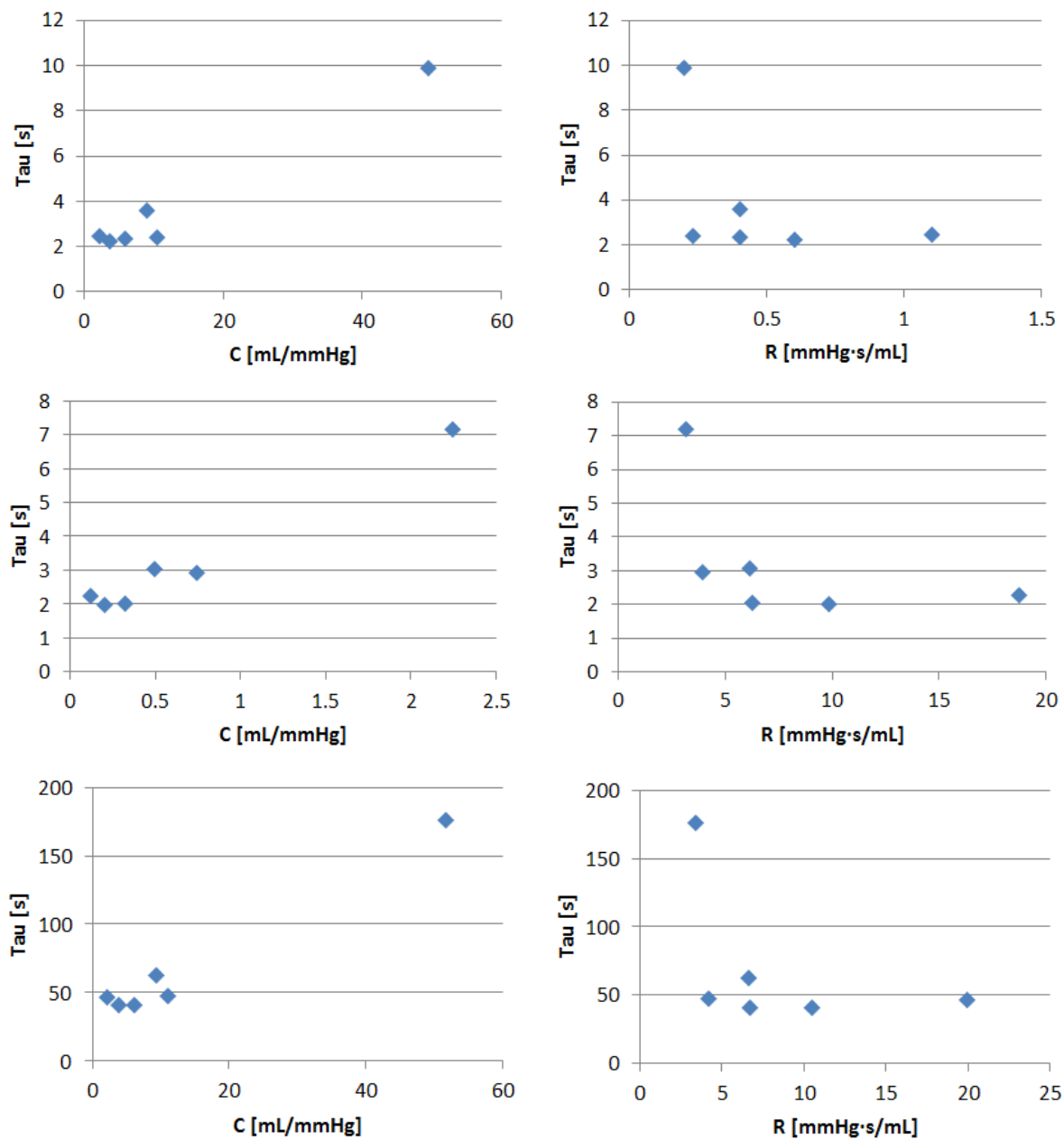


Figura A.10: Constante de tiempo en los valores de Lim [\[91\]](#)

Apéndice B

Body Surface Area (BSA)

Body Surface Area is the measured or predicted surface area of a human body [12], and is an indicator of metabolic mass, better than body weight, as is less affected by abnormal adipose mass.

The *BSA* formula by Du Bois [13] is still frequently used in medicine, but there is a large variety of formulas. Ambiguity among them, was contemplated by Redlarski [14] when they shown that discrepancies between most of the known *BSA* formula can reach $0,5 m^2$ for the standard adult physique. Although a particular *BSA* formula provides an almost exact fit with the patients examined, all formulas have been derived on a limited and isolated group of people. This report considers 25 *BSA* formulas. They are shown in Table (B.1).

These formulas are useful by medicine in the majority of cases. For instance, given a height of 185 cm. it can be represented *BSA* in function of weight in Figure (B.1). It should be noted that in some cases the formulas do not depend on the height and in other cases formulas consider gender influences. It is necessary a 3D representation for whole combination of all range of height and weights *BSA* valor. Hence, Redlarski [14] represented in 3D all formulas in function of weight and height to find out ambiguity. Figure B.2 shows the highest difference between any two of 25 considered *BSA* formula. The entire scope of possible weight-height combinations is shown in Figure (B.2a). The lowest possible discrepancy is equal to $0,22 m^2$. All of the tested formula are mostly in agreement with each other in the weight mid range and height upper range because all of the considered *BSA* formula are established mostly on the basis of a standard adult physique; therefore, they should provide the lowest possible error for that range. However, the rather large discrepancy from 0.22 to $1.2 m^2$ is still sufficiently high to disregard any justification of which formula should be considered the most accurate.

The extreme *BSA* differences start at the low height values, which is cause for alarm if *BSA* calculations make for short and obese adults or children are to be considered. A closer look into a standard-physique range of discrepancies (Figure B.2b) reveal that the lowest noted difference is not even present for that range.

In brief, despite of DuBois & DuBois formula is the most used in the researches, a large ambiguity among all *BSA* formula exists. In the present research the middle range is studied in order to avoid children and unusual cases in the physiological parameters, where the ambiguity is upper. This ambiguity is a first starting point for future researches.

Cuadro B.1: BSA formulas used by Redlarski [14]. W weight in kg. and H height in cm.

Authors	Formula	Reference
Meeh (1879)	$0,1053 \cdot W^{2/3}$	[15]
DuBois & DuBois (1916)	$0,007184 \cdot W^{0,425} \cdot H^{0,725}$	[13]
Faber & Melcher (1921)	$0,00785 \cdot W^{0,425} \cdot H^{0,725}$	[16]
Takahira (1925)	$0,007246 \cdot W^{0,425} \cdot H^{0,725}$	[17]
Breitmann (1932)	$0,0087 \cdot (W + H) - 0,26$	[18]
Boyd (1935)	$0,0003207 \cdot (1000 \cdot W)^{0,7285 - 0,0188 \log_{10}(1000 \cdot W)} \cdot H^{0,3}$	[19]
Stevenson (1937)	$0,0128 \cdot W + 0,0061 \cdot H - 0,1529$	[20]
Sendroy & Cecchini (1954)	$0,0097 \cdot (W + H) - 0,1529$	[21]
Banerjee & Sen (1955)	$0,007466 \cdot W^{0,425} \cdot H^{0,725}$	[22]
Choi (1956)	<i>Men</i> $0,005902 \cdot W^{0,407} \cdot H^{0,776}$ <i>Women</i> $0,008692 \cdot W^{0,442} \cdot H^{0,678}$	[23]
Mehra (1958)	$0,01131 \cdot W^{0,4092} \cdot H^{0,6468}$	[24]
Banerjee & Bhattacharya (1961)	$0,007 \cdot W^{0,425} \cdot H^{0,725}$	[25]
Fujimoto <i>et al.</i> (1968)	$0,00883 \cdot W^{0,444} \cdot H^{0,663}$	[26]
Gehan & George (1970)	$0,0235 \cdot W^{0,51456} \cdot H^{0,42246}$	[27]
Haycock <i>et al.</i> (1978)	$0,024265 \cdot W^{0,5378} \cdot H^{0,3964}$	[28]
Mosteller (1987)	$\sqrt{W \cdot H / 3600}$	[29]
Mattar (1989)	$(W + H - 60) / 100$	[30]
Nwoye (1989)	$0,001315 \cdot W^{0,262} \cdot H^{1,2139}$	[31]
Shuter & Aslani (2000)	$0,00949 \cdot W^{0,441} \cdot H^{0,655}$	[32]
Livingston & Lee (2001)	$0,1173 \cdot W^{0,6466}$	[33]
Tikuisis (2001)	<i>Men</i> $0,01281 \cdot W^{0,44} \cdot H^{0,6}$ <i>Women</i> $0,01474 \cdot W^{0,47} \cdot H^{0,55}$	[34]
Nwoye & Al-Sheri (2003)	$0,02036 \cdot W^{0,427} \cdot H^{0,516}$	[35]
Yu, Lo, Chiou (2003)	$0,015925 \cdot (W \cdot H)^{0,5}$	[36]
Schlich (2010)	<i>Men</i> $0,000579479 \cdot W^{0,38} \cdot H^{1,24}$ <i>Women</i> $0,000975482 \cdot W^{0,46} \cdot H^{1,08}$	[37]
Yu, Lin, Yang (2010)	$0,00713989 \cdot W^{0,404} \cdot H^{0,7437}$	[38]

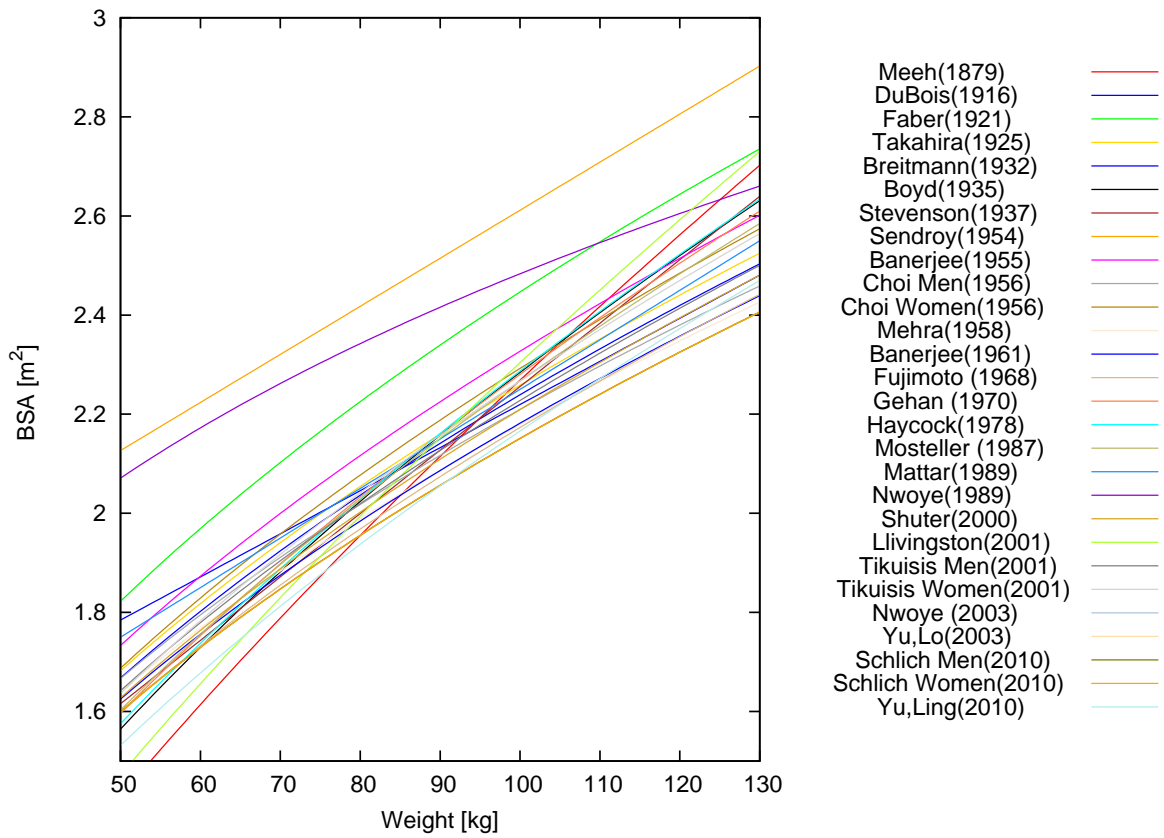


Figura B.1: BSA formulas with 185 cm of Height

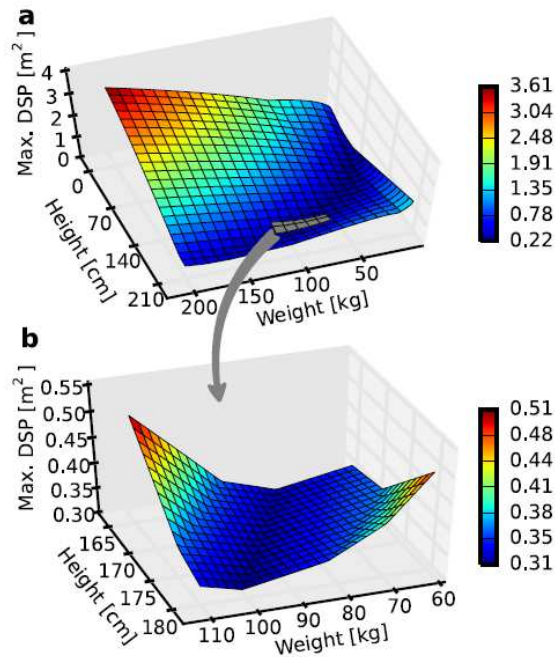


Figura B.2: Maximum discrepancy between any two of the 25 BSA estimation methods by Redlarski [\[14\]](#)

Apéndice C

Lean Body Mass(LBM)

Lean Body Mass(*LBM*) is the difference between body weight and body fat weight, and provides information about the body composition.

$$LBM = BW - BF \quad (C.1)$$

LBM is usually estimated using formulas in function of weight and height. E.g. Hume [39] in Formula (C.2) and (C.3), Boer [40] in Formula (C.4) and (C.5) or James [41] in Formula (C.6) and (C.7).

$$\text{Men } LBM = 0,32810 \cdot W + 0,33929 \cdot H - 29,53336 \quad (C.2)$$

$$\text{Women } LBM = 0,29569 \cdot W + 0,41813 \cdot H - 43,2933 \quad (C.3)$$

$$\text{Men } LBM = 0,407 \cdot W + 0,267 \cdot H - 19,2 \quad (C.4)$$

$$\text{Women } LBM = 0,252 \cdot W + 0,473 \cdot H - 48,3 \quad (C.5)$$

$$\text{Men } LBM = 1,1 \cdot W - 128 \cdot \left(\frac{W}{H}\right)^2 \quad (C.6)$$

$$\text{Women } LBM = 1,07 \cdot W - 148 \cdot \left(\frac{W}{H}\right)^2 \quad (C.7)$$

where W is weight in kilograms and H is height in centimeters.

A lean body mass formula for children is necessary to remove mistakes than above formulas could provide. A. M. Peters provides this formula [42]. The author suggests that this formula is applicable for children aged 13-14 years old or younger. The formula is used to compute an *LBM* based on an estimated extracellular volume (*eECV*):

$$eECV = 0,0215 \cdot W^{0,6469} \cdot H^{0,7236} \quad (C.8)$$

$$LBM = 3,8 \cdot eECV \quad (C.9)$$

where W is weight in kilograms and H is height in centimeters. Figure (C.1) shows the comparison between above formulas mentioned given a height of 185 centimetres.

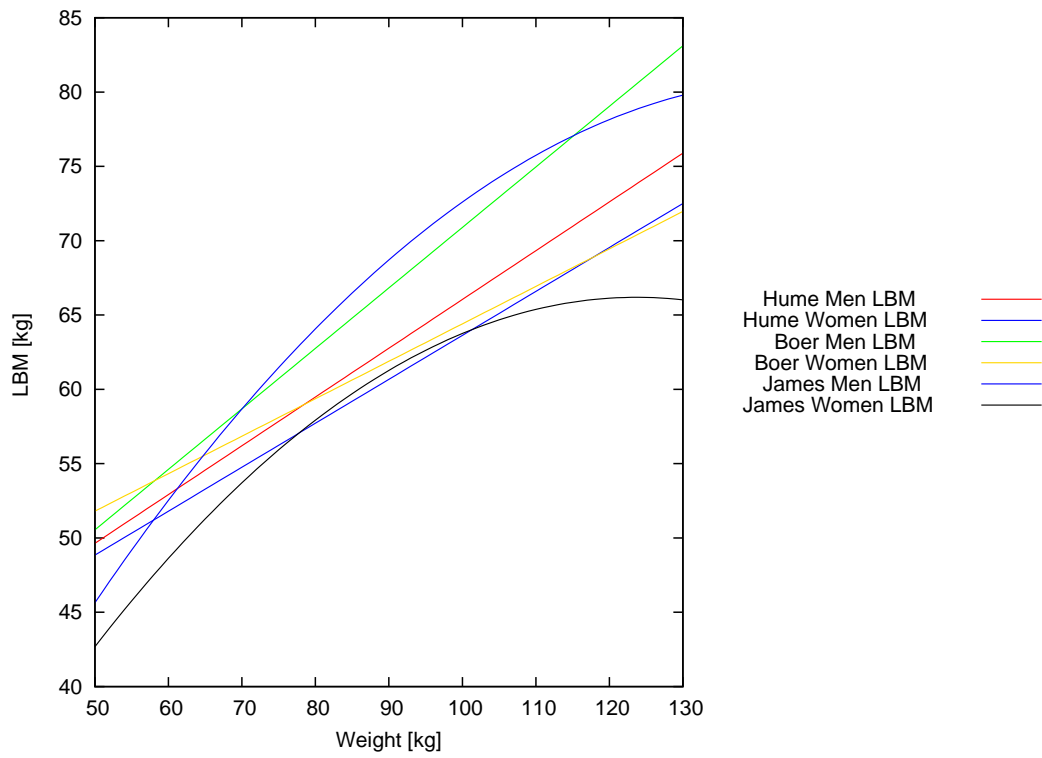


Figura C.1: LBM formulas with 185 cm. of height

Apéndice D

Body Mass Index (BMI)

Body Mass Index (*BMI*) is given by:

$$BMI = \frac{M}{H^2} \quad (\text{D.1})$$

where M is mass in kilograms and H is height in meters. Hence, units of *BMI* are kg/m^2 . The *BMI* may also be determined using a table or chart which displays *BMI* as a function of mass and height using contour lines or colours for different *BMI* categories, and which may use other units of measurement (converted to metric units for the calculation).

The *BMI* is an attempt to quantify the amount of tissue mass (muscle, fat, and bone) in an individual, and then categorize that person as underweight, normal weight, overweight, or obese based on that value. That categorization is the subject of some debate about where on the *BMI* scale the dividing lines between categories should be placed. Commonly accepted *BMI* ranges are underweight: under 18.5 kg/m^2 , normal weight: 18.5 to 25, overweight: 25 to 30, obese: over 30.

The Body Mass Index is generally used as a means of correlation between groups related by general mass and can serve as a vague means of estimating adiposity. The duality of the *BMI* is that, while it is easy to use as a general calculation, it is limited as to how accurate and pertinent the data obtained from it can be. Generally, the index is suitable for recognizing trends within sedentary or overweight individuals because there is a smaller margin of error.

The medical establishment [\[50\]](#) and statistical community [\[51\]](#) have both highlighted the limitations of *BMI*. When *BMI* is scaled, the exponent in the denominator of the formula for *BMI* is arbitrary. The *BMI* depends upon weight and the square of height. Since mass increases to the 3rd power of linear dimensions, taller individuals with exactly the same body shape and relative composition have a larger *BMI* [\[52\]](#).

Apéndice E

Ideal Body Weight (IBW)

Ideal Body Weight (*IBW*) is defined including a large amplitude of individuals and diverse lifestyles. This issue was treated by Feldschuh and Enson in 1977 [43]. Their aim was to predetermine the best form to correlate blood volume with physiological parameters. Desirable or ideal weight was determined from a reference curve adapted from the standard Metropolitan Life Insurance Company Desirable Weight tables [44]. They required a curve which would give a specific weight at a specific height and which could be read to 0.1 kg. The Metropolitan tables, however, give a range of weights, at any specific height, for each of three frame types (small, medium and large). Hence these tables could not be used in unmodified form to designate a specific desirable weight for a given height. They therefore constructed reference curves from these data (Figure (E.1), the upper curve refers to men, the lower curve to women), one each for women and for men, in the following manner:

- a) The midrange weight value of each medium frame group for women was determined by averaging the tabulated range limits.
- b) A specific weight for minimal indoor clothing (2 lb) was deducted from each midrange value; 2 inches were subtracted from height for shoes.
- c) The derived values were then plotted on linear graph paper and interpolated by eye to give specific values of weight to the nearest 0.1 lb at each height. Since height changes unidimensionally while body weight or mass changes three-dimensionally, the absolute increment in weight between successive increments in height must always increase. Hence, in extending the range of heights beyond that reported in the Metropolitan tables (56 – 70 inches) they determined the average increment in weight per unit change in height (3,8%/inch) and appropriately augmented or diminished the corresponding weight at each change of height by this value until the range of their own observations was encompassed (54 – 76 inches).
- d) The midrange weight value of each medium frame group for men was determined by averaging the tabulated range limits. Two pounds was subtracted from each midrange value for minimal indoor clothing and one inch from height for shoes. The average difference between medium frame desirable weights for men and women at the same height was 107.5% (range 106 – 109%) throughout the published height range. The difference between midrange weight values in the central (64-67 inch) portion of the height range was exactly 108%. Hence men were assigned values which were exactly 108% of the corresponding value on the female curve at all heights. All individuals of the same sex and height were considered to have the same desirable weight.
- e) All values of height and weight defined by the resulting reference curves were converted to their metric equivalents. Each individual's desirable or reference weight at his specific height was determined from the curve, and his percent departure from desirable weight was calculated as:

$$\pm \text{desirable weight} = \frac{\text{actual weight} - \text{desirable weight}}{\text{desirable weight}} \quad (\text{E.1})$$

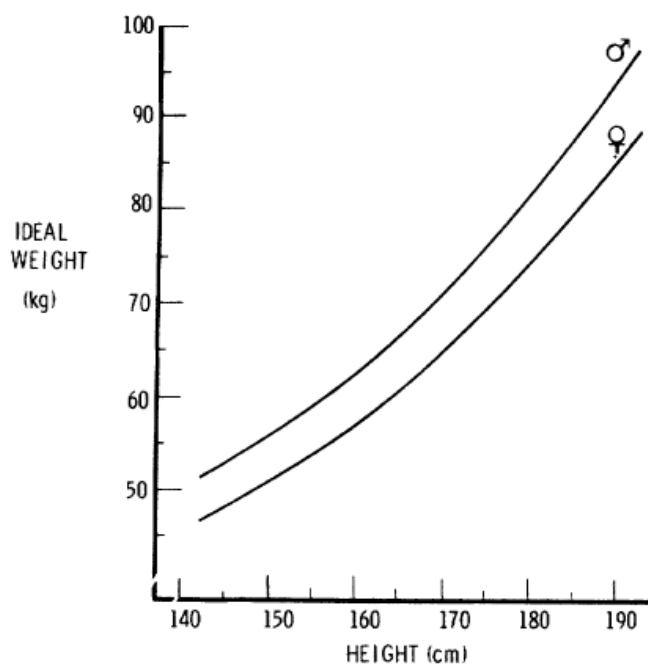


Figura E.1: Relationship between ideal weight and height developed from The Metropolitan Life Insurance Co. [44]

Feldschuh shown one way to determine the IBW, however diversity of formulas estimates this valor. For instance, Lemmens released a new formula to estimate the Ideal Body Weight for both men and women [45]:

$$IBW = 22 \cdot H^2 \quad (\text{E.2})$$

where H is height in meters. The Equation (E.2) yields weight values midway within the range of weights obtained using published IBW formula. They propose a simple approach to estimate IBW based on the body mass index (BMI). BMI was calculated such as Equation (D.1). For patients smaller than IBW, simply scaling the dose of drug to Total Body Weight (TBW) is appropriate, because IBW and TBW approximate each other. However, for morbidly obese patients who are significantly larger than IBW, drug dosages should be scaled to IBW, or IBW plus some fraction of the difference between TBW and IBW . Although IBW tables are available, few clinicians use them and most rely on one of many formula to estimate IBW. There is no absolute correct IBW for any individual, and each IBW equation will give a weight that differs for the same patient. IBW also varies for different populations, and within the same population at different times.

Other formulas gives IBW, such as B.J. Devine Formula [46] in Equation (E.3) and (E.4), Robinson et al. [47] in Equation (E.5) and (E.6) and Miller et al. [48] in Equation (E.7) and (E.8).

$$\text{Men : } 50 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg/each inch over 5 feet} \quad (\text{E.3})$$

$$\text{Women : } 45,5 \text{ kg} + 2,3 \text{ kg/each inch over 5 feet} \quad (\text{E.4})$$

$$\text{Men : } 52 \text{ kg} + 1,9 \text{ kg/each inch over 5 feet} \quad (\text{E.5})$$

$$\text{Women : } 49 \text{ kg} + 1,7 \text{ kg/each inch over 5 feet} \quad (\text{E.6})$$

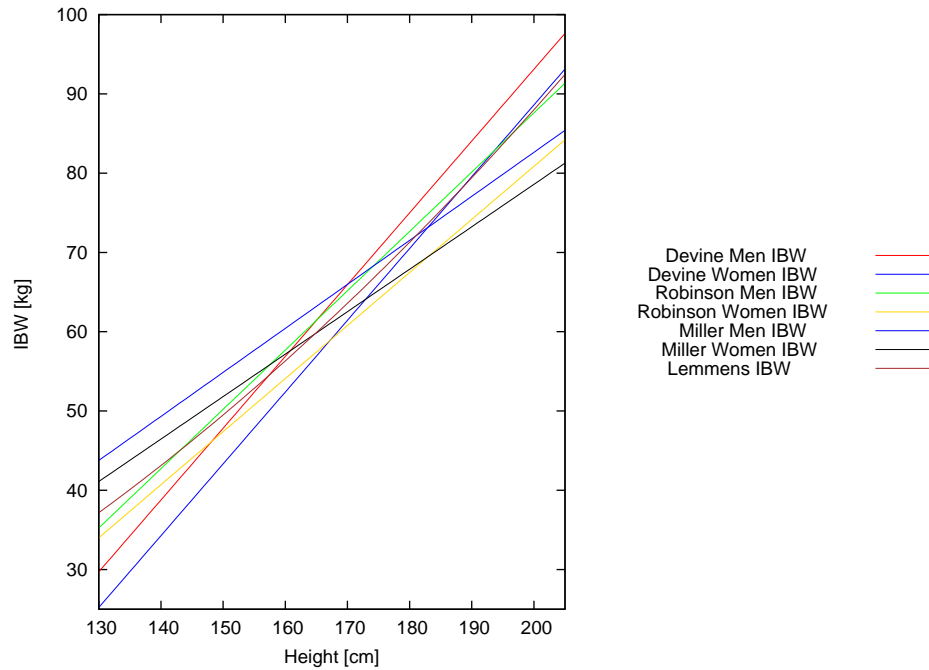


Figura E.2: IBW formulas

$$\text{Men} : 56,2 \text{ kg} + 1,41 \text{ kg/each inch over 5 feet} \quad (\text{E.7})$$

$$\text{Women} : 49 \text{ kg} + 1,36 \text{ kg/each inch over 5 feet} \quad (\text{E.8})$$

All these *IBW* formulas are shown in Figure (E.2). Formulas are more similar when a subject has around 170 centimeters.

Apéndice F

Blood Volume

F.1. Variations and Functions

In the bibliography exists diversity of researches that attend Blood Volume. In this works appear populations who are correlated with variables like weight or *BSA* while there are other assumptions that suppose constant ratios or deviation ideal weight. This issue was released by Feldschuh [43].

Feldschuh analyzed three manners to predict normal blood volume, comparing the results with plasma volume or body hematocrit. The research examined the validity of this three assumptions in 160 normal volunteers whose weights ranged from -38.7 to 210.8 % of desirable weight (assessed by a modification of the Metropolitan Life Insurance Company Desirable Weight tables). They concluded that *BV* is not a constant fraction of body weight or *BSA* in this population. Its prediction from such constant ratios results in a large error of estimate which is systematically biased with respect to height and weight. *BV* prediction from the observed regressions of that parameter on weight and *BSA* reduces the error substantially but remains biased with respect to height. *BV* prediction from the subject's degree of deviation from desirable weight affords a smaller error of estimate which is apparently free from systematic bias. *BSA* was calculated with DuBois Formula [13].

BV to body weight or to *BSA* are constant ratios. The latter has been shown to be a significantly better predictor of *BV* than the former. Both methods, however, assume that the ratio of *BV* to the pertinent reference standard is constant. Observed variations in these values are considered to be random within a uniform population; accordingly, obese individuals should have the same ratios as lean subjects or those of normal body habits. Several studies cast doubt on the validity of this assumption.

These findings suggested that the ratio of *BV* to body weight does not remain constant. This study was undertaken to test the hypothesis that only individuals of similar proportions or equal degrees of deviation from desirable (or ideal) weight might be expected to have similar ratios of *BV* to body weight. Linear correlations of this population about blood volume with height, weight and *BSA* are shown in Table (E.1). They shown that height do not correlates good with blood volume. Nevertheless, weight and *BSA* correlates better than height.

Finally, the last method that they used is the correlation with deviation ideal weight which has been exposed in above chapter. Correlation is shown in Figure (E.1). The dependent variable is Deviation Ideal Weight (*DIW*). It should be noted that first method (constant ratio) is the fewer accurate with all dependent variables. The other methods are more accurate than the former and deviation from ideal weight fits the best results.

With the deviation from desirable weight reference standard it is possible to determine *BV* to body weight ratios for a continuum of subgroups rather than for two or three groupings such as obese, lean and normal and to give exact criteria for identification of these subgroups on the basis of weight and height alone. The desirable weight reference is the sole estimator of *BV* which is apparently free from systematic bias throughout the entire spectrum of adult body configurations.

Years later, Feldschuh claimed his conclusions again [64]. Based purely on the geometry, one would

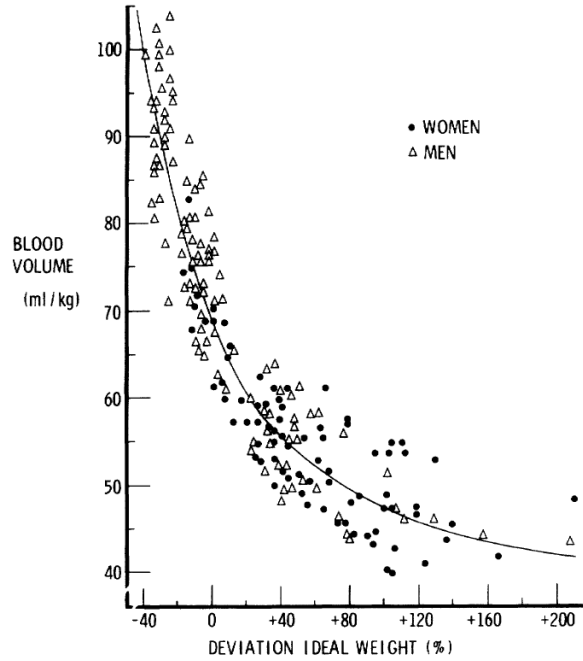


Figura F.1: Relationship between ratio of blood volume to body weight, and deviation from desirable weight

expect that body surface area (a two dimensional measurement) would be a less accurate predictor of blood volume (a three-dimensional measurement) than weight, which proportionally reflects three dimensional changes. However, studies had shown body surface area to be a closer predictor of blood volume than body mass.

Body surface area provides a closer estimation of normal blood volume, not because it is physiologically related to normal blood volume but because the nonlinear changes in blood volume in response to differences in body composition tend to overlap nonlinear errors that arise from using a two-dimensional surface area to estimate a three-dimensional volume.

However, these relations are not the same. Changes in body composition and in body surface area do not occur at the same rate, and they do not account for the fact that two individuals of the same proportions but of different sizes (ie, a short lean person and a tall lean person) will have the same blood volume per unit mass but different body surface areas per unit mass. Moreover, the norm based on deviation from ideal weight provided improved accuracy and precision to norms based on body surface area. Its main improvement over body surface area was that errors were evenly scattered over a range of height and body compositions, while body surface area showed systematic errors among individuals who were either very small or very large.

Lemmens studied this issue in another way [65]. His purpose was created a formula that avoided errors in obese and morbidly obese patients. A new formula was invented to correct the constant ratio mistakes. The mean value for indexed blood volume ($InBV$) in normal weight adults is 70 mL/kg. Since $InBV$ decreases in a non-linear manner with increasing weight, this value cannot be used for obese and morbidly obese patients. Lemmens presented a simple, empirically-derived equation, which allows physicians to predict $InBV$ over the full spectrum of body weights and body mass indices (BMI (kg/m^2)) in patients unstressed by acute trauma or critical illness. The estimation of indexed blood volume:

$$InBV = \frac{70}{\sqrt{\frac{BMI_p}{22}}} \quad (F.1)$$

where $InBV$ in mL/kg. In this equation, BMI_p is the patient's BMI (kg/m^2), 22 is the BMI value in

kg/m^2 corresponding to ideal body weight (Lemmens IBW), and 70 is InBV in mL/kg for a patient at ideal weight ($BMI = 22 kg/m^2$). The ratio, $BMI_p/22$ is the equivalent of deviation from IBW ($\% \Delta IBW$). Values for $\% \Delta IBW$ were converted to BMI_p by the following equation:

$$BMI_p = \left[\left(\frac{\% \Delta IBW}{100} \cdot 22 \right) \right] + 22 \quad (F.2)$$

In an unstressed patient, BV is determined by other factors besides $\% \Delta BMI$. In normal, but sedentary, males and females, total BV appears to be dependent on age, its magnitude declining by a maximum of approx 35% with advancing age. In both males and females, the disparity with age disappears when older individuals remain aerobically fit by maintaining maximal oxygen consumption ($VO_{2(max)}$). Both age-adjusted equations:

$$InBV = 90 - 0,4 \cdot Age \quad (F.3)$$

$$InBV = 85 - 0,4 \cdot Age \quad (F.4)$$

where $InBV$ in mL/kg and Age in years. In the morbidly obese patient, it can be reasonably assumed that, because of their generally sedentary lifestyle, $InBV$ will decrease with age as well as with increasing $\% \Delta BMI$. However, the age dependent decrease in BV in obese individuals is attenuated by a decreased life expectancy. This is due, in part, to associated medical co-morbidities, including type 2 diabetes, lipodopathies, coronary heart disease, as well as congestive heart failure from the combined effects of chronic hypervolemia (excessive pre load), hypertension (increased after load) and the resultant cardiomyopathy.

Friesen developed a new formula or lean scaled weight to estimate and correct blood volume for obese patients [66]. This formula also tries to correct the given errors by blood volume constant ratio. The blood volume increases nonlinearly with increasing body mass and will be overestimated in obese patients unless a correction factor is applied to the total body weight or to the blood volume index. The lean-scaled weight is a weight scalar that is proportional to the lean body weight and normalized to equal the total body weight at a BMI of 22. It is a nonlinear function of both weight and height and therefore cannot be expressed as a function of weight alone. Nevertheless, it can be factored into the total body weight times a function of the BMI . This function can be used as a correction factor in Equation (F.5) :

$$Lean \ scaled \ weight = Body \ Weight \cdot LSF \quad (F.5)$$

where LSF is the lean-scaled correction factor. The lean scaled correction factor is function of the BMI . The $LSFs$ for males and females are slightly different. The equations are defined as follow:

$$Female : \ Lean \ scaled \ Factor \ (LSF) = \frac{14148}{8780 + 244 \cdot BMI} \quad (F.6)$$

$$Male : \ Lean \ scaled \ Factor \ (LSF) = \frac{11432}{6680 + 216 \cdot BMI} \quad (F.7)$$

where BMI is in kg/m^2 . Finally, Friesen proposed this equation to calculate blood volume in mL:

$$BV = LSW \cdot BV_{index} \quad (F.8)$$

where BV_{index} is the uncorrected (non-obese) blood volume index expressed as $mL \cdot kg^{-1}$ and BV in mL. BV_{index} is usually $70 mL \cdot kg^{-1}$ for men and $65 mL \cdot kg^{-1}$ for women.

Other researchers such as Boer try to indexed the hemodynamic parameters [67]. In this case, Boer used the lean body mass to correlate blood volume or other fluid volumes. BSA was calculated with DuBois Formula [13] and Lean Body Mass with Boer Formula [40]. The study concluded that no significant differences between the sexes were found when LBM was used. The uses of indices other LMB resulted

Cuadro F.1: Blood Volume Correlations

Correlation	R^2	Ref.	Observations
Women $BV = -2,817 + 0,046 \cdot H$	0.349	[43]	n=80 BV[L] H[cm] normal patient
Men $BV = -1,892 + 0,041 \cdot H$	0.373	[43]	n=108 BV[L] H[cm] normal patient
Women $BV = 1,728 + 0,033 \cdot W$	0.876	[43]	n=80 BV[L] W[kg] normal patient
Men $BV = 3,425 + 0,024 \cdot W$	0.774	[43]	n=108 BV[L] W[kg] normal patient
Women $BV = -1,381 + 3,187 \cdot BSA$	0.871	[43]	n=80 BV[L] BSA[m ²] normal patient
Men $BV = 0,391 + 2,566 \cdot BSA$	0.804	[43]	n=108 BV[L] BSA[m ²] normal patient
(-40 to 40 % DIW) $BV/kg = 0,00523DIW^2 - 0,5495DIW + 69,51$ (+40 to 200 % DIW) $BV/kg = 0,000511DIW^2 - 0,2076DIW + 63,08$	0.901	[43]	n=160 BV[L] DIW[%] normal patient
$InBV = 70/\sqrt{BMI_p/22}$	–	[65]	InBV [mL/kg] BMI[kg/m ²] normal and obese patient
Male $InBV = 90 - 0,4 \cdot Age$	–	[65]	InBV [mL/kg] Age[years] normal patient
Female $InBV = 85 - 0,4 \cdot Age$	–	[65]	InBV [mL/kg] Age[years] normal patient
$BV = LSW \cdot BV_{index}$	–	[66]	BV[mL] $BV_{index}[mL \cdot kg^{-1}]$ LSW factor[kg] normal and obese patient
Male $BV = 6,2 \cdot H - 6$	0.74	[67]	n=38 BV[L] H[m] normal patient
Female $BV = 6,9 \cdot H - 7,3$	0.82	[67]	n=28 BV[L] H[m] normal patient
Male $BV = 3,5 \cdot BSA - 1,6$	0.72	[67]	n=38 BV[L] BSA[m ²] normal patient
Female $BV = 3,7 \cdot BSA - 2,3$	0.71	[67]	n=28 BV[L] BSA[m ²] normal patient
Male $BV = 0,100 \cdot LBM - 0,7$	0.73	[67]	n=38 BV[L] LBM[kg] normal patient
Female $BV = 0,109 \cdot LBM - 0,9$	0.81	[67]	n=28 BV[L] LBM[kg] normal patient
1954 $BV = 95 \cdot M_E + 12,6 \cdot M_A$	0.834	[68]	n=33 BV[mL] $M_E[kg]$ $M_A[kg]$ normal patient
1966 $BV = 99,7 \cdot M_E + 18,7 \cdot M_A$	0.764	[68]	n=33 BV[mL] $M_E[kg]$ $M_A[kg]$ normal patient
Male $BV = 0,3669H^3 + 0,03219W + 0,6041$	–	[69]	BV[L] H[m] W [kg] normal patient
Female $BV = 0,3561H^3 + 0,03308W + 0,1833$	–	[69]	BV[L] H[m] W [kg] normal patient

in highly significant differences between males and females in most cases. In obese patients were not recommendable use LBM index. Table (F.1) shows Boer correlations.

Changes in body volume were studied by Chien, who investigated some people during some years [68]. Changes with age were the purpose of the study. Blood volume was correlated at the beginning of the study and at the end. Correlation uses concepts like M_a or M_e that are respectively Mass of total adipose tissue and Essential body mass. Chien correlations are shown in Table (F.1).

Nadler also developed a formulas to estimate the blood volume in men and women. These formulas are in function of height and weight:

$$Male\ BV = 0,3669 \cdot H^3 + 0,03219 \cdot W + 0,6041 \quad (F.9)$$

$$Female\ BV = 0,3561 \cdot H^3 + 0,03308 \cdot W + 0,1833 \quad (F.10)$$

F.2. Distribution

In addition to knowing the flow in the model, blood volume distribution must be comprehended. In this way, it will be understood how blood is distributed in different blood vessels and compartments. It

Cuadro F.2: Blood Volume Distribution by Seeley [87]

Vessel	Total BV (%)
Systemic	
Veins	64
Large Veins	(39)
Small Veins	(25)
Arteries	15
Large Arteries	(8)
Small Arteries	(5)
Arterioles	(2)
Capillaries	5
Total in systemic vessels	84
Pulmonary Vessels	9
Heart	7
Total Blood Volume	100

Cuadro F.3: Blood Volume Distribution Frame in Liang's Researches [87]

Vessel	Blood Volume [mL]
Heart	350
Pulmonary circulation	450
Pulmonary Arteries	115
Pulmonary Capillaries	65
Pulmonary veins	270
Systemic Arteries	650
Systemic Arterioles	160
Systemic Capillaries	350
Systemic Veins	3200

is well known that veins hold significantly more blood than arteries. This is due to the compliant nature of the veins. In this section it will be shown some blood distributions.

Seeley [87] described a distribution of blood volume. This distribution is shown in Table (F.2) and it can be seen the volumes of blood in the primary vessels of the body. The most quantity of blood is in the Systemic Vascular System where there exists a large length of vessels, especially in the venous system.

A computational model was created by Liang [89]. The physiological limitations of the Fontan circulation have been extensively addressed in the literature. Many studies emphasized the importance of pulmonary vascular resistance in determining cardiac output (CO) but gave little attention to other cardiovascular properties that may play considerable roles as well. This study was aimed to systematically investigate the effects of various cardiovascular properties on clinically relevant hemodynamic variables. To this aim, a computational modeling method was employed. The constructed models provided a useful tool for quantifying the hemodynamic effects of any cardiovascular property of interest by varying the corresponding model parameters in model-based simulations. The blood volume distribution of this model was compared with other references. Data are presented in Table (F.3).

Apéndice G

Compliance

G.1. Variations and Functions

Model requirements need to be closed and compliance must be fixed and realistic. The compliance behavior of vessels shows how the body holds the blood volumes. These volumes in capillary beds are considerable and play a role in the human circulation. In this section will be explain tendencies and correlations about this parameter.

Chirinos [71] tried to regard methods to scale arterial load to body size in humans. Chirios' research studied 2365 adults aged 35 to 55 years free of overt cardiovascular disease. To define normal (physiological) relationships between hemodynamic indices and body size, Chirios used nonlinear regression to analyze a selected reference subsample (n=612) with normal weight (body mass index 18 to 25 kg/m²), waist circumference, and metabolic parameters. Most arterial hemodynamic indices demonstrated important relationships with body size, which were frequently allometric (nonlinear). Allometric indexation using appropriate powers (but not ratiometric indexation) effectively eliminated the relationships between indices of arterial load and body size in normal subjects. In the entire sample (n=2365), the adverse effects of obesity on arterial load and end systolic ventricular stiffening were clearly demonstrated only after appropriate indexation to account for the expected normal relationship to body size. After adjustment for age and sex, a progressive increase in indexed systemic vascular resistance, effective arterial and ventricular end systolic elastance, and a decrease in total arterial compliance were seen from normal weight to obesity. The following general allometric equation was used: $y = ax^b + \epsilon$, where x is a measure of body size, a and b are parameters, and ϵ is a random additive error term. *BSA* was calculated with Gehan's formula [27]. Arterial Compliance Allometric Equation can be shown in Table (G.1). Other allometric relations in this paper are shown (cardiac output, hear rate, stroke volume).

Fujimoto [72] gave mean values of arterial compliance in groups of age. Left ventricle compliance was the purpose of the work, nevertheless they got more data like a total arterial compliance. This groups of age are presented in Table (G.1).

London spoke about hypertensive and normotensive patients to compare different values of variables, for instance, Total Effective Compliance (*TEC*) [76] in 32 people. The effective compliance was calculated from the changes in central venous pressure recorded simultaneously with the changes in blood volume obtained after a rapid Dextran infusion. The results are presented in Table (G.1). It should be mention than units are divided by *kg*.

Arterial compliance of large arteries was calculated by Simon [78]. Moreover, differences in normal and hypertensive subjects were analyzed, how Table (G.1) shows. This study used the ratio between the time constant and the total peripheral resistance to calculate the previous variable. In fact RC model was implemented here. Units are divided by *m*².

Cuadro G.1: Compliance Correlations

Correlation or values	R^2	Ref.	Observations
Total Arterial Compliance (TAC) $TAC = aH^{1,87}$	0.49	[71]	n=612 TAC[mmHg/mL] H[cm] normal patient
$TAC = aW^{0,61}$	0.46	[71]	n=612 TAC[mmHg/mL] W[kg] Normal patient
$TAC = aBSA^{1,87}$	0.48	[71]	n=612 TAC[mmHg/mL] BSA[m ²] Normal patient
$TAC 1,8 \pm 0,6$	–	[72]	n=14 TAC[ml · mmHg ⁻¹] 21 – 34 years
$TAC 1,8 \pm 0,5$	–	[72]	n=19 TAC[ml · mmHg ⁻¹] 35 – 49 years
$TAC 2,0 \pm 0,6$	–	[72]	n=23 TAC[ml · mmHg ⁻¹] 50 – 64 years
$TAC 1,2 \pm 0,3$	–	[72]	n=14 TAC[ml · mmHg ⁻¹] > 65 years
Total Effective Compliance (TEC) $TEC 2,08 \pm 0,09$	–	[76]	n=14 TEC[ml · mmHg ⁻¹ /kg] Normotensive patient
$TEC 1,49 \pm 0,06$	–	[76]	n=18 TEC[ml · mmHg ⁻¹ /kg] Hypertensive patient
$TAC 1,26 \pm 0,04$	–	[78]	n=12 TAC[ml · mmHg ⁻¹ /m ²] Normal patient
$TAC 0,88 \pm 0,02$	–	[78]	n=23 TAC[ml · mmHg ⁻¹ /m ²] Hypertensive patient

G.2. Distribution

There are a lot of vessels where compliance needs to be defined. It is normally assumed a lumped model to aim the author's purpose. In this case, diversity of compliance must be given to formulate your model and results. As has been commented, capillaries are very compliant regions. Splanchnic Vasculature and Peripheral Vasculature must be also defined. In this section it will be explain different values of compliance.

Volume and its relationship to cardiac output and venous return was commented by Magder [80]. According to Magder, the total compliance of the circulation is dominated by the compliance of the systemic veins and venules, which contain over 70 % of total blood volume at low pressure. Under resting conditions approximately 40 % of blood flow goes to the splanchnic bed and 60 % goes to the peripheral vasculature.

Pulmonary compliance was given in Weight's Research [81]. It was calculated like the ratio between stroke volume and pulse pressure. This value is shown in Table (G.5). In the resistance distribution chapter will show more information about this research. Pulmonary compliance has been introduced in this section for the reason that pulmonary compliance doesn't usually given by the papers. In this way, it can be possible to normalize the distribution of total body compliance.

Large and small arterial compliance was analyzed by Acree [82]. The objective of his study was to determine whether differences in large and small arterial compliance existed among normal weight, overweight, and obese older men and women, and whether large and small arterial compliance were associated with abdominal, hip, and subcutaneous fat distribution. Large and small arterial compliance was lower in the obese group than the normal weight and overweight. This difference remained after adjusting for body surface area, sex or hypertension. Moreover, obesity was associated with a decrease in large and small arterial compliance independent of conventional risk factors. It should be mention that compliance measurements were obtained by using the HDI/PulseWave Cardio Vascular Profiling System. This system determines large artery and small artery compliance. A modified Windkessel model was used to determine the large artery compliance index (C1) and the small artery compliance index (C2). This values are presented in Table (G.5).

In different percentiles was studied 800 subjects by Bhuiyan [83]. In African American and white subjects aged 18 to 44 years, pulsatile arterial function was assessed in terms of large artery (capacitive) compliance, small artery (oscillatory) compliance, systemic vascular resistance, and vascular impedance by noninvasive radial artery pressure pulse contour analysis. Data are shown in Table (G.5). African Americans versus whites and women versus men had lower large and small artery compliances and higher systemic vascular resistance and vascular impedance.

The values utilized in a Mock Circulatory System (MCS) can be used to compare between lumped

Cuadro G.2: Compliance values for the aortic branches by Kolyva [84]

Vessel	C [$mL/mmHg \times 10^{-3}$]	%
Right coronary	–	0
Left coronary	–	0
Right carotid	1.4	4.86
Left carotid	1.4	4.86
Right subclavian	2.5	8.68
Left subclavian	2.5	8.68
Splenic	0.7	2.43
Mesenteric	9.1	31.59
Right renal	2	6.94
Left renal	2	6.94
Right femoral	3.6	12.5
Left femoral	3.6	12.5

parameters. In fact, these values were selected by previous human model research. It is the case of Kolyva's work [84], where 0.94 mL/mmHg of total arterial compliance is assumed. They used three Windkessel models with lumped compliances and laminar resistances to model the properties of proximal and distal vasculature. Resistance and compliance were divided between proximal and peripheral resistance and systemic and venous compliance. The aim of this work was to design and build a MCS with correct arterial anatomy and physiological distribution of peripheral resistance and compliance. It should be mentioned that this research focused on arterial system.

Total compliance (C) of the experimental model was also divided into proximal (C_{prox}) and terminal (C_{term}) compliance. The elastic properties of the aorta were determined C_{prox} , and C_{term} was implemented with syringes, each syringe effectively being a Windkessel with the air inside the syringe acting as a compliant element, as originally proposed by Westerhof [85].

Distribution of resistance and compliance in the MCS Kolyva's work is mainly based on a computational model of the human circulation proposed by Stergiopoulos [86]. The authors had used a model consisting of 55 arterial segments, deriving values for R_{prox} and C_{prox} of each branch using data from an earlier model by Westerhof [85], after reducing the number of branches from 121 to 55. The Westerhof model is an electric analogue of the human circulation, based on the anatomy of a subject with height of 175 cm and mass of 75 kg. Neither model included the coronary circulation. In terms of C_{term} , Stergiopoulos assumed a value of total compliance of 1 mL/mm Hg , subtracted from this value the summation of C_{prox} from all 55 branches (0.835 mL/mm Hg), and the remaining 0.165 mL/mm Hg , corresponding to terminal compliance, was distributed in the terminal branches in proportion to the mean flow distribution.

The required theoretical values of total compliance, C, for each branch of the experimental model were derived from the computational model following the same procedure used for the resistances to reduce 55 branches into 12, and are included in Table (G.2).

Westerhof [85] is mentioned above. The design, construction and evaluation of a linear passive model of the human systemic arterial tree were presented by Westerhof (see Figure (G.1)). The compliance values of this model are represented in Table (G.3). It should be mentioned that the values of the Table have been lumped. These values correspond to a subject who heights 175 cm. and weights 75 kg.

At the same path, Stergiopoulos [86] developed a computer model for simulating pressure and flow propagation in the human arterial system. The model was based on the one dimensional flow equations and includes nonlinearities arising from geometry and material properties. Fifty five arterial segments, representing the various major arteries, were combined to form the model of the arterial system. 1.0 mL/mmHg^{-1} of total volume compliance was assumed by Stergiopoulos. In Figure (G.2) can be seen different branches of the model.

Echt [88] mentioned a values of compliance in function of weight. Generally, for a normal man (75 kg), the volume elasticity coefficient of the *arterial system* at a mean blood pressure of 100 mmHg is 1 mmHg/ml . From this figure a compliance of $0.013 \text{ ml/mmHgkg}^{-1}$ body weight can be calculated. This

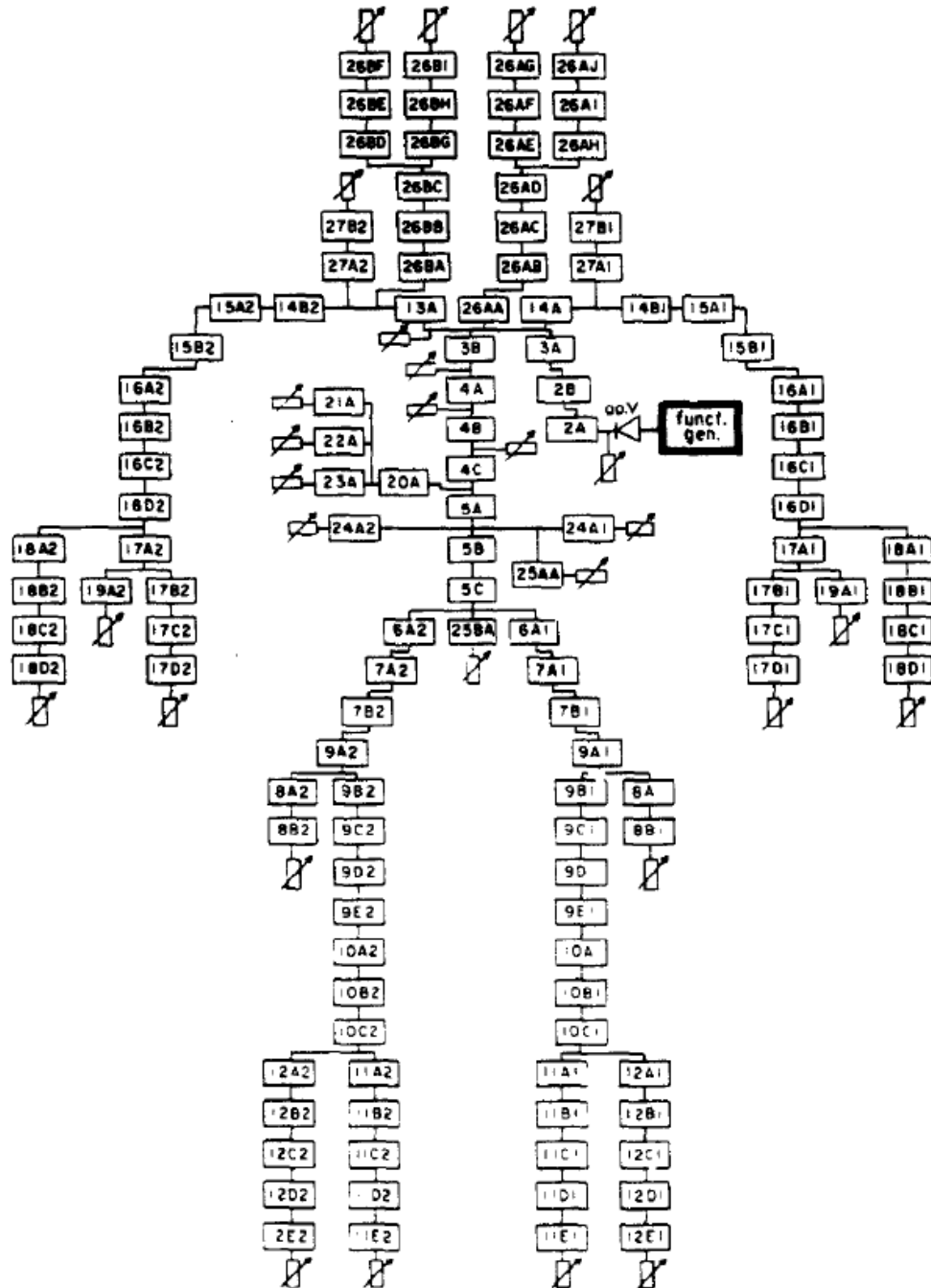


Figura G.1: Electrical Model of the Human Systemic Arterial Tree by [85]

Cuadro G.3: Compliance values for the systemic arterial tree by [85]

Notation of segment	Name of artery	C [$10^{-6}g^{-1}cm^4sec^2$]	%
2	Aorta ascendens	104.4	20.33
3	Arcus aorta	81.7	15.91
4	Aorta thoracalis	107.3	20.90
5	Aorta abdominalis	54.3	10.56
6	A.iliaca communis	6.88	1.34
7	A.iliaca externa	5.6	1.09
8	A.profundus	1.13	0.22
9	A.femoaralis	14.46	2.82
10	A.poplitea	2.668	0.52
11	A.tibialis posterior	2.206	0.43
12	A.tibialis anterior	0.842	0.16
13	A.anonyma	13.5	2.63
14	A.subclavia	15.6	3.04
15	A.axillaris	11.64	2.27
16	A.brachialis	12.23	2.38
17	A.ulnaris	3.32	0.65
18	A.radialis	1.877	0.37
19	A.interossea volaris	0.09	0.02
20	A.coelica	1.36	0.26
21	A.gastrica sin.	1.51	0.29
22	A.lienalis	3.74	0.72
23	A. hepatica	2.3	0.45
24	A.renalis	1.67	0.33
25	A.mesenterica	11.192	2.18
26	A.carotis	50.232	9.78
27	A.vertebralis	1.682	0.33

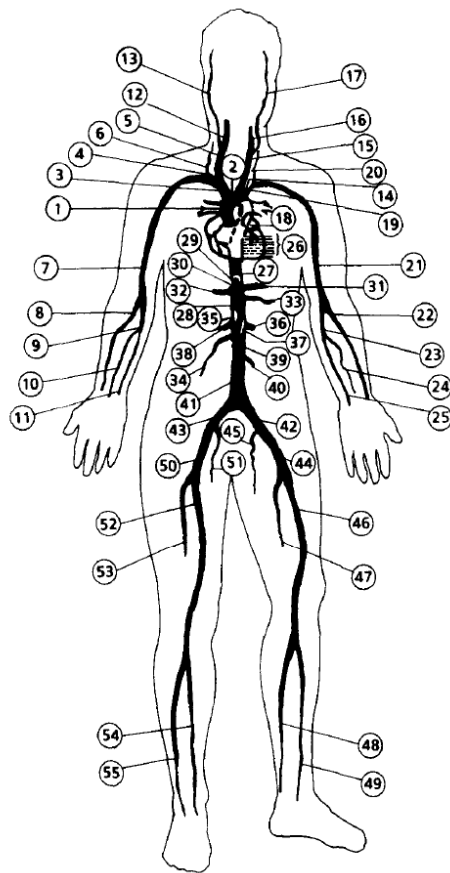


Figura G.2: Model of the human arterial system by Stergiopoulos [86](#)

Cuadro G.4: Parameter values by Heusden [90]

Vessel	Compliance
Total	$2,1 \text{ mLmmHg}^{-1}\text{kg}^{-1}$
Systemic	70 %
Aorta	Result fit, optimization
Arteries	2 %
Upper Body	3 % (estimate)
Lower Body	6 % (estimate)
Liver	28 %
Renal	10 % (estimate)
Intestines	9.50 %
SVC	4 % Superior Vena Cava (estimate)
Total Large Veins	
AVC	6 % Abdominal Vena Cava (estimate)
Total Pulmonary	30 %
Pulmonary Arteries	6 %
Pulmonary Veins	
Above heart level	18 %
Below heart level	6 %
Right atrium	20 mL/mmHg (independent of weight)
Left atrium	8.33 mL/mmHg (independent of weight)
HR	70 beats/min
CO	$75 \text{ mLmin}^{-1}\text{kg}^{-1}$

compliance is an insignificant fraction of the effective compliance of the *total circulation* of approximately $2.3 \text{ mL/mmHgkg}^{-1}$ body weight. Therefore, the compliance of the total circulation is mainly determined by the properties of the low-pressure system which holds 80-85 % of the total blood volume.

Heusden [90] also defined a distribution of capacity in his model. These simulations were calculated for a person who weighed 70 kg. All percentages are presented in Table (G.4). It is also given a value of heart rate (HR) or cardiac output (CO). This one is given such a ratio of weight.

Other lumped parameter model is the Lim's study [91]. In this model Lim defined compliance in two ways: systemic and pulmonary circulation (Table (G.5)). Fontan circulation and biventricular circulation were compared by Liang [92]. Liang simulated a person with 75 kg. and 175 cm. and defined a total vascular compliance and pulmonary vascular compliance in function of weight. It is also shown in Table (G.5). The distribution of vascular compliance was also given.

Cuadro G.5: Compliance Distribution

Values	Ref.	Observations
40 % Splanchnic Bed 60 % Peripheral Vasculature	[80]	Resting conditions
Pulmonary Compliance $5,5 \pm 1,6$	[81]	PC[mLmmHg ⁻¹] Control Mode
Pulmonary Compliance $4,2 \pm 1,3$	[81]	PC[mLmmHg ⁻¹] Light Mode
Pulmonary Compliance $4,4 \pm 1,5$	[81]	PC[mLmmHg ⁻¹] Moderate Mode
Large Arterial Compliance Index $16,2 \pm 4,9$	[82]	n= 33 LACI[mL/mmHg x10] Normal weight
Large Arterial Compliance Index $15,2 \pm 4,3$	[82]	n= 48 LACI[mL/mmHg x10] Overweight
Large Arterial Compliance Index $12,4 \pm 4,8$	[82]	n= 53 LACI[mL/mmHg x10] Obese
Small Arterial Compliance Index $5,7 \pm 2,6$	[82]	n= 33 SACI[mL/mmHg x10] Normal weight
Small Arterial Compliance Index $5,0 \pm 2,3$	[82]	n= 48 SACI[mL/mmHg x10] Overweight
Small Arterial Compliance Index $4,5 \pm 2,5$	[82]	n= 53 SACI[mL/mmHg x10] Obese
Large Arterial Compliance $16,9 \pm 4,1$; $16,2$; $22,3$	[83]	n= 253 LAC[mL/mmHg x10] White men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Large Arterial Compliance $15,2 \pm 3,6$; $15,2$; $20,0$	[83]	n= 88 LAC[mL/mmHg x10] African American men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Large Arterial Compliance $14,2 \pm 3,7$; $13,8$; $19,2$	[83]	n= 313 LAC[mL/mmHg x10] White women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Large Arterial Compliance $13,8 \pm 4,2$ $13,1$ $18,8$	[83]	n= 146 LAC[mL/mmHg x10] African American women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Small Arterial Compliance $7,9 \pm 2,5$; $7,7$; $11,2$	[83]	n= 253 SAC[mL/mmHg x10] White men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Small Arterial Compliance $6,8 \pm 2,5$; $6,3$; $10,4$	[83]	n= 88 SAC[mL/mmHg x10] African American men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Small Arterial Compliance $5,6 \pm 2,3$; $5,3$; $8,6$	[83]	n= 313 SAC[mL/mmHg x10] White women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Small Arterial Compliance $4,9 \pm 2,0$; $4,6$; $7,8$	[83]	n= 146 SAC[mL/mmHg x10] African American women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Total Compliance 1 mL/mmHg	[86]	
Proximal Compliance $0,835 \text{ mL/mmHg}$	[86]	
Terminal Compliance $0,165 \text{ mL/mmHg}$	[86]	Distributed in the terminal branches in proportion to the mean flow distribution
$0,013 \text{ mL/mmHgkg}^{-1}$	[88]	Arterial System Compliance. Normal man 75 kg
$2,3 \text{ mL/mmHgkg}^{-1}$	[88]	Total Effective Compliance. Normal man 75 kg
118 mL/mmHg	[91]	Systemic Circulation
32 mL/mmHg	[91]	Pulmonary Circulation
$C_{tol} = 2,1 \cdot W$	[92]	C_{tol} Total Vascular Compliance W weight
$C_{pul} = 0,408 \cdot W$	[92]	C_{pul} Pulmonary Vascular Compliance W weight
8 %; 65 %; 27 %	[92]	Compliance in Pulmonary System Artery, capillary, and venous beds respectively

Apéndice H

Resistance

H.1. Variations and Functions

Resistance is an important parameter to describe the hemodynamic circuit. It is usually estimated and sometimes is not well known because resistance needs more assumptions than blood volume. In fact, resistance is habitually calculated with other variables. In researches is less habitual to find resistance values than other values of hemodynamic parameters.

Evans [70] wrote about this topic. They report how blood pressure, cardiac output and vascular resistance are related to height, weight, body surface area (*BSA*), and body mass index (*BMI*) in healthy young adults at supine rest and standing. Much inter subject variability in young adult's blood pressure, currently attributed to health status, may actually result from inter individual body size differences. Each cardiovascular variable is linearly related to height, weight and/or *BSA* (more than to *BMI*). The height/weight relationships of cardiac output and vascular resistance to body size are responsible for blood pressure relationships to body size. In Table (H.1) are shown variable tendency correlations in function of the supine rest and standing.

In above Compliance chapter has been mentioned Evans' work. Allometric equations have also been used for systemic vascular resistance, which are presented in Table (H.2).

Hart [73] wanted to analyze sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation. His population was divided into young men, young women and post menopausal women. Although Hart studied average hemodynamic and neural variables at rest and during β blockade (BB), it is only mentioned at rest. Total peripheral resistance is defined in three groups in Table (H.2).

Hastings [74] also gave values of total peripheral resistance in different groups. This study examined the effectiveness of a short-duration but high-intensity exercise countermeasure in combination with a novel oral volume load in preventing bed rest deconditioning and orthostatic intolerance. The population was divided in two groups: exercise and sedentary. This groups was studied before and after exercise countermeasure. Finally, the results of total peripheral resistance are presented in Table (H.2).

In addition to Total Peripheral Resistance (*TPR*), Slotwiner [75] included *TPR* index. In this research,

Cuadro H.1: Evans' Results

Supine	Stand
CO is positively related to Body Size	CO is positively related to Body Size
TPR is negatively related to Body Size	Upon standing, the change in TPR is positively related to Body Size
SBP is positively related to Body Size	SBP is positively related to Body Size
DBP is positively related to Body Size (except height)	Upon standing, the change in DBP is positively related to Body Size

population was divided into groups of age. The values of two variables (TPR and TPR index) are presented in Table (H.2). It should be mention that units are multiplied by m^2 .

Other researches want to compare prototypes about physical activity, age or similar parameters in women, Hunt worked it [77]. Hunt tested the hypothesis that the age related changes in systemic hemodynamic determinants of arterial blood pressure in healthy women were related to physical activity and hormone replacement status. The data of sedentary and trained women is written in Table (H.2), in function if women are premenopausal or postmenopausal.

In above compliance chapter has been mention Simon's Research [78]. Total peripheral resistance was also calculated simultaneously with the time constant measurement. The values are presented in this chapter too, with the hypertensive differences. Units are multiplied by m^2 .

In similar researches appears the RC model such as Ferguson's work [79]. Total peripheral resistance, the equivalent of R in the model, was calculated from the ratio of mean pressure to cardiac output. The results are evidence in Table (H.2).

H.2. Distribution

Knowing the distribution of resistance is a challenge to achieve because researchers usually lumped the parameters. Resistance over blood flow in vascular vessels is an indicator and a response to some diseases. In all ranges of diversity of hemodynamic studies, it is necessary determinate distributions about how the body variables reply different conditions. In this subsection distribution of resistance will be explain in different examples in the population.

For instance, Wright [81] wanted to explain relationship which was observed between pulmonary vascular resistance and compliance. The resistive and pulsatile components of right ventricular afterload (pulmonary vascular resistance, R_p ; compliance, C_p) are related by an inverse hyperbolic function, expressed as their product known as RpCp time. The RpCp time exhibits a narrow range, although it may be altered by the pulmonary artery wedge pressure (PAWP). Measurements were made at rest (control) and during two consecutive 8 – 10 min stages of cycle ergometry, at targeted heart rates of 100 beats min^{-1} (Light) and 120 beats min^{-1} (Moderate). It was defined Systemic Vascular Resistance and Total Peripheral Resistance. The difference between these two variables are in the pulmonary vasculature. Systemic Vascular Resistance considers the part following the right heart (see Figure (3.1)), and Total Peripheral Resistance considers former and pulmonary resistance. Different pulmonary vascular resistance was delimit in this paper, because Wright mentioned a pulmonary vascular resistance and total pulmonary resistance. The first one was defined like the ratio between transpulmonary gradient and cardiac output, and the second one was the ratio between mean pulmonary artery pressure and cardiac output. All this variables are exposed in Table (H.5).

Bhuiyan [83] has been mentioned in compliance distribution. Percentiles of systemic vascular resistance and vascular impedance were also studied in this population. It should be remembered that the population were divided into gender and ethnicity. Table (H.5) shows the results.

At the same way that the compliance distribution section, Kolyva's work [84] is mentioned in this section. The total resistance (R) implemented in the experimental model was divided between proximal (Rprox) and terminal (Rterm) resistance. The geometry of the aorta accounted for Rprox, while Rterm was applied by means of capillary tubes. The required theoretical values of total resistance, R, for each branch of this experimental model, except for the coronary branches, were obtained by reducing the 55 branches of the computational model into 12 branches by resolving resistances in series or in parallel according to electric circuit concepts. This values are presented in Table (H.3). Furthermore, as shown in Figure (H.1), resistance distribution as measured for each aortic branch matched well the desired R distribution derived from the computational model. Total peripheral resistance of the experimental model was $20,3 \pm 3,3$ mm Hg/L/min and from the calculations based on the computational model it was aimed to be 19.8 mm Hg/L/min.

Westerhof [85] mentioned compliance (in above section). Moreover, resistance was defined. In Table (H.4) is exposed the distribution of resistance.

Cuadro H.2: Resistance Correlations

Correlation or values	R^2	Ref.	Observations
Systemic Vascular Resistance(SVR) $SVR = aH^{-1,30}$	0.34	[71]	n=612 SVR[$dyn \cdot s/cm^5$] H[cm] normal patient
$SVR = aW^{-0,56}$	0.36	[71]	n=612 SVR[$dyn \cdot s/cm^5$] W[kg] normal patient
$SVR = aBSA^{-0,92}$	0.37	[71]	n=612 SVR[$dyn \cdot s/cm^5$] BSA[m^2] normal patient
TPR $15,5 \pm 0,2$	–	[73]	n=17 TPR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Young men
TPR $18,8 \pm 0,9$	–	[73]	n=17 TPR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Young women
TPR $25,1 \pm 1,3$	–	[73]	n=15 TPR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Post menopausal women
TPR 1222 ± 262	–	[74]	n=18 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Pre exercise (an exercise person)
TPR 1348 ± 345	–	[74]	n=18 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Post exercise (an exercise person)
TPR 1272 ± 218	–	[74]	n=9 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Pre exercise (a sedentary person)
TPR 1359 ± 417	–	[74]	n=9 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Post exercise (a sedentary person)
TPR $1753,48 \pm 383$	–	[75]	n=155 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Ages 16 – 41
TPR $1877,33 \pm 459$	–	[75]	n=154 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Ages 41 – 54
TPR $2064,77 \pm 574$	–	[75]	n=155 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5}$] Ages 54 – 88
TPR index $3274,14 \pm 737$	–	[75]	n=155 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$] Ages 16 – 41
TPR index $3580,15 \pm 859$	–	[75]	n=154 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$] Ages 41 – 54
TPR index $3740,34 \pm 900$	–	[75]	n=155 TPR[$dyne \cdot s \cdot cm^{-5} \cdot m^2$] Ages 54 – 88
SVR 15 ± 1	–	[77]	n=12 SVR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Premenopausal sedentary women
SVR 22 ± 1	–	[77]	n=15 SVR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Postmenopausal sedentary women
SVR 16 ± 1	–	[77]	n=15 SVR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Premenopausal endurance-trained runners
SVR 19 ± 1	–	[77]	n=14 SVR[$mmHg \cdot l^{-1} \cdot min^{-1}$] Postmenopausal endurance-trained runners
TPR $1,42 \pm 0,09$	–	[78]	n=12 TPR[$mmHg \cdot ml^{-1} \cdot s \cdot m^2$] Normal patient
TPR $2,20 \pm 0,09$	–	[78]	n=23 TPR[$mmHg \cdot ml^{-1} \cdot s \cdot m^2$] Hypertensive patient
TPR $1,05 \pm 0,30$	–	[79]	n=41 TPR[$mmHg/ml/sec$] Normal patient

Cuadro H.3: Resistance values for the aortic branches by Kolyva [84]

Vessel	R [mmHg/L/min]	%
Right coronary	2187.5	28.85
Left coronary	2187.5	28.85
Right carotid	230.7	3.04
Left carotid	230.7	3.04
Right subclavian	878.5	11.59
Left subclavian	878.6	11.59
Splenic	141.7	1.87
Mesenteric	116.4	1.54
Right renal	142	1.87
Left renal	142	1.87
Right femoral	223.4	2.95
Left femoral	223.4	2.95

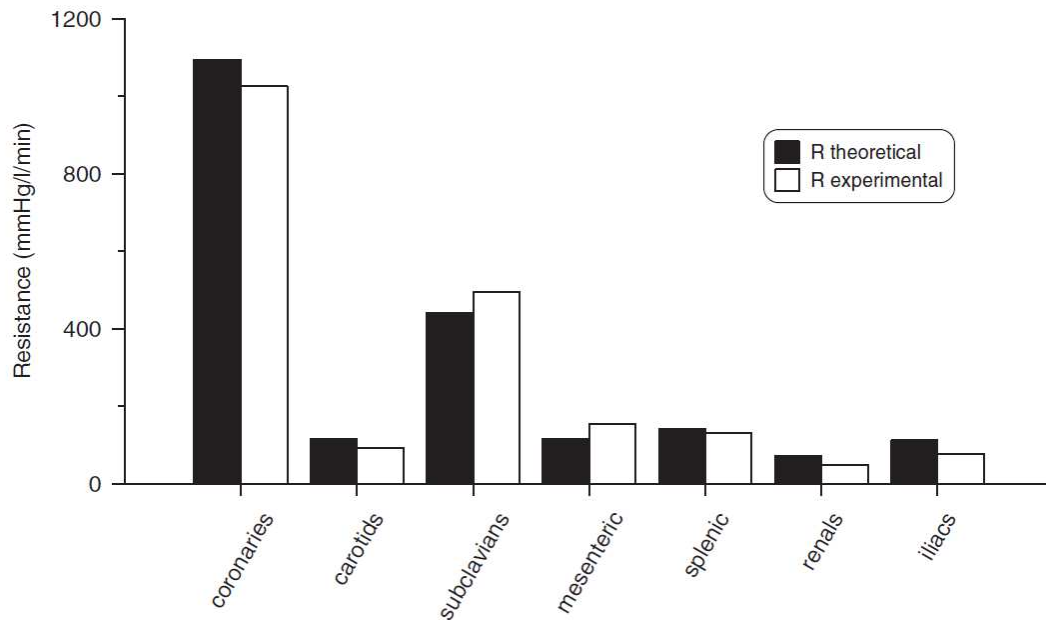


Figura H.1: Experimental and Theoretical Values of Total Resistance for all vessels by [84]

Cuadro H.4: Resistance values for the aortic branches by Westerhof [85]

Notation of segment	Name of artery	R [$gcm^{-4}sec^{-1}$]	%
2	Aorta ascendens	0.0685	0.00
3	Arcus aorta	0.3241	0.00
4	Aorta thoracalis	4.327	0.01
5	Aorta abdominalis	10.98	0.02
6	A.iliaca communis	24.4	0.04
7	A.iliaca externa	89.8	0.14
8	A.profundus	516	0.82
9	A.femoaralis	670.6	1.06
10	A.poplitea	897	1.42
11	A.tibialis posterior	2449	3.87
12	A.tibialis anterior	9200	14.54
13	A.anonyma	1.76	0.00
14	A.subclavia	27.81	0.04
15	A.axillaris	70.6	0.11
16	A.brachialis	408.2	0.65
17	A.ulnaris	1170	1.85
18	A.radialis	2863	4.53
19	A.interossea volaris	8800	13.91
20	A.coelica	3.3	0.01
21	A.gastrica sin.	517	0.82
22	A.lienalis	84.2	0.13
23	A. hepatica	216	0.34
24	A.renalis	53.5	0.08
25	A.mesenterica	595.6	0.94
26	A.carotis	33633.6	53.16
27	A.vertebralis	959	1.52

Heusden [90] mentioned in his study that the pulmonary arterial resistance is defined as 15% of total pulmonary resistance (experimental values vary from 5 to 50%). Heusden combined previously reported pressure and CO measurements with flow distributions to quantify the nonlinearity and normalized this nonlinear capillary resistance curve. The calculated normalized resistances were fitted by an exponential curve (Table (H.5)).

Other lumped parameter model above mentioned is the Lim's study [91]. In this model Lim assumed resistance in two ways: systemic and pulmonary circulation (Table (H.5)). At the same way that in the compliance section, Liang [92] defined a distribution of resistance in pulmonary vascular system (Table (H.5)).

Cuadro H.5: Resistance Distribution

Values	Ref.	Observations
Systemic vascular resistance $SVR = 1560 \pm 277$	[81]	SVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Control Mode
Total peripheral resistance $TPR = 1653 \pm 287$	[81]	TPR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Control Mode
Systemic vascular resistance $SVR = 893 \pm 231$	[81]	SVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Light Mode
Total peripheral resistance $TPR = 952 \pm 237$	[81]	TPR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Light Mode
Systemic vascular resistance $SVR = 790 \pm 202$	[81]	SVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Moderate Mode
Total peripheral resistance $TPR = 834 \pm 206$	[81]	TPR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Moderate Mode
Pulmonary vascular resistance $PVR = 102 \pm 31$	[81]	PVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Control Mode
Total pulmonary vascular resistance $TPVR = 289 \pm 49$	[81]	TPVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Control Mode
Pulmonary vascular resistance $PVR = 87 \pm 36$	[81]	PVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Light Mode
Total pulmonary vascular resistance $TPVR = 234 \pm 51$	[81]	TPVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Light Mode
Pulmonary vascular resistance $PVR = 77 \pm 30$	[81]	PVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Moderate Mode
Total pulmonary vascular resistance $TPVR = 187 \pm 44$	[81]	TPVR [$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] Moderate Mode
Systemic Vascular Resistance 1263 \pm 214; 1244; 1531	[83]	n= 253 SVR[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] White men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Systemic Vascular Resistance 1376 \pm 287; 1324; 1698	[83]	n= 88 SVR[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] African American men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Systemic Vascular Resistance 1327 \pm 302; 1290; 1623	[83]	n= 313 SVR[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] White women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Systemic Vascular Resistance 1407 \pm 299; 1363; 1840	[83]	n= 146 SVR[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] African American women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Vascular Impedance 122,3 \pm 27,9; 122,3; 155,3	[83]	n= 253 VI[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] White men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Vascular Impedance 133,6 \pm 26,8; 128,5; 166,8	[83]	n= 88 VI[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] African American men Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Vascular Impedance 138,6 \pm 36,7; 136,0; 182,5	[83]	n= 313 VI[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] White women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
Vascular Impedance 145,0 \pm 36,2; 143,6; 200,8	[83]	n= 146 VI[$d \cdot s \cdot cm^{-5}$] African American women Values of Mean, 50th and 90th percentile respectively
PAR=0.15PR (%)	[90]	PAR Pulmonary Arterial Resistance PR Pulmonary Resistance
$R_N = 0,6178(P_{perfusion} + 3)^{-0,9786}$	[90]	Normalized Resistances
1,06 mmHg/mL	[91]	Systemic Circulation
0,13 mmHg/mL	[91]	Pulmonary Circulation
46 %; 34 %; 20 %	[92]	Resistance in Pulmonary System Artery, capillary, and venous beds respectively

Apéndice I

Windkessel Modeles

I.1. Introduction

Windkessel Effect is a concept used in medicine applications to account for the shape of the arterial blood pressure waveform in terms of the interaction between the stroke volume and the compliance of the aorta and large elastic arteries [93]. This concept is useful to analyze a large distribution of vessels and behavior of these. Diversity of models try to simplify the complex circulatory human system. For instance, lumped models, tube models, anatomically based distributed models or mechanical models. Windkessel Model is a lumped model and it is used in arterial system, especially in terms of resistance and compliance. It explained aortic pressure decay in diastole, but fell short in systole [95]. Therefore characteristic impedance was introduced as a third element of the Windkessel model. Characteristic impedance links the lumped Windkessel to transmission phenomena.

The walls of large elastic arteries contain elastic fibers, formed of elastin. These arteries distend when the blood pressure rises during systole and recoil when the blood pressure falls during diastole. Since the rate of blood entering these elastic arteries exceeds that leaving them due to the peripheral resistance there is a net storage of blood during systole which discharges during diastole. The distensibility of the large elastic arteries is therefore analogous to a capacitor.

The Windkessel Model was designed by the physiologist Otto Frank, who described the hemodynamic circuit as a hydraulic circuit. In fact, Windkessel Model is similar to the Poiseuille's Law. Analogy of Windkessel contained a water pump connected to a chamber, filled with water except for a pocket of air [94] (see Figure L.1). As it's pumped, the water compresses the air, which in turn pushes the water out of the chamber. This method is analogous to circuit heart and characterizes the arterial compliance and peripheral resistance of the blood flow. Inertial terms can be also introduced in Windkessel Model.

Windkessel models can be studied in different complex ways. The number of elements in the circuit can vary and his selection depends on the author's propose and accuracy of results. For example, this issue was studied by Westerhof [95], who compared two, three and four elements of Windkessel Model. The results of comparison among Windkessel Models were:

- *Total wave shape* is poor if two element model is used, however estimation is good if three and four element is used.
- *Impedance* results depends on the frequency of the simulation. Impedance is poor in two element model, it has small error at low frequency in three element model and it is good in four element model.
- *Compliance estimate* is a good estimation in two element model, overestimation in three element model and accurate estimation in four element model.

In the next section, Two Element Windkessel Model, Three Element Windkessel Model and Four

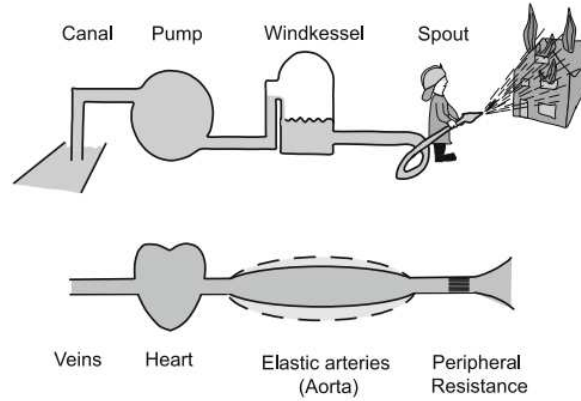


Figura I.1: Windkessel Analogy by Westerhof [95]

Element Windkessel Model will be explain. Nevertheless for the propose of this work, it will be used the Four Element Windkessel Model for capillary vessels.

I.2. The Two Element Windkesel Model

Frank formulated the two element Windkessel model [95], where he considered a resistance and a compliance element. Poiseuille's law states that resistance is inversely proportional to blood vessel radius to the fourth power. The main resistance in the arterial system is found in smallest arteries and arterioles. The whole resistance is the known total peripheral resistance. This resistance can be calculated as Equation (3.7), or if venous pressure is assumed 0 mmHg, resistance can be estimated as Equation (3.8). The compliant element is mainly determined by the elasticity of the large arteries. If it is added all arterial vessels, compliance can be called total arterial compliance. This value is calculated as:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (\text{I.1})$$

where ΔV is volume change and ΔP is pressure change. If the model has only one resistor and one capacitance element, it is the Two Element Windkesel Model. In the electrical analog, the arterial compliance is represented as a capacitor with electric charge storage properties and peripheral resistance of the systemic arterial system is represented as an energy dissipating resistor. The flow of blood from the heart ($Q(t)$) is analogous to that of current flowing in the circuit and the blood pressure in the aorta ($P(t)$) is modeled as a time varying electric potential. In Equations:

$$Q(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt} \quad (\text{I.2})$$

where flow is $Q(t)$ in cm^3/s , pressure is $P(t)$ in $mmHg$, resistance is R in $mmHg \cdot s/cm^3$ and compliance is C in $cm^3/mmHg$. Two Element Windkesel Model predicts that in diastole, when the aortic valve is closed, pressure will decay exponentially with a characteristic decay time RC . With the characteristic decay time RC , derived from the aortic pressure in diastole and an independent estimate of total arterial compliance, the peripheral resistance could be calculated. Mean flow (i.e. cardiac output) is then simply mean aortic pressure divided by peripheral resistance. Frank estimated total arterial compliance from pulse wave velocity in the aorta. This example shows that Windkessel models and wave transmission of pressure in the aorta give complementary information. This lumped model describes the whole arterial system, in terms of a pressure flow relation at its entrance, by two parameters that have a physiological meaning.

Aortic pressure was used to base on the two element Windkessel. When valves are closed in this model, diastolic pressure in the proximal aorta can be determined by an exponential decay:

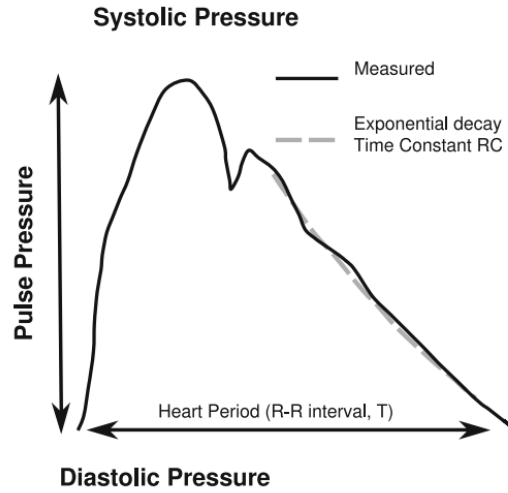


Figura I.2: Decay of aortic pressure in diastole by Westerhof [95]

$$P_{dias}(t) = P_{es}e^{-t/RC} \quad (I.3)$$

where P_{es} is end systolic aortic pressure. It was necessary to improve this model and it was appearing more elements in Windkessel models, for example, the Three Element Windkessel Model.

I.3. The Three Element Windkessel Model

The idea to improve the Two Element Windkessel Model began when researchers added resistance and/or inertance terms and added effects or reflected waves. New methods were developed to measure aortic flow. It was obviously that in systole the relation between pressure and flow was poorly predicted by the two element Windkessel. Measurement of aortic flow together with the developments in computing capabilities that allowed for Fourier analysis of the pressure and flow signals, the calculation of input impedance became possible. The rather constant level of the input impedance modulus at higher frequencies was found to be equal to the characteristic impedance of the proximal aorta. This information led to the addition of aortic characteristic impedance to the two element Windkessel [95]. The characteristic impedance in the three element Windkessel can be seen as a link between the lumped Windkessel model and wave travel aspects of the arterial system since characteristic impedance equals wave speed times blood density divided by (aortic) cross sectional area.

The characteristic impedance has the same dimension as a resistor and is therefore often represented as a resistor. However, the characteristic impedance is not a resistance, and can only be interpreted in terms of oscillatory phenomena. The use of a resistor for characteristic impedance also causes errors in the low frequency range of the input impedance. However, since characteristic impedance is, in the systemic circulation of all mammals, about 5 or 7% of peripheral resistance the errors are small. This resistor simulates the impedance of the proximal aorta and is added in series to account for this resistance to blood flow due to the aortic valve. The electrical analog allows to define the model equations:

$$\left(1 + \frac{Z_c}{R}\right) q(t) + CR \frac{dq(t)}{dt} = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt} \quad (I.4)$$

where flow is $q(t)$ in cm^3/s , pressure is $P(t)$ in $mmHg$, resistance is R and Z_c in $mmHg \cdot s/cm^3$ and compliance is C in $cm^3/mmHg$.

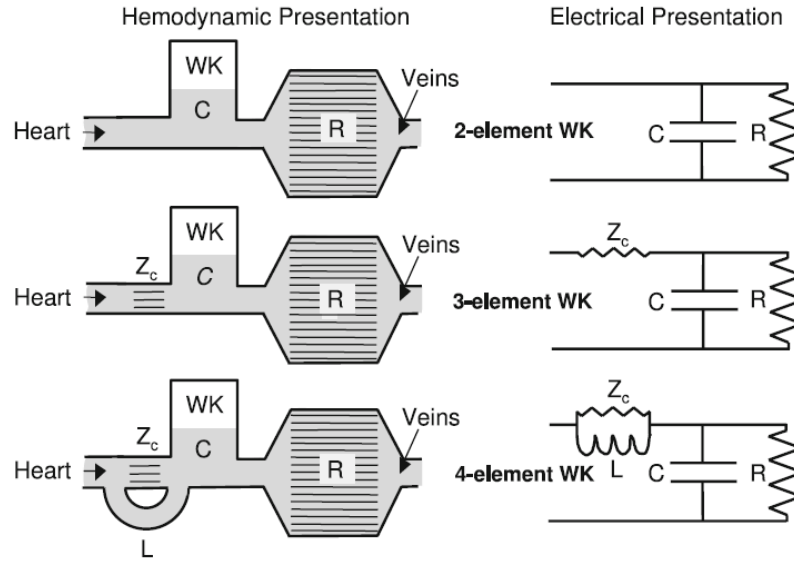


Figura I.3: Electrical and Hydraulic form by Westerhof [95]

I.4. The Four Element Windkessel Model

A fourth element of Windkessel has been proposed to reduce the errors in low frequencies. This added element is an inductance equal to the addition of all inductances in vessel segments. For instance, arterial inductance. While aortic characteristic impedance takes into account the compliance and inductance of the very proximal ascending aorta, total arterial compliance and total arterial inductance are the summation of all compliances and inductances in the entire arterial system. The total arterial inductance only affects the mean term and very low frequency behavior of the input impedance i.e. the frequency range where the three-element Windkessel is inaccurate. The electrical analog allows to define the model equations:

$$\left(1 + \frac{Z_c}{R}\right) q(t) + \left(Z_c C + \frac{L}{R}\right) \frac{dq(t)}{dt} + LC \frac{d^2 q(t)}{dt^2} = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP(t)}{dt} \quad (I.5)$$

where is added the inductance L term.

Other way to represent this issue is introducing an inductance in series with the characteristic impedance. This series inductance does not affect the arterial input impedance at low frequencies but at high frequencies. In theory this inductance implies an increase in the impedance modulus with frequency in the high frequency range, but in practice the inductance is chosen such that this effect is small [95].

Apéndice J

Windkessel Calibration

J.1. Calibration of Windkessel element parameters

Some Windkessel Models have been presented in above chapters. In capillary zone, Four Element Windkessel Model with inertance in series will be used to define these vessels (arteriolar, capillary, venular compartments) as Mueller defined [4]. A systematic comparison was done between 1D and 3D hemodynamics vessels in arterial models by Xiao [96], it can see in Figure (J.1). Xiao considered deformable vessel walls in compliant arterial models representing carotid artery, thoracic aorta, among others. Both models (1D and 3D) had the same inflow and outflow boundary conditions and compatible laws. Xiao presented an iterative algorithm to select the parameters for the outflow boundary conditions by using the 1D theory to achieve a desired systolic and diastolic pressure at a particular vessel. This work used the Three Element Windkessel Model and his determination of Windkessel elements is very useful. Resistance, compliance and inertance will be presented in this chapter. Four Element Windkessel Model adds inertance, but determination of resistance and compliance is the same way as Three Element Windkessel Model.

J.2. Resistive Element

The parameters of the three element Windkessel outflow models must be defined. Initial estimate for the net peripheral resistance is calculated as:

$$R_T = \frac{P_m - P_{out}}{\bar{Q}_{in}} \quad (J.1)$$

where P_m or MAP is given for Equation (3.6) if systolic and diastolic pressure are known. \bar{Q}_{in} is the mean flow rate. Both resistance of Three Element Windkessel Model are called R_1 and R_2 respectively. In Figure (J.1) resistances are shown. It can be calculated the resistance $R_1 + R_2$ at the outlet of each terminal vessel that yields the desired flow distribution and satisfies:

$$\frac{1}{R_T} = \sum_{j=2}^M \frac{1}{R_1^j + R_2^j} \quad (J.2)$$

where M is the number of terminal branches and $j=1$ corresponds to the aortic root. For each individual outlet, the proximal resistance (R_1) is assumed to be equal to the characteristic impedance of the upstream 1-D domain, that is:

$$R_1 = \frac{\rho_f c_d}{A_d} \quad (J.3)$$

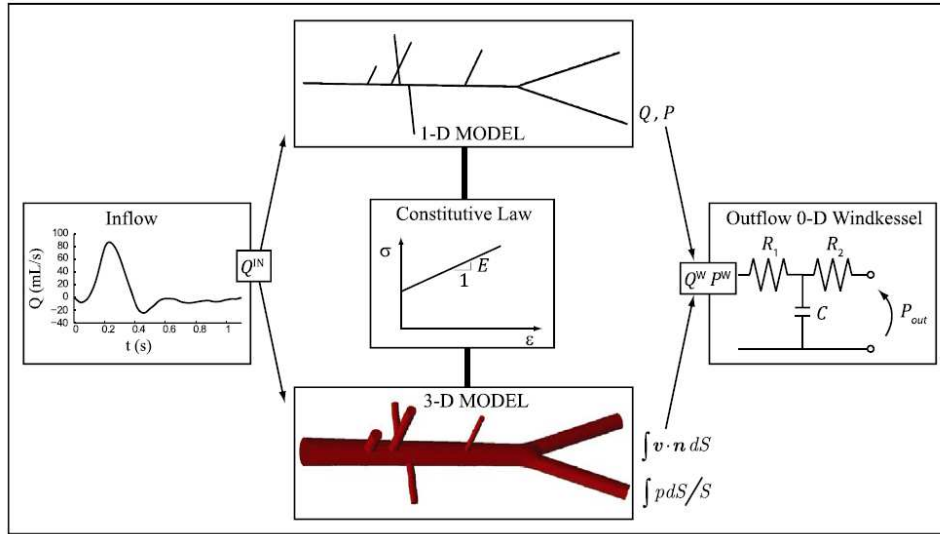


Figure J.1: Comparison between 1D and 3D by Xiao [96]

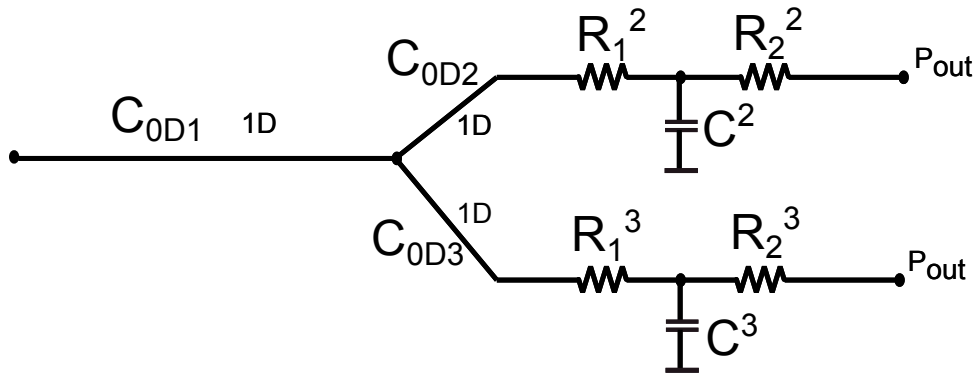


Figure J.2: Windkessel Example

where ρ_f is the density of blood, c_d and A_d are the wave speed and area at diastolic pressure. This choice of R_1 minimizes the magnitude of the waves reflected at the outlet of the 1D domain.

It will be explained one example (see Figure (J.2)) to provide a better understanding. If it exists three branches ($M=3$, one principal and two secondaries), it will be calculated the proximal resistances of the secondary branches. Proximal resistance values will be:

$$R_1^2 = \frac{\rho_f c_{d2}}{A_{d2}}, R_1^3 = \frac{\rho_f c_{d3}}{A_{d3}} \tag{J.4}$$

R_2 must be known and it is necessary calculate R_1+R_2 with the distribution of flow. In one bifurcation, mass conservation must satisfy:

$$Q_1 = \sum_{j=2}^M Q_j \tag{J.5}$$

In this case:

$$Q_1 = Q_2 + Q_3 \tag{J.6}$$

The distribution of flow in different branches is known in the model in function of total flow. A distributor factor χ_Q^j can be proposed:

$$Q_j = \chi_Q^j \cdot Q_T \quad (\text{J.7})$$

where Q_j is the flow in a given branch and Q_T is the total flow in whole branches of the bifurcation. It is possible to define:

$$\frac{\Delta P}{R_1^j + R_2^j} = \chi_Q^j \cdot \frac{\Delta P}{R_T} \quad (\text{J.8})$$

And then:

$$R_1^j + R_2^j = \frac{R_T}{\chi_Q^j} \quad (\text{J.9})$$

$R_1 + R_2$ can be calculated and thus R_2^j can be known. In the past example, R_1 of different branches is known, R_2 how it is discussed above it is possible to calculate and both values must satisfy:

$$\frac{1}{R_T} = \frac{1}{R_1^2 + R_2^2} + \frac{1}{R_1^3 + R_2^3} \quad (\text{J.10})$$

On the other hand, it should be remembered that R_T can be estimated by Equation [\(J.1\)](#)

J.3. Capacitive Element

The total compliance can be calculated in different ways, depending on the available input data:

- With the time constant $\tau = 1,79$ seconds of the exponential fall off of pressure during diastole. This value was given by Simon [\[78\]](#) in normal patients. The formulation of exponential fall off is:

$$C_T = \frac{\tau}{R_T} \quad (\text{J.11})$$

- Using an approximation to $C_T = \frac{dV}{dP}$, where $V(t)$ is the total blood volume contained in the systemic arteries. This approximation is:

$$C_T = \frac{Q_{max} - Q_{min}}{P_s - P_d} \Delta t \quad (\text{J.12})$$

where Q_{max} and Q_{min} are the maximum and minimum flow rates at the inlet, and Δt is the difference between the time at Q_{max} and the time at Q_{min} .

Then, total compliance can be divided in two components: total arterial conduit compliance C_c and total arterial peripheral compliance C_p .

$$C_T = C_c + C_p \quad (\text{J.13})$$

$$C_c = \sum_{i=1}^N C_{0D}^i \quad (\text{J.14})$$

$$C_p = \sum_{j=2}^M \frac{R_2^j C^j}{R_2^j + R_1^j} \quad (\text{J.15})$$

where N is the total number of vessels in the 1D domain, $M - 1 < N$ is the number of terminal branches ($j=1$ denotes the inlet and is not included in the sum) and C_{0D} is the compliance of each vessel. C_{0D} is calculated as:

$$C_{0D} = \frac{A_d L}{\rho_f (c_d)^2} \quad (\text{J.16})$$

where L is the length of the vessel. Hence, C_c and C_T are known. C_p is calculated as $C_p = C_T - C_c$ and distributed as:

$$\bar{C}^j = C_p \frac{R_T}{R_2^j + R_1^j} \quad (\text{J.17})$$

where \bar{C}^j is the terminal compliance of each branch distributed in proportion to flow. It is introduced a correction factor to arrive at the final value of C^j (it is necessary for the reason that capacitive element is among the two resistances, not at the beginning of the branch):

$$C^j = \bar{C}^j \frac{R_2^j + R_1^j}{R_2^j} = C_p \frac{R_T}{R_2^j} \quad (\text{J.18})$$

For example, in the past example (Figure (J.2)) it is possible to calculate C_T with the time constant because R_T has already been calculated. C_c will be:

$$C_c = C_{0D}^1 + C_{0D}^2 + C_{0D}^3 \quad (\text{J.19})$$

Whole resistances are known thus C^2 and C^3 will be calculated:

$$C^2 = C_p \frac{R_T}{R_2^2}, \quad C^3 = C_p \frac{R_T}{R_2^3} \quad (\text{J.20})$$

J.4. Inertance Element

In the literature is difficult to find inertance estimations. In fact, inertance therms usually are obviated and it is common the use of the Three Element Windkessel Model. However, if in the model is necessary good accurate in a large range of frequencies, inertance must be included. Some authors like Lanzarone [97] try to estimate inertance in a hydraulic simulator with an algorithm. This method is not useful for this work. Mueller [4] and Liang [98] assumed a distribution of inertance in whole compartments. In this distribution was used a pattern which is studied from this work. It should be remembered that inertance depends on the quantity of the blood mass to move in the vessel. Blood mass depends on flow rate and a flow distribution coefficient in each branch is known. For example, in capillary compartments were assigned a percentages for arteriolar, capillary and venular vessels. This average percentages provided good results. After all, it was being used inertance therms and this fact in Four Element Windkessel Model provides better results than other models. This assumption will be done in this work. In equations:

$$L_j = \chi_L^j \cdot L_T \quad (\text{J.21})$$

where j is a particular branch, L_j is an inertance of a particular branch, χ_L^j is a distribution coefficient that depends on flow rate in each particular branch and L_T is total inertance.