

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 697**

51 Int. Cl.:

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/021 (2006.01)

G16H 50/50 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2019 E 22196006 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 4122381**

54 Título: **Modelización específica de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2024

73 Titular/es:
**HEMOLENS DIAGNOSTICS SPÓLKA Z
OGRANICZONA ODPOWIEDZIALNOSCIA
(100.0%)
ul. Legnicka 48G
54-202 Wrocław, PL**

72 Inventor/es:
**KOSIOR, ANDRZEJ;
MIROTA, KRYSPIŃ y
TARNAWSKI, WOJCIECH**

74 Agente/Representante:
CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 963 697 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Modelización específica de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias

5

ANTECEDENTES

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte de hombres y mujeres en Estados Unidos y representan no menos del 30% de las muertes en todo el mundo. Aunque los avances médicos de los últimos años han proporcionado importantes mejoras en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades cardíacas, la incidencia de morbilidad y mortalidad prematuras sigue siendo grande. Uno de los motivos es la falta de estimaciones precisas de parámetros específicos de paciente que caracterizan con exactitud la anatomía, la fisiología y la hemodinámica de las arterias coronarias, todos los cuales desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad cardiovascular.

Las técnicas basadas en imágenes médicas (por ejemplo, la angiografía por tomografía computarizada) se utilizan habitualmente en la práctica clínica para caracterizar la gravedad de la estenosis en las arterias coronarias. Sin embargo, dichas técnicas sólo proporcionan una evaluación anatómica, que a menudo es inadecuada para la toma de decisiones clínicas. En particular, la evaluación anatómica de la gravedad de la estenosis de las arterias coronarias a menudo da lugar a una sobreestimación o subestimación, ambas indeseables. La sobreestimación de la gravedad de la estenosis puede conducir a una intervención innecesaria y al consiguiente riesgo de reestenosis, mientras que la subestimación probablemente conduzca a la ausencia de tratamiento. Una evaluación funcional precisa puede requerir mediciones de la presión y/o el flujo, que se determinan de forma invasiva.

Se han desarrollado diversas técnicas basadas en dinámica de fluidos computacional (CFD: computational fluid dynamics) para la evaluación funcional de la enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, se suelen basar en geometrías simplificadas de las arterias coronarias, con condiciones de límite genéricas derivadas a partir de datos de toda la población. Esto hace que dichas técnicas no sean adecuadas para una evaluación exhaustiva de la enfermedad arterial coronaria específica de paciente, tal como una evaluación de la gravedad de la estenosis en el caso de estenosis arterial coronaria.

30

Un ejemplo de dicho procedimiento se divulgó en Chung JH, Lee KE, Nam CW, Doh JH, Kim HI, Kwon SS, Shim EB, Shin ES (2017) Diagnostic Performance of a Novel Method for Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive Computed Tomography Angiography (NOVEL-FLOW Study) *The American Journal of Cardiology*, 120(3):362-368. El objetivo de este estudio era reducir la complejidad del procedimiento computacional, lo que permitió acortar el tiempo medio de obtención de resultados a 185 minutos. En dicho documento, las condiciones de límite se calcularon utilizando formas de onda de presión sanguínea estimadas derivadas a partir del ajuste de una función obtenida a partir de estudios de simulación a datos experimentales tales como la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica y la frecuencia cardíaca. El documento no divulga de forma inequívoca si los parámetros de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca se obtuvieron de forma no invasiva. El modelo 3D de las arterias coronarias se obtuvo de forma no invasiva mediante angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA: coronary computed tomography angiography). El procedimiento ofrece una buena precisión en comparación con procedimientos conocidos,

En Kousera CA, Nijjer S, Torii R, Petraco R, Sen S, Foin N, Hughes AD, Francis DP, Xu XY, Davies JE (2014) Patient-specific coronary stenoses can be modeled using a combination of OCT and flow velocities to accurately predict hyperemic pressure gradients *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61(6):1902-1913 se divulgó un ejemplo de procedimiento que implementa un cálculo de dinámica de fluidos computacional y estudios invasivos. El objetivo de este estudio era proporcionar un estudio numérico específico de paciente que combinara los resultados de un procedimiento de reconstrucción de alta precisión que es la tomografía óptica coherente (OCT: optical coherent tomography) con la angiografía y formas de onda de presión y velocidad específicas de paciente. La angiografía, la OCT y las mediciones de presión se realizaron mediante catéteres y, por lo tanto, de forma invasiva. Los autores de este estudio reconocieron las limitaciones de este procedimiento derivadas de las mediciones invasivas y de la necesidad de manipulación manual de datos, es decir, dicho procedimiento no estaba automatizado. Sin embargo, este documento no sugiere el uso de procedimientos de medición no invasivos. Las simulaciones obtenidas presentaban una buena correlación con datos experimentales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La descripción detallada se expone con referencia a los dibujos adjuntos. Los dibujos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y representan simplemente ejemplos de formas de realización de la divulgación. Los dibujos se proporcionan para facilitar la comprensión de la divulgación y no se considerará que limitan la amplitud, el alcance o la aplicabilidad de la divulgación. En los dibujos, el dígito o dígitos situados más a la izquierda de un número de referencia pueden identificar el dibujo en el que el número de referencia aparece por primera vez. El uso de los mismos números de referencia indica componentes similares, pero no necesariamente iguales o idénticos. Sin embargo, también se pueden utilizar números de referencia diferentes para identificar componentes similares. Diversas formas

60

de realización pueden utilizar elementos o componentes distintos de los que se ilustran en los dibujos, y algunos elementos y/o componentes pueden no estar presentes en diversas formas de realización. El uso de terminología singular para describir un componente o elemento puede, en función del contexto, abarcar un número plural de dichos componentes o elementos y vice versa.

- 5 La Figura 1 es un diagrama esquemático de un procedimiento para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación. La Figura 2 es un diagrama de bloques esquemático de un procedimiento de modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación.
- 10 La Figura 3 es un registro de ejemplo de un electrocardiograma de un paciente. La Figura 4 es un periodograma Lomb-Scargle de ejemplo del ciclo cardíaco de un paciente. La Figura 5 es un esquema de un modelo de tres componentes para su uso en la determinación de condiciones de límite de circulación coronaria.
- 15 La Figura 6 ilustra cuatro modelos Windkessel diferentes, concretamente modelos Windkessel de dos, tres, cuatro y cinco elementos (2WMM, 3WMM, 4WMM, 5WMM), adecuados para su uso en un modelo de componentes de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system). La Figura 7 ilustra diversos bloques funcionales (a-c) y un sistema multi bloque de ejemplo (d) compuesto por el bloque funcional (b) para su uso en un modelo de componentes de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system).
- 20 La Figura 8 ilustra un modelo de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system) que comprende elementos de circulación sistémica y pulmonar, y su relación con un componente HPV. La Figura 9 ilustra un bloque funcional de parámetros agrupados que comprende parámetros de resistencia, inercia y capacitancia (RLC) que es adecuado para su uso en un modelo de componentes de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system).
- 25 La Figura 10 ilustra diagramas esquemáticos de (a) un bucle de presión-volumen de ventrículo cardíaco, (b) presión aórtica trazada como una función del tiempo, y (c) volumen ventricular trazado como una función del tiempo. La Figura 11 ilustra un bloque funcional (a) y un modelo de componentes de presión-volumen de todo el corazón (HPV: heart chambers pressure-volume) (b).
- 30 La Figura 12 es un gráfico que muestra el volumen y la presión de un ventrículo cardíaco reconstruido específicos de paciente durante cinco ciclos cardíacos. La Figura 13 ilustra un concepto general de modelo de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow). La Figura 14 ilustra seis modelos de ejemplo adecuados para su uso en un modelo de componentes de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow).
- 35 La Figura 15 ilustra cinco bloques funcionales diferentes (a)-(e) adecuados para su uso en un modelo de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow) de diversos compartimentos. La Figura 16 ilustra un conjunto de parámetros de un bloque funcional adecuado para su uso en un modelo de componentes de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow). La Figura 17 ilustra un modelo de diversas capas/diversos compartimentos de parámetros agrupados con parámetros descriptivos, adecuado para su uso en un modelo de componentes de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow).
- 40 La Figura 18 ilustra en detalle un modelo de tres componentes para su uso en la determinación de condiciones de límite de circulación coronaria que incluye: un componente de modelo de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system) (circulación pulmonar y sistémica), un componente de modelo de presión-volumen cardíaco (HPV: heart chambers pressure-volume) y un componente de modelo de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow).
- 45 La Figura 19 es un ejemplo de malla 3D de una parte de vaso sanguíneo de un paciente. La Figura 20 ilustra un esquema para determinar condiciones de límite del flujo de entrada y del flujo de salida de circulación coronaria.
- 50 La Figura 21 es un diagrama de bloques esquemático de un procedimiento para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias utilizando una simulación en estado estacionario de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación. La Figura 22 es un diagrama de bloques esquemático de un procedimiento para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias utilizando una simulación en estado estacionario de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación.
- 55 La Figura 23 es un diagrama de bloques esquemático de un procedimiento para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias utilizando una simulación transitoria de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación. La Figura 24 es un diagrama de bloques esquemático de un procedimiento para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias utilizando una simulación transitoria de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación.
- 60 La Figura 25 es una curva característica de funcionamiento de un receptor (ROC: receiver operating characteristic) que compara resultados de reserva fraccional de flujo (FFR: fractional flow reserve) obtenidos utilizando una variante de un modelo de tres componentes con resultados de la vida real.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación se refiere, entre otras cosas, a dispositivos, sistemas, procedimientos, medios legibles por ordenador, técnicas y metodologías para el modelado no invasivo específico de paciente de un flujo sanguíneo de 5 arterias coronarias a partir de datos de imágenes volumétricas y datos continuos de presión arterial. Los datos volumétricos de arterias coronarias de un paciente se pueden obtener mediante técnicas de imagen médica no invasivas, tales como angiografía por tomografía computarizada (CTA: computed tomography angiography) o angiografía por resonancia magnética (MRA: magnetic resonance angiography). Los datos volumétricos se pueden utilizar para crear un modelo anatómico de las arterias coronarias del paciente adecuado para una simulación de 10 dinámica de fluidos computacional (CFD: computational fluid dynamics). Los datos continuos de presión arterial se pueden obtener mediante técnicas no invasivas. Los datos continuos de presión arterial se pueden utilizar para determinar condiciones de límite de la simulación CFD. Las simulaciones CFD específicas de paciente se pueden realizar utilizando el modelo anatómico de arteria coronaria, con las condiciones de límite del flujo de entrada y del flujo de salida determinadas a partir de los datos continuos de presión arterial. Los parámetros hemodinámicos 15 específicos de paciente en las arterias coronarias se pueden derivar a partir de las simulaciones CFD y utilizar para caracterizar/evaluar una enfermedad cardiovascular, tal como la evaluación funcional de estenosis en el paciente.

Se puede realizar una simulación CFD utilizando un modelo anatómico de arteria coronaria específico de paciente derivado a partir de datos de imágenes médicas y condiciones de límite específicas de paciente derivadas a partir de 20 datos continuos de presión arterial para determinar parámetros hemodinámicos específicos de paciente en las arterias coronarias de un paciente. En algunas formas de realización, se puede utilizar un modelo de tres componentes para determinar las condiciones de límite del flujo de entrada en la arteria coronaria para la simulación CFD. El modelo de tres componentes puede incluir un componente de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system) que describe la circulación sanguínea sistémica y pulmonar, un componente de presión-volumen de las cámaras cardíacas 25 (HPV: heart chambers pressure-volume) que describe la relación entre la presión y el volumen ventricular o auricular, y un componente de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow) que describe la circulación sanguínea en el árbol coronario. El modelo de tres componentes puede permitir determinar la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la entrada de las arterias coronarias del paciente. La forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico determinada en la entrada de las arterias coronarias del paciente se puede utilizar para determinar las condiciones de 30 límite del flujo de salida en las arterias coronarias para la simulación CFD. Por ejemplo, la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la entrada de las arterias coronarias de un paciente se puede utilizar para determinar la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la salida de las arterias coronarias del paciente utilizando la ley de Murray o una ley de escala alométrica similar (véase Sherman T (1981) On connecting large vessels to small - the meaning of murray's law. Journal of General Physiology, 78(4):431-453.).

35 El modelado específico de paciente del flujo sanguíneo en una arteria coronaria de acuerdo con esta divulgación puede utilizar técnicas que proporcionan ventajas sobre los procedimientos existentes. Por ejemplo, el modelo anatómico específico de paciente construido puede modelar únicamente las arterias coronarias del paciente. Es decir, el modelo anatómico específico de paciente construido puede no incluir, por ejemplo, la reconstrucción de la aorta del 40 paciente o una estimación del volumen de la cámara cardíaca. Esto puede reducir la complejidad numérica y el tiempo de simulación. Además, las condiciones de límite se pueden derivar a partir de datos continuos de presión arterial medidos de forma no invasiva. Las ventajas de utilizar datos de presión para derivar las condiciones de límite incluyen la facilidad con la que se puede medir la presión en relación con otros parámetros utilizados normalmente para determinar las condiciones de límite (por ejemplo, velocidad, flujo de masa) y la solidez de las mediciones de presión, 45 que no están viciadas por un error excesivo incluso cuando se miden de forma no invasiva y en un lugar alejado del corazón.

A lo largo de esta divulgación, se hace referencia al modelado de arterias coronarias y flujo sanguíneo en arterias coronarias. Se debe entender que las arterias coronarias pueden incluir no sólo las dos arterias coronarias principales, 50 sino también las ramas arteriales que dependen de las mismas y cualesquiera placas contenidas en las mismas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Las Figuras 1 y 2 ilustran un procedimiento 100 para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación. 55 El procedimiento 100 se puede realizar dentro de un ordenador o un sistema informático.

Un ordenador puede incluir uno o más medios de almacenamiento no transitorios legibles por ordenador que almacenan instrucciones que, cuando son ejecutadas por un procesador, pueden realizar cualquiera de las acciones que se describen en el presente documento para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos 60 en arterias coronarias. El ordenador puede ser, o el sistema informático puede incluir, un ordenador de sobremesa o portátil, un dispositivo móvil (por ejemplo, un teléfono inteligente), un sistema informático basado en la nube, un servidor o cualquier otro ordenador. Un ordenador puede incluir un procesador, una memoria de solo lectura (ROM), una memoria de acceso aleatorio (RAM), un adaptador de entrada/salida (E/S) para conectar dispositivos periféricos (por ejemplo, un dispositivo de entrada, un dispositivo de salida, un dispositivo de almacenamiento, etc.), un adaptador

de interfaz de usuario para conectar dispositivos de entrada tales como un teclado, un ratón, una pantalla táctil y/u otros dispositivos, un adaptador de comunicaciones para conectar el ordenador a una red y un adaptador de pantalla para conectar el ordenador a una pantalla. La pantalla se puede utilizar para mostrar al usuario cualesquiera parámetros hemodinámicos calculados (por ejemplo, imágenes o modelos tridimensionales de las arterias coronarias del paciente superpuestos a los parámetros hemodinámicos determinados).

En la etapa 102, un sistema informático puede recibir datos de estructura anatómica específicos de paciente. Un sistema informático puede recibir los datos de estructura anatómica específicos de paciente (por ejemplo, datos de imágenes adquiridos por un escáner CT o un dispositivo de rayos X) a través de una red de comunicaciones y/o procedentes de un medio de almacenamiento legible por ordenador.

Los datos de estructura anatómica específicos de paciente pueden ser imágenes 2D o 3D (volúmenes) del sistema circulatorio de un paciente. Las imágenes pueden incluir al menos una parte o la totalidad de las arterias coronarias del paciente. Las imágenes pueden o no incluir otras estructuras anatómicas tales como el corazón del paciente, la aorta y similares. Los datos de estructura anatómica específicos de paciente se pueden obtener de forma no invasiva utilizando diversas modalidades de imágenes médicas no invasivas. Por ejemplo, los datos se pueden obtener mediante tomografía computarizada (CT: computed tomography), angiografía por tomografía computarizada (CTA: computed tomography angiography), resonancia magnética (MRI: magnetic resonance imaging) o angiografía por resonancia magnética (MRA: magnetic resonance angiography). Alternativamente, los datos de estructura anatómica específicos de paciente se pueden obtener utilizando diversos procedimientos invasivos de obtención de imágenes, tales como angiografía rotacional, angiografía dinámica o angiografía por sustracción digital.

Los datos de estructura anatómica específicos de paciente recibidos pueden ser preprocesados por un usuario y/o por el sistema informático antes de su uso posterior. El preprocesamiento puede incluir, por ejemplo, una comprobación de errores de registro, incoherencias o desenfoque en los datos de la imagen capturada, una comprobación de stents que aparecen en los datos de la imagen capturada, una comprobación de otros artefactos que pueden impedir la visibilidad de lúmenes de las arterias coronarias, una comprobación de un contraste suficiente entre las estructuras anatómicas (por ejemplo, la aorta, las arterias coronarias principales, otros vasos sanguíneos y otras partes del paciente). Durante el preprocesamiento, el usuario y/o el sistema informático pueden corregir ciertos errores o problemas con los datos. El preprocesamiento también puede incluir el uso de técnicas de procesamiento de imágenes en los datos de estructura anatómica específicos de paciente recibidos para preparar los datos para su uso en la generación de un modelo anatómico (por ejemplo, preparar los datos para su segmentación). El procesamiento de imágenes puede incluir, por ejemplo, un ajuste de niveles de contraste entre diferentes estructuras anatómicas (por ejemplo, el corazón, la aorta, las arterias coronarias, otra vasculatura, placas ateroscleróticas, etc.) en las imágenes, un suavizado de estructuras anatómicas (por ejemplo, aplicando un filtro de suavizado), y similares.

En la etapa 104, un sistema informático puede recibir datos fisiológicos específicos de paciente. Un sistema informático puede recibir los datos fisiológicos específicos de paciente a través de una red de comunicaciones y/o procedentes de un medio de almacenamiento legible por ordenador.

Los datos fisiológicos específicos de paciente pueden incluir datos continuos de presión arterial (por ejemplo, una forma de onda de presión arterial registrada continuamente). La presión arterial continua varía en el tiempo y se mide en tiempo real sin interrupciones (por ejemplo, continuamente). En algunas formas de realización, una forma de onda de presión arterial registrada continuamente se puede obtener durante un período de tiempo de aproximadamente un (1) minuto o un período de tiempo dentro de un intervalo de un (1) minuto a dos (2) minutos, aunque se pueden utilizar otros períodos de tiempo continuos. Los datos continuos de presión arterial se pueden obtener sin un procedimiento percutáneo (por ejemplo, de forma no invasiva). Por ejemplo, los datos se pueden obtener utilizando un monitor Nexfin™, un monitor ClearSight™, un monitor CNAP™, un monitor Finapres® NOVA o sistemas sucesores (por ejemplo, monitores Finometer® y Portapres®), u otros dispositivos similares no invasivos de medición continua de la presión arterial. Alternativamente, los datos de presión arterial continua se pueden obtener utilizando diversos procedimientos invasivos, tal como un cateterismo arterial. Los datos continuos de presión arterial se pueden someter a un procesamiento de datos (por ejemplo, procesamiento de señales) para preparar los datos para su uso en la determinación de condiciones de límite para una simulación CFD y/o una simulación de torrente sanguíneo en un modelo anatómico utilizando CFD. Por ejemplo, las señales de presión se pueden extraer de los datos continuos de presión arterial.

Los datos fisiológicos específicos de paciente pueden incluir datos fisiológicos distintos de los datos continuos de presión arterial, tales como actividad eléctrica cardíaca del paciente, frecuencia cardíaca basal, altura, peso, hematocrito, volumen sistólico y similares. En general, cualquier dato fisiológico puede ser sometido a un procesamiento de datos (por ejemplo, procesamiento de señales) para preparar los datos para su uso en la determinación de las condiciones de límite para una simulación CFD y/o una simulación de torrente sanguíneo en un modelo anatómico utilizando CFD.

Los datos fisiológicos pueden incluir, por ejemplo, un registro continuo de una señal de electrocardiografía (ECG)

procedente del paciente, un ejemplo de lo cual se muestra en la Figura 3. La señal de ECG se puede utilizar para reconstruir directamente parámetros temporales del ciclo cardíaco, tal como una variabilidad de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, un intervalo RR). En el ejemplo de la Figura 3, el intervalo RR promedio calculado para el registro del paciente es de 0,897s. El intervalo RR se puede utilizar, por ejemplo, para determinar las condiciones de límite de una simulación CFD.

Los datos fisiológicos pueden incluir, por ejemplo, un curso de la presión aórtica. El curso de la presión aórtica se puede utilizar para determinar indirectamente parámetros temporales del ciclo cardíaco cuando no se dispone de una señal de ECG del paciente, aunque esto es ligeramente menos preciso en comparación con el ECG. Se puede utilizar un algoritmo de Lomb-Scargle para construir un periodograma de Lomb-Scargle del ciclo cardíaco de un paciente a partir del curso de la presión aórtica, un ejemplo de lo cual se muestra en la Figura 4. El algoritmo de Lomb-Scargle se puede utilizar para encontrar y comprobar la importancia de señales periódicas débiles con un muestreo temporal desigual (véase Townsend RHD (2010) Fast calculation of the Lomb-Scargle periodogram using graphics processing units. *The Astrophysical Journal, Supplement Series*, Vol.191, 247-253.). En el ejemplo de la Figura 4, el intervalo RR calculado para el registro de la presión del paciente utilizando el algoritmo de Lomb-Scargle es de 0,901s. El intervalo RR calculado mediante el algoritmo Lomb-Scargle es ligeramente diferente del intervalo RR determinado a partir de los datos del ECG, pero la diferencia es inferior al 0,5%.

En la etapa 106, un sistema informático puede generar un modelo anatómico específico de paciente de las arterias coronarias del paciente a partir de los datos de estructura anatómica específicos de paciente recibidos. El modelo anatómico específico de paciente puede ser un modelo geométrico 3D de las arterias coronarias del paciente. El modelo anatómico específico de paciente construido puede modelar únicamente las arterias coronarias del paciente. Es decir, el modelo anatómico específico de paciente construido puede no incluir, por ejemplo, la reconstrucción del corazón, la aorta, la vasculatura no relacionada con las arterias coronarias u otros tejidos del paciente.

Los datos de estructura anatómica específicos de paciente recibidos (por ejemplo, imágenes anatómicas) pueden incluir regiones de densidad óptica variable que corresponden a diferentes estructuras anatómicas tales como la aorta, las arterias coronarias principales, ramas de arterias coronarias, miocardio y similares. Las ubicaciones de las superficies de las estructuras anatómicas se pueden determinar en base al contraste (por ejemplo, oscuridad y claridad relativas) entre las diferentes estructuras anatómicas. El contraste entre las estructuras anatómicas también puede permitir el modelado selectivo de ciertas características anatómicas (por ejemplo, arterias coronarias), mientras que excluye otras características anatómicas del modelo generado (por ejemplo, el corazón).

El proceso de formación del modelo anatómico específico de paciente se denomina generalmente segmentación. El sistema informático puede realizar la segmentación automáticamente con o sin la intervención del usuario. Con el fin de generar el modelo anatómico específico de paciente, las arterias coronarias se pueden segmentar en los datos de estructura anatómica específicos de paciente utilizando cualquier procedimiento de segmentación de arterias coronarias adecuado. Los procedimientos para generar un modelo anatómico de las arterias coronarias de un paciente (por ejemplo, procedimientos de segmentación de arterias coronarias) se describen, por ejemplo, en las Solicitudes de Patente de EE.UU. Nos. 2010/006776 y 2012/0072190 y en las Patentes de EE.UU. Nos. 7.860.290, 7.953.266, y 8.315.812. Las arterias coronarias segmentadas pueden ser revisadas y/o corregidas por el sistema informático y/o un usuario, si es necesario (por ejemplo, para corregir la segmentación si hay algún error tal como arterias coronarias omitidas o inexactas o ramas que se extienden desde las mismas).

El modelo anatómico específico de paciente (por ejemplo, modelo geométrico 3D) se puede representar como una malla de superficie. La malla de superficie puede representar el límite externo de estructuras segmentadas de forma que su forma se representa como un conjunto de vértices conectados (por ejemplo, una malla). Con el uso de una representación de este tipo, se pueden imponer restricciones de forma utilizando métricas o estadísticas de forma basadas en malla. Un modelo deformable, tal como un modelo de malla activa (AMM: Active Mesh Model) (véase Dufour, A. et al., Segmenting and tracking fluorescent cells in dynamic 3-D microscopy with coupled active surfaces. *IEEE Transactions on Image Processing*, 14(9), 1396-1410, 2005; Dufour, A. et al., J.-C. 3-D active meshes: fast discrete deformable models for cell tracking in 3-D time-lapse microscopy. *IEEE Transactions on Image Processing*, 20(7), 1925-1937, 2011.), puede ser un punto de partida para crear el modelo anatómico específico de paciente. El modelo AMM es una extensión en 3D del modelo de contorno activo (ACM: active contour model) utilizado en técnicas de análisis de imágenes (véase Kass, M. et al., Active contour models. *Int. J. of Computer Vision* 1(4), 321-331, 1988.). En los procedimientos basados en el modelo AMM, las estructuras segmentadas se pueden representar como superficies (frentes, mallas) cerradas que evolucionan con una velocidad calculada a partir de datos dependientes de imagen y de propiedades geométricas independientes de imagen.

En formas de realización, el proceso para formar el modelo anatómico específico de paciente puede incluir, por ejemplo, segmentar placas visibles en arterias coronarias utilizando un procedimiento basado en el modelo AMM, seleccionar por parte de un ordenador y/o un usuario unos puntos raíz (por ejemplo, puntos de inicio) para las arterias coronarias izquierda y derecha, segmentar las arterias coronarias utilizando el procedimiento basado en el modelo AMM y los puntos raíz seleccionados, y verificar y/o corregir la geometría de las placas y arterias segmentadas.

Después de la segmentación, un usuario y/o sistema informático puede post procesar el modelo anatómico específico de paciente para preparar el modelo para simulaciones CFD. Esto puede incluir, por ejemplo, la determinación de líneas centrales de las arterias coronarias y sus ramas, la determinación de áreas transversales de las arterias coronarias y sus ramas, la creación de modelos de límites del flujo de entrada (por ejemplo, los límites a través de los que el flujo se dirige hacia las arterias coronarias) y de límites del flujo de salida (por ejemplo, los límites a través de los que el flujo se dirige fuera de las arterias coronarias y/o de las ramas de las arterias coronarias) de manera que los límites del flujo de entrada y los límites del flujo de salida son perpendiculares a las líneas centrales determinadas, permitiendo de este modo la aplicación de condiciones de límite, y el suavizado del modelo (por ejemplo, el suavizado de cualquier cresta, punto, etc.). El post procesamiento del modelo anatómico específico de paciente puede ser revisado y/o corregido por el sistema informático y/o el usuario, si es necesario.

En la etapa 108, un sistema informático puede determinar las condiciones de límite para una simulación de dinámica de fluidos computacional (CFD: computational fluid dynamics) del flujo sanguíneo en el modelo anatómico. Al menos algunas de las condiciones de límite se pueden determinar utilizando los datos fisiológicos específicos de paciente recibidos, tal como los datos continuos de presión arterial recibidos. Las condiciones de límite pueden incluir condiciones de límite del flujo de entrada y del flujo de salida de la circulación coronaria.

Se puede utilizar un modelo de tres componentes, que se ilustra en la Figura 5, para determinar condiciones de límite de la circulación coronaria. El modelo de tres componentes puede incluir un componente de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system) que describe la circulación sanguínea sistémica y pulmonar, un componente de presión-volumen cardíaco (HPV: heart chambers pressure-volume) que describe un bucle de presión-volumen cardíaco, y un componente de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow) que describe la circulación sanguínea en la arteria coronaria (ver FIG. 5). Cada uno de los componentes BCS, HPV y CBF se puede seleccionar de entre diversos modelos de cada componente, que se tratan con más detalle a continuación. El modelo de tres componentes puede tomar como entrada la forma de onda de presión $p_{sa}(t)$, que se puede derivar a partir del registro continuo de presión arterial específico de paciente (por ejemplo, datos continuos de presión arterial específicos de paciente). En la Figura 18 se muestra una forma de realización de ejemplo de un modelo de tres componentes.

El modelo de tres componentes se puede utilizar para determinar directamente las condiciones de límite del flujo de entrada, tal como la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la entrada de las arterias coronarias del paciente (véase la Figura 20). El modelo de tres componentes se puede utilizar para determinar indirectamente las condiciones de límite del flujo de salida, tal como la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la salida de las arterias coronarias del paciente (véase la Figura 20). Por ejemplo, la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la entrada de las arterias coronarias del paciente se puede utilizar para determinar la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico en la salida de las arterias coronarias del paciente utilizando una ley alométrica de escala (ALS: allometric law of scaling) tal como la ley de Murray, que describe una relación entre el flujo sanguíneo y el radio del vaso (véase la Figura 20) (véase Freund Jet al., (2012) Fluid flows and forces in development: functions, features and biophysical principles. Development, 139(7):1229-1245; Newberry M et al., VM (2015) Testing foundations of biological scaling theory using automated measurements of vascular networks. Public Library of Science Computational Biology, 11(8):e1004455; Sherman T (1981) On connecting large vessels to small - the meaning of murray's law. Journal of General Physiology, 78(4):431-453; Algranati D et al. (2010) Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. Journal of General Physiology. Heart and Circulatory Physiology, Vol.298, No.3,H861-H873.). Según la ley de Murray, el flujo sanguíneo es proporcional a r^3 en cada vaso de un sistema de Murray.

El componente de sistema circulatorio sanguíneo (BCS: blood circulatory system) describe la circulación sanguínea sistémica y pulmonar. La circulación sanguínea puede ser modelada, por ejemplo, utilizando un bloque funcional de dos, tres, cuatro o cinco elementos de Windkessel (2WMM, 3WMM, 4WMM, 5WMM), que se muestran en la Figura 6 (véase Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No. 1, 113-121; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York; Ostadfar A (2016) Biofluid mechanics. Principles and applications. Elsevier; Pappano A et al. (2013) Cardiovascular physiology. Elsevier; Stergiopoulos N et al. (1996) Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. American Journal of Physiology, Vol.270, No.6, Pt.2, H2050-H2059; WesterhofN et al. (2009) The arterial windkessel. Medical & Biological Engineering & Computing, Vol.47, No.2, 131-141; Zamir M (2005) The physics of coronary blood flow. Springer-Verlag.). La circulación pulmonar y sistémica puede ser modelada, en una forma de realización preferida, utilizando uno de los modelos de parámetros agrupados que se muestran en la Figura 7, mientras que la circulación sanguínea global puede ser modelada utilizando un modelo de diversos compartimentos que se muestra en la Figura 8.

En una forma de realización, el componente de modelo de sistema circulatorio sanguíneo (por ejemplo, el modelo de circulación sistémica y pulmonar) se construye sobre un bloque funcional RLC de parámetros agrupados de resistencia (R) - inercia (L) - capacitancia (C) que se muestra en la Figura 9. En el bloque funcional de parámetros agrupados de la Figura 9, las entradas (*in*) y salidas (*out*) del bloque están relacionadas en el tiempo (*t*):

$$q_{in} = C \frac{dp_{in}}{dt} + q_{out},$$

$$p_{in} = R \cdot q_{out} + L \frac{dq_{out}}{dt} + p_{out},$$

- en las que: q es la velocidad de flujo y p es la presión de la sangre que fluye en un compartimento seleccionado. Como se muestra en la Figura 8, un modelo de circulación pulmonar contiene tres compartimentos en forma de arterias ($C=C_{pa}$, $R=R_{pa}$, $L=L_{pa}$), reservorio pulmonar ($C=0$, $R=R_{pr}$, $L=0$) y venas ($C=C_{pv}$, $R=R_{pv}$, $L=0$), lo que da lugar a seis ecuaciones ($3 \times 2=6$). El modelo de circulación sistémica contiene cinco compartimentos, en concreto, aorta ($C=C_{sa}$, $R=R_{sa}$, $L=L_{sa}$), arterias conductoras proximales ($C=C_{sp}$, $R=R_{sp}$, $L=L_{sp}$), arterias musculares distales ($C=C_{sd}$, $R=R_{sd}$, $L=0$), reservorio sistémico ($C=0$, $R=R_{sr}$, $L=0$), y venas ($C=C_{sv}$, $R=R_{sv}$, $L=0$), lo que da lugar a diez ecuaciones ($5 \times 2=10$).
- 10 El sistema resultante de dieciséis ecuaciones se puede resolver numéricamente.

- El componente presión-volumen (HPV: heart chambers pressure-volume) del ventrículo o aurícula del corazón describe un bucle de presión-volumen cardíaco. El ciclo cardíaco consta de cuatro fases, como se muestra en la Figura 10 (véase Barrett KE et al. (2016) Ganong's review of medical physiology, McGraw-Hill; Mohrman D et al. (2013) Cardiovascular physiology. McGraw-Hill, Lange, New York; Pappano A et al. (2013) Cardiovascular physiology. Elsevier.). Para las fases sistólica y diastólica isovolumétricas se pueden utilizar muchos modelos diferentes tal como, por ejemplo, un modelo de elastancia variable en el tiempo (TVE: time-varying elastance), un modelo de cumplimiento variable en el tiempo (TVC: time-varying compliance) u otros modelos (véase Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No.1, 113-121; Lankhaar JW et al. (2009) Modeling the instantaneous pressure-volume relation of the left ventricle: a comparison of six models. Annals of biomedical engineering, Vol.37, No.9, 1710-1726; Stergiopoulos N et al. (1996) Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. American Journal of Physiology, Vol.270, No.6, Pt.2, H2050-H2059.). La Figura 11 ilustra un bloque funcional para construir un modelo de componentes de presión-volumen de cavidades cardíacas (HPV: heart chambers pressure-volume) (a); y un modelo de componentes de presión-volumen de cavidades cardíacas (HPV) completo y de diversos compartimentos (b). En una forma de realización preferida, el componente de presión-volumen (HPV) utiliza un modelo que se basa en la idea de elastancia variable $E(t)$ como recíproca del cumplimiento, que se puede escribir de la siguiente manera:
- 15
- 20
- 25

$$E(t) = \frac{1}{C(t)} = \frac{dp}{dV}$$

- 30 La presión en una cámara cardíaca, durante la fase isovolumétrica, se puede describir mediante la siguiente ecuación

$$p(t) = E(t) \cdot (V(t) - V_0).$$

- 35 en la que $V(t)$ es el volumen de la cámara cardíaca, y V_0 es una intercepción del volumen.

La elastancia se puede calcular a partir de la convolución de una función de Archibald Hill

$$f_i(t_n) = \frac{t_n^{n_i}}{(a_i^{n_i} + t_n^{n_i})}$$

- 40 que se puede escribir de la siguiente manera

$$E_n(t_n) = \frac{E(t_n) - E_{min}}{E_{max} - E_{min}} = A \cdot (f_1(t_n) \cdot (1 - f_2(t_n)))$$

- en la que:

45

$$t_n = \frac{t\%T}{t_{max}}, t_{max} = t@E(t) = E_{max},$$

- y T es la duración del ciclo cardíaco según un intervalo RR, que se puede determinar mediante ECG o estimar a partir del curso de la presión aórtica. En la siguiente tabla se proporcionan valores típicos de parámetros empíricos del modelo de elastancia variable en el tiempo (véase Stergiopoulos N et al. (1996) Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. American Journal of Physiology, Vol.270, No.6, Pt.2, H2050-H2059; Faragallah G et al. (2012) A new control system for left ventricular assist devices based on patient-specific physiological demand. Inverse Problems in Science and Engineering, Vol.20, No.5, 721-734.).
- 50

E_{min}	E_{max}	a_1	a_2	n_1	n_2
0,06	2,31	0,303	0,508	1,32	21,9
0,06	2,00	0,700	1,170	1,90	21,9

Un modelo de elastancia variable en el tiempo sólo se puede utilizar durante las fases isovolumétricas de un ciclo cardíaco. Para las otras dos fases del ciclo cardíaco (Figura 10), el volumen sanguíneo se acumula parcialmente en la aurícula mientras que el resto -seguido por el gradiente de presión trans valvular- fluye hacia el exterior. Por lo tanto, el equilibrio de la velocidad de flujo auricular se puede describir de la siguiente manera

$$q_{sv} = C_{RA} \frac{dp_{sv}}{dt} + q_t, q_{pv} = C_{LA} \frac{dp_{pv}}{dt} + q_m,$$

10 y, de forma similar, la velocidad del flujo ventricular se puede describir de la siguiente manera:

$$-\frac{dV_{RV}}{dt} = q_{pa} - q_t, -\frac{dV_{LV}}{dt} = q_{sa} - q_m.$$

Simultáneamente, el flujo trans valvular se puede describir de la siguiente manera:

15

$$q_m = \frac{(p_{pv} - p_{LV})}{R_{LA}} H(p_{pv} - p_{LV}), q_{sa} = \frac{(p_{LV} - p_{sa})}{R_{LV}} H(p_{LV} - p_{sa}),$$

$$q_t = \frac{(p_{sv} - p_{RV})}{R_{RA}} H(p_{sv} - p_{RV}), q_{pa} = \frac{(p_{RV} - p_{pa})}{R_{RV}} H(p_{RV} - p_{pa}),$$

20 en las que H es una función escalón de Heaviside.

En formas de realización, se puede utilizar un procedimiento de calibración específico de paciente (PSC: patient-specific calibration) para la estimación de parámetros óptimos de los modelos HPV y BCS. El procedimiento puede incluir: (i) determinar aproximaciones iniciales de parámetros del modelo a partir de niveles de presión sistólica y diastólica del paciente, el sexo, la edad y la frecuencia cardíaca (HR: heart rate) (véase Barrett KE et al. (2016) Ganong's review of medical physiology, McGraw-Hill; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York; Pappano A et al. (2013) Cardiovascular physiology. Elsevier; Zamir M (2005) The physics of coronary blood flow. Springer-Verlag; Maceira AM et al. (2006) Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. European Heart Journal, Vol.27, Issue 23, Pages 2879-2888; Maceira AM et al. (2006) Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, Vol. 8, Issue 3, 417-426.), (ii) realizar correcciones en base a información adicional, que incluye hábitos de tabaquismo, la forma física y el consumo de drogas (véase Tsanas A et al. (2009) The Windkessel model revisited: a qualitative analysis of the circulatory system. Medical Engineering & Physics, Vol.31, Issue 5, 581-588.), (iii) resolver los modelos (HPV + BCS), y (iv) calibrar los parámetros ajustándolos a la presión calculada y al registro instantáneo de la presión del paciente. De este modo, se puede utilizar un modelo de elastancia variable en el tiempo (por ejemplo, aplicado en el modelo HPV) junto con un modelo de circulación (BCS: blood circulatory system) para reconstruir los volúmenes instantáneos del ventrículo izquierdo y derecho del corazón (V) y el curso de las presiones internas (p_v) utilizando una presión aórtica registrada del paciente (p_{sa}), como se muestra en la Figura 12.

El componente de flujo sanguíneo coronario (CBF: coronary blood flow) describe la circulación sanguínea en la arteria coronaria, y se muestra de forma general en la Figura 13. El componente CBF se deriva a partir de diversas conclusiones extraídas de descubrimientos fisiológicos (véase Epstein S et al. (2015) Reducing the number of parameters in 1D arterial blood flow modeling: less is more for patient-specific simulations. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol.309, No.1, H222-H234; Kheyfets VO et al. (2016) A zero-dimensional model and protocol for simulating patient-specific pulmonary hemodynamics from limited clinical data. Journal of Biomechanical Engineering, Vol.138, Issue 12,1-8; Maruyama Y et al. (1994) Recent advances in coronary circulation. Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg; Mohrman D et al. (2013) Cardiovascular physiology. McGraw-Hill, Lange, New York; Ostadfar A (2016) Biofluid mechanics. Principles and applications. Elsevier; Pappano A et al. (2013) Cardiovascular physiology. Elsevier; Zamir M (2005) The physics of coronary blood flow. Springer-Verlag; Algranati D et al. (2010) Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, Vol.298, No.3,H861-H873; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory

Physiology, Vol.306, No.4, H517-H528; Westerhof N et al. (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiological Reviews*, Vol.86, No.4, 1263-1308.), que incluyen: (i) el principal factor que fuerza el flujo en las arterias coronarias es la presión instantánea en la aorta $p_{sa}(t)$; (ii) una interacción de vasos de miocardiocoronarios cardíacos provoca una presión opuesta a $p_{sa}(t)$ con el efecto de estrangular o incluso invertir el flujo; y (iii) el efecto inercial de la sangre acumulada en las arterias es despreciable.

Basado en lo anterior, el componente CBF que se muestra generalmente en la Figura 13 es adecuado para determinar condiciones de límite para simulaciones CFD de flujo en arterias coronarias. El componente CBF especifica que el flujo en la entrada de la arteria coronaria $q_0(t)$ es el resultado de forzar la presión aórtica $p_{sa}(t)$ estrangulada por la contracción cardíaca y la acumulación inversa, esta última determinada principalmente por la presión ventricular.

El componente CBF describe una relación causal, en la que la presión actúa como variable independiente. Debido a que la presión sirve como variable independiente en el componente CBF, el componente CBF y su uso en el modelado computacional específico de paciente es ventajoso con respecto a otras técnicas para determinar condiciones de límite. Algunas de las ventajas de utilizar la presión como variable independiente son: (i) la presión es relativamente fácil de medir en comparación con la velocidad o el flujo de masa, que son mucho más difíciles de medir; y (ii) las mediciones de presión, incluso no invasivas y en un lugar alejado del corazón, no estarán viciadas por un error excesivo.

El flujo sanguíneo coronario se puede modelar de muchas maneras diferentes (véase Beyar R et al. (1987) Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol.252, No.2,Pt.2, H417-H433; Boileau E et al. (2015) One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications*, Vol.21, 137-155; Bruinsma T et al. (1988) Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic Res Cardiol*, 83:510-524; Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol.13, No.5, 385-404; Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No.6, H1687-H1698; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol.106, No.1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol.18, No.4, 347-365; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol.260, No.6, H1841-H1851; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol.258, No.1, H262-H276; Lee J et al. (1984) The role of vascular capacitance in the coronary arteries. *Circ Res* 55:751-762; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol.40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol.306, No.4, H517-H528; Marsden AL (2014) Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol.13, No.6, 1261-1276; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res*, Vol.49, Issue 3, 584-593, algunos ejemplos de las cuales se muestran en la Figura 14. Los modelos de flujo sanguíneo coronario que se muestran en la Figura 14 se pueden resumir de la siguiente manera: (i) todos los modelos tienen un único elemento fuente, que normalmente se supone igual a la presión aórtica (p_{sa}) (véase *id.*); (ii) la energía fuente se disipa parcialmente en un elemento resistivo (c,e,f) (véase Bruinsma T et al. (1988) Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic Res Cardiol*, 83:510-524; Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol.13, No.5, 385-404; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol.106, No.1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol.18, No.4, 347-365; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol.258, No.1, H262-H276; Lee J et al. (1984) The role of vascular capacitance in the coronary arteries. *Circ Res* 55:751-762; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol.40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Mohrman D et al. (2013) *Cardiovascular physiology*. McGraw-Hill, Lange, New York; Sengupta D et al.; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res*, Vol.49, Issue 3, 584-593.), dos elementos resistivos (b) (véase Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No.6, H1687-H1698.), o cero elementos resistivos (a,d) (véase Beyar R et al. (1987) Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol.252, No.2,Pt.2, H417-H433; Boileau E et al. (2015) One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and*

- Applications, Vol.21, 137-155; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No.1, 113-121; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, Vol.260, No.6, H1841-H1851; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol.306, No.4, H517-H528.); (iii) el flujo de entrada se divide normalmente entre una rama resistiva y capacitiva singular, con unos pocos modelos que tienen dos elementos capacitivos (b,f) (véase Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. Annals of Biomedical Engineering, Vol.13, No.5, 385-404; Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol. 258, No.6, H1687-H1698; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York; Marsden AL (2014) Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. Biomechanics and Modeling in Mechanobiology, Vol.13, No.6, 1261-1276; Sengupta D et al.); (iv) la rama capacitiva puede incluir su propio elemento resistivo (d) (véase Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No.1, 113-121; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, Vol.260, No.6, H1841-H1851; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York.) o fuente en función de la presión intraventricular (c,f) (véase Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. Annals of Biomedical Engineering, Vol.13, No.5, 385-404; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No.1, 113-121; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol.258, No.1, H262-H276; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. Annals of Biomedical Engineering, Vol.40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York; Sengupta D et al.; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. Circ Res, Vol.49, Issue 3, 584-593.), pero no ambos; (v) la rama resistiva suele incluir su propia fuente relacionada con la presión intraventricular (a,b,c,d,e) (véase Beyar R et al. (1987) Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol.252, No.2,Pt.2, H417-H433; Boileau E et al. (2015) One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications, Vol.21, 137-155; Bruinsma T et al. (1988) Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. Basic Res Cardiol, 83:510-524; Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol. 258, No.6, H1687-H1698; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No.1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. Annals of Biomedical Engineering, Vol.18, No.4, 347-365; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, Vol.260, No.6, H1841-H1851; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol.258, No.1, H262-H276; Lee J et al. (1984) The role of vascular capacitance in the coronary arteries. Circ Res 55:751-762; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. Annals of Biomedical Engineering, Vol.40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications, Springer, New York; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, Vol.306, No.4, H517-H528; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. Circ Res, Vol.49, Issue 3, 584-593.). En general, se puede considerar que son modelos de diversos compartimentos construidos en los bloques funcionales que se muestran en la Figura 15.
- 50 En una forma de realización preferida, el flujo sanguíneo coronario es modelado usando el bloque funcional agrupado que se muestra en la Figura 16. El uso del modelo de flujo sanguíneo coronario que se muestra en la Figura 16 puede requerir resolver la siguiente ecuación de conservación de flujo de masa:

$$R_0 C \frac{dq_0}{dt} + q_0 = C \frac{d(p_{sa} - p_c)}{dt} + \frac{(p_{sa} - p_R - p_{zf})}{R} H(p_{sa} - p_R - p_{zf}),$$

- 55 en la que H es la función escalón de Heaviside. La presión de estrangulación p_R así como la p_c describen la interacción entre miocardio y vaso coronario (MVI: myocardium-coronary vessel interaction), en la que $p_c = k_C \cdot (CEP + SIP)$ y $p_R = k_R \cdot (CEP + SIP)$. [3,4,9,14,22,25,32]. Existen tres hipótesis principales del mecanismo de interacción pasiva, y la descripción de la presión extravascular puede incluir (véase Algranati D et al. (2010) Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, Vol.298, No.3,H861-H873; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, Vol.306, No.4, H517-H528; WesterhofN et al. (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. Physiological Reviews, Vol.86, No.4, 1263-1308.): (i) presión
- 60

extracelular intersticial inducida por cavidad ($CEP = \mu_1 p_V$), y (ii) presión intracelular inducida por acortamiento ($SIP = \mu_2 E_V$). La presión instantánea en el ventrículo izquierdo (o derecho, respectivamente) del corazón p_V y la elastancia E_V se pueden tomar del componente HPV y la presión de flujo cero p_{zf} se puede suponer que se igual o inferior a 20 mmHg.

- 5 Las arterias coronarias están distribuidas espacialmente en la pared del corazón y se ven afectadas por la presión extracelular de manera no uniforme, y pueden ser moderadas adicionalmente por condiciones de estrés físico o farmacológico - especialmente hiperemia por administración de agonistas de receptor de adenosina (receptores purinérgicos P1) tales como Adenocard o Adenoscan o agonistas más selectivos del receptor A2A (Regadenoson, Binodenoson). En formas de realización, el efecto de la heterogeneidad de la pared cardiaca (modificada adicionalmente bajo la influencia del estrés) se puede describir utilizando un modelo de diversas capas y de diversos compartimentos con un coeficiente de presión tisular variable (véase Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol.106, No.1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. Annals of Biomedical Engineering, Vol.18, No.4, 347-365; Westerhof N et al. (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. Physiological Reviews, Vol.86, No.4, 1263-1308.), un ejemplo de lo cual se muestra en la Figura 17. Según la Figura 17:

$$\sum_{n=1}^N R_0 C_n \frac{dq_n}{dt} + \sum_{n=1}^N q_n = \sum_{n=1}^N C_n \frac{d}{dt} (p_{sa} - K_p(n) k_C (CEP + SIP)) + \sum_{n=1}^N \frac{p_{sa} - K_p(n) k_R (CEP + SIP) - p_{zf}}{R_n} H(p_{sa} - K_p(n) k_R (CEP + SIP) - p_{zf})$$

- 20 en las que el coeficiente de presión tisular cardíaca es:

$$K_p(n) = \left(\frac{2n - 1}{2N} \right)^k$$

- 25 Durante la condición de reposo, la presión extravascular disminuye de forma no lineal, cóncava hacia abajo desde el endocardio hacia el epicardio con exponente $k \approx 2,0$ o mayor. Contrariamente a esto, en la casación de cualquier tono vasomotor coronario activo (hipotética dilatación coronaria máxima) se puede suponer la relación lineal ($k \approx 1,0$).

- 30 El efecto vasodilatador relacionado con la eliminación del tono vasomotor coronario activo puede no limitarse al tejido y la función cardíacos. En términos más generales, la vasodilatación es sólo una de las formas de tropismo (cronotropismo, inotropismo, lusitropismo y muchas otras) cardíaco. Además, los mediadores endógenos y/o exógenos pueden provocar una disminución de la resistencia vascular y permitir un aumento del flujo sanguíneo coronario, así como del flujo sanguíneo sistémico y pulmonar. En una forma de realización preferida, los efectos netos del tropismo cardíaco (E/E_{max}) del receptor purinérgico (R) que combina agonistas endógenos o exógenos (A) se pueden modelar mediante la relación cinética cooperativa

$$35 \quad \frac{E}{E_{max}} = \frac{[AR]^n}{K_E^n + [AR]^n}$$

en la que la concentración de receptores ocupados

$$40 \quad [AR] = \frac{[R_0][A]}{K_A + [A]}$$

Combinando estas ecuaciones e introduciendo la relación transductora $\tau = [R_0]/K_E$, se obtiene la relación explícita

$$45 \quad \frac{E}{E_{max}} = \frac{\tau^n [A]^n}{(K_A + [A])^n + \tau^n [A]^n}$$

modelo cooperativo receptor-estimulo purinérgico de agonismo (que utiliza afinidades K_A , y eficacias K_E).

- En la etapa 110, un sistema informático puede simular el flujo sanguíneo en el modelo anatómico específico de paciente (por ejemplo, las arterias coronarias) utilizando CFD y las condiciones de límite específicas de paciente. En particular, la simulación CFD puede utilizar la forma de onda de la velocidad de flujo volumétrico coronario en las entradas y/o salidas de las arterias coronarias, que se pueden determinar al menos en parte por mediante datos continuos de presión arterial específicos de paciente, como condiciones de límite para el modelado CFD.

Antes de ejecutar la simulación CFD, se puede crear una malla 3D para el modelo anatómico específico de paciente, junto con modelos de límite del flujo de entrada y salida separados, para permitir la simulación CFD (por ejemplo, crear una malla computacional 3D para simulaciones numéricas). La malla 3D puede incluir una pluralidad de nodos (por ejemplo, puntos de malla o puntos de rejilla) a lo largo de las superficies del modelo anatómico específico de paciente y en todo el interior del modelo anatómico específico de paciente (véase la Figura 19). La malla generada puede ser revisada y/o corregida por el sistema informático y/o el usuario, si es necesario (por ejemplo, para corregir distorsiones de la malla, resolución espacial insuficiente en la malla, etc.).

10 En la simulación CFD, la sangre puede ser modelada como un fluido Newtoniano o un fluido no Newtoniano, y los campos de flujo pueden ser obtenidos resolviendo numéricamente las ecuaciones discretizadas de balance de masa y momento (Navier-Stokes) bajo el supuesto de pared rígida. Los procedimientos numéricos para resolver las ecuaciones tridimensionales del flujo sanguíneo pueden incluir procedimientos de diferencias finitas, de volumen finito, espectrales, de red de Boltzmann, basados en partículas, de conjunto de niveles, isogeométricos o de elementos finitos, u otras técnicas numéricas de dinámica de fluidos computacional (CFD: computational fluid dynamics). Las ecuaciones de Navier-Stokes discretizadas se pueden utilizar para simular incrementalmente la velocidad del flujo y la presión sanguíneos dentro de las arterias coronarias a lo largo del tiempo. Es decir, la simulación CFD puede determinar el flujo y la presión sanguíneos en cada uno de los nodos del modelo anatómico en malla. El resultado de las simulaciones CFD puede ser el flujo y la distribución de la presión sanguíneos específicos de paciente en las arterias coronarias del paciente basados en la anatomía específica del paciente y en las condiciones de límite específicas de paciente.

En la etapa 112, un sistema informático puede determinar uno o más parámetros hemodinámicos asociados con las arterias coronarias del paciente. El uno o más parámetros hemodinámicos se pueden determinar en base al menos en parte a los resultados de la simulación CFD. Ejemplos de parámetros hemodinámicos pueden incluir características de las arterias coronarias tales como la presión sanguínea, velocidad de flujo sanguíneo, tensión de corte de pared (WSS: wall shear stress), índice de corte oscilatorio (OSI: oscillatory shear index), tiempo de residencia relativo (RRT: relative residence time), reserva de flujo fraccional (FFR: fractional flow reserve), reserva de flujo coronario (CFR: coronary flow reserve), relación libre de onda instantánea (iFR: instantaneous wave-free ratio) y similares. Los parámetros hemodinámicos pueden ser interpolados a través del modelo anatómico específico de paciente para proporcionar a un usuario información sobre los parámetros hemodinámicos a través del modelo anatómico.

En la etapa 114, un sistema informático puede producir como salida el uno o más parámetros hemodinámicos determinados. El sistema informático puede, por ejemplo, mostrar uno o más parámetros hemodinámicos o visualizaciones (por ejemplo, imágenes 2D o 3D) del uno o más parámetros hemodinámicos. El sistema informático puede, por ejemplo, presentar los parámetros hemodinámicos como una visualización interactiva tridimensional. El sistema informático puede enviar el uno o más parámetros hemodinámicos determinados a un ordenador remoto para su visualización en el ordenador remoto.

40 En la etapa 116, el uno o más parámetros hemodinámicos determinados se utilizan para determinar y/o como parte de un plan de tratamiento específico de paciente. En una forma de realización, el uno o más parámetros hemodinámicos determinados se utilizan para planificar un procedimiento de revascularización coronaria en una enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, el uno o más parámetros hemodinámicos determinados se pueden utilizar para determinar una ubicación óptima, específica del paciente, para la colocación de un stent en un paciente que mejore las condiciones hemodinámicas para el flujo sanguíneo en las arterias coronarias del paciente y, a continuación, colocar el stent en la ubicación óptima determinada. Como otro ejemplo, el uno o más parámetros hemodinámicos determinados se pueden utilizar para determinar un procedimiento de bypass arterial coronario óptimo en un paciente que proporcione mejores condiciones hemodinámicas para el flujo arterial coronario en el paciente en comparación con procedimientos de bypass arterial coronario alternativos y, a continuación, un médico realiza el procedimiento de bypass arterial coronario óptimo en el paciente.

En una forma de realización, el uno o más parámetros hemodinámicos determinados se utilizan en apoyo de una prueba de ejercicio cardiopulmonar virtual. Por ejemplo, el uno o más parámetros hemodinámicos determinados pueden incluir una estimación de la reserva de flujo fraccional (FFR), que se puede utilizar para proporcionar una estimación no invasiva de la reserva de flujo fraccional y/o de la saturación de oxígeno en sangre durante unas condiciones de prueba de ejercicio cardiopulmonar virtual.

Aunque las formas de realización anteriores se han descrito en referencia a una simulación transitoria del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias, se entiende que la presente divulgación también abarca la simulación en estado estacionario del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias.

El flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias es pulsátil. Su presión y velocidad cambian en el tiempo durante un solo latido cardíaco y este proceso es repetitivo. La forma más sencilla de simular un flujo de este tipo es utilizar un solucionador transitorio, pero esto puede requerir mucho tiempo. El uso de una simulación en estado estacionario

puede ser ventajoso, ya que su tiempo de resolución es relativamente más corto, pero no es aplicable a todos los fenómenos no estacionarios.

Para aprovechar las ventajas de una simulación estacionaria, las arterias coronarias pueden ser tratadas como un sistema de tuberías. En dicho sistema, la caída de presión Δp depende de la velocidad v del fluido. Para un flujo general, la caída de presión es una función cuadrática de la velocidad ($\Delta p = av^2 + bv + c$). Para determinar los coeficientes de esta ecuación, es necesario encontrar tres pares de valores ($v, \Delta p$). Para ello, se pueden realizar tres simulaciones en estado estacionario para diversas condiciones de límite de presión y velocidad (calculadas a partir de la velocidad del flujo) y determinar los valores de caída de presión correspondientes a esas velocidades. Como esas simulaciones son independientes, pueden ser ejecutadas en paralelo. Esto permite una gran reducción del tiempo de resolución. Por ejemplo, los resultados de una simulación transitoria que tarda decenas de horas en completarse se pueden obtener a partir de una simulación estacionaria en menos de una hora. Para tener en cuenta el efecto de la inercia, se ha añadido un término adicional a la ecuación de la caída de presión (véase Bird RB et al. (1960) Transport Phenomena. John Wiley & Sons, New York; Young D et al. (1973) Flow characteristics in models of arterial stenoses. II. Unsteady flow, Journal of Biomechanics, Vol.6, No.5, 547-559; Young D et al. (1977) Hemodynamics of arterial stenoses at elevated flow rates. Circulation Research, Vol.41, No.1, 99-107.):

$$\Delta p = av^2 + bv + c + kl \frac{dv}{dt}$$

en la que: a, b, c - coeficientes calculados a partir de simulaciones estacionarias, $k=1,2$ - coeficiente de inercia, l - distancia con respecto a la entrada.

Las Figuras 21 – 24 muestran diagramas de bloques esquemáticos de bajo o alto detalle de un procedimiento para modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias usando una simulación en estado estacionario o una simulación transitoria. Como se muestra en las Figuras 21 – 24, hay algunas diferencias entre un procedimiento basado en simulación en estado estacionario y un procedimiento basado en simulación transitoria. Sin embargo, muchos de los detalles de implementación de un procedimiento basado en la simulación en estado estacionario se pueden aplicar a un procedimiento basado en la simulación transitoria, y vice versa.

En referencia a las Figuras 21 – 22, se muestra un diagrama de bloques esquemático de bajo o alto detalle de un procedimiento 200 para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias utilizando una simulación en estado estacionario.

Con referencia específica a la Figura 21, en la etapa 202, se obtienen y preprocesan datos anatómicos específicos de paciente. En la etapa 204, se crea un modelo tridimensional en base a los datos anatómicos obtenidos. En la etapa 206, se prepara el modelo tridimensional para análisis numérico. En la etapa 208, se realiza un análisis computacional utilizando el modelo tridimensional. En la etapa 210, se obtienen y preprocesan datos de registro de presión arterial periférica específicos de paciente. En la etapa 212, se crean condiciones de límite en base a los datos de registro de presión. En la etapa 214, se ensamblan y producen como salida los resultados del análisis computacional y las condiciones de límite. En la etapa 216, se prepara un plan de tratamiento específico de paciente en base a los resultados.

Con referencia específica a la Figura 22, en la etapa 302, se revisan inicialmente los datos anatómicos específicos de paciente adquiridos (por ejemplo, datos de tomografía computarizada). En la etapa 304, los datos anatómicos adquiridos se someten a un procesamiento de imágenes. En la etapa 306, que marca el inicio de la creación de un modelo tridimensional a partir de los datos anatómicos obtenidos, se segmenta la placa. En la etapa 308, se seleccionan los puntos raíz de la arteria coronaria. En la etapa 310, se segmentan las arterias coronarias. En la etapa 312, se comprueba la calidad de la segmentación. En la etapa 314, se determinan automáticamente las líneas centrales de las arterias. En la etapa 316, se crean los modelos de límites de flujo de entrada y flujo de salida. En la etapa 318, se produce como salida y suaviza un modelo sólido. En la etapa 320, se verifica el modelo sólido de salida. En la etapa 322, que marca el comienzo de la preparación del modelo sólido para análisis numérico, se genera una malla final del modelo. En la etapa 324, se verifica la malla. En la etapa 326, que marca el comienzo de la realización del análisis computacional, se prepara un conjunto de casos CFD para el análisis numérico. En la etapa 328, se resuelve el conjunto de casos CFD mediante simulaciones de flujo. En la etapa 330, se verifican los resultados de la simulación. En la etapa 332, se revisan inicialmente los datos anatómicos específicos de paciente adquiridos (por ejemplo, datos de presión registrados). En la etapa 334, que inicia la creación de condiciones de límite en base a los datos de presión registrados, se proporcionan los datos de presión a un modelo de sistema de circulación sanguínea. En la etapa 336, se proporcionan los resultados del modelo de sistema de circulación sanguínea a un modelo de cámaras cardíacas. En la etapa 338, se proporcionan los resultados del modelo de cámaras cardíacas a un modelo de flujo sanguíneo coronario, cuyas salidas se utilizan para determinar condiciones de límite. En la etapa 340, se verifican los resultados de la determinación de las condiciones de límite. En la etapa 342, se ensamblan los resultados de la determinación de condiciones de límite y del análisis de dinámica de fluidos computacional. En la etapa 344, se producen como salida los resultados ensamblados.

En referencia a las Figuras 23 – 24, se muestran unos diagramas de bloques esquemáticos de bajo o alto detalle de un procedimiento 400 para el modelado específico de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias utilizando una simulación transitoria.

5 Con referencia específica a la Figura 23, en la etapa 402, se obtienen y preprocesan datos anatómicos específicos de paciente. En la etapa 404, se crea un modelo tridimensional en base a los datos anatómicos obtenidos. En la etapa 406, se obtienen y preprocesan datos de registro de la presión arterial periférica específicos de paciente. En la etapa 408, se crean condiciones de límite en base a los datos de registro de la presión. En la etapa 410, se prepara el modelo tridimensional para análisis numérico. En la etapa 412, se realiza un análisis computacional utilizando el modelo tridimensional y las condiciones de límite. En la etapa 414, se producen como salida los resultados del análisis computacional. En la etapa 416, se prepara un plan de tratamiento específico de paciente en base a los resultados.

10 Con referencia específica a la Figura 24, en la etapa 502, se revisan inicialmente datos anatómicos específicos de paciente adquiridos (por ejemplo, datos de tomografía computarizada). En la etapa 504, se someten los datos anatómicos adquiridos a un procesamiento de imágenes. En la etapa 506, que marca el inicio de la creación de un modelo tridimensional a partir de los datos anatómicos obtenidos, se segmenta la placa. En la etapa 508, se seleccionan los puntos raíz de la arteria coronaria. En la etapa 510, se segmentan las arterias coronarias. En la etapa 512, se comprueba la calidad de la segmentación. En la etapa 514, se determinan automáticamente las líneas centrales de las arterias. En la etapa 516, se crean los modelos de límites del flujo de entrada y flujo de salida. En la etapa 518, se produce como salida y se suaviza el modelo sólido. En la etapa 520, se verifica el modelo sólido de salida. En la etapa 522, se revisan inicialmente los datos anatómicos específicos de paciente adquiridos (por ejemplo, datos de presión registrados). En la etapa 524, que inicia la creación de condiciones de límite en base a los datos de presión registrados, se proporcionan los datos de presión a un modelo de sistema de circulación sanguínea. En la etapa 526, se proporcionan los resultados del modelo de sistema de circulación sanguínea a un modelo de cámaras cardíacas. En la etapa 528, se proporcionan los resultados del modelo de cámaras cardíacas a un modelo de flujo sanguíneo coronario, cuyas salidas se utilizan para determinar condiciones de límite. En la etapa 530, se verifican los resultados de la determinación de condiciones de límite. En la etapa 532, que marca el comienzo de la preparación del modelo sólido para el análisis numérico, se genera una malla final del modelo. En la etapa 534, se verifica la malla. En la etapa 536, que marca el comienzo de la realización del análisis computacional, se prepara un caso CFD para análisis numérico. En la etapa 538, se resuelve el caso CFD mediante simulación de flujo. En la etapa 540, se verifican los resultados de la simulación. En la etapa 542, se producen como salida los resultados.

Aunque se han descrito formas de realización en un lenguaje específico de características estructurales y/o acciones metodológicas, se debe entender que la divulgación no se limita necesariamente a las características o acciones específicas descritas. Más bien, las características y acciones específicas se divulgan como formas ilustrativas de implementar las formas de realización. El lenguaje condicional, tal como, entre otros, "puede" o "podría", a menos que se indique específicamente lo contrario, o se entienda de otro modo dentro del contexto según se utiliza, pretende en general transmitir que ciertas formas de realización podrían incluir, mientras que otras formas de realización no incluyen, ciertas características, elementos y/o etapas. Por lo tanto, dicho lenguaje condicional no pretende implicar en general que las características, elementos y/o etapas sean de algún modo necesarias para una o más formas de realización o que una o más formas de realización incluyan necesariamente una lógica para decidir, con o sin entrada o solicitud de usuario, si estas características, elementos y/o etapas están incluidos o se deben realizar en una forma de realización particular.

45 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1

50 Se compararon los resultados de un procedimiento de modelización específica de paciente de parámetros hemodinámicos en arterias coronarias de acuerdo con una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación con resultados de la vida real. En particular, se compararon datos de FFR recogidos de forma invasiva de 30 pacientes en 3 hospitales con valores de FFR calculados numéricamente utilizando una o más formas de realización de ejemplo de la divulgación. Los resultados estadísticos para un total de 35 estenosis se resumen en la siguiente tabla y en la Figura 25.

55

Sensibilidad	82,4%
Especificidad	88,9%
Valor predictivo positivo	87,5%
Valor predictivo negativo	84,2%
Precisión	85,7%
Área bajo la curva ROC	0,863

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento implementado por ordenador (100, 200, 400) que comprende:
 - recibir datos de estructura anatómica específicos de paciente (102, 202, 402, 502), que comprenden información
 - 5 estructural sobre arterias coronarias de un paciente, y
 - recibir datos fisiológicos específicos de paciente (104, 210, 322, 406, 522) que comprenden datos de presión sanguínea registrados de forma continua;
 - generar, en base al menos en parte a los datos de estructura anatómica, un modelo anatómico de al menos una
 - 10 parte de las arterias coronarias del paciente (106, 204, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 404, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520);
 - determinar, en base al menos en parte a los datos de presión sanguínea registrados de forma continua, unas condiciones de límite para una simulación de dinámica de fluidos computacional (CFD) del flujo sanguíneo en el modelo anatómico (108, 212, 334, 336, 338, 340, 408, 524, 526, 528, 530);
 - 15 simular un flujo sanguíneo en el modelo anatómico mediante simulación CFD y las condiciones de límite (110, 208, 214, 326, 328, 330, 342, 412, 536, 538, 540);
 - y
 - determinar, en base al menos en parte a la simulación, el uno o más parámetros hemodinámicos asociados con las arterias coronarias del paciente (112, 214, 344, 414, 542),
 - caracterizado por el hecho de que**
 - 20 los datos de presión arterial registrados de forma continua proceden de una medición no invasiva, y
 - en el que determinar las condiciones de límite (108, 212, 334, 336, 338, 340, 408, 524, 526, 528, 530) comprende:
 - determinar datos de velocidad de flujo sanguíneo volumétrico, en base al menos en parte a un modelo de sistema de circulación sanguínea y los datos de presión sanguínea registrados de forma continua,
 - determinar datos de presión ventricular, en base al menos en parte a un modelo de presión-volumen en cavidades
 - 25 cardíacas y los datos de velocidad de flujo sanguíneo volumétrico,
 - determinar datos de flujo de entrada en arteria coronaria, en base al menos en parte a un modelo de flujo sanguíneo coronario, los datos de presión arterial registrados de forma continua y los datos de presión ventricular, y
 - determinar datos de flujo de salida de arteria coronaria, en base al menos en parte a una ley de escala alométrica y los datos de flujo de entrada en la arteria coronaria.
 - 30
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que los datos de estructura anatómica proceden de un angiograma por tomografía computarizada.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el modelo anatómico es un modelo de sólo las arterias
- 35 coronarias del paciente y las condiciones de límite comprenden condiciones de límite del flujo de entrada para las arterias coronarias del paciente y condiciones de límite del flujo de salida para las arterias coronarias del paciente.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el modelo de presión-volumen en cámaras cardíacas es un modelo de elastancia variable en el tiempo.
- 40
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que los efectos del flujo de la heterogeneidad de la pared cardíaca se describen mediante un modelo de diversas capas y de diversos compartimentos con un coeficiente de presión tisular variable.
- 45
6. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que el uno o más parámetros hemodinámicos comprenden uno o más parámetros hemodinámicos relacionados con cronotropismo, inotropismo o lusitropismo del corazón obtenidos con un modelo cooperativo receptor purinérgico-estímulo de agonismo.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que las simulaciones del flujo sanguíneo se realizan utilizando un
- 50 solucionador transitorio o un solucionador de estado estacionario.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que las características de flujo sanguíneo y caída de presión se determinan mediante un enfoque de estado estacionario.
- 55
9. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el uno o más parámetros hemodinámicos se seleccionan de entre presión sanguínea, flujo sanguíneo, velocidad de flujo sanguíneo, tensión de corte de pared (WSS), índice de corte oscilatorio (OSI), tiempo de residencia relativo (RRT), reserva de flujo fraccional (FFR), relación libre de onda instantánea (IFR) y reserva de flujo coronario (CFR).
- 60
10. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además producir como salida el uno o más parámetros hemodinámicos determinados.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la producción como salida (214, 344, 414, 542) comprende enviar el uno o más parámetros hemodinámicos determinados a un dispositivo de visualización.

12. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la producción como salida (214, 344, 414, 542) comprende enviar el uno o más parámetros hemodinámicos determinados a un ordenador remoto.
- 5 13. El procedimiento según la reivindicación 10, que comprende además determinar un plan de tratamiento específico de paciente (116, 216, 416) basado, al menos en parte, en el uno o más parámetros hemodinámicos determinados.
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el plan de tratamiento específico de paciente es una ubicación óptima y específica del paciente para la colocación de un stent en el paciente.
- 10 15. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el uno o más parámetros hemodinámicos determinados se utilizan como parte de una prueba de ejercicio cardiopulmonar virtual.

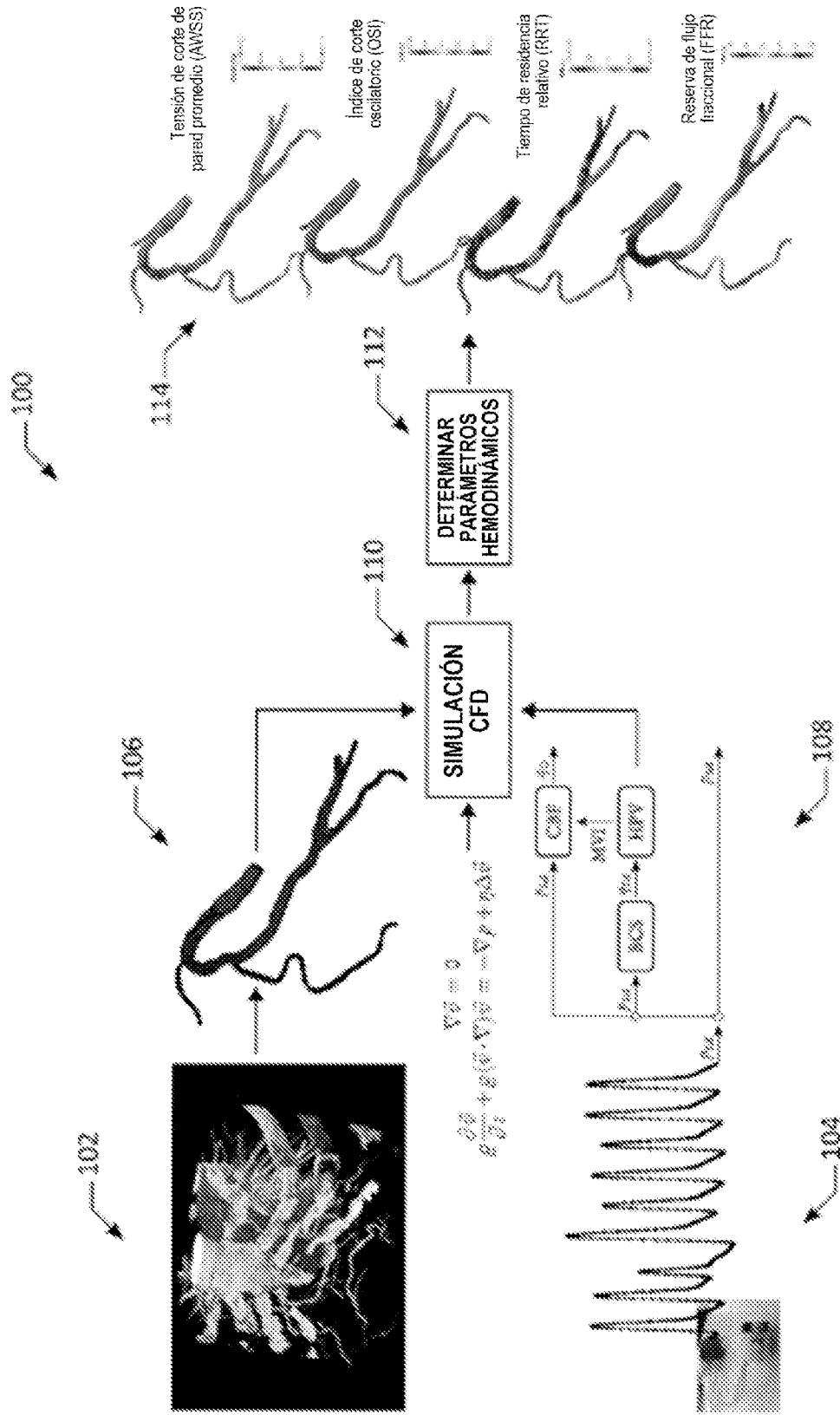


FIG. 1

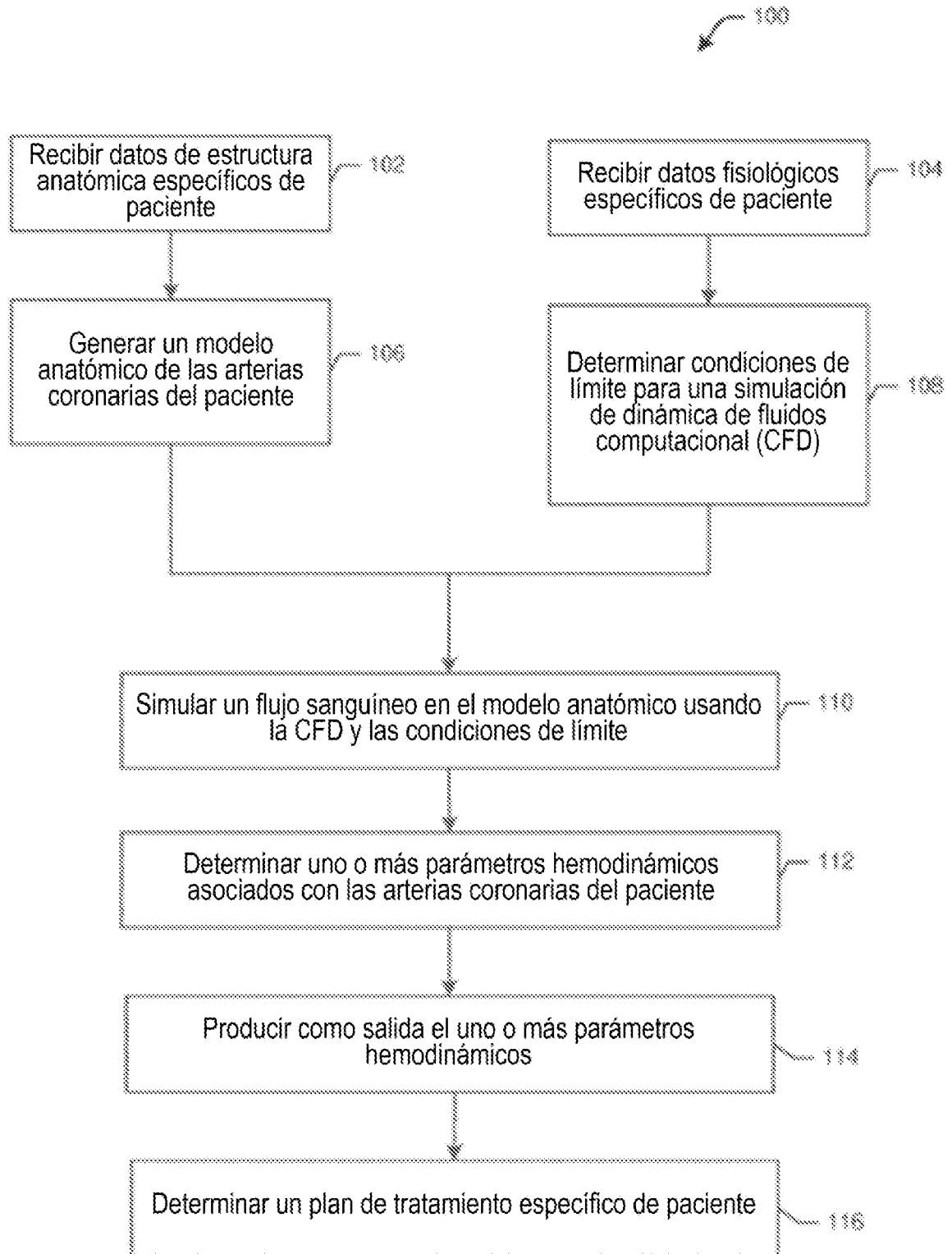


FIG. 2

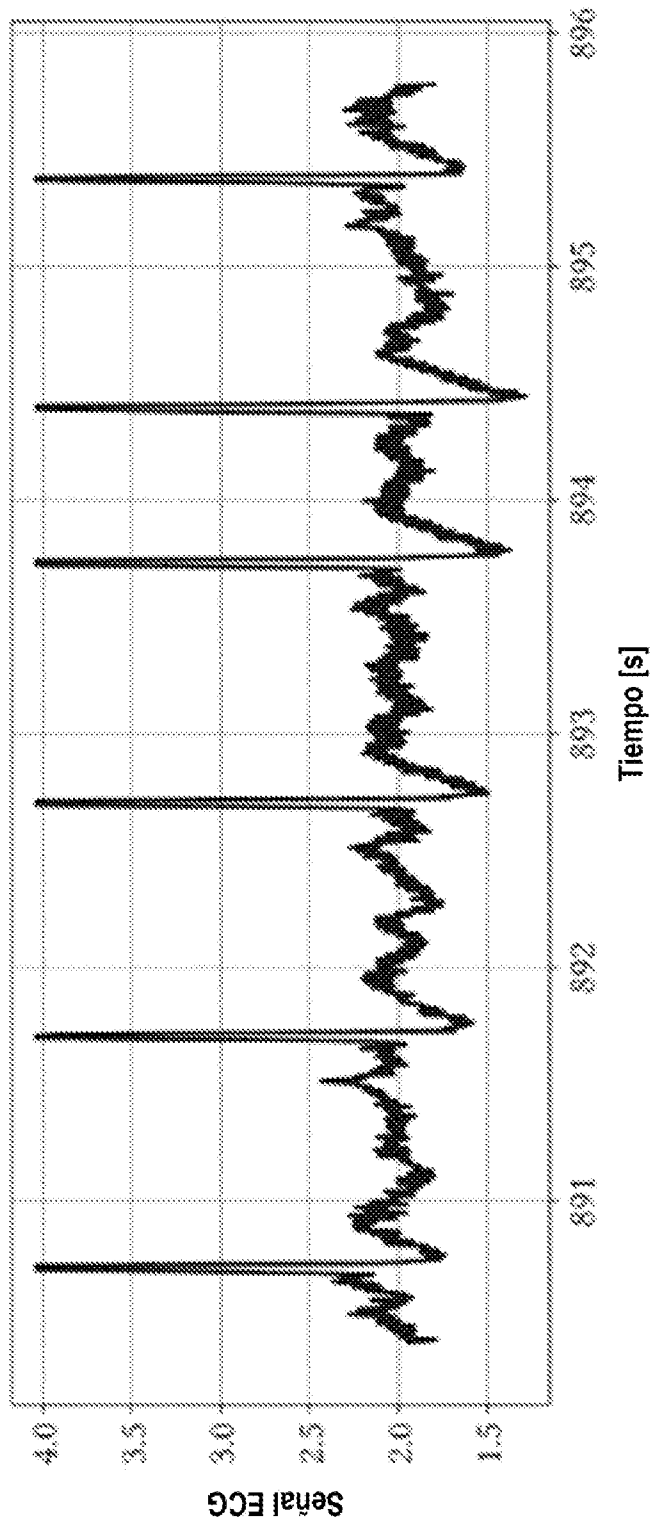


FIG. 3

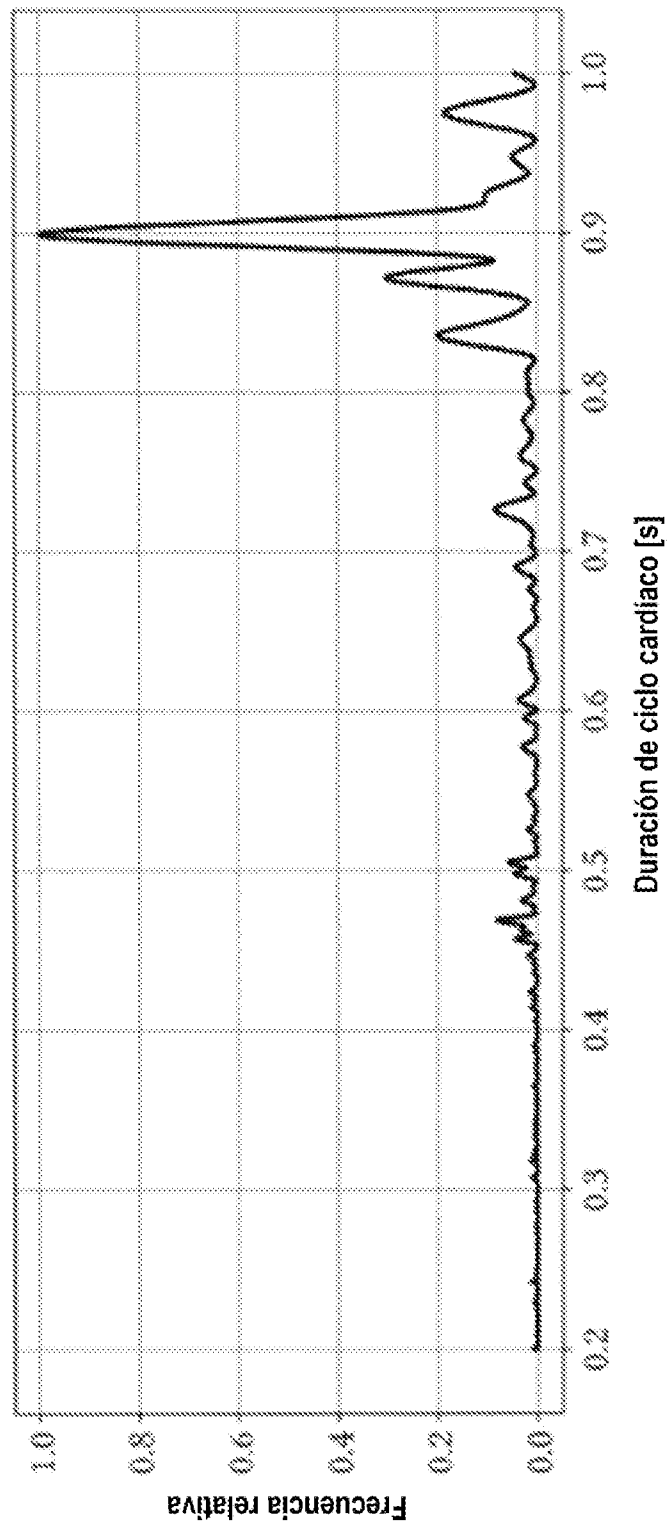
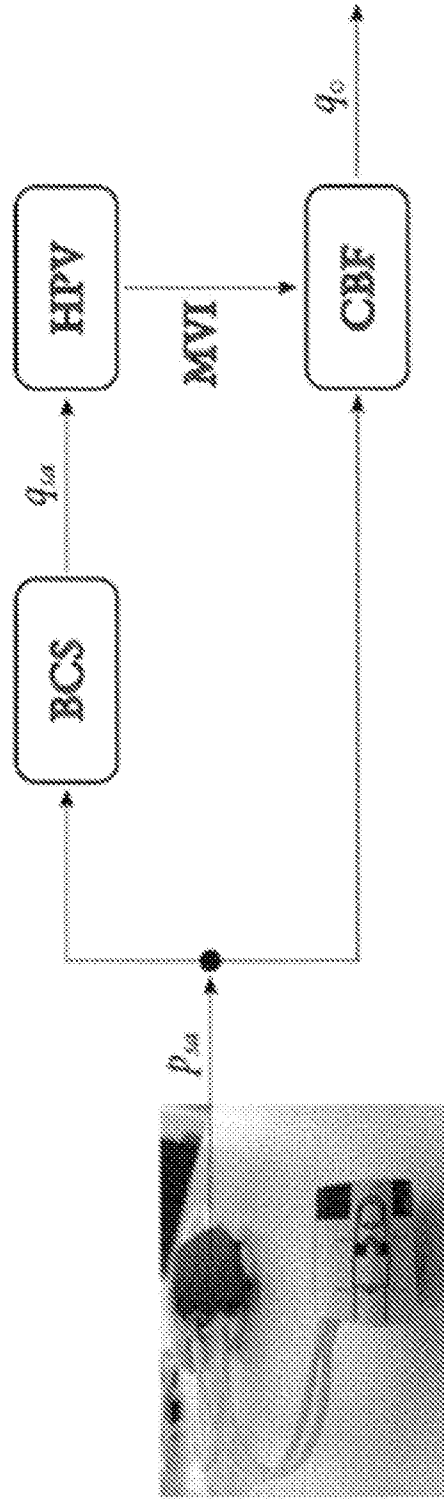


FIG. 4



BCS – sistema circulatorio sanguíneo HPV – presión-volumen cardíaco
MVI – interacción entre miocardio y vaso CBF – flujo sanguíneo coronario

FIG. 5

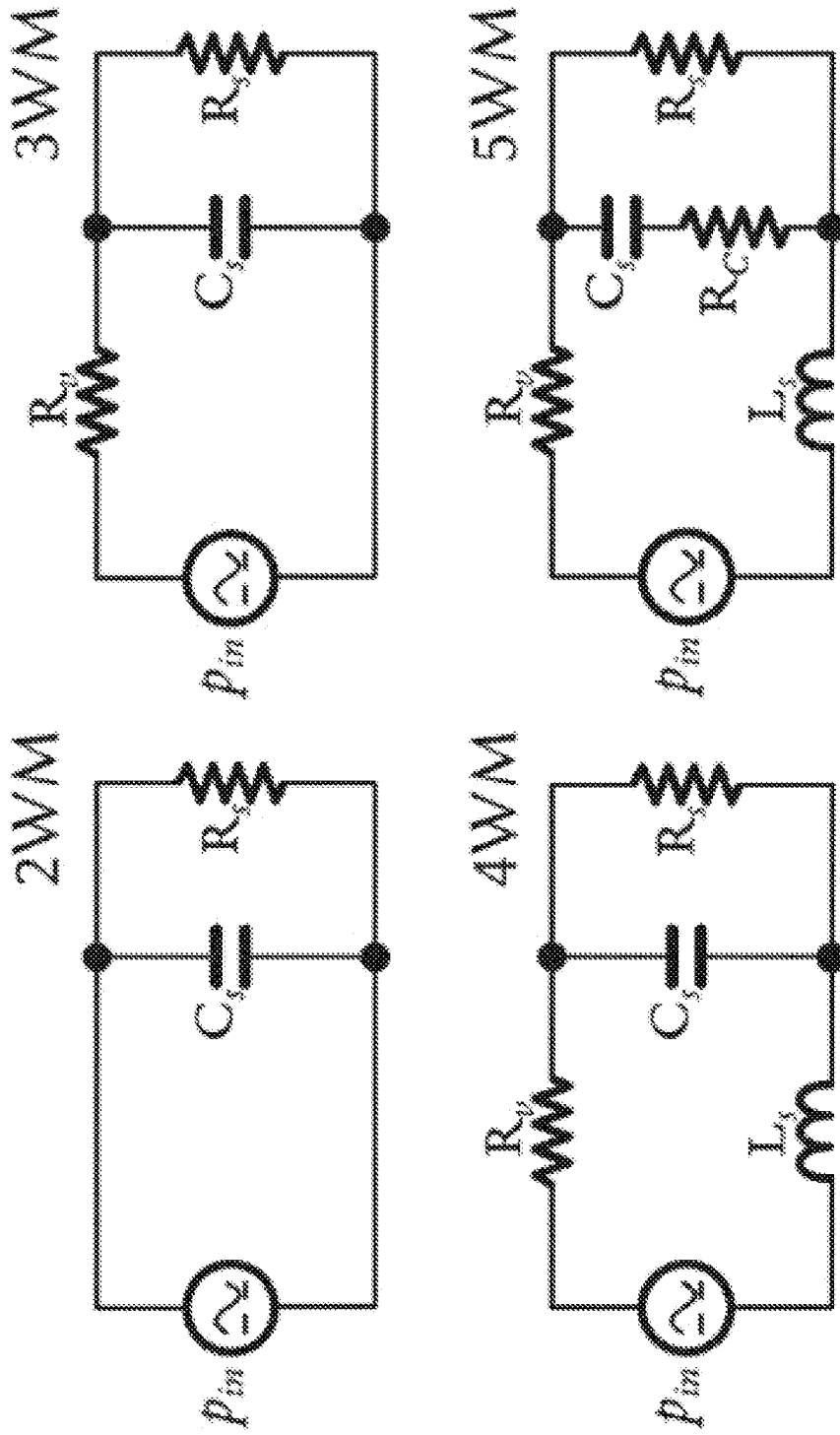


FIG. 6

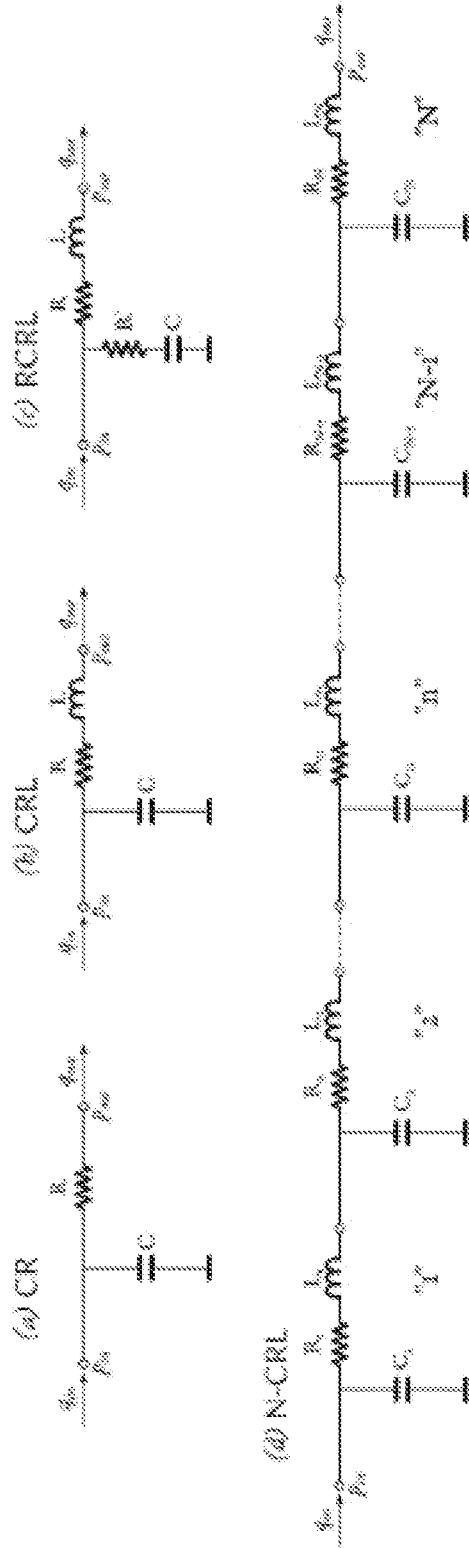


FIG. 7

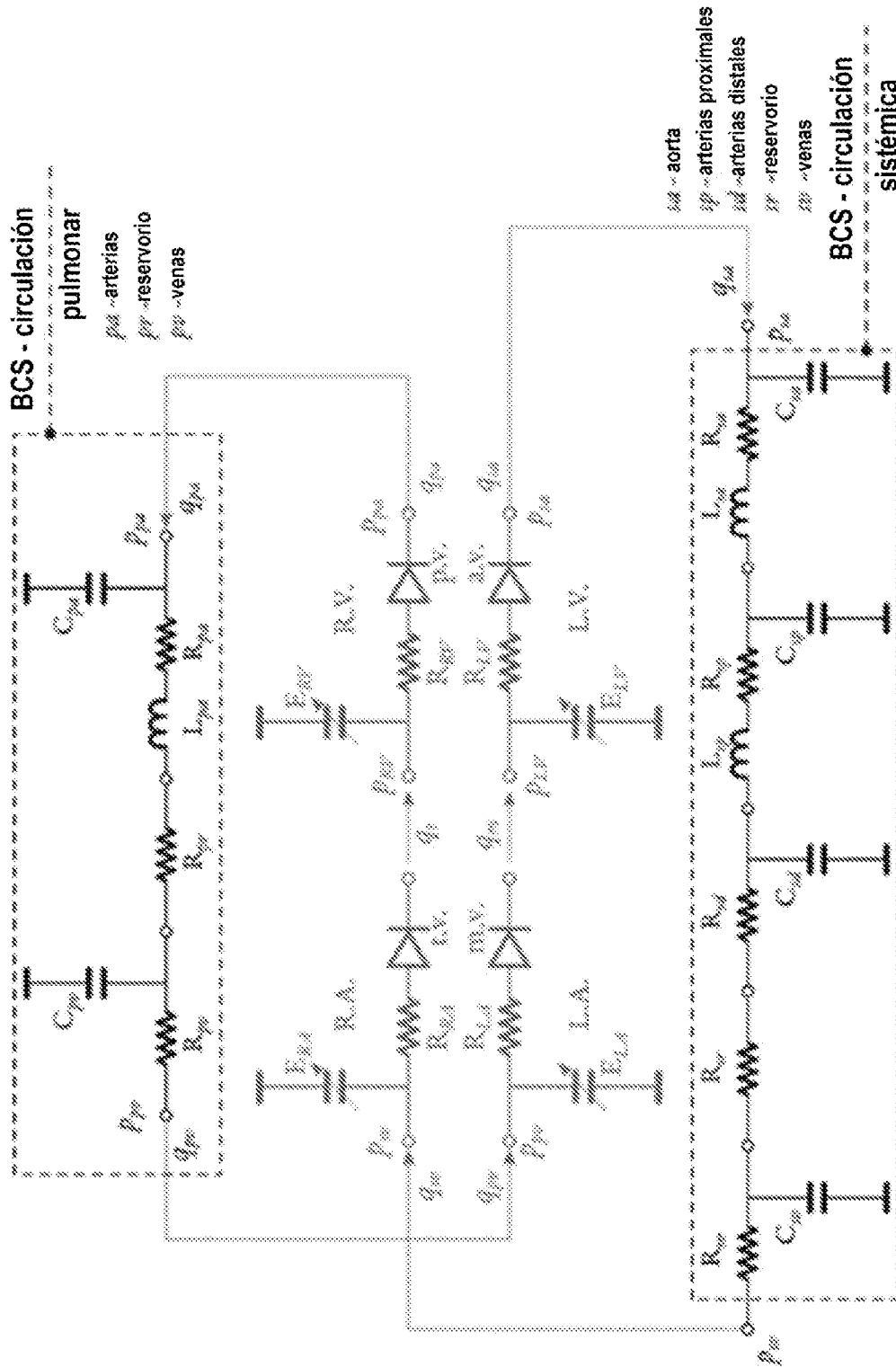


FIG. 8

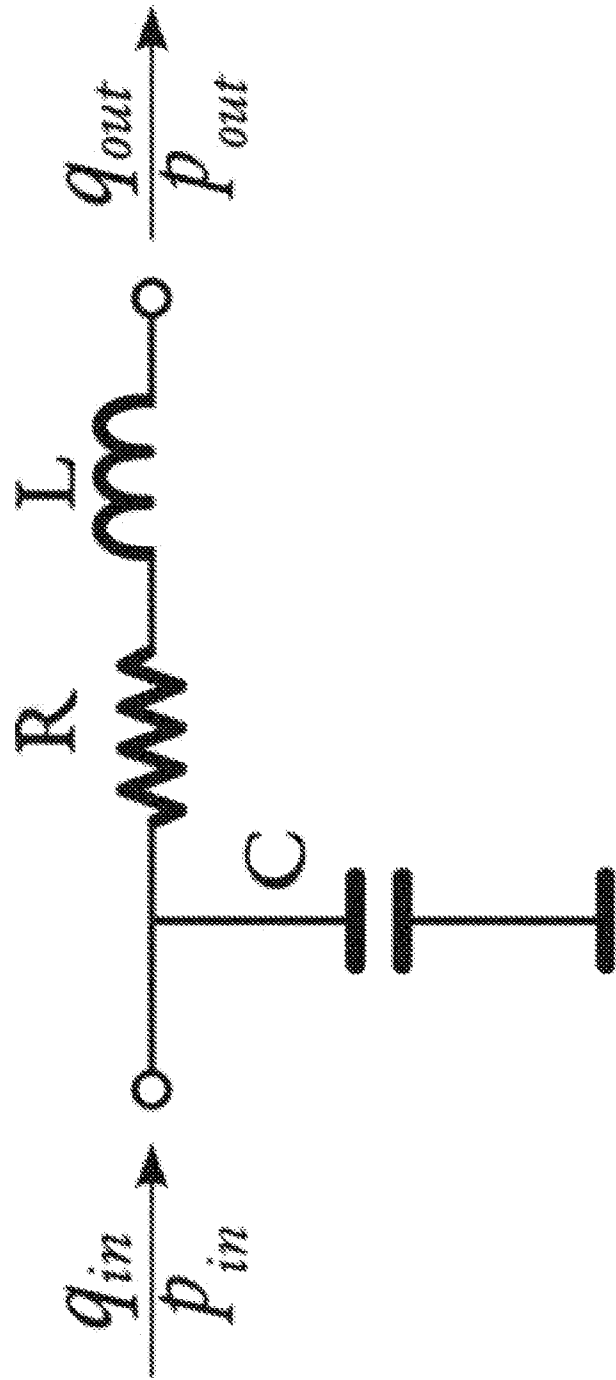


FIG. 9

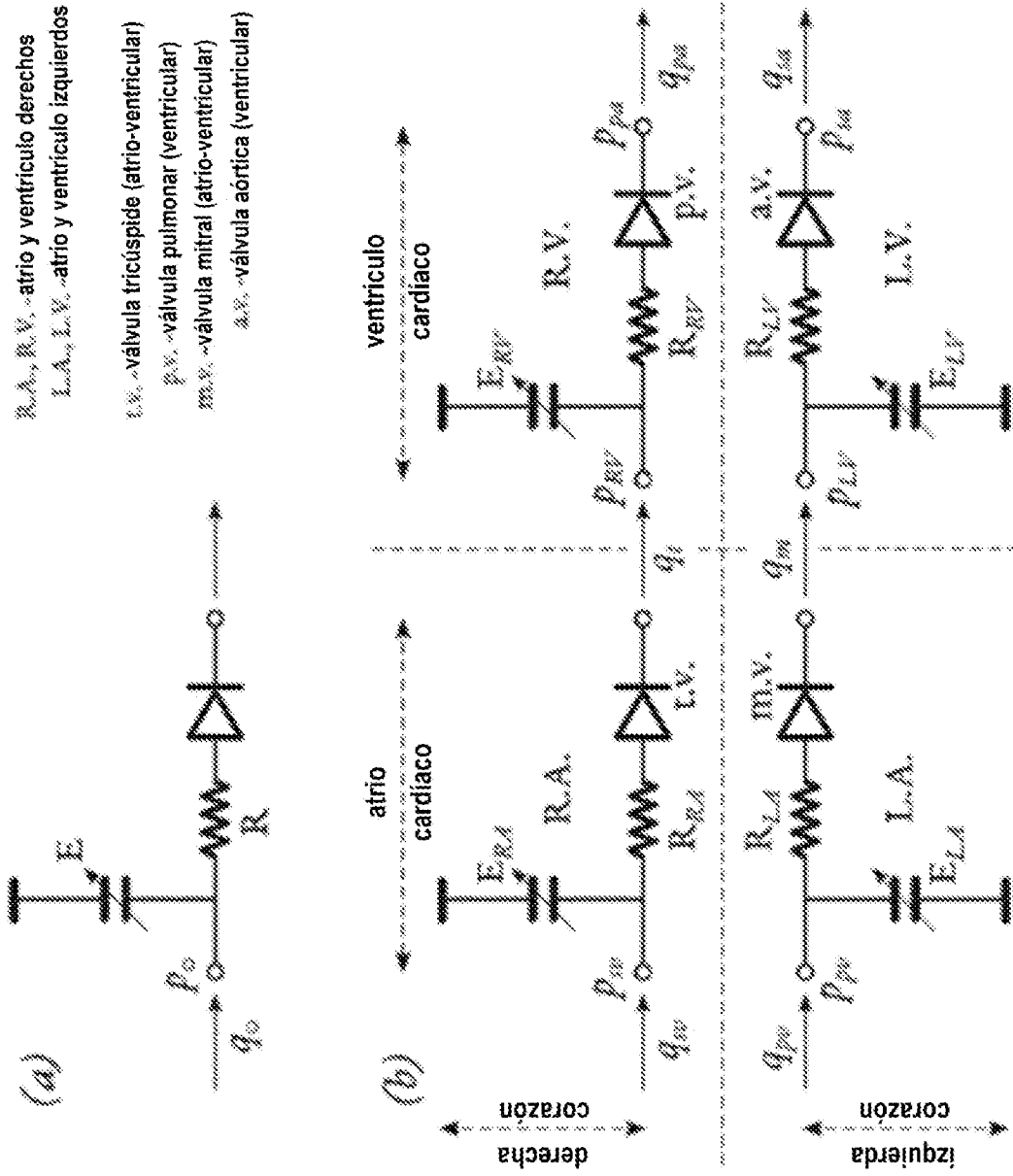


FIG. 11

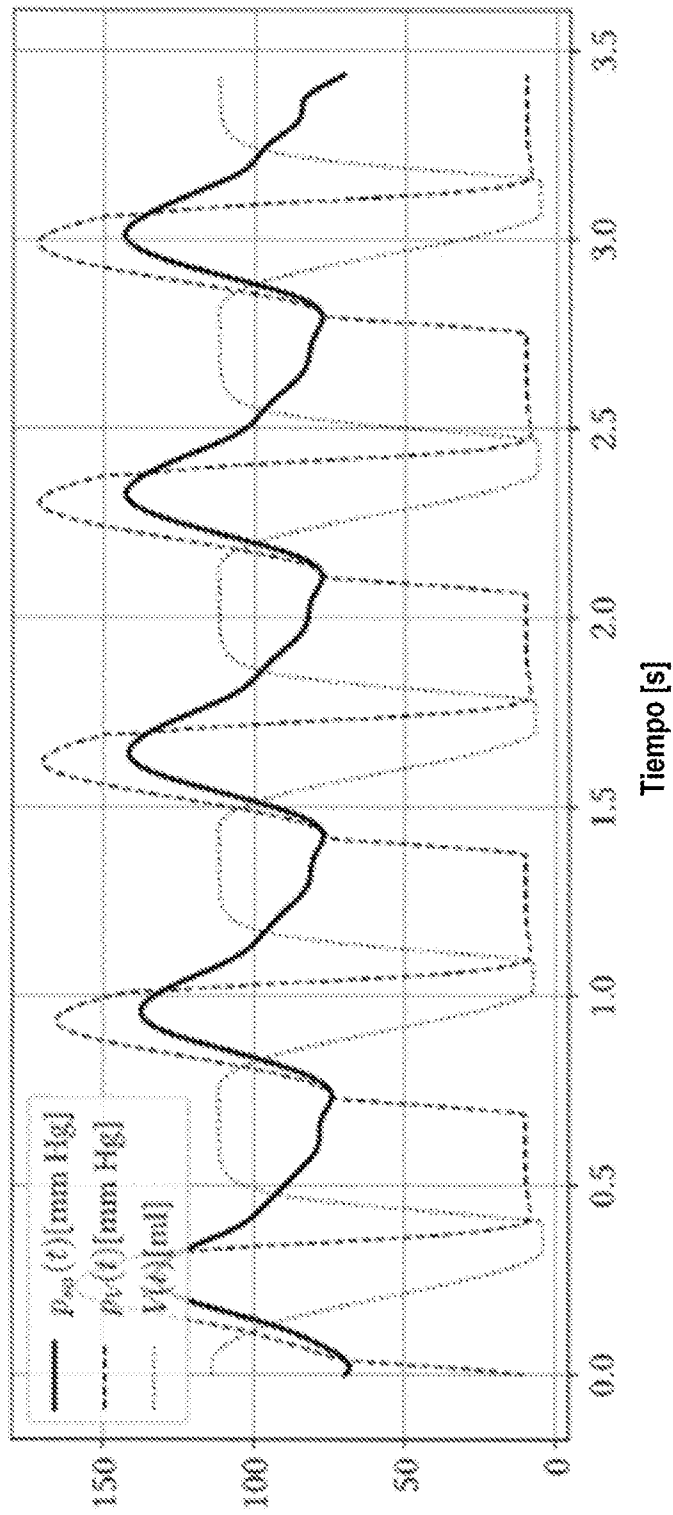


FIG. 12

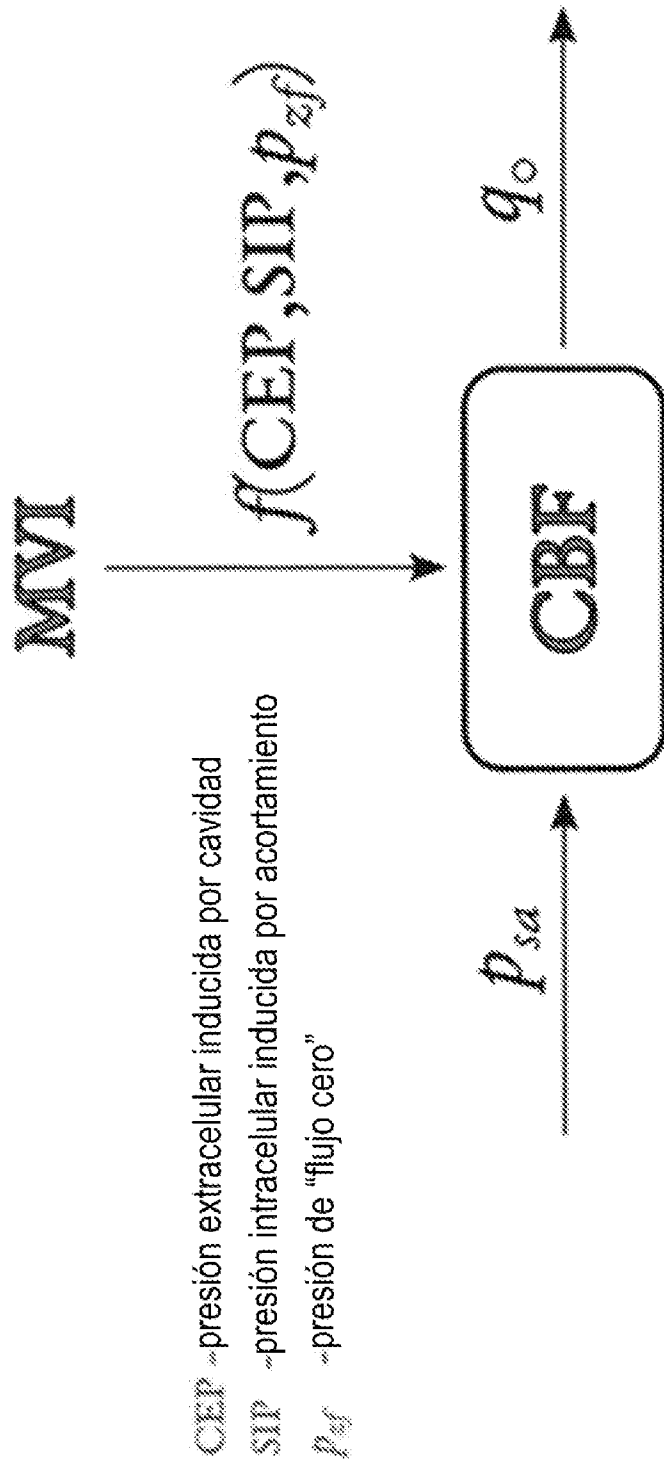


FIG. 13

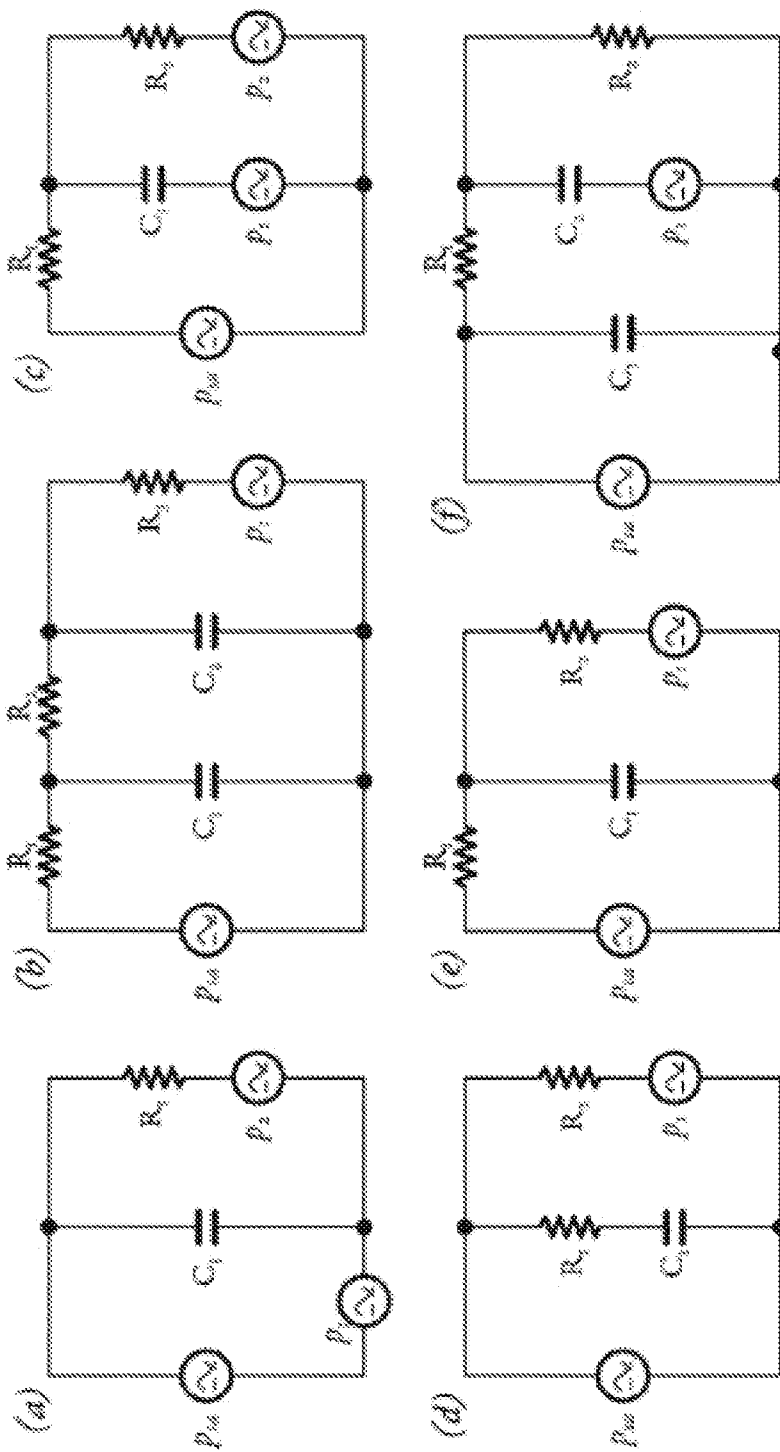


FIG. 14

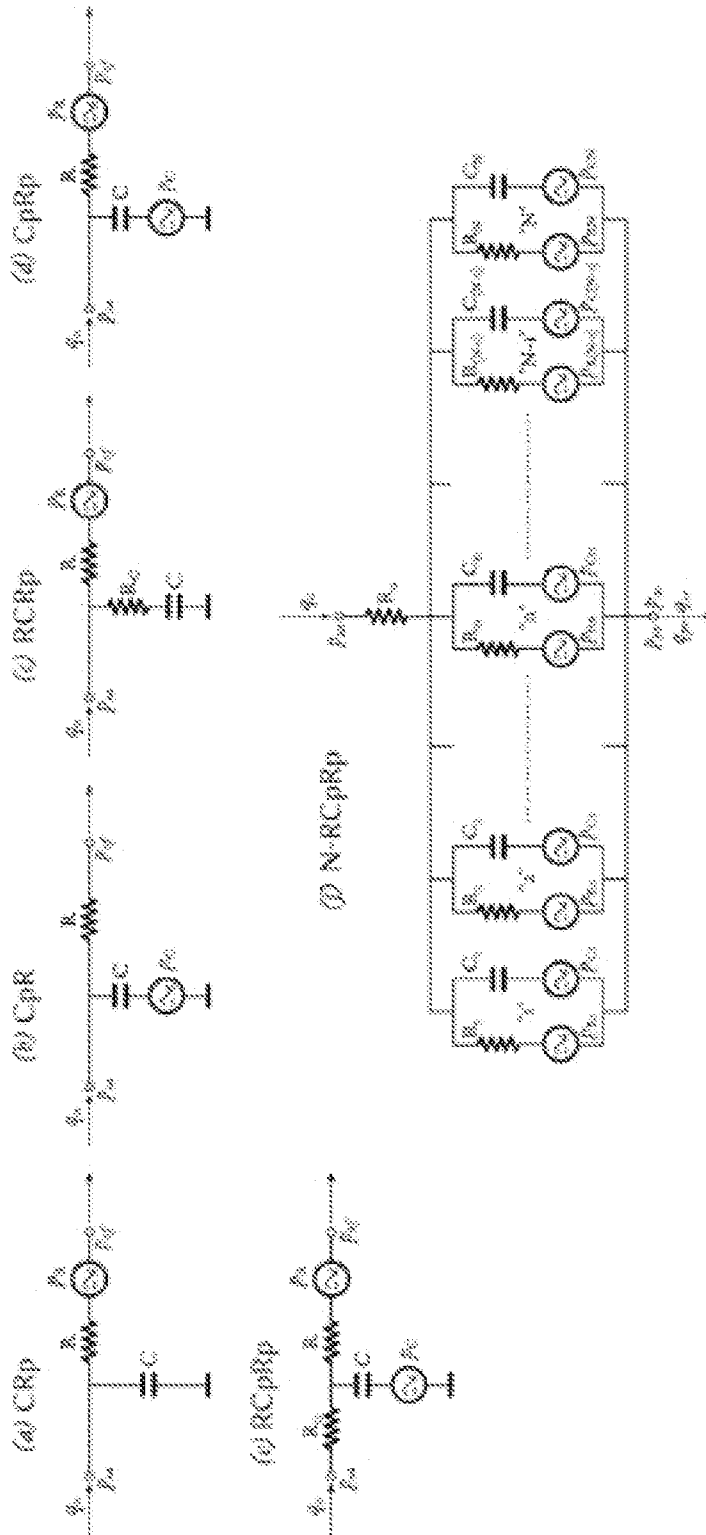


FIG. 15

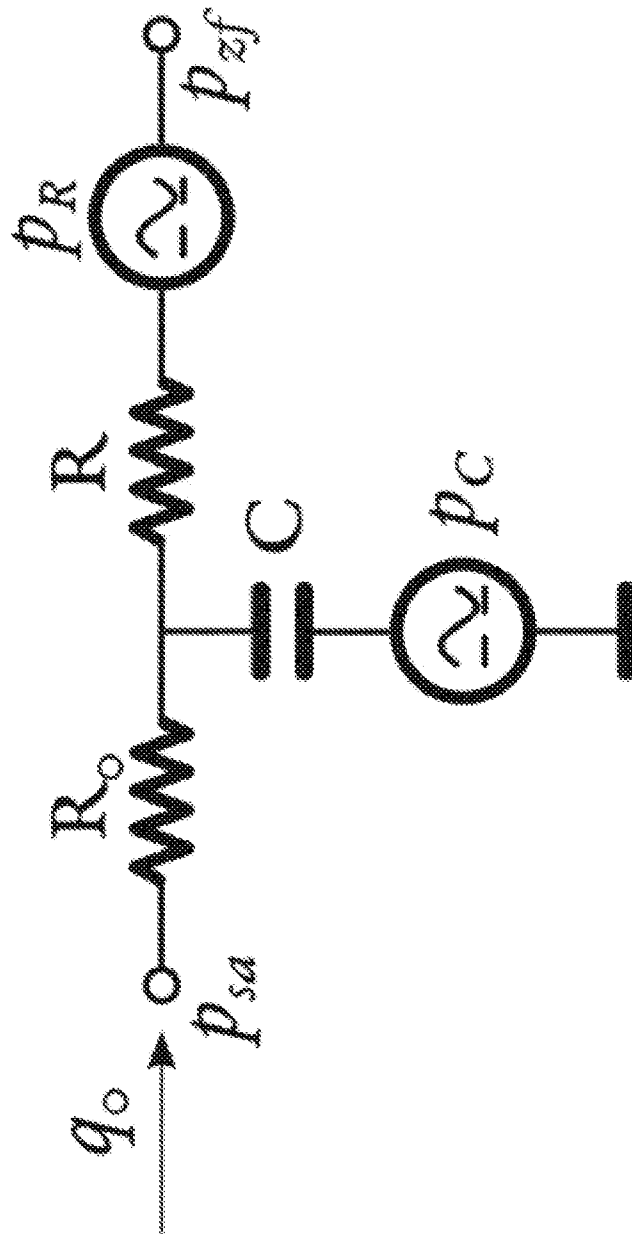


FIG. 16

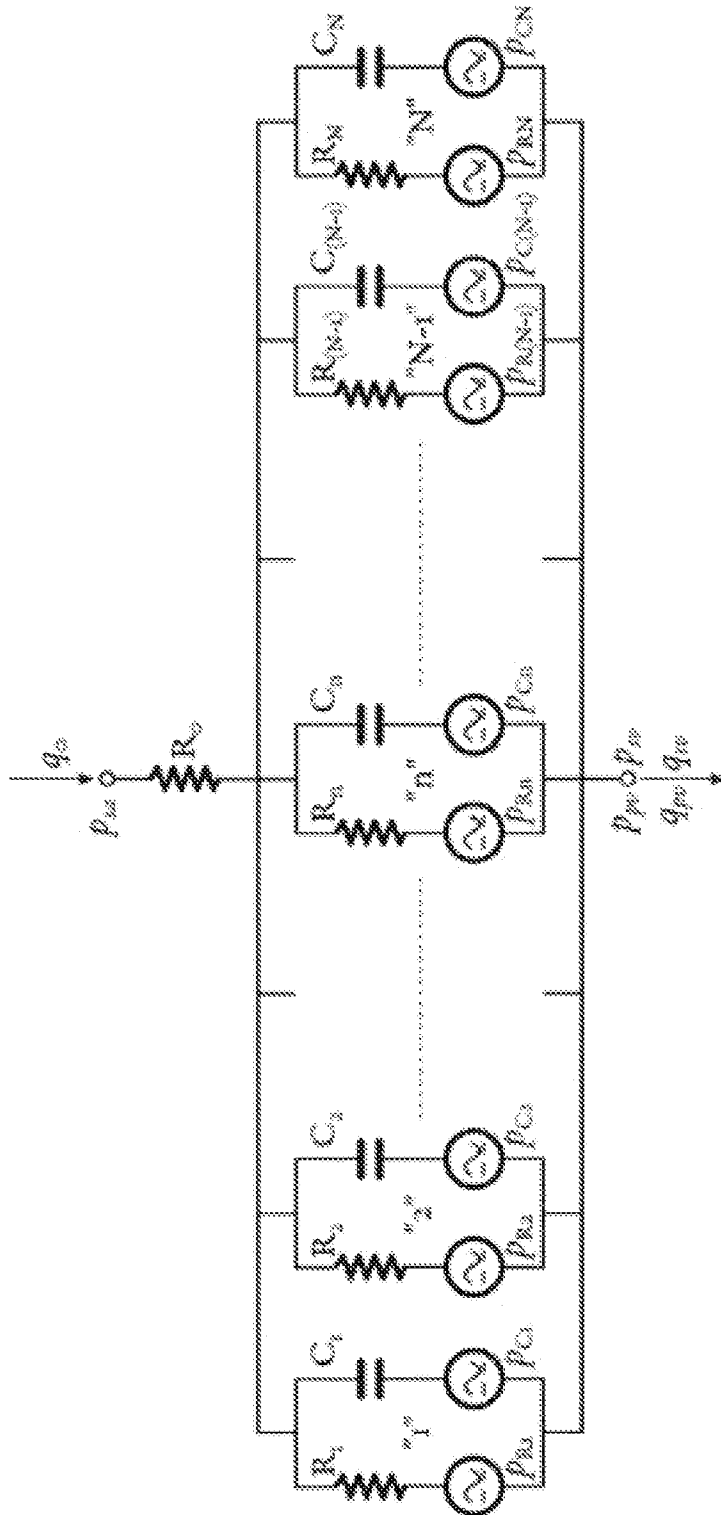


FIG. 17

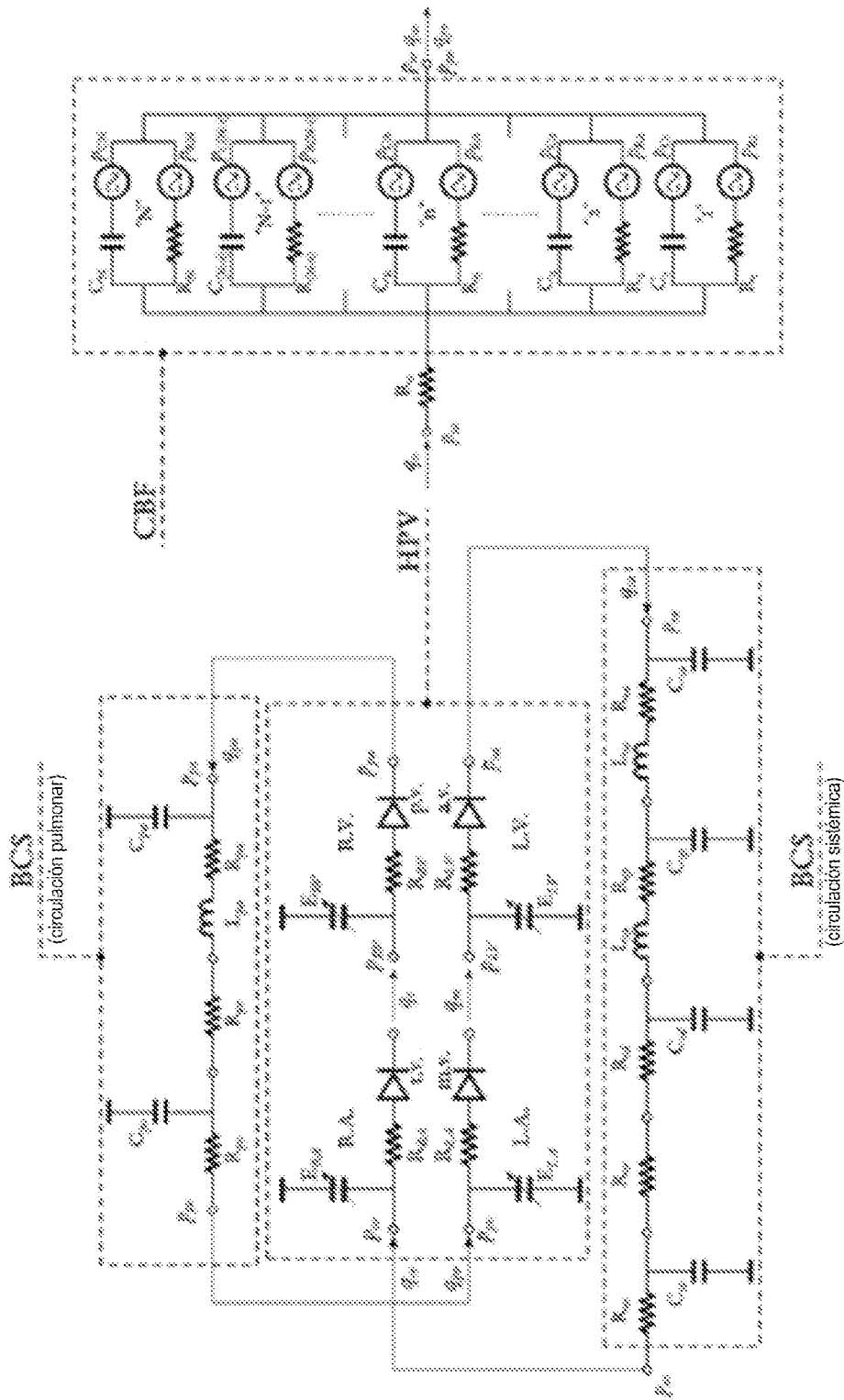


FIG. 18

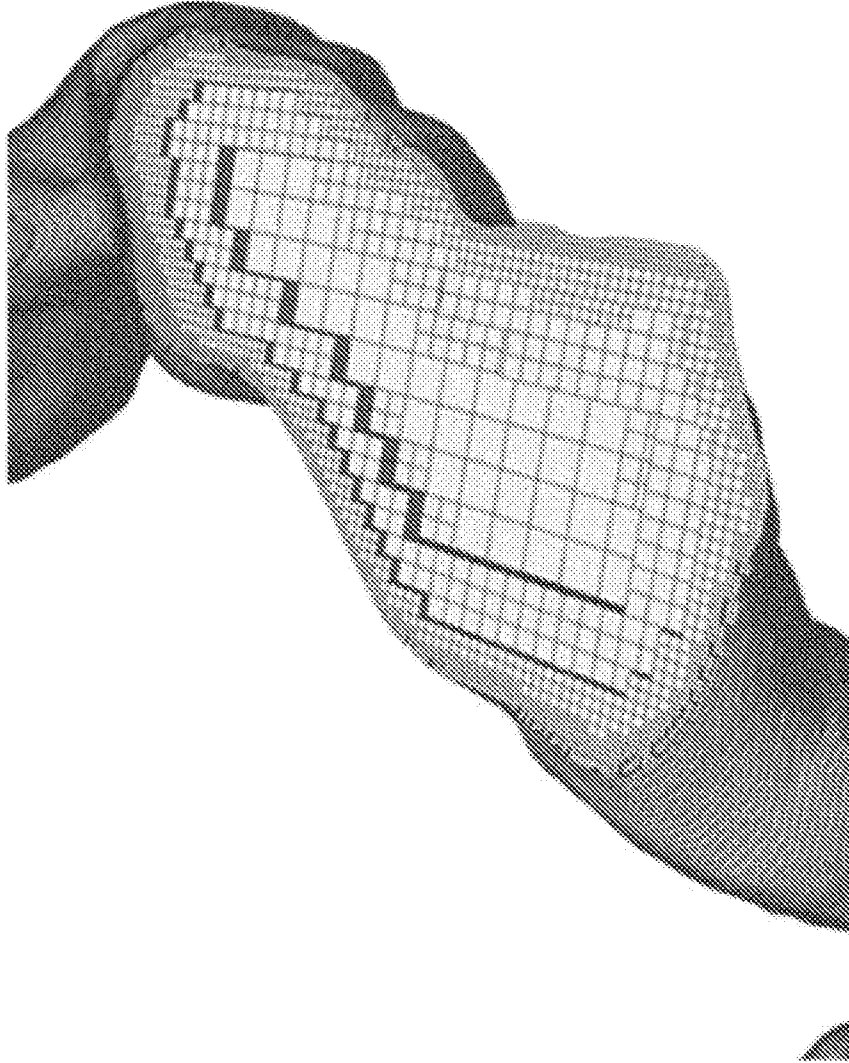


FIG. 19

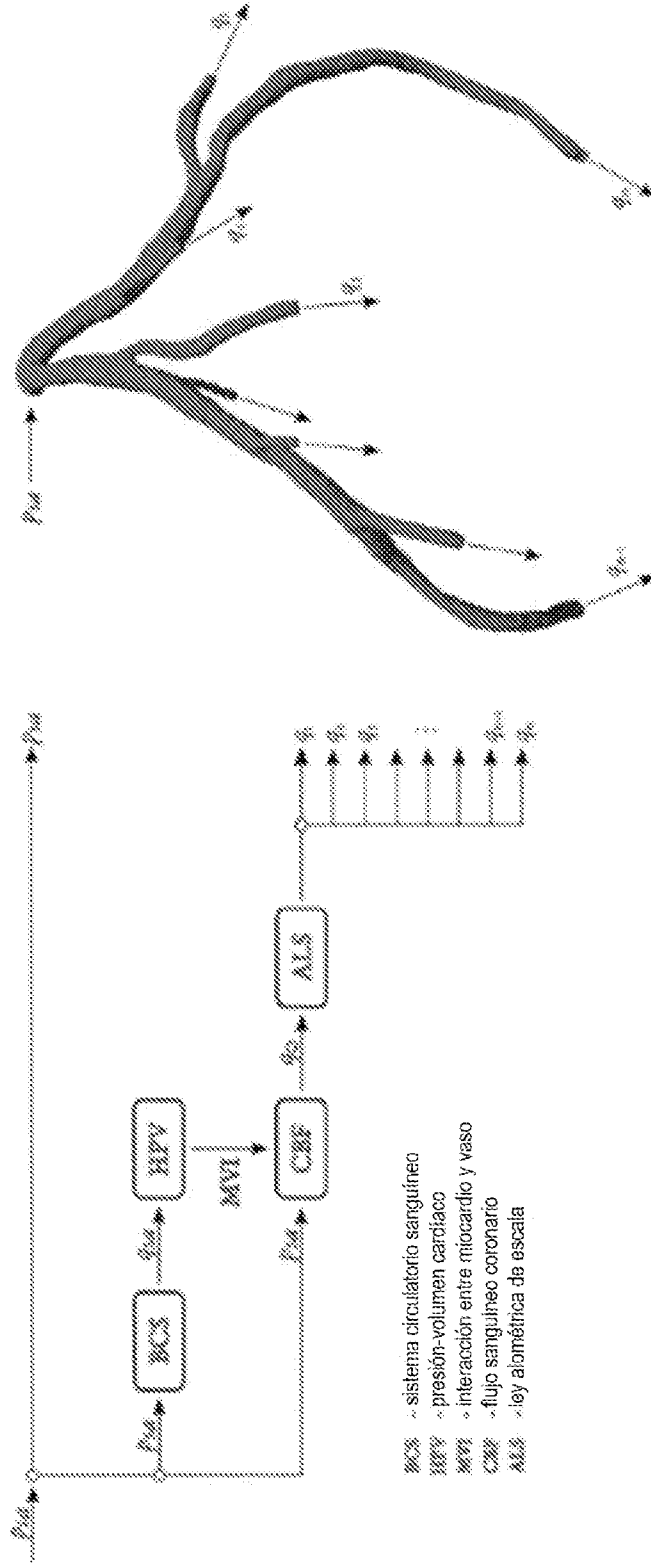


FIG. 20

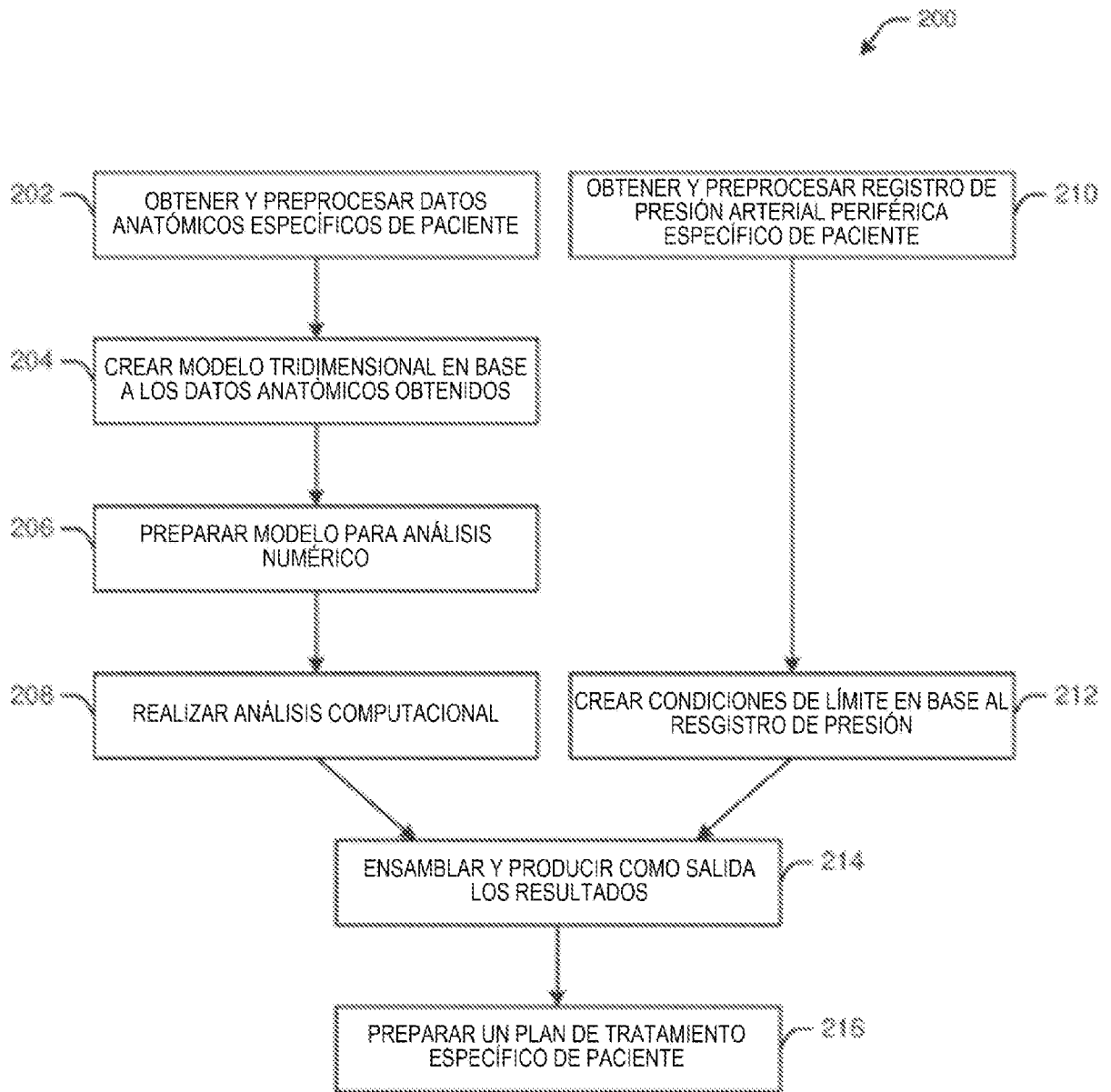


FIG. 21

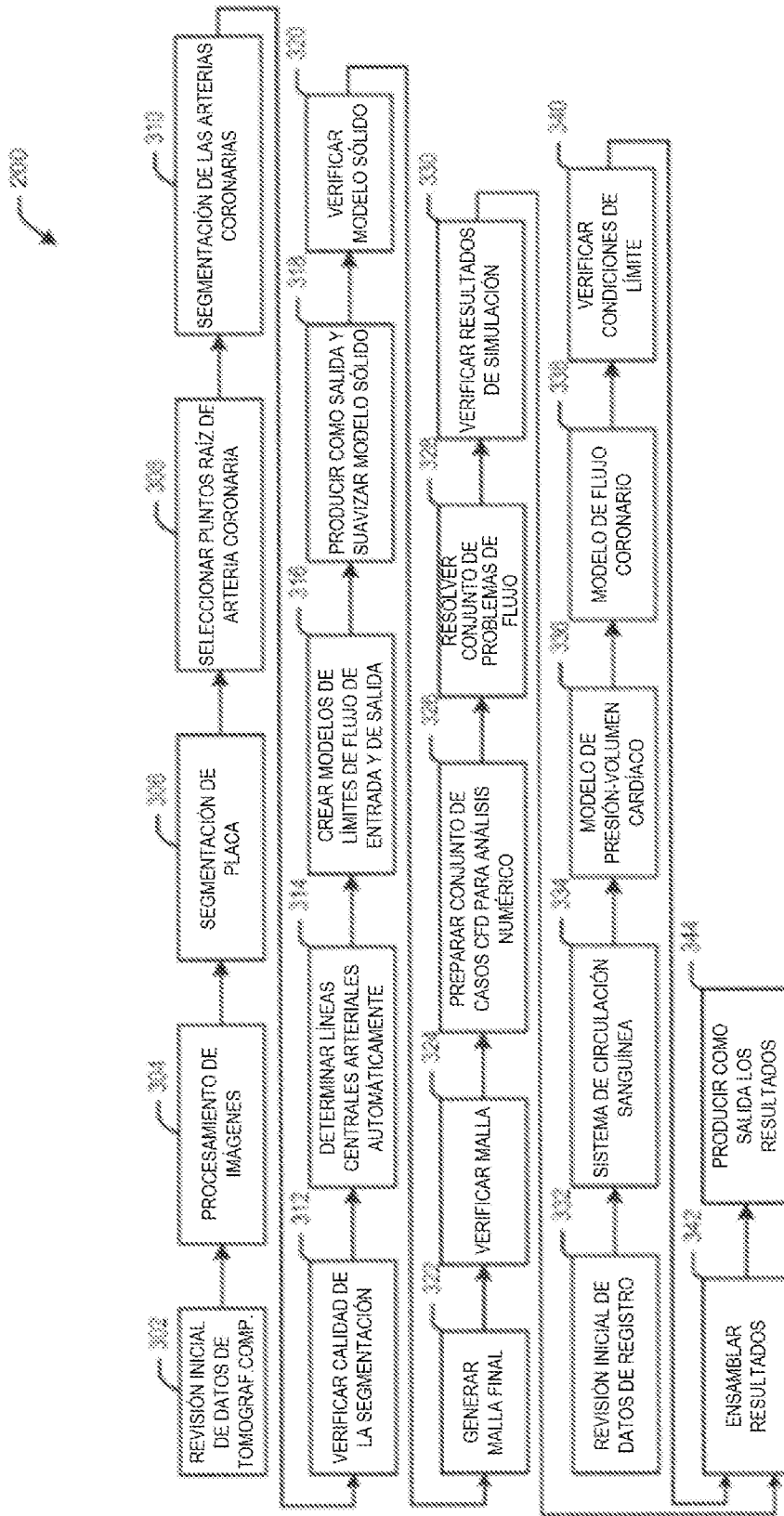


FIG. 22

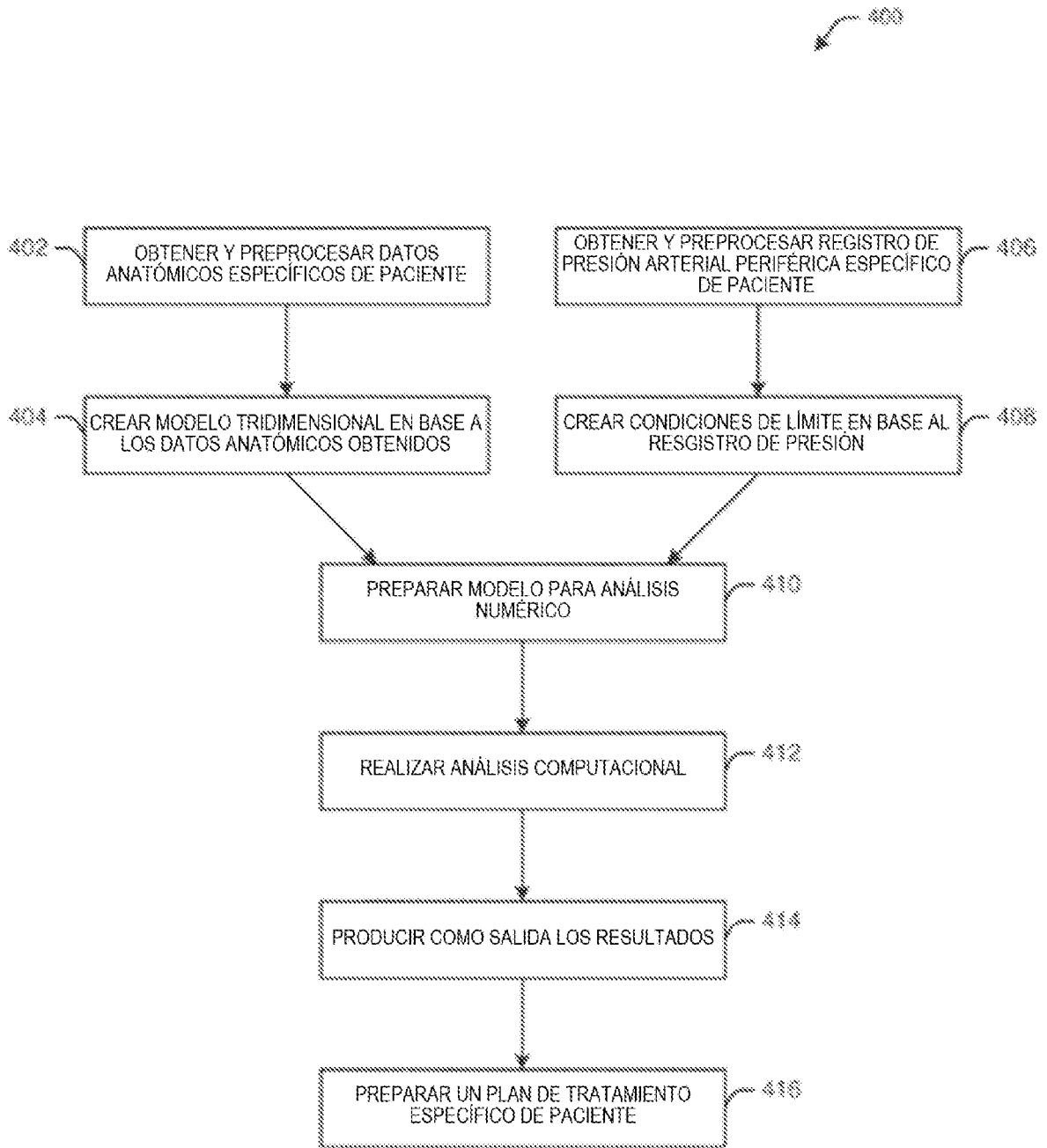


FIG. 23

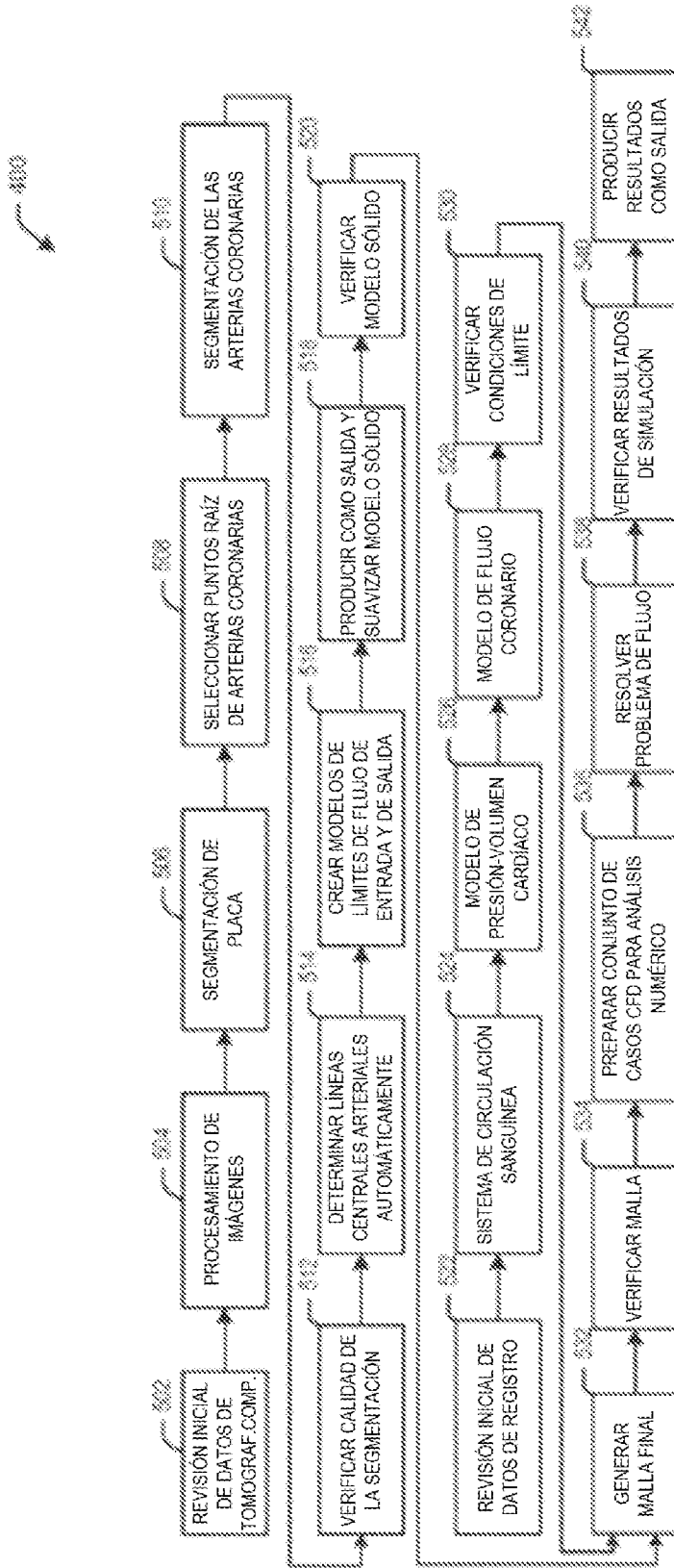


FIG. 24

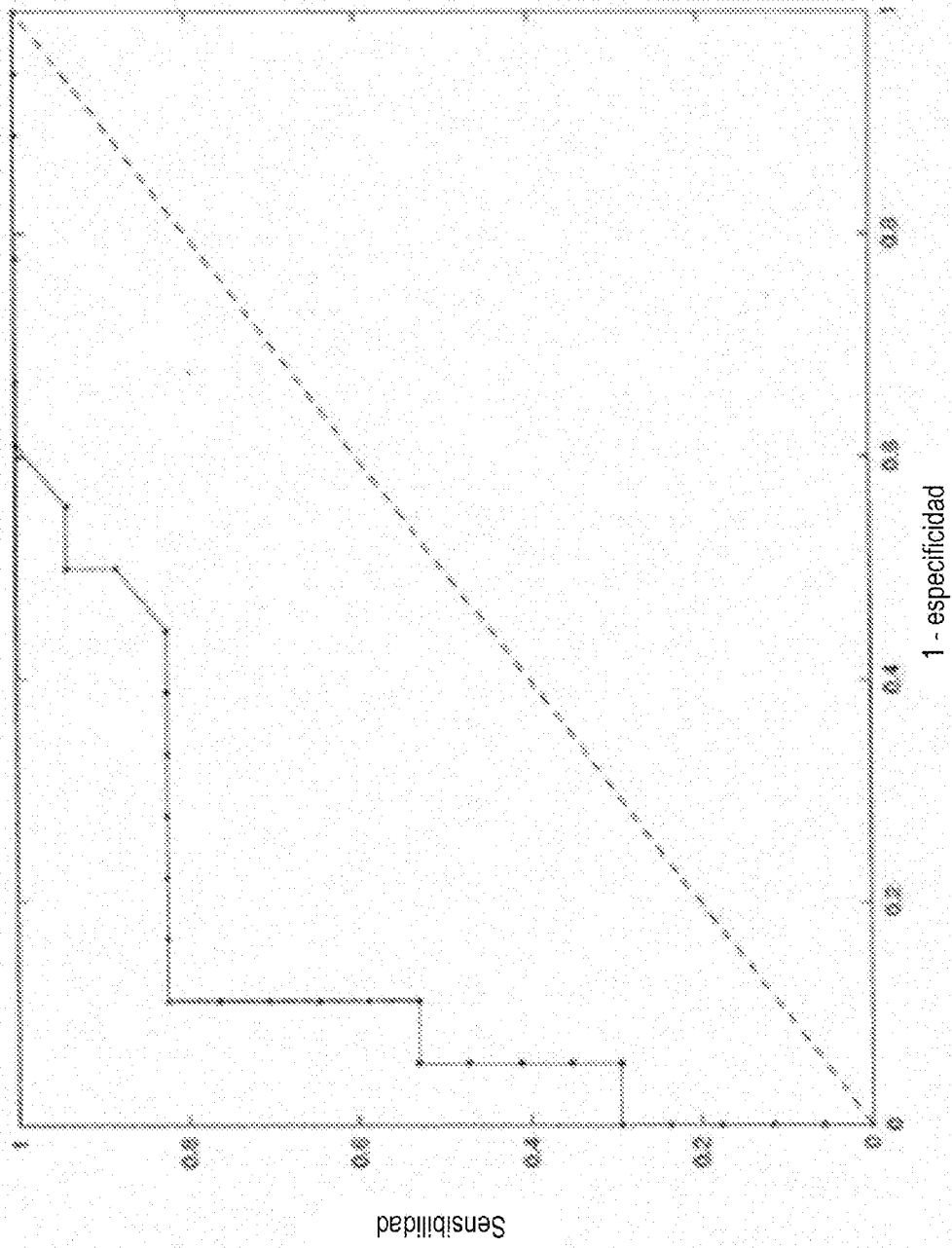


FIG. 25