



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
ESCUELA DE POSTGRADO

CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA Y ESTUDIO DE LA HEMODINÁMICA DE
ANEURISMAS CEREBRALES HUMANOS MEDIANTE SIMULACIONES
COMPUTACIONALES

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA MENCIÓN FLUIDODINÁMICA

NICOLÁS RAFAEL AMIGO AHUMADA

PROFESOR GUÍA:
DR. ÁLVARO VALENCIA MUSALEM

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:
DR. WILLIAMS CALDERÓN MUÑOZ
DR. AMADOR GUZMÁN CUEVAS
DR. ENDER FINOL
DR. JAIME ORTEGA PALMA

Esta tesis ha sido parcialmente financiada por CONICYT
Beca de Doctorado Nacional N° 21151448

SANTIAGO DE CHILE
2018

RESUMEN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA, MENCIÓN FLUIDODINÁMICA
POR: NICOLÁS AMIGO AHUMADA
FECHA: NOVIEMBRE 2018
PROFESOR GUÍA: ÁLVARO VALENCIA MUSALEM

CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA Y ESTUDIO DE LA HEMODINÁMICA DE ANEURISMAS CEREBRALES HUMANOS MEDIANTE SIMULACIONES COMPUTACIONALES

Los aneurismas cerebrales son patologías que consisten en dilataciones localizadas de las arterias cerebrales. En algunos casos son asintomáticos, y en otros, sufren ruptura ocasionando hemorragia subaracnoidea pudiendo provocar la muerte. Los avances tecnológicos han permitido su detección temprana. No obstante, dada la poca comprensión existente respecto a la posibilidad de ruptura, el tratamiento preferido sigue siendo la cirugía, la cual es de gran riesgo para el paciente. Por lo tanto, un mejor entendimiento de los aneurismas cerebrales permitiría tratar sólo aquellos que realmente comprometen la salud de la persona.

En la última década se han identificado la morfología y la hemodinámica como factores relevantes en el desarrollo y ruptura de los aneurismas cerebrales. Este trabajo profundiza en la materia por medio de la caracterización morfológica y hemodinámica de 71 aneurismas cerebrales de pacientes específicos. Los análisis son llevados a cabo haciendo uso de imágenes médicas y fluidodinámica computacional. El objetivo es determinar un modelo estadístico que permita evaluar el riesgo de ruptura de un aneurisma cerebral.

En la primera parte se estudia el efecto de la reología de la sangre en los esfuerzos de corte en el aneurisma. Los resultados revelan que el modelo newtoniano y el modelo de Casson entregan valores similares. Sin embargo, en las zonas de baja circulación de la sangre, los valores difieren, provocando que la reología newtoniana subestime los esfuerzos de corte. Por lo tanto, se recomienda emplear el modelo de Casson en las caracterizaciones hemodinámicas.

Durante la segunda parte se calculan un total de 9 parámetros morfológicos y 6 parámetros hemodinámicos sobre 71 aneurismas cerebrales (36 no rotos, 35 rotos). A través de estadística inferencial y las curvas características del receptor se determinan la razón de tamaño, el esfuerzo de corte de pared diastólico, el esfuerzo de corte de pared sistólico y el tiempo de residencia relativo como los parámetros que mejor discriminan el riesgo de ruptura. De manera interesante, la regresión logística multivariada revela que la combinación de la razón de tamaño y el esfuerzo de corte de pared diastólico son un mejor predictor de la probabilidad de ruptura. De aquí se concluye que un enfoque morfológico–hemodinámico es crucial para mejorar el diagnóstico y tratamiento de los aneurismas cerebrales.

Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis fue un proceso largo. Hubieron momentos altos y bajos, semanas difíciles, en las cuales los resultados se veían muy lejanos. Recorrer todo este camino no hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas, que de alguna u otra forma me alentaron para que este trabajo saliera adelante.

Quiero comenzar agradeciendo a mis padres y hermanas, quienes fueron una parte fundamental durante estos cuatro años. Siempre me animaron a perseverar, recordándome que en algún momento se verían los frutos y que el esfuerzo es el mejor camino al éxito. A Pamela, quien tuvo la paciencia de escucharme día y noche, hacerme ver el lado positivo de las cosas y entregarme su amor sin importar las circunstancias. A mis amigos, que de alguna u otra forma me acompañaron y distrajeron en momentos que lo necesitaba.

También quiero dar mi agradecimiento al profesor Álvaro Valencia, cuya orientación, disposición y capacidad de diálogo fueron piezas claves para completar esta investigación. Al profesor Ender Finol, Sourav Patnaik y todo el equipo del Vascular Biomechanics and Biofluids Laboratory de la Universidad de Texas en San Antonio, por su recibimiento y ayuda incondicional para mejorar los análisis de esta tesis. También agradezco a cada miembro de la comisión de tesis por sus comentarios y sugerencias con el fin de mejorar este trabajo.

Por último agradezco a la beca CONICYT Doctorado Nacional Nro. 21151448 por el financiamiento brindado durante el transcurso de mi doctorado.

Tabla de contenido

Agradecimientos	iii
Índice de tablas	vii
Índice de ilustraciones	viii
1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Clasificación de los aneurismas cerebrales	2
1.3. Desarrollo y ruptura de los aneurismas cerebrales	4
1.4. Objetivos	7
1.5. Estructura de la tesis	7
2. Ecuaciones del flujo sanguíneo	8
2.1. Ecuaciones de Navier–Stokes	8
2.2. Perfil de velocidad de Womersley	10
2.3. Circuito RCR de Windkessel	12
2.4. Ley de Murray	15
3. Simulación computacional de aneurismas cerebrales	16
3.1. Modelación de aneurismas cerebrales a partir de imágenes médicas	16
3.2. Fluidodinámica computacional	18
3.3. Caracterización morfológica y hemodinámica de aneurismas cerebrales	20
3.3.1. Parámetros morfológicos	20
3.3.2. Parámetros hemodinámicos	22
3.4. Métodos estadísticos	24
3.4.1. Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon	24
3.4.2. Curva característica operativa del receptor	26
3.4.3. Regresión logística	29
4. Preparación de las simulaciones	31
4.1. Descripción de las geometrías	31
4.2. Implementación del perfil de Womersley	33
4.3. Implementación del pulso de presión	37
4.4. Implementación del modelo de Casson	38
4.5. Mallado	39
4.6. Conservación de masa	41
5. Efectos newtonianos y no newtonianos en la hemodinámica	43
5.1. Introducción	43
5.2. Materiales y métodos	43
5.3. Resultados	44

5.3.1. Evolución temporal del esfuerzo de corte promedio	44
5.3.2. Distribución espacial del esfuerzo de corte	46
5.3.3. Distribuciones de viscosidad y campos de velocidad	47
5.4. Discusión	49
5.5. Conclusiones	50
6. Caracterización morfológica–hemodinámica	51
6.1. Introducción	51
6.2. Materiales y métodos	51
6.3. Resultados	53
6.3.1. Estadística descriptiva y prueba de Wilcoxon	53
6.3.2. Análisis ROC	56
6.3.3. Regresión logística multivariada	57
6.4. Discusión	59
6.5. Conclusiones	61
7. Conclusión	62
7.1. Trabajo a futuro	63
Glosario	64
Bibliografía	65
Anexos	71
A . Resumen de los casos	71
B . UDF para el Perfil de velocidad de Womersley	81
C . UDF para el Pulso de presión	84
D . UDF para el modelo de Casson	85

Índice de tablas

3.1.	Algunos esquemas de discretización para la derivadas de la velocidad y la presión.	19
3.2.	Intervalos críticos del estadístico T cuando $P > 0.05$ en la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.	26
3.3.	Grados de eficiencia de una curva ROC según su área bajo la curva.	28
4.1.	Grupos de las arterias cerebrales de acuerdo a Ghods et al., 2012.	31
4.2.	Radios de las arterias principales y sus ramificaciones en las geometrías asociadas a A-2, A-32 y A-45.	33
4.3.	Coefficientes de Fourier para el ajuste del perfil de velocidad promedio.	35
4.4.	Coefficientes Q_n del perfil de velocidad de la geometría asociada a A-1.	36
4.5.	Coefficientes de Fourier para el perfil de presión.	37
4.6.	Diferencias porcentuales de DWSS de las mallas de 800, 1500, 2000 celdas/mm ³ respecto al de la malla de 3000 celdas/mm ³ .	41
4.7.	Diferencias porcentuales de SWSS de las mallas de 800, 1500, 2000 celdas/mm ³ respecto al de la malla de 3000 celdas/mm ³ .	41
4.8.	Número de celdas y tiempos de simulación para el caso A-59.	41
5.1.	Valores y diferencias porcentuales de los DWSS y SWSS.	46
5.2.	Valores P entregados por la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon sobre las distribuciones de DWSS y SWSS.	47
6.1.	Expresiones de los parámetros morfológicos y hemodinámicos.	52
6.2.	Media, desviación estándar y significancia estadística de los parámetros.	53
6.3.	Eficiencia de clasificación y umbral ideal de los parámetros.	57
6.4.	Modelos para evaluar el riesgo de ruptura y sus eficiencias predictivas.	58
7.2.	Resumen de los casos.	71

Índice de ilustraciones

1.1.	Círculo de Willis junto a la arteria carótida interna, las arterias vertebrales, arteria basilar, la arteria cerebral media, la arteria cerebral anterior y la arteria comunicante anterior.	2
1.2.	(a) Sección transversal de una arteria y (b) las distintas capas que la componen.	3
1.3.	Una arteria (a) normal, (b) con un aneurisma falso, (c) con un aneurisma sacular verdadero y (d) con un aneurisma fusiforme verdadero.	3
1.4.	Los tres tipos de aneurismas saculares: (a) lateral, (b) lateral con bifurcación y (c) terminal.	4
1.5.	Ciclo morfológico–hemodinámico–patobiológico de causalidad mutua en un aneurisma. Imagen adaptada de Meng et al., 2014.	5
1.6.	Mecanismos que conllevan al desarrollo de aneurismas cerebrales. Imagen adaptada de Meng et al., 2014.	6
2.1.	Viscosidad de la sangre entregada por los modelos de Casson, Herschel–Bulkley y newtoniano. Imagen adaptada de Xiang et al., 2012.	9
2.2.	Tubería sujeta a un gradiente de tiempo–dependiente.	11
2.3.	Circuito RCR de Windkessel. (a) El circuito con una fuente de voltaje $\Delta V(t)$ entregando una corriente $I(t)$ y (b) su análogo con una presión $P(t)$ entregando un caudal $Q(t)$	13
3.1.	Algunas etapas de la metodología elaborada por Zarate y Valencia, 2004 para la construcción de las geometrías computacionales de aneurismas cerebrales. (a) Imagen de un aneurisma cerebral en formato VRML. (b) Geometría del aneurisma definido por triángulos en formato STL. (c) Geometría del aneurisma sólido en formato CAD.	17
3.2.	Geometría computacional de arterias con un aneurisma de un paciente específico. Los extremos tienen forma circular.	17
3.3.	Esquema del algoritmo PISO.	19
3.4.	Descripción esquemática de las métricas H , W , N , D , A , V , V_{ch} , α_A , α_F , α_V	21
3.5.	Área del aneurisma A_a y área de una sección de la arteria alimentadora anterior al aneurisma.	23
3.6.	Esquema del orden de aneurismas no rotos y rotos según su tamaño.	25
3.7.	Intervalos de aceptación y rechazo de la hipótesis nula según los valores T_L y T_U	25
3.8.	Dos distribuciones para (a) $P > 0.05$ (aceptación de hipótesis nula) y (b) $P < 0.05$ (rechazo de hipótesis nula) según la prueba de la suma de los rangos de Wilcoxon.	26
3.9.	Esquema de una matriz de confusión para un valor umbral dado.	27
3.10.	(a) Curva ROC arbitraria. (b) Curva ROC de una clasificación perfecta. (c) Curva ROC de una clasificación aleatoria. (d) Distancia vertical equivalente al índice de Youden.	28

4.1.	Distribución de los aneurismas cerebrales según (a) localización y (b) tipo.	32
4.2.	(a) Modelo recreado computacionalmente de un aneurisma cerebral y (b) su imagen médica correspondiente.	32
4.3.	Definición de r , r_1 y r_2 en la geometría asociada a A-2.	33
4.4.	(a) Pulso de velocidad de un paciente obtenido mediante ultrasonido Doppler medido en la arteria carótida interna. (b) Extracción y digitalización de un intervalo del pulso.	34
4.5.	Promedio de los pulsos de velocidad de todos los pacientes y su ajuste mediante series de Fourier.	35
4.6.	(a) Perfiles de velocidad de Womersley para la geometría asociada al aneurisma A-1. (b) Comparación del perfil en el instante $t = 0.75$ s con un perfil experimental.	36
4.7.	Pulso de presión obtenido utilizando el modelo RCR de Windkessel.	37
4.8.	Perfiles de velocidad para el flujo de un fluido de Casson dentro de una tubería.	38
4.9.	(a) Condiciones de borde aplicadas sobre el sistema para estudiar el perfil de velocidad de Casson. (b) Mallado de un segmento del sistema.	39
4.10.	Mallado de A-29 para las densidades de malla (a) 800 celdas/mm ³ , (b) 1500 celdas/mm ³ , (c) 2500 celdas/mm ³ y (d) 3000 celdas/mm ³	40
4.11.	(a) DWSS y (b) SWSS en función de la densidad de malla.	41
4.12.	Variación de los caudales de entrada y salida en las geometrías asociadas a los aneurismas (a) A-56 y (b) A-67.	42
5.1.	Evolución temporal de WSS_a en los cuatro aneurismas no rotos.	45
5.2.	Evolución temporal de WSS_a en los cuatro aneurismas rotos.	46
5.3.	Valores de (a) DWSS y (b) SWSS obtenidos usando la reología newtoniana y de Casson.	47
5.4.	Distribución de DWSS para el aneurismas A-18.	48
5.5.	Distribución de DWSS para el aneurismas A-63.	48
5.6.	Campos de viscosidad para los aneurismas (a) A-18 y (b) A-63.	49
5.7.	Campos de velocidad para los aneurismas (a) A-18 y (b) A-63.	49
6.1.	Valores de SR para los aneurismas no rotos A-39, A-48, A-62, y los aneurismas rotos A-21, A-46, A-68.	54
6.2.	Campos de $TAWSS_n$ para para los aneurismas no rotos A-39, A-48, A-62, y los aneurismas rotos A-21, A-46, A-68.	55
6.3.	Curvas ROC de los parámetros morfológicos.	56
6.4.	Curvas ROC de los parámetros hemodinámicos.	56
6.5.	Curvas ROC de los modelos predictivos compuestos por $SR-DWSS_N$ y por H.	59

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación

Los aneurismas cerebrales, también llamados aneurismas intracraneales, son dilataciones patológicas localizadas en las arterias cerebrales. Sus tamaños varían desde unos pocos milímetros de diámetro hasta más de 50 mm, siendo común el rango entre 7 a 15 mm aproximadamente. Su crecimiento y desarrollo es, en general, asintomático, y la ruptura produce hemorragia subaracnoidea en el paciente, eventualmente provocando la muerte (Brisman et al., 2006; Wiebers et al., 2003). Estudios previos han indicado que un 2% de la población padecen esta patología, ocurriendo tanto a temprana edad como en los adultos mayores (Rinkel et al., 1998). La mitad de los pacientes suelen morir luego de la ruptura del aneurisma, mientras que entre un 10 a un 20% quedan con secuelas graves (Hop et al., 1997). Se han ideado diferentes estrategias de tratamiento para evitar su desarrollo progresivo, todos con la premisa general de la exclusión del aneurisma de la circulación sanguínea. Los procedimientos más comunes son el grapado quirúrgico, la embolización endovascular y los desviadores de flujo. El grapado quirúrgico consiste en abrir el cráneo y colocar un clip permanente en el cuello del aneurisma para detener el flujo de sangre que llega a él. Por su parte, la embolización endovascular es un procedimiento en el que se inserta un catéter en la arteria por el cual se introduce un alambre metálico biocompatible hasta el aneurisma, enrosándolo y deteniendo el flujo sanguíneo. Por último, los desviadores de flujos son los tratamientos más actuales y consisten en la colocación de implantes tubulares que desvían el flujo sanguíneo para impedir que alcance el aneurisma. La elección del tratamiento depende de la localización y forma del aneurisma, siendo algunos casos más invasivos que otros. No obstante, todos los procedimientos conllevan un riesgo para el paciente, haciendo necesario adoptar nuevos enfoques para el tratamiento de esta patología (de Tribolet y Bijlenga, 2006; Seibert et al., 2011). La detección temprana de los aneurismas cerebrales no rotos ha evolucionado en el último tiempo gracias a los avances en la imagenología neuroradiológica. Se ha observado que no todos los aneurismas sufren ruptura, lo que implica que no todos requieren ser tratados. Por lo tanto, la decisión de intervención debe ser tomada considerando tanto el riesgo de ruptura del aneurisma como el riesgo de tratamiento, a los cuales deben ser añadidos otros factores tradicionales: la expectativa de vida, antecedentes familiares, síntomas clínicos, entre otros. A partir de los antecedentes expuestos surgen diferentes preguntas: ¿por qué se forman los aneurismas? ¿cuál es su mecanismo de crecimiento? ¿cómo se puede predecir su ruptura? Esta tesis se enfoca en responder la última de estas preguntas.

1.2. Clasificación de los aneurismas cerebrales

Los aneurismas cerebrales se desarrollan en las arterias del círculo de Willis y pueden ser clasificados de acuerdo a localización, tipo, morfología, entre otros. A continuación se indica una breve descripción de las clasificaciones encontradas recurrentemente en la literatura.

La clasificación por localización discrimina a los aneurismas según la arteria del círculo de Willis en la que se desarrollan. Las arterias principales que componen al círculo son: la arteria carótida interna, las arterias vertebrales, arteria basilar, la arteria cerebral media, la arteria cerebral anterior y la arteria comunicante anterior. Un esquema del sistema completo se muestra en la Figura 1.1. De acuerdo a estudios médicos, algunas arterias son más susceptibles a desarrollar aneurismas. En particular, la carótida interna concentra la mayor cantidad de casos observados con un 50 % del total, seguida por la cerebral anterior con un 18 % y la cerebral media con un 15 % (Ghods et al., 2012)

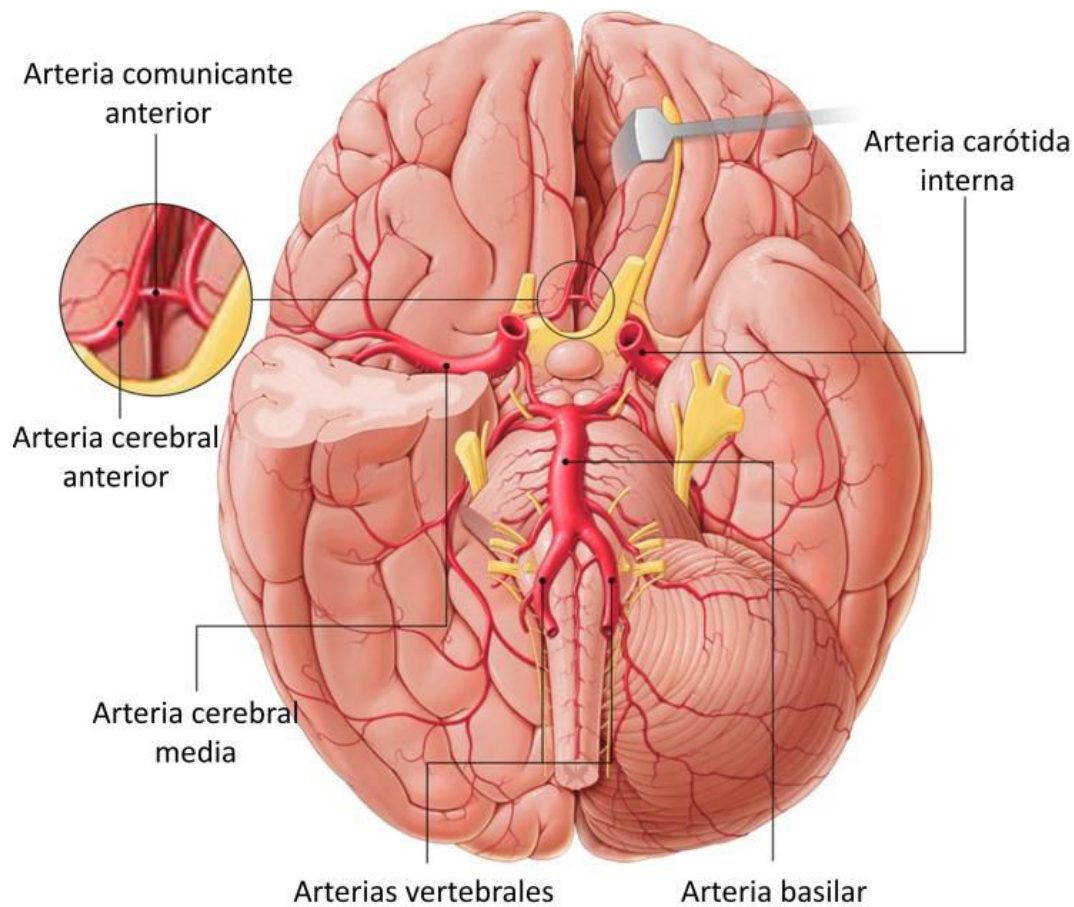


Figura 1.1: Círculo de Willis junto a la arteria carótida interna, las arterias vertebrales, arteria basilar, la arteria cerebral media, la arteria cerebral anterior y la arteria comunicante anterior.

La clasificación por tipo distingue dos clases de aneurismas, los de tipo verdadero y los de tipo falso. Los aneurismas de tipo verdadero consisten en la dilatación de las tres capas de la pared de la arteria, es decir, la interna, la media y la externa, provocado por la degradación del endotelio. Un esquema de las tres capas y el endotelio se muestra en la Figura 1.2. En contraste, los aneurismas de tipo falso, también conocidos como pseudoaneurismas, se caracterizan por la ruptura de las tunicas interna y media. En este caso la sangre es retenida por la túnica externa formando un hematoma. Este tipo de aneurisma suele desarrollarse principalmente producto de un traumatismo, inflamación o infección.

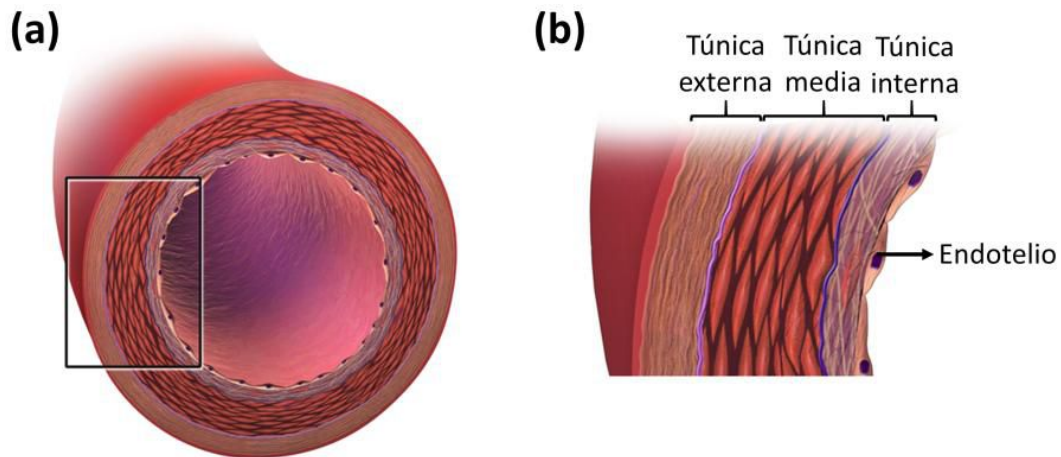


Figura 1.2: (a) Sección transversal de una arteria y (b) las distintas capas que la componen.

En lo que respecta a la morfología, los aneurismas cerebrales pueden ser clasificados en saculares o fusiformes. Los de tipo sacular son los más comunes, componiendo el 90 % de los casos diagnosticados en los pacientes, caracterizándose por una protuberancia esférica conectada a la arteria mediante un cuello. Por otro lado, los aneurismas fusiformes se caracterizan por un ensanchamiento de un segmento de la arteria, sin tener una forma en particular. A modo de resumen, la Figura 1.3 muestra (a) una arteria normal, (b) un aneurisma falso, (c) un aneurisma sacular verdadero y (d) un aneurisma fusiforme verdadero.

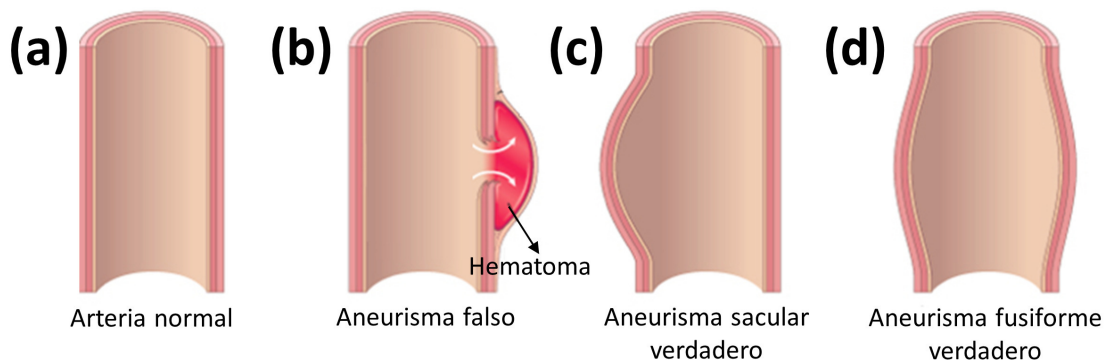


Figura 1.3: Una arteria (a) normal, (b) con un aneurisma falso, (c) con un aneurisma sacular verdadero y (d) con un aneurisma fusiforme verdadero.

Los aneurismas saculares se dividen en tres tipos dependiendo de su posición respecto a la

arteria en la que se encuentran: lateral, lateral con bifurcación y terminal. Cada uno de ellos se muestra en la Figura 1.4. Los aneurismas laterales se caracterizan por una protuberancia simple en la pared de la arteria, mientras que los de bifurcación cuentan además con una pequeña rama arterial y los terminales yacen entre dos ramas arteriales de tamaño similar. Es interesante destacar que la distinción entre los aneurismas laterales con bifurcación y terminales es de cierta forma artificial, tal como indican los autores [Steiger et al., 2015](#). En ambos casos se tiene una rama principal que en la zona del aneurisma se divide en dos partes. Según observaciones empíricas, el aneurisma terminal se desarrolla cuando ambas ramas poseen un diámetro similar. Por el contrario, en el caso en que una de las ramas tiene un diámetro mucho menor que la otra, se desarrolla un aneurisma lateral con bifurcación, desviándose la rama menor y formando un ángulo de aproximadamente 90° con la protuberancia. De aquí que la distinción entre aneurismas laterales con bifurcación y terminales sea confusa en algunos casos.

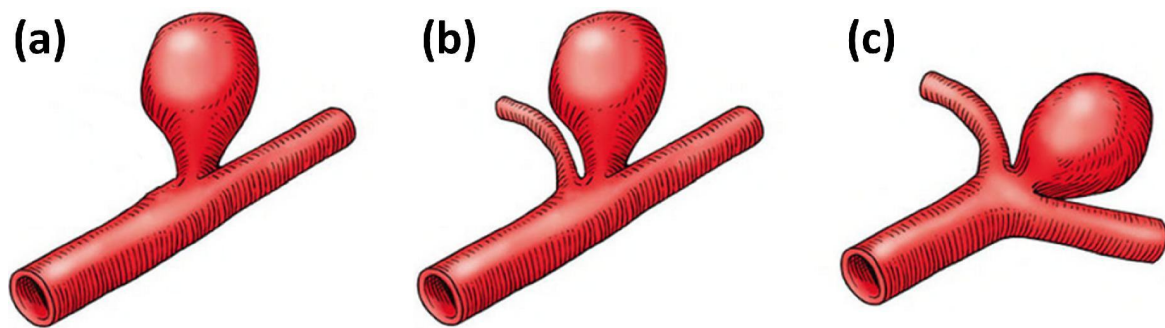


Figura 1.4: Los tres tipos de aneurismas saculares: (a) lateral, (b) lateral con bifurcación y (c) terminal.

1.3. Desarrollo y ruptura de los aneurismas cerebrales

Diversos factores se han identificado como promotores del desarrollo y ruptura de los aneurismas cerebrales, tales como genéticos, ambientales, consumo de tabaco, hipertensión y género ([Juvela, 2000](#); [Schievink, 1997](#)). Tradicionalmente estos antecedentes, en conjunto con el tamaño, localización y forma del aneurisma, han sido considerados por los médicos como parámetros relevantes para evaluar el tratamiento y riesgo de ruptura ([Weir, 2002](#)). El consenso general en la comunidad médica es que aquellos aneurismas de tamaño menor a 10 mm no deben ser tratados. No obstante, se han reportado casos de dimensiones similares que sí sufren ruptura, complicando el proceso de tratamiento ([Beck et al., 2003](#); [Forget et al., 2001](#); [Raghavan et al., 2005](#)). Para explicar estas observaciones, estudios científicos han identificado otras métricas morfológicas relacionadas con el riesgo de ruptura. Un ejemplo es la razón de aspecto, definida como la razón entre el tamaño y el cuello del aneurisma. Sin embargo, los investigadores no han logrado establecer un valor umbral para esta métrica que discrimine la posibilidad de ruptura ([Raghavan et al., 2005](#); [Weir et al., 2003](#); [Xu et al., 2013](#)). Un factor importante a tener en cuenta es que la razón de aspecto es un parámetro bidimensional, es decir, ignora la tridimensionalidad del problema. Con el objetivo de sortear esta falencia, se han propuesto parámetros más sofisticados, tales como el índice de ondulación, el índice de no

esfericidad, el índice de elipticidad, entre otros, las cuales se han mostrado prometedores en el diagnóstico del riesgo de ruptura (Dhar et al., 2008; Raghavan et al., 2005). No obstante, no se ha llegado a un consenso con respecto a las métricas morfológicas más relevantes. De aquí que algunos autores han sugerido que los efectos hemodinámicos también deben ser incorporados al análisis (Cebal et al., 2005; Hashimoto et al., 2006; Xiang et al., 2011).

De acuerdo a observaciones médicas, la mayoría de los aneurismas cerebrales se desarrollan en bifurcaciones o en zonas de curvatura de las arterias, las cuales se caracterizan por estar sometidas a altos esfuerzos de corte producidos por el flujo sanguíneo (Alfano et al., 2013; Kondo et al., 1997). Esta preferencia de sitios de formación puede ser explicada a partir de la relación entre la hemodinámica y la patobiología vascular. El flujo ejerce esfuerzos de corte directamente sobre las células endoteliales, promoviendo el remodelamiento y regeneración vascular. Este remodelamiento provoca una evolución morfológica de la estructura, el cual a su vez determina las condiciones del flujo y los esfuerzos de corte de la pared, teniendo un proceso de causalidad mutua. Durante el ciclo, un exceso de degradación de las paredes arteriales puede desembocar en la formación de un aneurisma. Su crecimiento tendrá lugar hasta que se alcance la homeostasis (estabilidad) entre los factores hemodinámicos y patobiológicos o hasta que la pared arterial deje de soportar los esfuerzos de corte, causando la ruptura. El proceso morfológico–hemodinámico–patobiológico se resume en el esquema de la Figura 1.5 (Meng et al., 2014).

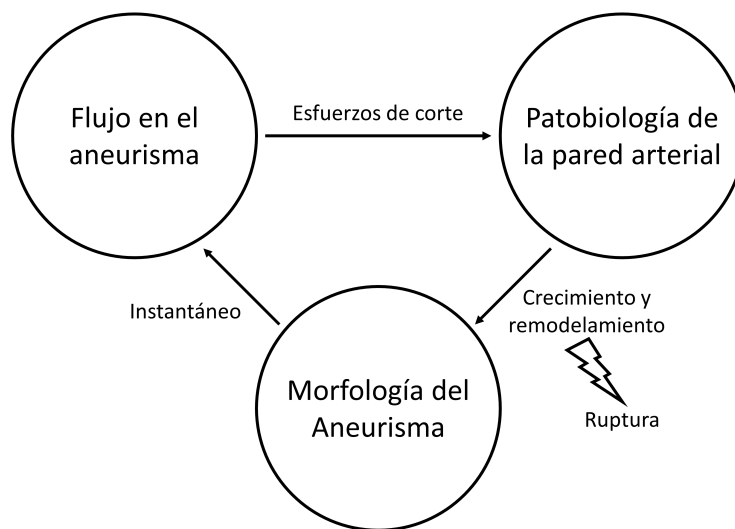


Figura 1.5: Ciclo morfológico–hemodinámico–patobiológico de causalidad mutua en un aneurisma. Imagen adaptada de Meng et al., 2014.

A través de simulaciones de fluidodinámica computacional (CFD), los resultados de diversos autores han reforzado el papel que cumple el esfuerzo de corte de la pared en la patogénesis de los aneurismas cerebrales (Cebal et al., 2005; Miura et al., 2013; Valencia et al., 2006). Algunos estudios han indicado que esfuerzos en el orden de los 1.5–2.5 N/m² mantiene la estructura de las paredes arteriales, mientras que valores menores a 0.4 N/m² son excesivamente bajos y pueden llevar a la degeneración y muerte de las células endoteliales, proceso denominado apoptosis (Dolan et al., 2013; Malek et al., 1999; Qiu et al., 2017). Estas observaciones se encuentran en línea con investigaciones que indican que bajos esfuerzos de corte de la pared conllevan a la formación y ruptura del aneurisma (Shojima et al., 2004;

Xiang et al., 2011). No obstante, existen reportes que indican que la iniciación y ruptura tienen lugar cuando se ejercen esfuerzos de corte elevados (Castro et al., 2009; Cebal et al., 2005). Una explicación a esta controversia fue ofrecida por Meng et al., 2014. Los autores sugieren que ambos procesos son válidos y mediados por mecanismos diferentes. Por un lado, un bajo esfuerzo de corte de la pared y alto índice de corte oscilatorio (comparación entre el promedio del vector de esfuerzo de corte de la pared y su magnitud) promueve el remodelamiento destructivo mediado por células inflamatorias, generando aneurismas grandes, de paredes gruesas y ateroscleróticos (túnica interna con sustancias lipídicas). Por el otro, un alto esfuerzo de corte de la pared con gradientes positivos incita el remodelamiento destructivo mediado por células murales (i.e. de la pared arterial), produciendo aneurismas pequeños, de paredes delgadas y translúcidas. Además, los autores dicen que la mezcla de ambos mecanismos genera el amplio espectro de aneurismas encontrados en medicina (ver Figura 1.6). Por lo tanto se vuelve natural utilizar un enfoque morfológico–hemodinámico para determinar el riesgo de ruptura. De aquí que varios trabajos se han dedicado a inspeccionar las relaciones entre métricas morfológicas y hemodinámicas relacionadas a los esfuerzos de corte de la pared. Lamentablemente aún no se ha llegado a un consenso claro respecto a los parámetros relevantes, requiriéndose más estudios al respecto (Hashimoto et al., 2006; Qin et al., 2017; Qiu et al., 2017; Xiang et al., 2011, 2016). Algunos investigadores incluso han analizado la influencia de factores hemodinámicos distintos a los esfuerzos de corte. Por ejemplo, Xiang et al., 2011 y Varble et al., 2017 consideraron la estructura del flujo a través del número de vórtices desarrollados en el aneurisma, mientras que los autores Qin et al., 2017 calcularon la pérdida de energía del flujo ante la presencia de un aneurisma, sin reportar conclusiones robustas al respecto.

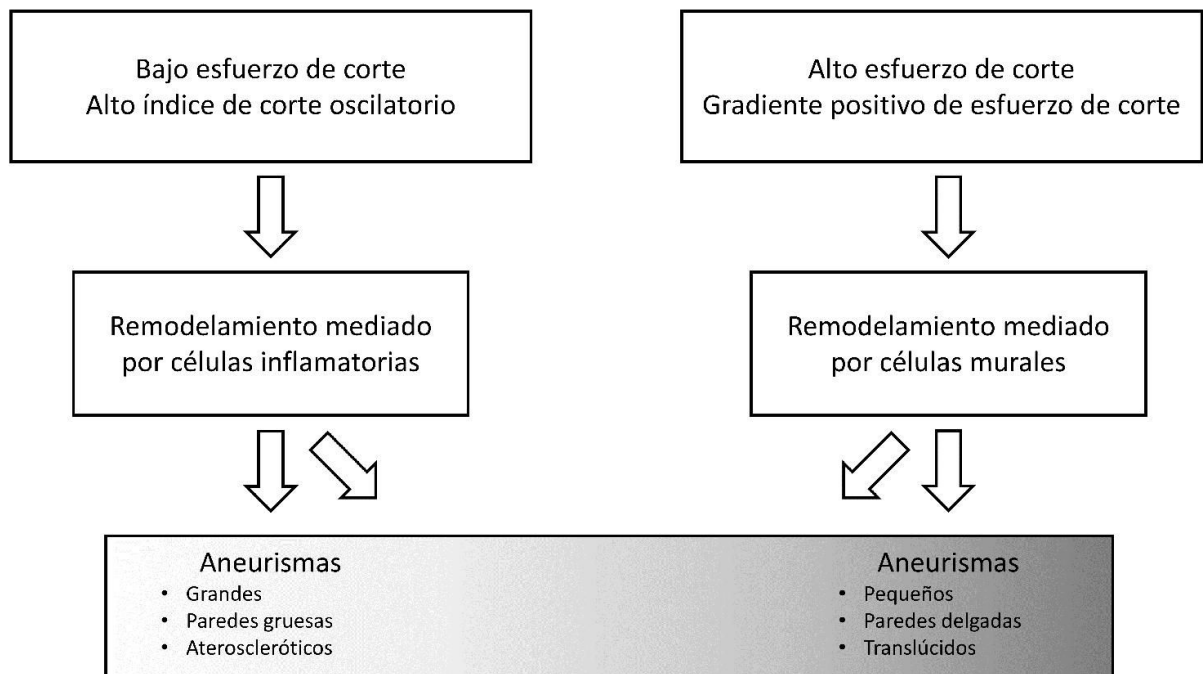


Figura 1.6: Mecanismos que conllevan al desarrollo de aneurismas cerebrales. Imagen adaptada de Meng et al., 2014.

1.4. Objetivos

Esta tesis se enfoca en ampliar los conocimientos en lo que respecta a la hemodinámica y morfología de los aneurismas cerebrales. Para ello se analizan 71 aneurismas cerebrales de pacientes específicos (35 con ruptura y 36 sin ruptura) utilizando herramientas computacionales. Los aneurismas bajo consideración son de tipo real y sacular, localizados en las arterias cerebrales. En particular se calculan una variedad de parámetros morfológicos y hemodinámicos con la finalidad de elaborar un modelo estadístico que diagnostique el riesgo de ruptura. De aquí se desprende el objetivo general de esta tesis:

1. Caracterizar la morfología y la hemodinámica de 71 aneurismas cerebrales de pacientes humanos utilizando software de diseño y fluidodinámica computacional para establecer un modelo estadístico que pronostique el riesgo de ruptura de un aneurisma cerebral.

Los objetivos específicos son:

1. Evaluar los esfuerzos de corte en la superficie de un aneurisma para determinar las diferencias entre una reología newtoniana y no newtoniana por medio de fluidodinámica computacional.
2. Caracterizar la morfología y hemodinámica de cada aneurisma mediante parámetros tales como tamaño, razón de aspecto, esfuerzo de corte diastólico, esfuerzo de corte sistólico, entre otros, para así determinar su significancia estadística y eficiencia como predictores del riesgo de ruptura.
3. Establecer un modelo estadístico que evalúe la probabilidad de ruptura por medio de regresión logística multivariada.

1.5. Estructura de la tesis

Esta tesis está compuesta por 7 capítulos y 4 anexos. El capítulo 2 entrega los antecedentes teóricos de la hemodinámica, en donde se describen las ecuaciones de Navier–Stokes y las condiciones de borde. En el capítulo 3 se presenta el modelamiento computacional de los aneurismas cerebrales. Se indican algunas técnicas para la adquisición de imágenes médicas, la metodología de la fluidodinámica computacional, los parámetros morfológicos y hemodinámicos encontrados frecuentemente en la literatura, y se detallan algunas herramientas de estadística para el análisis de datos. El capítulo 4 se enfoca en describir todos los aspectos de preparación necesarios para el objetivo de esta tesis. Se describe el procedimiento de adquisición de los modelos computacionales de aneurismas cerebrales. También se muestra la implementación de las condiciones de borde y el modelo reológico de la sangre en el software Ansys FLUENT, así como también el mallado de los sistemas. En el capítulo 5 se presenta un análisis de los efectos newtonianos y no newtonianos de la sangre en la hemodinámica desarrollada en los aneurismas. El capítulo 6 expone la caracterización morfológica y hemodinámica llevada a cabo sobre todos los aneurismas cerebrales. Además, se muestra el análisis estadístico que permite evaluar el riesgo de ruptura. Por último, en el capítulo 7 se discuten los principales resultados, las conclusiones generales y se señala el trabajo a futuro.

Capítulo 2

Ecuaciones del flujo sanguíneo

La sangre posee una composición variada que incluye elementos tales como glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, entre otros, los cuales se encuentran suspendidos en un líquido. Las dimensiones de estos constituyentes se encuentran en el orden de los micrómetros, por lo que es usual modelar el flujo sanguíneo como un continuo. En el presente capítulo se presentan las ecuaciones de Navier–Stokes que describen el movimiento de la sangre y se discuten las distintas condiciones de borde del problema.

2.1. Ecuaciones de Navier–Stokes

El flujo de la sangre puede ser modelado como un líquido incompresible cuyo movimiento se encuentra descrito por las ecuaciones de Navier–Stokes,

$$\begin{aligned}\nabla \cdot \vec{u} &= 0, \\ \rho \left(\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \vec{u} \right) &= -\nabla P + \nabla \cdot \bar{\tau}.\end{aligned}\tag{2.1}$$

La primera ecuación representa la conservación de masa, también conocida como la condición de incompresibilidad, mientras que la segunda corresponde a la conservación de momentum del fluido. El vector \vec{u} es la velocidad en un punto del espacio, P es la presión, ρ es la densidad del medio y τ el tensor de esfuerzo. Además, las Ecuaciones (2.1) requieren condiciones de borde y condiciones iniciales para describir completamente el movimiento del fluido,

$$\begin{aligned}\vec{u}(\vec{x}_b, t) &= \vec{\phi}(\vec{x}, t), \\ \vec{u}(\vec{x}, 0) &= \vec{u}_0(x).\end{aligned}\tag{2.2}$$

El tensor $\bar{\tau}$ puede ser relacionado con la viscosidad del fluido a través de la expresión escalar

$$\tau = \mu \dot{\gamma},\tag{2.3}$$

donde μ es la viscosidad dinámica y $\dot{\gamma}$ es la tasa de deformación definido como el segundo invariante del tensor tasa de deformación. Para flujos incompresibles, $\dot{\gamma}$ se expresa como

$$\dot{\gamma} = 2\sqrt{\epsilon_{ij}\epsilon_{ij}},\tag{2.4}$$

donde

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{v_j}{x_i} \right).\tag{2.5}$$

Las Ecuaciones (2.1) requieren una expresión para la viscosidad local del fluido. En arterias grandes la sangre exhibe un comportamiento newtoniano, por lo que es frecuente encontrar en la literatura estudios que asumen una viscosidad constante para este fluido (Mantha et al., 2006; Qiu et al., 2017; Xiang et al., 2011). No obstante, se ha reportado que los efectos no newtonianos de la sangre no pueden ser despreciados en regiones donde el flujo tiene una baja recirculación (Carty et al., 2016; Castro et al., 2014; Cebral et al., 2003; Xiang et al., 2012). De aquí que sea necesario emplear una reología no newtoniana. Un ejemplo es el modelo de Herschel–Bulkley, cuya ecuación constitutiva está dada por (Mazumdar, 1992)

$$\tau = \tau_0 + \mu \dot{\gamma}^n \quad (2.6)$$

$$\dot{\gamma} = 0 \quad , \quad \tau < \tau_0 \quad (2.7)$$

En esta relación, τ_0 es el esfuerzo de fluencia, lo que significa que se debe aplicar un esfuerzo finito a la sangre antes de que ésta comience a fluir. En el caso especial $n = 1$ y $\tau_0 = 0$ se tiene el modelo newtoniano. Para tasas de corte mayores a 100 s^{-1} , el modelo de Herschel–Bulkley entrega esencialmente el mismo valor de viscosidad que el modelo newtoniano, tal como muestra la Figura 2.1.

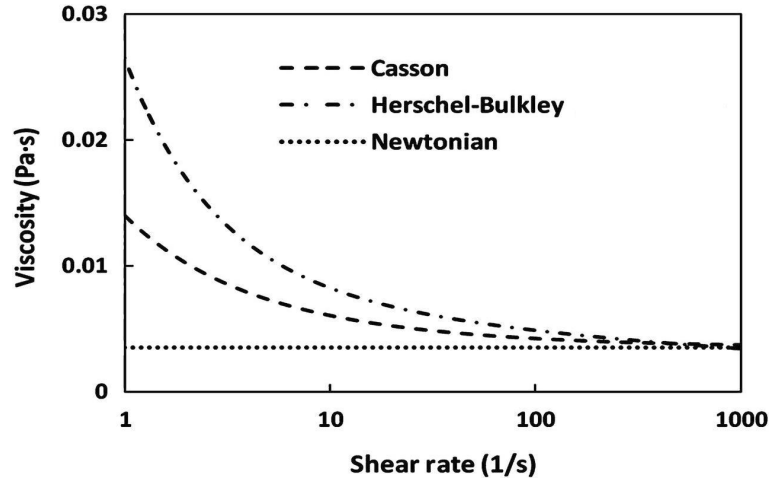


Figura 2.1: Viscosidad de la sangre entregada por los modelos de Casson, Herschel–Bulkley y newtoniano. Imagen adaptada de Xiang et al., 2012.

Uno de los modelos no newtonianos más frecuentemente utilizados en la literatura para la sangre es el de Casson (Mazumdar, 1992). Éste asume una relación semi–empírica para el esfuerzo y la tasa de corte

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\mu_0 \dot{\gamma}} + \sqrt{\tau_0}, \quad (2.8)$$

donde μ_0 es la viscosidad newtoniana dada por $0.0036 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. La viscosidad aparente puede ser escrita como

$$\mu_{app} = \left(\sqrt{\frac{\tau_0}{\dot{\gamma}}} + \sqrt{\mu_0} \right)^2, \quad (2.9)$$

donde τ_0 es el esfuerzo de fluencia. Esta expresión diverge cuando $\dot{\gamma}$ tiende a cero, por lo que es más práctico reescribirla como (Neofytou y Drikakis, 2003)

$$\sqrt{\mu_{app}} = \sqrt{\tau_0 \left(\frac{1 - e^{-m\dot{\gamma}}}{\dot{\gamma}} \right)} + \sqrt{\mu_0}. \quad (2.10)$$

La constante m controla la viscosidad máxima cuando $\dot{\gamma}$ tiene a cero. Algunos valores típicos para los parámetros son $\tau_0 = 0.009$ Pa, $\mu_0 = 0.0036$ Pa·s y $m = 100$. El modelo de Casson converge a la viscosidad newtoniana para tasas de corte mayores a 100 s^{-1} (ver Figura 2.1) y concuerda con la viscosidad de la sangre en un rango desde 2 hasta 100 mil s^{-1} (Charm y Kurland, 1965).

El flujo sanguíneo puede exhibir un comportamiento tanto laminar como turbulento, dependiendo de las arterias bajo estudio. El tipo de comportamiento puede ser determinado a través del número de Reynolds, el cual es adimensional y relaciona las fuerzas de inercia y las fuerzas viscosas del fluido. Su expresión está dada por

$$Re = \frac{\rho u L}{\mu}, \quad (2.11)$$

donde ρ es la densidad del fluido, u la velocidad, L es la dimensión característica del sistema y μ la viscosidad dinámica del fluido. De manera aproximada, el flujo en una tubería muestra un comportamiento laminar cuando $Re < 2300$, mientras que para $Re > 4000$ exhibe un régimen turbulento. Entre 2300 y 4000 se tiene una región de transición. En general el movimiento de la sangre es laminar en todo el cuerpo a excepción de la aorta, en donde el número de Reynolds alcanza valores de hasta 4000 (Cipolla, 2016; Ku, 1997). En el caso particular de las arterias cerebrales los números son bajos, siendo la arteria carótida interna la que presenta los valores más elevados, en el rango de 382 a 531 durante la sístole del ciclo cardíaco (Cebal et al., 2009).

2.2. Perfil de velocidad de Womersley

Hasta el momento se han descrito de manera general las ecuaciones del flujo sanguíneo. No obstante, es necesario especificar las condiciones de borde del problema para tener una solución completa. El movimiento de la sangre tiene una naturaleza pulsátil, por lo que se requiere establecer condiciones tiempo-dependiente tanto en la entrada como en las salidas del sistema. El perfil de velocidad Womersley fue ideado para cumplir tal objetivo (Womersley, 1955) y su derivación se muestra a continuación.

Consideremos un flujo en una tubería de radio a y largo L sujeta a un gradiente de presión tiempo-dependiente como se muestra en la Figura 2.2, donde $P_1(t) > P_2(t)$. La ecuación de momentum en coordenadas cilíndricas es

$$\rho \frac{\partial u_z}{\partial t} = -\frac{\partial P}{\partial z} + \mu \left[\frac{\partial^2 u_z}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_z}{\partial r} \right]. \quad (2.12)$$

Considerando un gradiente de presión pulsátil dado por

$$\frac{\partial P}{\partial z} = \sum_{n=0}^{\infty} P_n e^{in\omega t}, \quad (2.13)$$

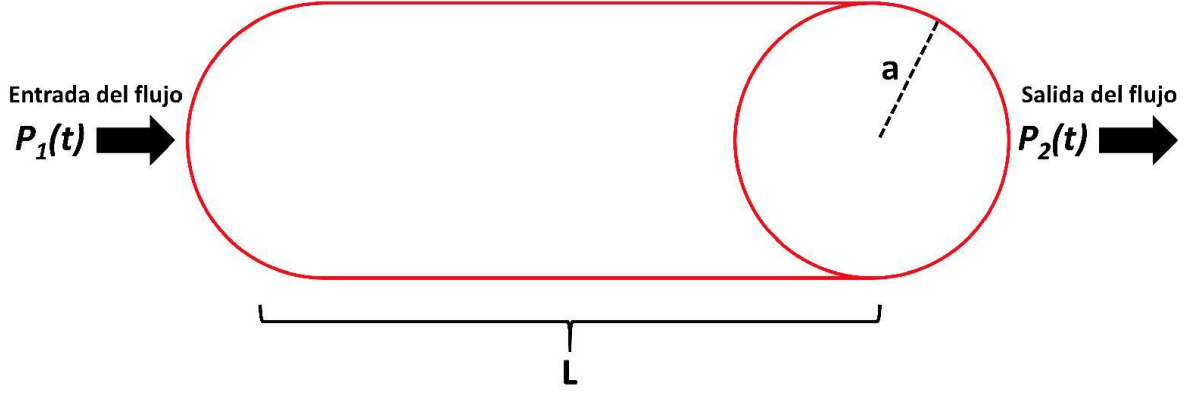


Figura 2.2: Tubería sujeta a un gradiente de tiempo-dependiente.

se tiene que la solución u_z se puede escribir como

$$u_z(r, t) = \sum_{n=0}^{\infty} u_n(r) e^{in\omega t}. \quad (2.14)$$

Reemplazando el gradiente de presión pulsátil y la solución $u_z(r, t)$ en la Ecuación (2.12),

$$\sum_{n=0}^{\infty} e^{in\omega t} \left[-P_n + \mu \left(\frac{\partial^2 u_n}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u_n}{\partial r} \right) - i\rho n\omega u_n \right] = 0. \quad (2.15)$$

Para que se cumpla la igualdad el término dentro del paréntesis debe ser igual a cero, es decir

$$r^2 \frac{\partial^2 u_n}{\partial r^2} + r \frac{\partial u_n}{\partial r} + \frac{r^2}{\nu} i^3 n\omega u_n = r^2 \frac{P_n}{\mu}, \quad (2.16)$$

donde se utilizó $\nu = \mu/\rho$ y $i^3 = -i$.

Si $n = 0$ el gradiente de presión es constante, correspondiendo a la clásica solución del flujo de Poiseuille

$$u_0(r) = \frac{2Q_0}{\pi a^2} \left[1 - \left(\frac{r}{a} \right)^2 \right], \quad (2.17)$$

donde Q_0 representa el caudal. Si $n \neq 0$, la solución es

$$u_n(r) = C_1 J_0 \left(\sqrt{\frac{i^3 n\omega}{\nu}} r \right) + C_2 Y_0 \left(\sqrt{\frac{i^3 n\omega}{\nu}} r \right) + \frac{i}{n\omega\rho} P_n, \quad (2.18)$$

donde J_0, Y_0 son las funciones de Bessel de primer y segundo tipo, respectivamente, y C_1, C_2 son constantes a determinar. De la condición de borde de simetría respecto al eje del flujo $\frac{du_n}{dr} \Big|_{r=0} = 0$ se tiene $C_2 = 0$. El valor de C_1 se obtiene a partir de la condición de no deslizamiento $u_n(r = a) = 0$ en la superficie del sistema. Luego,

$$u_n(r) = \frac{iP_n}{n\omega\rho} \left[1 - \frac{J_0 \left(\sqrt{\frac{i^3 n\omega}{\nu}} r \right)}{J_0 \left(\sqrt{\frac{i^3 n\omega}{\nu}} a \right)} \right]. \quad (2.19)$$

Los coeficientes P_n se determinan integrando $u_n(r)$ en el área πa^2 de la tubería e igualando al caudal Q_n . Así se llega a la solución dada por

$$u_n(r) = \frac{Q_n}{\pi a^2} \left[\frac{1 - \frac{J_0\left(\frac{\beta_n r}{a}\right)}{J_0(\beta_n)}}{1 - \frac{2J_1(\beta_n)}{\beta_n J_0(\beta_n)}} \right], \quad (2.20)$$

donde $\beta_n = a\sqrt{\frac{i^3 n \omega}{\nu}}$.

El perfil de velocidad de Womersley se obtiene sumando todos los modos normales desde $n = 0$ hasta $n = \infty$,

$$u(r, t) = \frac{2Q_0}{\pi a^2} \left[1 - \left(\frac{r}{a}\right)^2 \right] + \sum_{n=1}^N \frac{Q_n}{\pi a^2} \left[\frac{1 - \frac{J_0\left(\frac{\beta_n r}{a}\right)}{J_0(\beta_n)}}{1 - \frac{2J_1(\beta_n)}{\beta_n J_0(\beta_n)}} \right] e^{in\omega t}. \quad (2.21)$$

En la Ecuación (2.21) se observa que las funciones de Bessel y la exponencial tienen números complejos como argumentos, implicando que el perfil también es un número complejo. Por lo tanto, se debe tomar la parte real al llevar a cabo los cálculos.

El perfil de velocidad de Womersley describe un flujo pulsante. La forma del pulso puede ser evaluada por medio del número de Womersley, el cual es adimensional y relaciona la frecuencia del pulso con los efectos viscosos. Su expresión está dada por

$$\alpha = a\sqrt{\frac{\omega\rho}{\mu}}, \quad (2.22)$$

donde a es el radio de la tubería, ω la frecuencia angular de las oscilaciones, ρ la densidad del fluido y μ la viscosidad dinámica.

Cuando el número de Womersley es cercano a 10 o mayor, el perfil adquiere una forma más bien plana. Por el contrario, cuando el número es bajo, el perfil tiende a una forma parabólica. En el sistema cardiovascular la frecuencia de pulsación disminuye a medida que la sangre se aleja de la fuente, es decir, el corazón. Por lo tanto, en las arterias cerebrales el número de Womersley es bajo, con valores cercanos a 4.4 en la arteria carótida (Banerjee et al., 2012; Fung, 1996).

Cabe señalar que las paredes de los vasos sanguíneos se adaptan al flujo de la sangre y a las pulsaciones, expandiéndose y contrayéndose periódicamente. Por lo tanto, para resolver completamente la hemodinámica del sistema se emplean modelos que representen el movimiento elástico de las arterias, como también algoritmos que describen la interacción sólido–estructura. Las ecuaciones matemáticas para este tipo de problema requieren de parámetros específicos que deben ser medidos a partir de ensayos mecánicos experimentales realizados sobre los vasos sanguíneos de los pacientes. Estas mediciones son altamente complejas de llevar a cabo debido a la dificultad en la adquisición de muestras de tejido vascular. Afortunadamente, estudios previos han sugerido que el efecto de la elasticidad de las paredes arteriales en la hemodinámica es de segundo orden (Torii et al., 2006, 2011), por lo que es una práctica habitual asumir paredes rígidas (Cebal et al., 2005; Qin et al., 2017; Xiang et al., 2011).

2.3. Circuito RCR de Windkessel

En la literatura se han adoptado distintos tipos de condiciones de borde para la salida del flujo. El más frecuente es el de tracción cero, el cual impone una presión constante a igual a 0

Pa. Este tipo de condición significa que las divisiones del flujo a lo largo de las ramas arteriales está determinado por la geometría (Qiu et al., 2017; Xiang et al., 2011). Existen otros tipos de condiciones más sofisticados. Uno de ellos es el de fijar una presión tiempo-dependiente $P(t)$ obtenida a partir de mediciones practicadas en algún paciente (Humphrey y Canham, 2000; Valencia et al., 2011). Otra opción es el modelo RCR de Windkessel (Frank, 1899; Westerhof et al., 2009), el cual consiste en un análogo entre el flujo de sangre y un circuito eléctrico. Más precisamente, el modelo considera que la presión toma el rol de voltaje y el caudal el de corriente. El circuito está compuesto por una fuente de voltaje $\Delta V(t)$ conectada a una resistencia proximal R_p y una resistencia distal R_d dispuesta en paralelo con una capacitancia C . La fuente entrega una corriente $I(t)$ la cual se divide en las corrientes I_d en la resistencia distal e I_c en el capacitor, tal como muestra la Figura 2.3 (a). La resistencia proximal representa la resistencia de las arterias al flujo. La capacitancia corresponde a la elasticidad de las arterias y la resistencia distal modela la resistencia al flujo provocada por el resto del sistema vascular. El circuito en términos de la presión $P(t)$ (la fuente) y el caudal $Q(t)$ (la corriente) se indica en la Figura 2.3 (b).

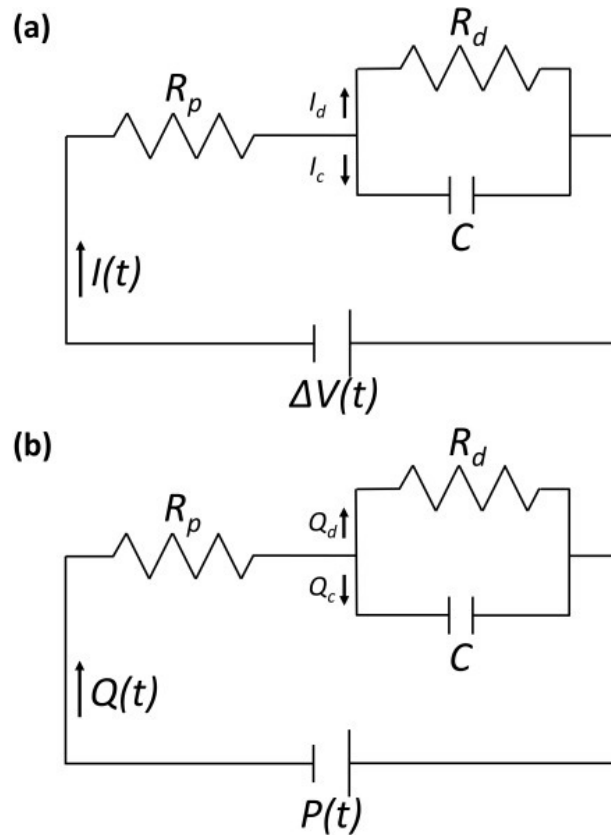


Figura 2.3: Circuito RCR de Windkessel. (a) El circuito con una fuente de voltaje $\Delta V(t)$ entregando una corriente $I(t)$ y (b) su análogo con una presión $P(t)$ entregando un caudal $Q(t)$.

La ecuación diferencial que relaciona R_c, R_d, C con la presión $P(t)$ y el caudal $Q(t)$ se obtiene a partir de los conceptos de circuitos eléctricos. Primero se debe notar que la corriente

satisface la ecuación de conservación dada por

$$I = I_d + I_c. \quad (2.23)$$

La variación de la carga en cualquier conductor, y en particular en un capacitor, está dada por $I_c = dQ_{\text{carga}}/dt$. Por su parte, el voltaje V_d en la resistencia distal se relaciona con la corriente I_d de acuerdo a $V_d = I_d R_d$. Así, la Ecuación (2.23) se puede reescribir como

$$I = \frac{V_d}{R_d} + \frac{dQ_{\text{carga}}}{dt}. \quad (2.24)$$

La carga en un capacitor se relaciona con su voltaje V_c de acuerdo a $Q_{\text{carga}} = CV_c$, teniéndose

$$I = \frac{V_d}{R_d} + C \frac{dV_c}{dt}. \quad (2.25)$$

El capacitor se encuentra en paralelo con la resistencia distal, satisfaciéndose $V_c = V_d$. Estas cantidades se pueden escribir en términos del voltaje ΔV de la fuente y el voltaje en la resistencia proximal,

$$V_c = V_d = \Delta V - IR_p. \quad (2.26)$$

Reescribiendo $\Delta V = V$ por simplicidad y reemplazando en la Ecuación (2.27), se tiene

$$I = \frac{V}{R_d} - I \frac{R_p}{R_d} + C \frac{dV}{dt} - CR_p \frac{dI}{dt}. \quad (2.27)$$

Reordenando y recordando que $I = Q$, $V = P$, se obtiene la ecuación del modelo de Windkessel RCR

$$\left(1 + \frac{R_p}{R_d}\right) Q(t) + CR_p \frac{dQ}{dt} = \frac{P(t)}{R_d} + C \frac{dP}{dt}. \quad (2.28)$$

Aquí $P(t)$ es la presión a determinar para usar como condición de borde en las salidas de las arterias, $Q(t)$ es el caudal de entrada en la arteria y R_c, C, R_d son constantes de ajuste.

Diferentes enfoques han sido empleados en la literatura para estimar los valores de las constantes R_c, C, R_d . Un método es calcular la suma de las resistencias mediante

$$R_d + R_p = \frac{\bar{p} - p_{\text{tejido}}}{\bar{q}}, \quad (2.29)$$

donde \bar{p} es la presión media, \bar{q} el caudal medio y p_{tejido} es considerado como 0 Pa (Battista et al., 2015; Shim et al., 1994), mientras que R_d y R_p deben ser determinados. Algunos autores han estimado la razón R_d/R_p en el rango entre 0.05 y 0.40 Reymond et al. (2009), mientras que otros trabajos han aproximado R_p por (Alastruey et al., 2007; Du et al., 2015)

$$R_p = \frac{\rho c_d}{A_d}, \quad (2.30)$$

donde c_d es la velocidad de onda y A_d el área de la sección transversal de la arteria durante la presión diastólica. Estos dos parámetros dependen del paciente y del sistema bajo estudio, requiriendo mediciones experimentales para su obtención.

2.4. Ley de Murray

El sistema vascular tiene una distribución compleja, en donde cada arteria se divide en múltiples ramas. Cecil D. Murray predijo que la división de los vasos sanguíneos es tal que el sistema vascular realice el menor trabajo biológico posible (Murray, 1926). En su artículo se propone que dos energías contribuyen al costo de mantener al flujo sanguíneo en las arterias. La primera es la energía necesaria para superar el arrastre viscoso y la segunda es la energía requerida metabólicamente por el tejido de la pared arterial para mantener el volumen de sangre. Ambas energías se relacionan con el radio de la arteria de la siguiente forma: a mayor radio, menor es la potencia asociada al movimiento del flujo, pero mayor es la potencia requerida para que el tejido contenga al fluido (Sherman, 1981). A la primera potencia se le denomina P_Q , mientras que a la segunda, P_m .

Si se aproxima la sangre como un fluido newtoniano y se desprecian los términos relacionados a la energía cinética, el caudal Q es linealmente proporcional a la diferencia de presión ΔP , es decir

$$Q = c\Delta P, \quad (2.31)$$

donde c es un coeficiente de conductancia. En el caso de un flujo de Poiseuille, el coeficiente es $c = \frac{\pi r^4}{8\mu L}$, con μ la viscosidad dinámica y r, L el radio y largo de la tubería, respectivamente. Así se tiene la relación

$$Q = \frac{\pi r^4}{8\mu L} \Delta P. \quad (2.32)$$

Dado que la potencia para transportar un flujo laminar es $P_Q = Q\Delta P$, se obtiene

$$P_Q = \frac{8\mu L}{\pi r^4} Q^2. \quad (2.33)$$

Por su parte, la potencia metabólica tiene una relación directa con el volumen del cilindro

$$P_m = m\pi r^2 L, \quad (2.34)$$

donde m es un coeficiente metabólico. La potencia total es la suma de P_Q y P_m , es decir

$$P_{total} = \frac{8\mu L}{\pi r^4} Q^2 + m\pi r^2 L. \quad (2.35)$$

Murray calculó el radio que minimiza esta potencia a través de $\frac{dP_{total}}{dr} = 0$, obteniendo la relación

$$Q = \frac{\pi}{4} \sqrt{\frac{m}{\mu}} r^3. \quad (2.36)$$

Considerando un sistema compuesto por una arteria principal que se divide en varias ramas, el caudal del flujo sanguíneo debe satisfacer

$$Q = \sum_{i=1}^N Q_i, \quad (2.37)$$

donde Q es el caudal en la arteria principal y Q_i es el caudal en cada ramificación. Usando la Ecuación (2.36), se llega a la ley de Murray dada por

$$r^3 = \sum_{i=1}^N r_i^3, \quad (2.38)$$

donde r es el radio de la arteria principal y r_i es el radio de cada ramificación.

Capítulo 3

Simulación computacional de aneurismas cerebrales

En el presente capítulo se exponen los principales conceptos y herramientas que se encuentran en la literatura para el estudio computacional de los aneurismas cerebrales. Primero se describe, de manera general, el proceso relativo a la adquisición de las imágenes médicas. Luego se presenta la técnica de fluidodinámica computacional para modelar numéricamente el flujo sanguíneo. Posteriormente se detallan los parámetros morfológicos y hemodinámicos empleados usualmente en la caracterización de los aneurismas cerebrales. Finalmente se indican algunos métodos de estadística útiles para el análisis de datos.

3.1. Modelación de aneurismas cerebrales a partir de imágenes médicas

La construcción de los modelos de aneurismas cerebrales para los estudios computacionales comienza con la adquisición de imágenes médicas de aneurismas de pacientes específicos generalmente provistas por clínicas u hospitales. Las imágenes pueden ser obtenidas mediante distintas técnicas, entre las que destacan la angiografía de resonancia magnética, la angiografía por tomografía computarizada y la angiografía rotacional tridimensional. La angiografía de resonancia magnética tiene como base el uso de un campo magnético y pulsos de radiofrecuencia para obtener las imágenes de las arterias. Es un examen no invasivo, pero requiere de campos magnéticos fuertes o tiempos largos de exposición para resultados de buena calidad. Por su parte, en la angiografía por tomografía computarizada se inyecta un líquido de contraste en una zona de interés y se aplican rayos X para la visualización de los vasos sanguíneos. Su desventaja es que es un examen invasivo y suele detectar estructura ósea, dificultando la reconstrucción de las arterias. Por último, la angiografía rotacional tridimensional adquiere una serie de imágenes mediante la proyección e intensificación de rayos X realizadas por un brazo-C, el cual rota entorno al paciente. Esta técnica es no invasiva y es el máximo estándar en los últimos años ([van Rooij et al., 2008](#)).

El Dr. Álvaro Valencia y sus estudiantes ([Morales y Valencia, 2006](#); [Zarate y Valencia, 2004](#)) desarrollaron una metodología para la reconstrucción computacional de imágenes médicas. Las imágenes les fueron provistas por el Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, el cual cuenta con un sistema de angiografía rotacional tridimensional Phillips Integris Allura. Este equipo captura imágenes de geometrías cerebrovasculares, generando una visualización de alta calidad de la morfología de los vasos sanguíneos. A continuación se entrega un breve resumen de la metodología de los autores. Primero se obtienen los archivos generados por el

angiógrafo, los cuales están en formato VRML (Virtual Reality Modeling Language). Estos archivos contienen datos de estructura vectorial de objetos 3D delimitados por un volumen de control denominado voxel. A modo de ejemplo, la Figura 3.1 (a) muestra una imagen obtenida de un archivo VRML. En el siguiente paso, los autores utilizan el software 3DS MAX para transformar el modelo a formato STL y ejecutarlo con el software Rhinoceros, en donde se delimita la zona a trabajar y se desechan aquellas que no forman parte del estudio, como por ejemplo las arterias más alejadas al aneurisma. La geometría obtenida hasta el momento se encuentra definida por puntos unidos mediante líneas formando triángulos, como se muestra en la Figura 3.1 (b). Para transformar este modelo a un formato CAD en donde la geometría es un sólido, los autores extraen primero múltiples contornos del sistema utilizando el software 3D Doctor. Luego los contornos son importados en el software Rhinoceros para su unión, suavización y construcción del modelo sólido en formato CAD. El resultado se muestra en la Figura 3.1 (c). Los autores destacan que los extremos de las arterias son preparados de manera tal que tengan una forma circular, apropiadas para la implementación de condiciones de borde con dependencia radial. Esto se indica en la Figura 3.2.

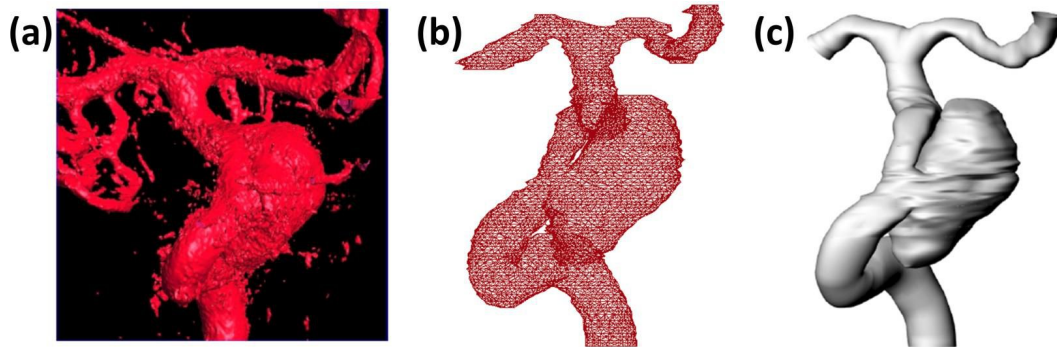


Figura 3.1: Algunas etapas de la metodología elaborada por [Zarate y Valencia, 2004](#) para la construcción de las geometrías computacionales de aneurismas cerebrales. (a) Imagen de un aneurisma cerebral en formato VRML. (b) Geometría del aneurisma definido por triángulos en formato STL. (c) Geometría del aneurisma sólido en formato CAD.

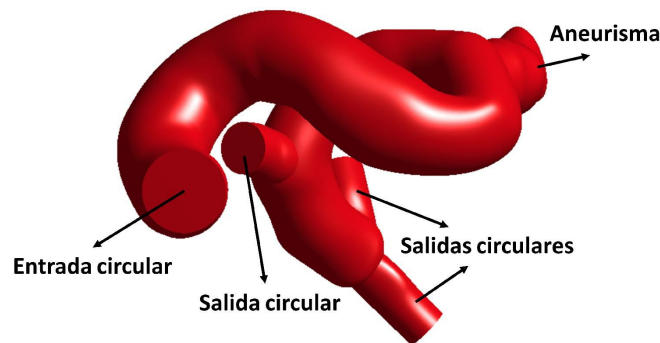


Figura 3.2: Geometría computacional de arterias con un aneurisma de un paciente específico. Los extremos tienen forma circular.

3.2. Fluidodinámica computacional

La fluidodinámica computacional (abreviada CFD) es una rama de la mecánica de fluidos que utiliza métodos numéricos para resolver las ecuaciones de movimiento de los fluidos. El método de volúmenes finitos es una de las técnicas más utilizadas y se basa en discretizar las ecuaciones de Navier–Stokes para generar un conjunto de expresiones algebraicas. El proceso consiste en varias etapas. Primero se define una geometría representativa del sistema o dominio de interés, la cual es dividida en múltiples subdominios o celdas, proceso conocido como mallado. Luego se especifican las ecuaciones del fluido y se fijan las condiciones de borde del problema. Posteriormente las ecuaciones son discretizadas mediante el método de volúmenes finitos y luego son asociadas a las celdas que cumplen el papel de volúmenes de control. Finalmente, las ecuaciones algebraicas son resueltas utilizando algún método iterativo. Los resultados típicamente obtenidos son el campo de velocidades y de presión del flujo.

El mallado de la geometría es uno de los aspectos que determina la precisión de la solución del problema. Los vasos sanguíneos tienen una morfología compleja, debido a la curvatura y ramificaciones de las arterias. De aquí que sea común emplear mallas no estructuradas con elementos tetraédricos para segmentar el dominio (Cebal et al., 2005; Valencia et al., 2008; Xiang et al., 2011). Por otro lado, la solución numérica de las ecuaciones de Navier–Stokes requiere discretizar tres ecuaciones de movimiento, una para cada componente de la velocidad. En la literatura se encuentran disponibles diferentes esquemas numéricos para este propósito, cada uno con distinto grado de complejidad y precisión. La Tabla 3.1 indica algunas discretizaciones de primer y segundo orden disponibles en la literatura para las derivadas temporales y espaciales de la velocidad y la presión en el caso unidimensional. El índice n representa el paso de tiempo n -ésimo, C el centro de una celda de interés, W el centro de la celda a la izquierda y E el centro de la celda a la derecha. Así mismo, WW representa el centro de la celda que se encuentra a la izquierda de W y EE el centro de la celda que se encuentra a la derecha de E . Por su parte F es una función cualquiera que depende tanto de u como de t . Los esquemas de primer orden son aproximaciones simples y rápidas de calcular debido a que su cómputo sólo involucra las celdas adyacentes. Sin embargo, para una mayor precisión en los resultados es conveniente utilizar las discretizaciones de segundo orden.

En los problemas tridimensionales las ecuaciones de movimiento contienen 4 variables a determinar, las tres componentes de velocidad y la componente de presión. En un flujo incompresible la presión es determinada mediante procesos iterativos, suponiendo un campo de presión inicial. Las ecuaciones algebraicas son resueltas y las velocidades calculadas son empleadas para obtener campos de presión y velocidad corregidos. Estas cantidades son utilizadas como nueva suposición inicial y el proceso es repetido hasta que los resultados converjan, pasando al siguiente instante de tiempo. A este algoritmo se le denomina SIMPLE (Semi–Implicit Method for Pressure Linked Equations). Si se incluye una segunda etapa de corrección, el algoritmo se denomina PISO (Pressure Implicit with Splitting of Operators), cuyo esquema se indica en la Figura 3.3 (Versteeg y Malalasekera, 2007).

Existen varios paquetes comerciales para llevar a cabo simulaciones del flujo sanguíneo empleando fluidodinámica computacional. Ansys FLUENT es, probablemente, el software más utilizado por la comunidad, dado que contiene una amplia gama de herramientas y modelos para estudiar la hemodinámica (Qiu et al., 2017; Xiang et al., 2011, 2012). Ansys FLUENT ha probado ser un software rápido y preciso en sus resultados. Entre sus características se encuentran las herramientas para crear sistemas CAD, mallado de geometrías

complejas, variedad de esquemas numéricos e interfaz de post-análisis. Además, el programa permite añadir modelos específicos a las simulaciones por medio de la implementación de funciones escritas en código C en los archivos denominados User Defined Functions (UDF).

Tabla 3.1: Algunos esquemas de discretización para la derivadas de la velocidad y la presión.

Derivada	Discretización	Tipo de esquema	Orden
$\frac{\partial u}{\partial t}$	$\frac{u_C^{n+1} - u_C^n}{\Delta t} = F(t^{n+1}, u_C^{n+1})$	Implícito	Primero
$\frac{\partial u}{\partial t}$	$\frac{3u_C^{n+1} - 4u_C^n + u_C^{n-1}}{2\Delta t} = F(t^{n+1}, u_C^{n+1})$	Implícito	Segundo
$v \frac{\partial u}{\partial x}$	$v \frac{u_C^n - u_W^n}{\Delta x}, v > 0$ $v \frac{u_E^n - u_C^n}{\Delta x}, v < 0$	Upwind	Primero
$v \frac{\partial u}{\partial x}$	$v \frac{3u_C^n - 4u_W^n + u_{WW}^n}{2\Delta x}, v > 0$ $v \frac{-3u_C^n + 4u_E^n - u_{EE}^n}{2\Delta x}, v < 0$	Upwind	Segundo
$\frac{\partial P}{\partial x}$	$\frac{P_E - P_W}{2\Delta x}$	Central	Segundo

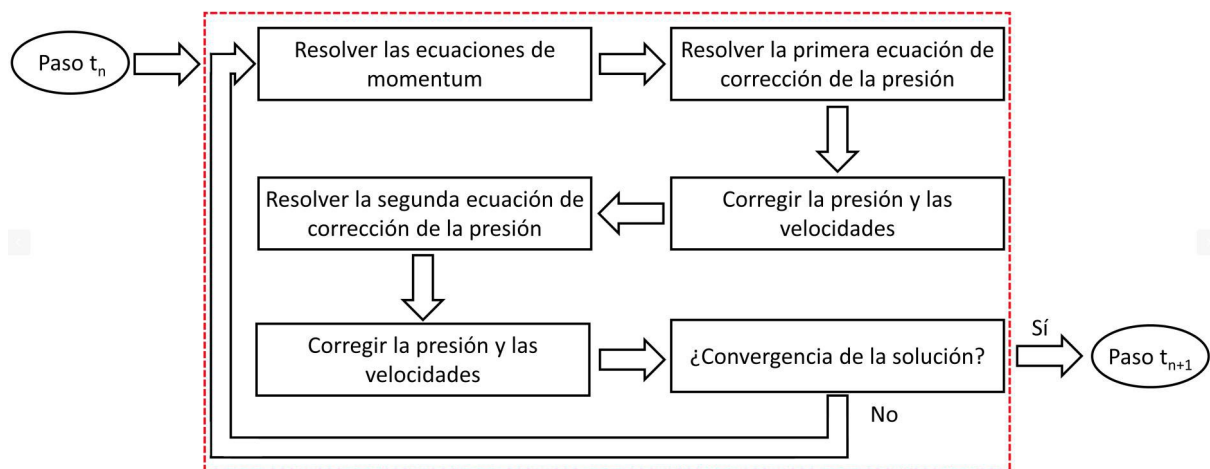


Figura 3.3: Esquema del algoritmo PISO.

3.3. Caracterización morfológica y hemodinámica de aneurismas cerebrales

Los parámetros morfológicos describen la forma de un aneurisma y son calculados a partir de imágenes médicas como también haciendo uso de software de diseño. Por otra parte, los parámetros hemodinámicos caracterizan el flujo sanguíneo dentro de la protuberancia y son determinados a partir de la fluidodinámica computacional. A continuación se presentan las definiciones de algunos de estos parámetros que se pueden encontrar en la literatura.

3.3.1. Parámetros morfológicos

El tamaño del aneurisma (H) es una métrica convencional para caracterizar un aneurisma cerebral. Su definición es la altura del aneurisma, medida desde el cuello hasta el punto más alto como se indica en la Figura 3.4 (a).

La razón de aspecto (AR) es otra de las métricas empleadas en medicina en la caracterización de un aneurisma. Ésta es calculada como

$$AR = \frac{H}{N}, \quad (3.1)$$

donde N es el diámetro del cuello mostrado en la Figura 3.4 (b).

La razón de tamaño (SR) es una métrica que ha tomado relevancia en la última década debido a su capacidad predictora en el riesgo de ruptura. Su definición está dada por

$$SR = \frac{H}{D}, \quad (3.2)$$

donde D es el diámetro de la arteria alimentadora en el segmento anterior al aneurisma (Figura 3.4 (b)).

El factor cuello de botella (BNF) da cuenta de la razón del ancho del aneurisma y el cuello. Es calculado como

$$BNF = \frac{W}{N}, \quad (3.3)$$

donde W es el ancho del aneurisma (Figura 3.4 (a)).

El índice de no esfericidad (NSI) caracteriza la desviación del aneurisma con respecto a un hemisferio perfecto, cuyo valor es cero para una semiesfera perfecta. Su definición está dada por

$$NSI = 1 - (18\pi)^{(1/3)} \frac{V^{2/3}}{A}, \quad (3.4)$$

donde V es el volumen del aneurisma y A es su área (Figura 3.4 (c) y (d)).

El índice de ondulación captura el grado de concavidad de la superficie del aneurisma y es calculado como

$$UI = 1 - \frac{V}{V_{ch}}, \quad (3.5)$$

donde V_{ch} es el volumen convexo (Figura 3.4 (e)), el cual es el volumen más pequeño y convexo en todo punto que envuelve al aneurisma (Raghavan et al., 2005).

El ángulo del aneurisma α_A se define como el ángulo entre el cuello del aneurisma y su altura. El ángulo de flujo α_F como el ángulo entre la altura del aneurisma y el eje de la arteria alimentadora, y el ángulo de la arteria α_v como el ángulo entre el eje de la arteria alimentadora y el plano del cuello del aneurisma. Un esquema visual con los tres ángulos se muestra en la Figura 3.4 (f) para aneurismas laterales y en la Figura 3.4 (g) y (h) para aneurismas terminales.

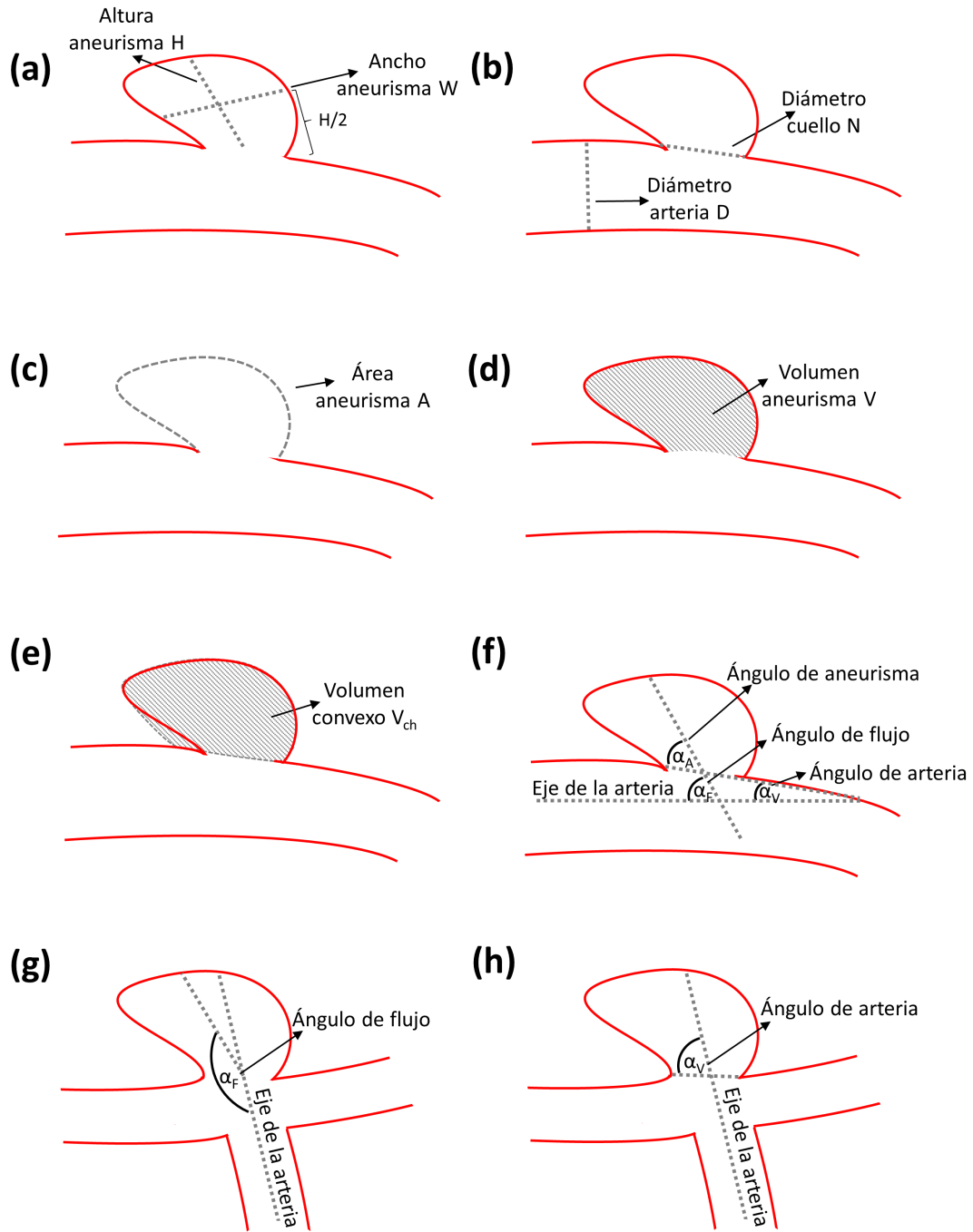


Figura 3.4: Descripción esquemática de las métricas H , W , N , D , A , V , V_{ch} , α_A , α_F , α_v .

3.3.2. Parámetros hemodinámicos

Los esfuerzos de corte producidos por el flujo sanguíneo sobre las paredes arteriales han demostrado tener relación con el desarrollo de aneurismas cerebrales (Meng et al., 2014). A continuación se indican algunas métricas de esfuerzos de corte disponibles en la literatura.

El esfuerzo de corte de la pared en el aneurisma (WSS_a) es definido como el esfuerzo de corte de la pared promediado en la superficie del aneurisma en un instante t del ciclo cardíaco,

$$WSS_a = \frac{1}{A_a} \int_{A_a} WSS(\vec{x}, t) dA_a, \quad (3.6)$$

donde A_a es el área de la superficie del aneurisma mostrada en la Figura 3.5.

El esfuerzo de corte de la pared diastólico (DWSS) es definido como el esfuerzo de corte de la pared promediado en la superficie del aneurisma en el mínimo del ciclo cardíaco, t_{min} ,

$$DWSS = \frac{1}{A_a} \int_{A_a} WSS(\vec{x}, t_{min}) dA_a. \quad (3.7)$$

Con el objetivo de adimensionalizar esta cantidad, y con ello comparar entre aneurismas diferentes como sugiere Xiang et al., 2011, se define el esfuerzo de corte diastólico normalizado ($DWSS_n$). Su expresión está dada por la razón entre el esfuerzo de corte de la pared promediado en la superficie del aneurisma con respecto al esfuerzo de corte de la pared promediado en el área A_v de la arteria alimentadora anterior al aneurisma (definido en la Figura 3.5) en el instante t_{min} ,

$$DWSS_n = \frac{DWSS}{\frac{1}{A_v} \int_{A_v} WSS(\vec{x}, t_{min}) dA_v}. \quad (3.8)$$

Análogamente, se define el esfuerzo de corte de la pared sistólico (SWSS) definido de forma similar a DWSS pero en el máximo del ciclo cardíaco, t_{max} ,

$$SWSS = \frac{1}{A_a} \int_{A_a} WSS(\vec{x}, t_{max}) dA_a. \quad (3.9)$$

Por su parte, el esfuerzo de corte sistólico normalizado ($SWSS_n$) está dado por

$$SWSS_n = \frac{SWSS}{\frac{1}{A_v} \int_{A_v} WSS(\vec{x}, t_{max}) dA_v}. \quad (3.10)$$

El esfuerzo de corte de la pared promediado en el tiempo (TAWSS) en la superficie del aneurisma es calculado como

$$TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |WSS_a| dt, \quad (3.11)$$

donde T es el tiempo total de un ciclo cardíaco. También se define el esfuerzo de corte de la pared promediado en el tiempo normalizado ($TAWSS_N$) como

$$TAWSS_n = \frac{TAWSS}{\frac{1}{T} \int_0^T |WSS_v| dt}, \quad (3.12)$$

donde WSS_v es el esfuerzo de corte promediado en la superficie de una sección de la arteria alimentadora anterior al aneurisma.

El índice de corte oscilatorio compara el promedio del vector WSS con el promedio de la magnitud del mismo vector y está dado por (He y Ku, 1996)

$$OSI = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T WSS_a dt \right|}{\int_0^T |WSS_a| dt} \right). \quad (3.13)$$

El tiempo de residencia relativo es una medida del tiempo que residen las partículas de la sangre en el endotelio (Himburg et al., 2004; Lee et al., 2009),

$$RRT = \frac{1}{(1 - 2 \times OSI) \times TAWSS}. \quad (3.14)$$

El tiempo de residencia relativo normalizado (RRT_n) se define como

$$RRT_n = \frac{RRT}{[(1 - 2 \times OSI_v) \times TAWSS_v]^{-1}}, \quad (3.15)$$

donde OSI_v y $TAWSS_v$ son calculados en una sección de la arteria alimentadora anterior al aneurisma.

El índice de formación de aneurisma describe la diferencia entre la orientación local del WSS instantáneo comparado con la dirección del TAWSS ignorando su magnitud y está definido por (Mantha et al., 2006)

$$AFI = \frac{WSS_a \cdot TAWSS}{|WSS_a| |TAWSS|}. \quad (3.16)$$

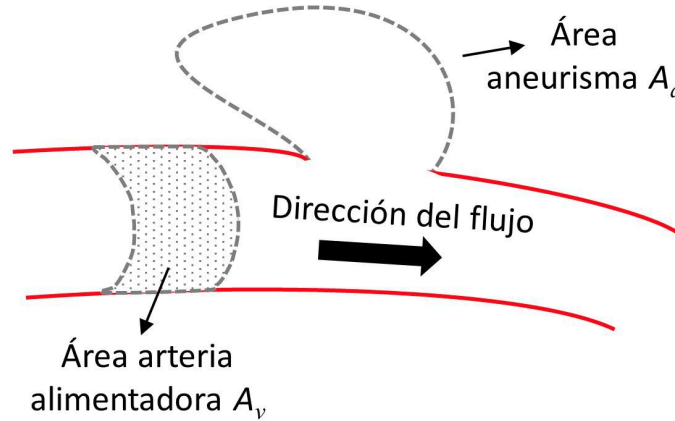


Figura 3.5: Área del aneurisma A_a y área de una sección de la arteria alimentadora anterior al aneurisma.

3.4. Métodos estadísticos

La caracterización morfológica y hemodinámica de un conjunto de aneurismas cerebrales genera una gran cantidad de datos. Para su análisis e interpretación, es indispensable utilizar herramientas estadísticas. Algunas de ellas son la estadística univariada y la estadística multivariada. La estadística univariada es empleada para describir los datos que consisten en observaciones de sólo un atributo, como por ejemplo el tamaño del aneurisma o la razón de aspecto. Técnicas comunes de descripción son las medidas de tendencia central, medidas de variabilidad, entre otras. Dentro de la primera destacan la media, la mediana y la moda, mientras que dentro de la segunda, el rango, la varianza y la desviación estándar. En este estudio es de interés el estado del aneurisma, el cual puede ser roto o no roto, dando origen a dos grupos. La comparación de las distribuciones de ambos grupos para un cierto parámetro medido se suele llevar a cabo por medio de estadística inferencial, permitiendo determinar la significancia estadística de cada parámetro para predecir la ruptura. De aquí que a los parámetros se les denomine predictores.

La estadística multivariada se enfoca en el análisis simultáneo de más de una variable. Existen distintas técnicas disponibles, siendo la regresión multivariada una de las más utilizadas en el estudio de la probabilidad de ruptura de aneurismas cerebrales. En este ámbito, la regresión multivariada es empleada con para predecir el estado del aneurisma (no roto o roto) a partir de un conjunto de parámetros, los cuales pueden ser morfológicos, hemodinámicos o de otra índole.

A continuación se explica el procedimiento de la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para comparar las distribuciones de los grupos no rotos y rotos de aneurismas para un parámetro dado. También se presentan las curvas características del receptor como herramienta para determinar la eficiencia de cada una de las métricas y se detallan los aspectos esenciales de la regresión logística para predecir la ruptura de los aneurismas cerebrales.

3.4.1. Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon

Las pruebas de hipótesis son métodos de estadística inferencial que permiten aceptar o rechazar una hipótesis nula. En general, la hipótesis nula es una proposición que indica que existe una relación estadística entre dos grupos, la cual es inspeccionada bajo la premisa de una hipótesis alternativa que dice que no existe relación alguna.

Durante el estudio de la ruptura de aneurismas cerebrales se da origen a dos grupos de datos, uno de los aneurismas no rotos y otro de los rotos. Para determinar si los datos de ambos grupos provienen de distribuciones idénticas o distintas, se puede emplear la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, llamada a veces prueba de Wilcoxon–Mann–Whitney. Su hipótesis nula plantea que las distribuciones de los grupos son idénticas, mientras que la hipótesis alternativa dice que las distribuciones son diferentes (Johnson, 2009; Mann, 2010). Para efectos ilustrativos, supongamos que se han medido los tamaños de n aneurismas no rotos y m aneurismas rotos, con valores x_1, \dots, x_n y y_1, \dots, y_m , respectivamente. El objetivo es determinar si los tamaños de los aneurismas rotos son diferentes o no. La hipótesis nula es

H_0 : Las distribuciones de los dos grupos son idénticas.

Por contraparte, la hipótesis alternativa es

H_a : Las distribuciones de los dos grupos son diferentes.

El procedimiento para aceptar o rechazar la hipótesis nula es el siguiente:

1. Todas las mediciones de los tamaños son ordenadas de menor a mayor, teniéndose N datos. Un ejemplo para $n = 4$ y $m = 5$ se muestra en la Figura 3.6.

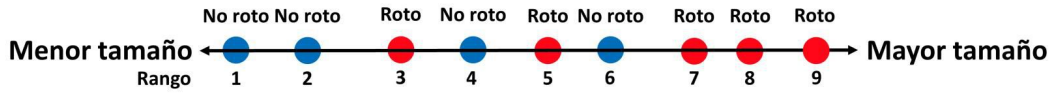


Figura 3.6: Esquema del orden de aneurismas no rotos y rotos según su tamaño.

2. Los datos son numerados de menor a mayor, es decir, desde 1 hasta N (ver Figura 3.6 para el caso $N = 9$). Con ello, cada medición tiene asociado un número entero denominado rango, denotado como $W_{i,\text{no roto}}$ para el rango del aneurisma no roto i -ésimo y $W_{j,\text{roto}}$ para el rango del aneurisma roto j -ésimo.

3. Se calcula el rango total del grupo no roto por medio de

$$W_{\text{no roto}} = W_{1,\text{no roto}} + \dots + W_{n,\text{no roto}}$$

En el caso de la Figura 3.6 se tiene $W_{\text{no roto}} = 1 + 2 + 4 + 6 = 13$

4. Se calcula el rango total del grupo roto por medio de

$$W_{\text{roto}} = W_{1,\text{roto}} + \dots + W_{m,\text{roto}}$$

En el caso de la Figura 3.6 se tiene $W_{\text{roto}} = 3 + 5 + 7 + 8 + 9 = 32$

5. El rango total del grupo con la menor cantidad de casos es denotado por T , el cual representa el estadístico de la prueba de Wilcoxon de la suma de rangos. En el ejemplo, el grupo con menor cantidad de casos es el no roto, por lo que $T = 13$.
6. La aceptación o rechazo de la hipótesis nula es determinada haciendo uso del parámetro T y de la probabilidad P entregados por tablas estadísticas. Más precisamente, si T se encuentra dentro del intervalo de los valores críticos T_L y T_U , donde $P > 0.05$, la hipótesis es aceptada. Por el contrario, si T se encuentra fuera del intervalo, donde $P < 0.05$, la hipótesis es rechazada. Un esquema se ilustra en la Figura 3.7. Cabe señalar que los valores T_L y T_U dependen del tamaño de los grupos y la probabilidad P puede ser interpretada como una medida del traslape de las dos distribuciones, tal como lo presenta la Figura 3.8.

$T < T_L$	$T_L < T < T_U$	$T > T_U$
$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$
Rechazo H_0	Aceptación H_0	Rechazo H_0

Figura 3.7: Intervalos de aceptación y rechazo de la hipótesis nula según los valores T_L y T_U .

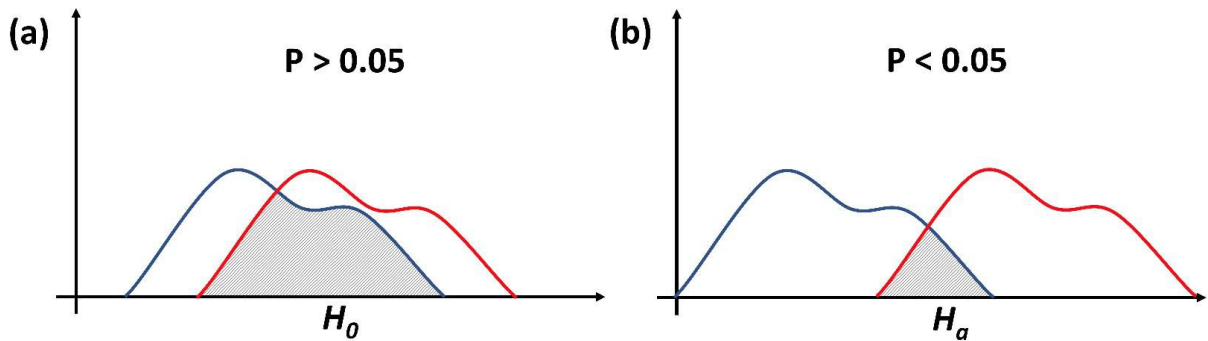


Figura 3.8: Dos distribuciones para (a) $P > 0.05$ (aceptación de hipótesis nula) y (b) $P < 0.05$ (rechazo de hipótesis nula) según la prueba de la suma de los rangos de Wilcoxon.

En el ejemplo de la Figura 3.6 se tiene $T = 13$, con $n = 4$ y $m = 5$. De acuerdo a la Tabla 3.2, los valores críticos son $T_L = 12$ y $T_U = 28$, por lo que T se encuentra dentro del intervalo. Esto implica que la probabilidad de que las distribuciones de ambos grupos sean idénticas es mayor a 0.05, aceptándose la hipótesis nula.

Es importante mencionar que la Tabla 3.2 presenta un número acotado de valores críticos, puesto que solo considera grupos con no más de 9 datos. Más aún, los intervalos indicados sólo diferencian las probabilidades $P > 0.05$ y $P < 0.05$. Para analizar grupos con una mayor cantidad de datos y determinar exactamente la probabilidad asociada al estadístico T , se debe recurrir a tablas más complejas contenidas en software especializado.

Tabla 3.2: Intervalos críticos del estadístico T cuando $P > 0.05$ en la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.

$m \backslash n$	3		4		5		6		7		8		9	
	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U	T_L	T_U
3	5	16	6	18	6	21	7	23	7	26	8	28	8	31
4	6	18	11	25	12	28	12	32	13	35	14	38	15	41
5	6	21	12	28	18	37	19	41	20	45	21	49	22	53
6	7	23	12	32	19	41	26	52	28	56	29	61	31	65
7	7	26	13	35	20	45	28	56	37	68	39	73	41	78
8	8	28	14	38	21	49	29	61	39	73	49	87	51	93
9	8	31	15	41	22	53	31	65	41	78	51	93	63	108

3.4.2. Curva característica operativa del receptor

La eficiencia de cada parámetro morfológico y hemodinámico para predecir el riesgo de ruptura puede ser evaluada mediante la curva característica operativa del receptor, o en inglés receiver operating characteristic (ROC) curve. Para llevar a cabo esta técnica, primero se debe elegir un parámetro en particular y posteriormente aplicar una serie de pasos. En lo que sigue se detalla el procedimiento particular para obtener una curva ROC considerando el tamaño del aneurisma como parámetro (Véliz, 2010).

1. Se elige un valor de corte, o umbral, arbitrario para el tamaño del aneurisma que distingue los no rotos de los rotos.
2. Se mide el tamaño de un aneurisma cuyo estado real (no roto o roto) es conocido.
3. Si la medición sobre el aneurisma entrega un tamaño menor al umbral, la predicción es negativa. En caso contrario, la predicción es positiva.
4. Dependiendo de la condición real del paciente y de la predicción del test, se tienen cuatro posibles resultados:
 - a) Si el estado real del aneurisma es roto y el test arroja positivo, teniéndose un positivo verdadero (PV).
 - b) Si el estado real del aneurisma es no roto y el test arroja positivo, teniéndose un positivo falso (PF).
 - c) Si el estado real del aneurisma es roto y el test arroja negativo, teniéndose un negativo falso (NF).
 - d) Si el estado real del aneurisma es no roto y el test arroja negativo, teniéndose un negativo verdadero (NV).
5. El proceso es repetido nuevamente sobre cada uno de los otros aneurismas.
6. Se suman los PV, PF, NF, NV obtenidos de manera respectiva, los cuales pueden ser visualizados a través de la matriz de confusión mostrada en la Figura 3.9.
7. Los valores PV, PF, NF y NV son empleados para calcular la especificidad y la sensibilidad definidas por

$$\text{Especificidad} = \frac{NV}{NV + PF}, \quad (3.17)$$

$$\text{Sensitividad} = \frac{PV}{PV + NF}. \quad (3.18)$$

8. El par $(1 - \text{Especificidad}, \text{Sensitividad})$ define un punto de la curva ROC.
9. El esquema es repetido modificando el valor umbral. Así, para N umbrales diferentes, se tienen N puntos de la curva ROC.

		Predicción	
		Roto	No Roto
Estado Real	Roto	Total de Positivos Verdaderos (PV)	Total de Negativos Falsos (NF)
	No Roto	Total de Positivos Falsos (PF)	Total de Negativos Verdaderos (NV)

Figura 3.9: Esquema de una matriz de confusión para un valor umbral dado.

A modo de ejemplo, la Figura 3.10 (a) presenta un esquema de una curva ROC arbitraria. Por su parte, la Figura 3.10 (b) muestra un test con clasificación perfecta, representado por dos rectas que inician en el punto (0,0), pasan por (0,1) y terminan en (1,1). De manera opuesta, la Figura 3.10 (c) exhibe una clasificación completamente aleatoria, correspondiendo a una diagonal que va desde (0,0) hasta (1,1). A partir de estas consideraciones se desprende que mientras mejor sea el desempeño del test para un parámetro dado, más se aleja la curva ROC de la diagonal. De aquí que el área bajo la curva (AUC) sea una medida de la eficiencia del parámetro para predecir la ruptura. La Tabla 3.3 muestra los diferentes grados de eficiencia de acuerdo a la AUC de una curva ROC.

Tabla 3.3: Grados de eficiencia de una curva ROC según su área bajo la curva.

AUC	Eficiencia
0.5–0.6	Mala
0.6–0.7	Pobre
0.7–0.8	Aceptable
0.8–0.9	Buena
0.9–1.0	Excelente

El umbral ideal de un parámetro puede ser calculado haciendo uso del índice de Youden, el cual se define para cada punto de la curva ROC como Sensitividad + Especificidad $- 1$. Esto es equivalente a la distancia vertical desde la diagonal hasta un par de puntos (x_0, y_0) (Figura 3.10 (d)). El valor de corte asociado al índice de mayor valor corresponde al umbral ideal.

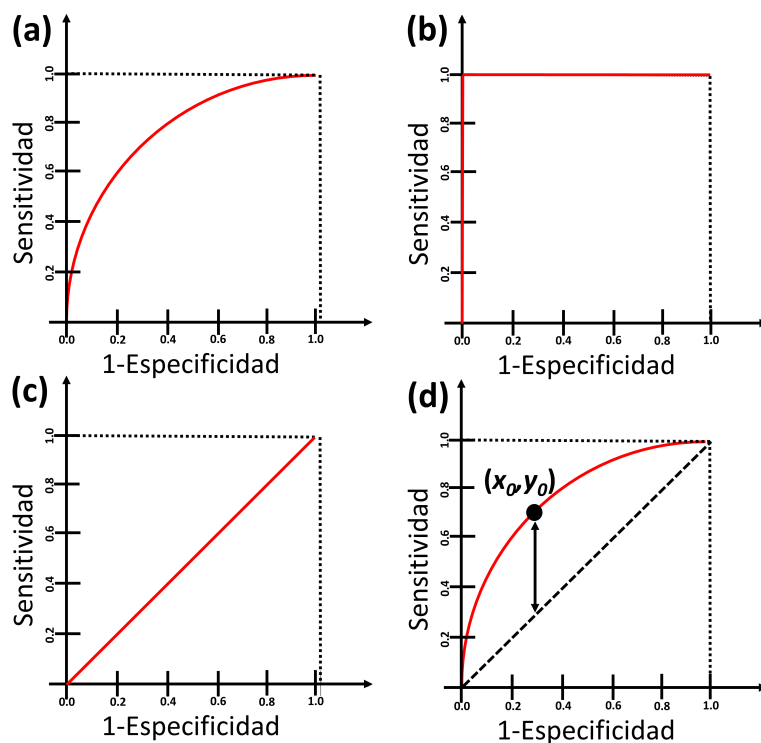


Figura 3.10: (a) Curva ROC arbitraria. (b) Curva ROC de una clasificación perfecta. (c) Curva ROC de una clasificación aleatoria. (d) Distancia vertical equivalente al índice de Youden.

3.4.3. Regresión logística

La caracterización de los aneurismas cerebrales es llevada a cabo calculando una variedad de parámetros morfológicos y hemodinámicos. Las pruebas de hipótesis y las curvas ROC entregan la capacidad de clasificación de cada parámetro por si solo, pero no entregan información acerca de la relación entre ellos. La regresión logística permite determinar el mejor ajuste a un grupo de variables independientes con respecto a una variable dependiente. En este caso, las métricas morfológicas y hemodinámicas cumplen el papel de variable independiente, también denominadas predictores, mientras que el estado del aneurisma representa la variable dependiente, llamada respuesta. A continuación se detalla el modelo de regresión logística en el caso de un solo predictor, y posteriormente se muestra el modelo generalizado a n predictores (Kleinbaum y Klein, 2016).

Supongamos que se desea evaluar la capacidad de una variable arbitraria x_1 para predecir el estado del aneurisma. La variable arbitraria corresponde al predictor y el estado del aneurisma a la respuesta. Esta última puede tomar dos valores, no roto y roto, a los cuales se les asocian los dígitos 0 y 1, respectivamente. El modelo de regresión logística está dado por

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 \quad (3.19)$$

donde p es la probabilidad de que la respuesta sea 1 (roto) dado un valor de x_1 , y β_0, β_1 son coeficientes de ajuste. Así, el modelo evalúa la probabilidad de ruptura según el parámetro x_1 . La Ecuación (3.19) puede ser reescrita,

$$\frac{p}{1-p} = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1). \quad (3.20)$$

Al término $p/(1-p)$ se le conoce como momio, o en inglés odds, interpretado como la probabilidad de ruptura sobre la probabilidad de no ruptura. Luego,

$$\text{ODD} = \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1). \quad (3.21)$$

Calculando el momio de $x_1 + 1$ y dividiéndolo por el momio de x_1 , se obtiene la razón de momios, o en inglés odds ratio (OR),

$$\text{OR} = \exp(\beta_1). \quad (3.22)$$

La razón de momios indica que al aumentar en una unidad el parámetro x_1 , el momio de la ruptura cambia $\exp(\beta_1)$ veces.

El modelo de regresión logística para n predictores se escribe de forma similar a la Ecuación (3.19),

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^n (\beta_i x_i). \quad (3.23)$$

A su vez, el momio está dado por

$$\text{ODD} = \exp\left[\beta_0 + \sum_{i=1}^n (\beta_i x_i)\right], \quad (3.24)$$

y la razón de momios asociado a la variable i -ésima es

$$\text{OR}_i = \exp(\beta_i). \quad (3.25)$$

Hasta el momento se ha supuesto un ajuste de regresión logística considerando los n predictores. No obstante, algunos de estos predictores tienen más relevancia que otros en la evaluación del riesgo de ruptura. Para determinarlos se puede utilizar un proceso de eliminación hacia atrás, el cual consiste en las siguientes etapas (Hosmer et al., 2013)

1. Se supone como modelo inicial la regresión logística con los n predictores.
2. El predictor x_1 es eliminado del modelo inicial y se determina la bondad de ajuste de la regresión calculando el valor P de acuerdo a tablas estadísticas, nombrándolo P_i . Posteriormente el predictor es reincorporado al modelo.
3. El paso anterior es repetido para los otros predictores, generando un conjunto de valores P dado por $\{P_1, P_2, \dots, P_n\}$.
4. Se determina el predictor que produce el P de menor valor en el conjunto $\{P_1, P_2, \dots, P_n\}$ y ese predictor es eliminado definitivamente del modelo logístico.
5. El esquema completo es repetido considerando ahora como modelo inicial la regresión logística con $n - 1$ predictores.

Para evitar terminar con un modelo sin predictores, el proceso de eliminación hacia atrás es repetido hasta que los valores P del conjunto sean menores a un umbral. Entonces, en el caso en que se realicen m iteraciones, el modelo final estará dado por

$$\text{ODD} = \exp \left[\beta_0 + \sum_{i=1}^m (\beta_i x_i) \right], \quad (3.26)$$

el cual contiene los parámetros más relevantes para evaluar la ruptura del aneurisma

Capítulo 4

Preparación de las simulaciones

El estudio computacional de los aneurismas cerebrales requiere de varias etapas de preparación. Primero se comienza con la adquisición de imágenes médicas de pacientes específicos, las cuales deben ser procesadas para la construcción de los aneurismas en modelo CAD. Luego, los modelos son caracterizados morfológicamente, o bien, son utilizados para llevar a cabo simulaciones de fluidodinámica computacional. En este caso, es necesario implementar las condiciones de borde que sean acordes al problema y mallar los sistemas de tal manera que se tenga precisión en las soluciones. En lo que sigue se entrega una descripción y los detalles específicos de las distintas etapas de preparación de los sistemas.

4.1. Descripción de las geometrías

En este trabajo se utilizaron las geometrías de los aneurismas cerebrales preparados previamente en formato CAD por el Dr. Álvaro Valencia y sus alumnos entre los años 2004 y 2012 de acuerdo a la metodología propuesta por [Zarate y Valencia, 2004](#) y [Morales y Valencia, 2006](#). Se consideraron un total de 71 aneurismas distribuidos en 62 modelos de pacientes. De los 71 aneurismas, 36 se encontraban no rotos y 35 rotos. Dada la diversidad de localizaciones de los aneurismas, estos fueron categorizados en 4 grupos siguiendo la convención del trabajo de [Ghods et al., 2012](#): grupo de la arteria comunicante anterior (ACA), grupo de la arteria carótida interna (ICA), grupo de la arteria cerebral media (MCA) y grupo de arterias vertebrobasilares (VBA). Las arterias específicas que componen a cada grupo se detallan en la Tabla 4.1. La distribución de los 71 aneurismas en cada grupo se indica en la Figura 4.1 (a). Como se observa, el mayor número lo tiene el grupo de la ICA (45), lo cual se encuentra acorde a lo reportado en la literatura ([Ghods et al., 2012](#)). Le sigue el grupo de la MCA (14), posteriormente el grupo de la VBA (8), y finalmente el grupo de la ACA (4). La distribución de los aneurismas según su tipo se muestra en la Figura 4.1 (b), teniéndose que la mayoría son del tipo lateral (47), seguido por terminal (13) y luego por lateral con bifurcación (11).

Tabla 4.1: Grupos de las arterias cerebrales de acuerdo a [Ghods et al., 2012](#).

Grupo	Arterias
ACA	Cerebral anterior, comunicante anterior, pericallosa
ICA	Carótida interna, oftálmica, comunicante posterior, coroidal anterior
MCA	Cerebral media
VBA	Vertebral, basilar, cerebral posterior

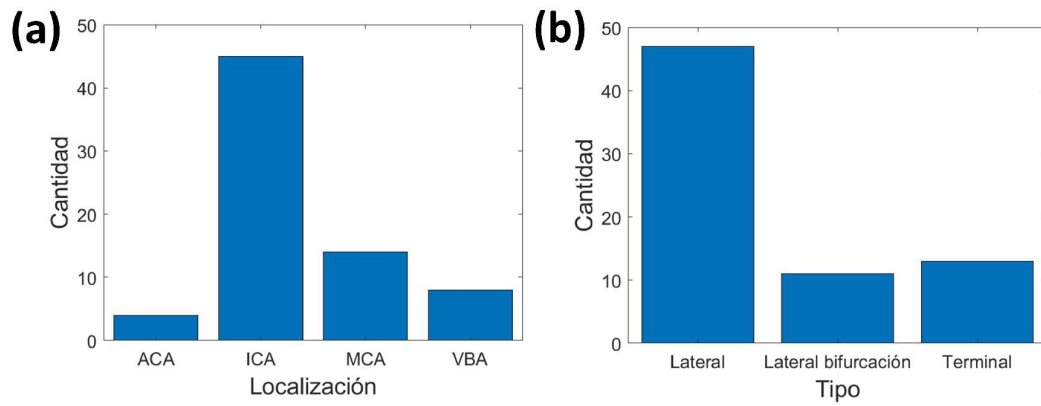


Figura 4.1: Distribución de los aneurismas cerebrales según (a) localización y (b) tipo.

Con el objetivo de verificar la escala de las geometrías adquiridas, las dimensiones de los modelos CAD fueron contrastadas con las indicadas en las imágenes médicas. En cada geometría se calcularon los valores de la altura, el ancho y el cuello del aneurisma por medio del software Ansys DesignModeler, las cuales se indican mediante flechas en la Figura 4.2 (a). Estas magnitudes fueron comparadas con la altura, el ancho y el cuello del aneurisma señalados en la parte inferior de la imagen médica correspondiente, tal como se observa en la Figura 4.2 (b). En caso de no coincidir los valores, los sistemas fueron escalados hasta lograr la concordancia de las dimensiones. Un resumen de las geometrías finales, su tipo, localización y estado se presenta en el Anexo A. De aquí en adelante, a cada aneurisma se le designa el nombre A-N, donde A hace referencia a “Aneurisma” y N es un número que está en el rango de 1 a 71. A modo de ejemplo, el aneurisma número 19 se denota por la abreviación A-19.

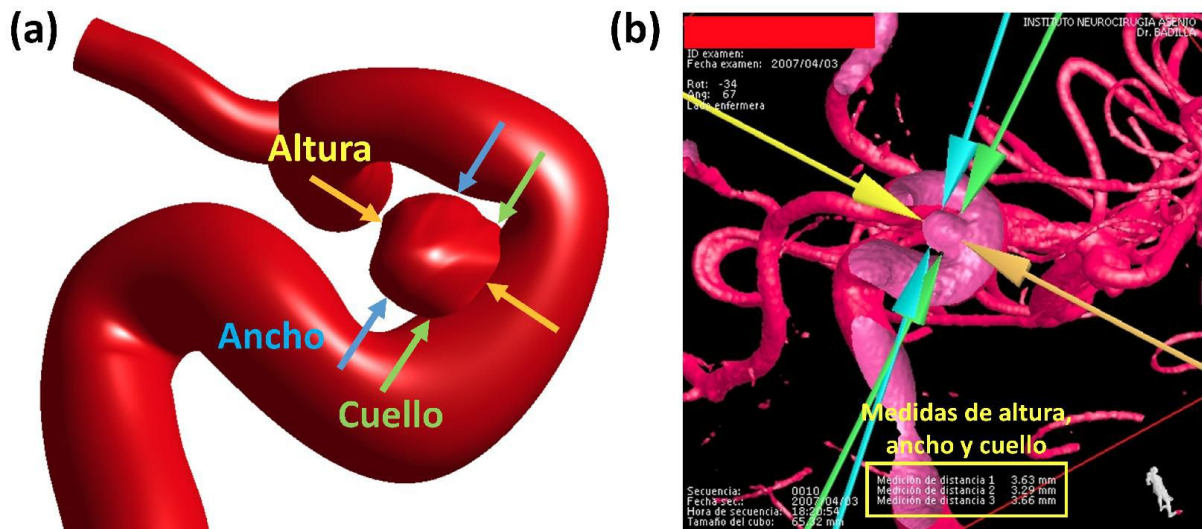


Figura 4.2: (a) Modelo recreado computacionalmente de un aneurisma cerebral y (b) su imagen médica correspondiente.

Adicionalmente, se procedió a corroborar la ley de Murray sobre las geometrías asociadas a A-2, A-32 y A-45 seleccionadas aleatoriamente. El cálculo de los radios de las arterias se practicó sobre aquellas que se encuentran alejadas de la zona del aneurisma para evitar efectos de deformación asociados a la protuberancia. La Figura 4.3 muestra el caso de A-2, donde r corresponde al radio de la arteria principal y r_i a los de las ramificaciones. Los resultados se indican en la Tabla 4.2, en donde también se incluye la diferencia porcentual entre r^3 y $r_1^3 + r_2^3$. Como se observa, la Ley de Murray se satisface de buena manera dado que las diferencias porcentuales son menores al 5%. Es natural que no se tenga una concordancia perfecta debido a que las geometrías computacionales de las arterias son aproximaciones, así como la ley de Murray es una aproximación a los sistemas biológicos reales.

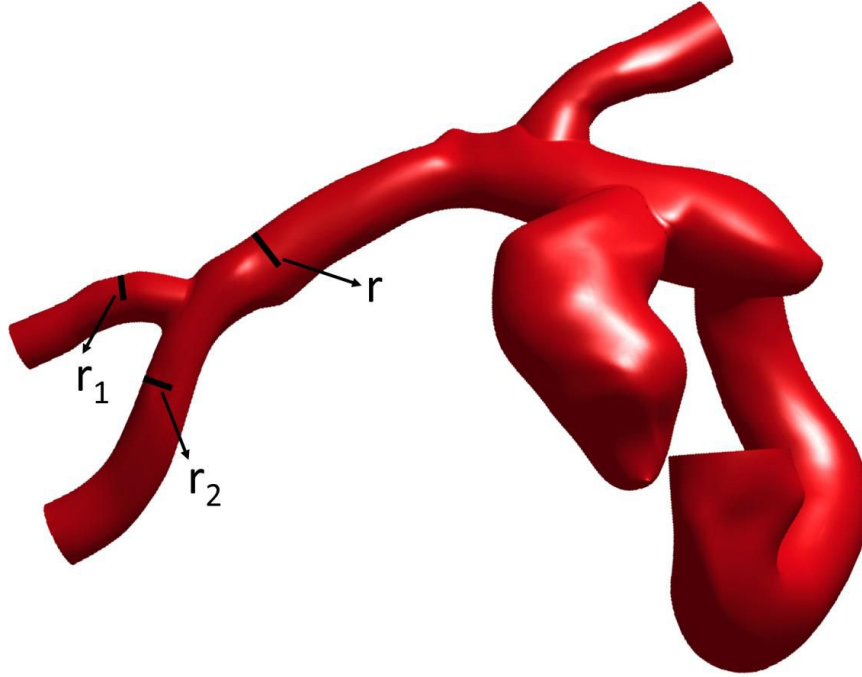


Figura 4.3: Definición de r , r_1 y r_2 en la geometría asociada a A-2.

Tabla 4.2: Radios de las arterias principales y sus ramificaciones en las geometrías asociadas a A-2, A-32 y A-45.

A	r^3 (m ³) [$\times 10^{-9}$]	r_1^3 (m ³) [$\times 10^{-9}$]	r_2^3 (m ³) [$\times 10^{-9}$]	$r_1^3 + r_2^3$ (m ³) [$\times 10^{-9}$]	Diff. %
2	36.26	6.75	26.73	33.48	1.99
32	11.85	3.38	9.80	13.18	2.65
45	20.12	9.66	7.88	17.54	3.42

4.2. Implementación del perfil de Womersley

Un aspecto esencial en la fluidodinámica computacional de arterias es la implementación de un flujo pulsátil a través del perfil de velocidad de Womersley de la Ecuación (2.21). El

valor a es el radio de la arteria que sirve como entrada del flujo al sistema, mientras que ρ , μ , ν son constantes propias de la sangre. No obstante, los coeficientes Q_n corresponden a un caudal pulsátil por determinar, el cual fue obtenido de la siguiente manera. En una primera etapa, una serie de imágenes médicas con pulsos de velocidad fueron adquiridas por medio del Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo. Los pulsos fueron medidos en la arteria carótida interna de un total de 70 pacientes utilizando ultrasonido Doppler. Un ejemplo de pulso se muestra en la Figura 4.4 (a), en donde la velocidad fluctúa entre -20 y -60 cm/s, magnitudes típicas en una persona saludable. Las regiones de baja velocidad corresponden a las diástoles y las de alta velocidad a las sístoles del ciclo cardíaco. Cabe destacar que el eje horizontal no tiene información asociada. No obstante, dado que un ciclo dura aproximadamente 0.86 s, se puede asociar el valor 0.00 s al primer máximo de la curva y el valor 0.86 s al segundo máximo. Luego, cada instante de la curva es determinado mediante interpolación lineal. En la segunda etapa, un ciclo de un pulso de velocidad dado es transformado a un conjunto de datos numéricos. Para ello se obtiene cada pixel de la curva y se calculan la velocidad y el instante de tiempo asociado. En particular se consideran 100 pixeles de un ciclo de velocidad, comenzando en el primer máximo y terminando en el segundo máximo del pulso. La Figura 4.4 (b) muestra la correspondencia entre el ciclo de la imagen médica (marcados por el recuadro rojo) y los datos velocidad–tiempo. El procedimiento fue repetido para cada uno de los 70 pulsos de velocidad.

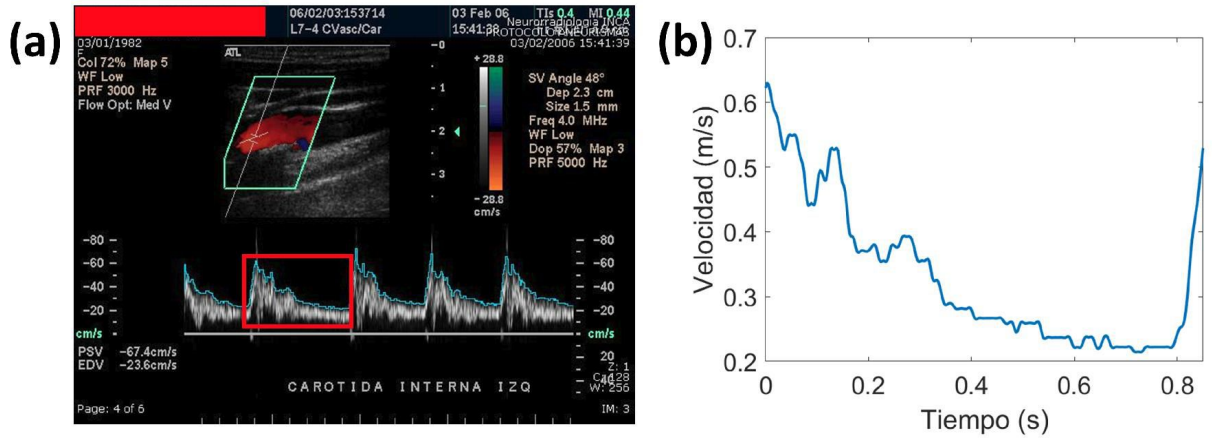


Figura 4.4: (a) Pulso de velocidad de un paciente obtenido mediante ultrasonido Doppler medido en la arteria carótida interna. (b) Extracción y digitalización de un intervalo del pulso.

Los 70 pulsos de velocidad son promediados para obtener un único perfil $\bar{V}(t)$ con el objetivo de atenuar posibles anomalías de salud asociadas a los pacientes. Este perfil promedio es representado por la curva azul de la Figura 4.5. Además, mediante un ajuste de series de Fourier de ocho términos se obtiene una expresión analítica, cuya forma está dada por la curva roja de la Figura 4.5. Los coeficientes del ajuste se indican en la Tabla 4.3, donde la frecuencia asociada es $\omega = 7.70 \text{ s}^{-1}$.

Posteriormente se determina el caudal de entrada en cada una de las 62 geometrías. Para ello se calcula el perfil del caudal Q^i asociado a la geometría i -ésima mediante la expresión

$$Q^i(t) = A_i \bar{V}(t) \quad i = [1, 62], \quad (4.1)$$

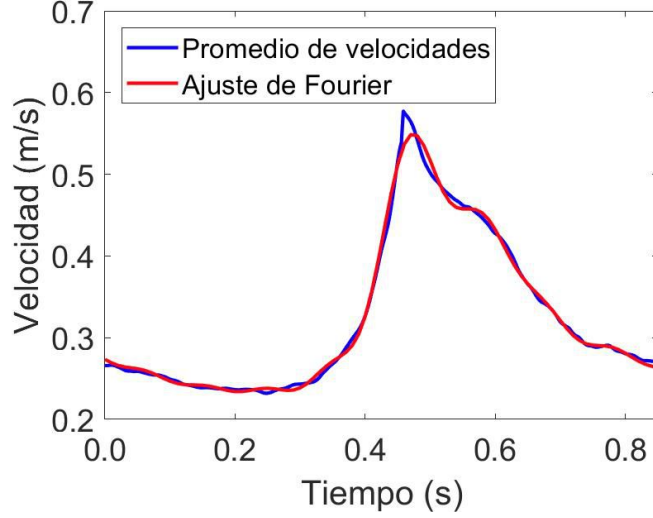


Figura 4.5: Promedio de los pulsos de velocidad de todos los pacientes y su ajuste mediante series de Fourier.

Tabla 4.3: Coeficientes de Fourier para el ajuste del perfil de velocidad promedio.

n	a_n (m/s) [$\times 10^{-2}$]	b_n (m/s) [$\times 10^{-2}$]
0	32.60	–
1	-6.01	-10.29
2	0.28	5.41
3	0.59	-2.28
4	-0.26	1.57
5	0.77	-1.19
6	-0.93	0.55
7	0.87	-0.17
8	-0.56	-0.28

donde A_i es el área de entrada de la geometría i -ésima. Mediante $Q^i(t)$ se calculan los coeficientes Q_n^i de los 62 modelos a través del ajuste de Fourier dado por

$$Q^i(t) = \sum_{n=1}^8 Q_n^i e^{in\omega t} \quad i = [1, 62]. \quad (4.2)$$

Los valores Q_n^i son empleados para obtener el perfil de Womersley de la geometría i -ésima,

$$u^i(r, t) = \frac{2Q_0}{\pi a^2} \left[1 - \left(\frac{r}{a} \right)^2 \right] + \sum_{n=1}^N \frac{Q_n^i}{\pi a^2} \left[\frac{1 - \frac{J_0\left(\frac{\beta_n r}{a}\right)}{J_0(\beta_n)}}{1 - \frac{2J_1(\beta_n)}{\beta_n J_0(\beta_n)}} \right] e^{in\omega t}. \quad (4.3)$$

Cada uno de los 62 perfiles es escrito en un archivo UDF para el software Ansys FLUENT. A modo de ejemplo, el Anexo B muestra el código del caso A-1.

Por último, la Figura 4.6 (a) muestra diferentes instantes del perfil de Womersley para la geometría asociada a A-1, correspondiente a un segmento de la arteria carótida interna. Las constantes son $a = 2.63 \times 10^{-3}$ m, $\rho = 1065$ kg/m³, $\mu = 0.0036$ kg/m·s, $\nu = 0.033 \times 10^{-4}$ m²/s, con coeficientes Q_n^1 dados en la Tabla 4.4, de los cuales sólo la parte real es empleada en los cálculos. De la Figura 4.6 (a), la curva verde corresponde al máximo de la sístole, con velocidad máxima de 0.8 m/s. De aquí que el mayor número de Reynolds es aproximadamente 1300, representando un régimen laminar. Por otro lado, el número de Womersley es 4.0, indicando que el perfil posee una tendencia parabólica, en concordancia con lo observado.

La Figura 4.6 (b) presenta la comparación entre el perfil de Womersley en el instante $t = 0.75$ s y un perfil medido experimentalmente en la arteria carótida interna durante la sístole (Kamenskiy et al., 2011). En el perfil experimental se encuentran ausentes los valores de velocidad cercanos a las paredes puesto que las mediciones se practicaron en la zona central del flujo. El radio se encuentra escalado para una comparación directa. Como se observa, ambos casos presentan una forma similar, con discrepancias menores en la parte inferior. Esto es completamente normal porque el flujo sanguíneo real no posee simetría perfecta, debido a que las arterias no son del todo cilíndricas y la presencia de grasas alteran la circulación.

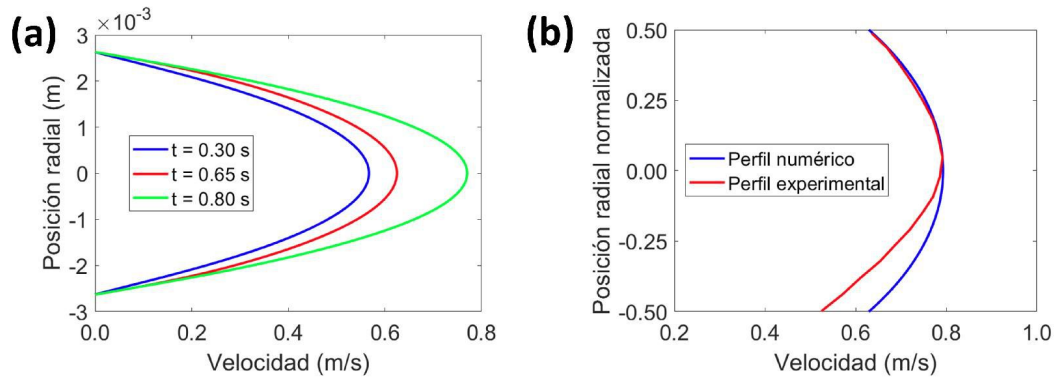


Figura 4.6: (a) Perfiles de velocidad de Womersley para la geometría asociada al aneurisma A-1. (b) Comparación del perfil en el instante $t = 0.75$ s con un perfil experimental.

Tabla 4.4: Coeficientes Q_n del perfil de velocidad de la geometría asociada a A-1.

n	$\text{Re}(Q_n^1)$ (m ³ /s) [$\times 10^{-6}$]	$\text{Im}(Q_n^1)$ (m ³ /s) [$\times 10^{-6}$]
0	7.08	–
1	-0.65	1.12
2	0.03	-0.59
3	0.06	0.25
4	-0.03	-0.17
5	0.08	0.13
6	-0.10	-0.06
7	0.09	0.02
8	-0.06	0.03

4.3. Implementación del pulso de presión

Como condición de borde en las salidas se fija una presión pulsátil $P(t)$ obtenida a partir del modelo RCR de Windkessel. Para ello se resuelve la ecuación diferencial (2.28) mediante un esquema de integración implícito, utilizando el promedio de los 62 caudales dados por la Ecuación (4.2) como $Q(t)$. Como valores para las constantes R_c, R_d, C se utilizan los sugeridos por Vignon-Clementel et al., 2010 para una arteria carótida interna: $R_c = 2.35 \times 10^{10} \text{ N/m}^5$, $R_d = 2.56 \times 10^9 \text{ N/m}^5$ y $C = 2.23 \times 10^{-10} \text{ m}^5/\text{N}$. Estas constantes son ajustadas manual y paulatinamente hasta obtener un pulso de presión que oscile entre 80 y 120 mmHg, representativo de una persona saludable. Luego de varios ajustes, se obtiene el perfil deseado bajo los valores $R_c = 1.40 \times 10^{10} \text{ N/m}^5$, $R_d = 1.66 \times 10^9 \text{ N/m}^5$ y $C = 2.32 \times 10^{-10} \text{ m}^5/\text{N}$. El pulso es aproximado por una serie de Fourier de ocho términos, la cual se muestra en la Figura 4.7. Los coeficientes a_n y b_n de la serie se indican en la Tabla 4.5, donde la frecuencia calculada es $\omega = 7.703 \text{ s}^{-1}$. El pulso es escrito en un archivo UDF para su implementación en el software Ansys FLUENT. El código se muestra en el Anexo C .

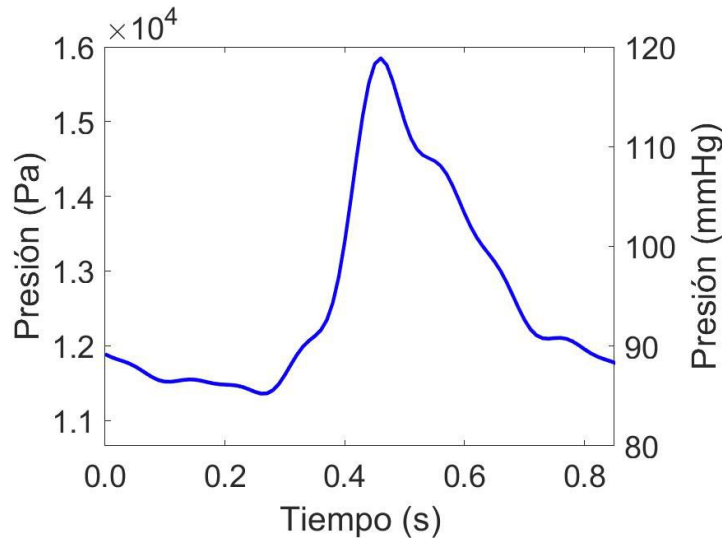


Figura 4.7: Pulso de presión obtenido utilizando el modelo RCR de Windkessel.

Tabla 4.5: Coeficientes de Fourier para el perfil de presión.

n	a_n (Pa)	b_n (Pa)
0	12525	–
1	1789	799
2	858	235
3	386	-20
4	187	-181
5	127	-193
6	71	-162
7	19	-143
8	16	-101

4.4. Implementación del modelo de Casson

Dentro de los modelos no newtonianos disponibles en el software Ansys FLUENT se encuentran el modelo de ley de potencia, el modelo de Carreau, entre otros. No obstante, el programa carece de la reología de Casson, una de las más utilizadas para modelar las propiedades reológicas de la sangre. Por lo tanto, el modelo es implementado a través de un archivo UDF, cuyo detalle se indica en el Anexo D . La validación del código es llevada a cabo por medio de la comparación entre la solución analítica y la solución numérica del flujo en una tubería.

El perfil de velocidad de un fluido de Casson en una tubería es (Mazumdar, 1992).

$$v = v_p - \frac{\Delta P}{4\mu\Delta L} (\sqrt{r} - \sqrt{r_p})^3 \left(\sqrt{r} + \frac{1}{3}\sqrt{r_p} \right), \quad (4.4)$$

donde $\Delta P/\Delta L$ es el gradiente de presión, μ es la viscosidad dinámica y v_p se define por

$$v_p = \frac{\Delta P}{4\mu} \left(\sqrt{R} - \sqrt{r_p} \right)^3 \left(\sqrt{R} + \frac{1}{3}\sqrt{r_p} \right). \quad (4.5)$$

La constante R es el radio de la tubería y r_p está dada por

$$r_p = 2\tau_0 \frac{\Delta L}{\Delta P}, \quad (4.6)$$

donde τ_0 es el esfuerzo de fluencia del fluido.

En la Figura 4.8 se muestra la mitad superior de dos perfiles de velocidad calculados usando la Ecuación (4.4) bajo los parámetros $R = 0.0025$ m, $\mu = 0.0036$ Pa·s, $\tau_0 = 0.009$ Pa y $\Delta L = 0.3$ m. La curva azul, nombrada Perfil 1, se obtiene considerando una diferencia de presión de -300 Pa, mientras que la curva roja, llamada Perfil 2, corresponde a una diferencia de -100 Pa. En ambos casos se observa una región plana en torno al centro de la tubería ($r = 0$), lo cual se debe a que el esfuerzo de corte no supera al esfuerzo de fluencia τ_0 .

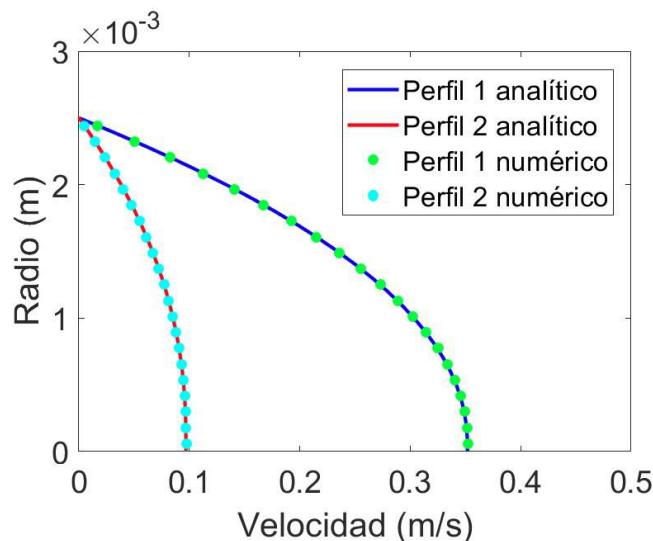


Figura 4.8: Perfiles de velocidad para el flujo de un fluido de Casson dentro de una tubería.

El perfil de velocidad numérico es calculado realizando simulaciones de fluidodinámica computacional utilizando el software Ansys FLUENT y el código UDF del Anexo D . El sistema preparado está conformado por un cuarto de tubería de radio $R = 0.0025$ m y largo $\Delta L = 0.3$, el cual es mallado con 1 millón de elementos hexaédricos como se muestra en la Figura 4.9. Como condición de entrada se fija el perfil de velocidad descrito por la Ecuación (4.4) y en la salida, un flujo libre. En la superficie se designa la condición de no deslizamiento. Como condición inicial se impone el mismo perfil de velocidad a lo largo de toda la tubería. Para disminuir los tiempos de cómputo se utilizan condiciones de simetría para simular un cuarto de tubería . Un resumen de las condiciones de borde se presenta en la Figura 4.9. Se ejecutan dos simulaciones, una con el Perfil 1 y otra con el Perfil 2. Los esquemas numéricos empleados son el ciclo PISO con discretización upwind de segundo orden para la velocidad, una discretización central de segundo orden para la presión y un esquema implícito de segundo orden para el tiempo, con un paso de 0.001 s. En total se simulan 4 s. Los perfiles de velocidad son calculados en la salida de la tubería en el instante de tiempo final y los resultados se presentan en la Figura 4.8 por medio de la curva verde y negra, correspondiendo a los gradientes de presión de -300 Pa y -100 Pa, respectivamente. Se observa que los perfiles mantienen la forma analítica de manera exacta, implicando que el modelo de Casson se encuentra bien implementado por medio del archivo UDF.

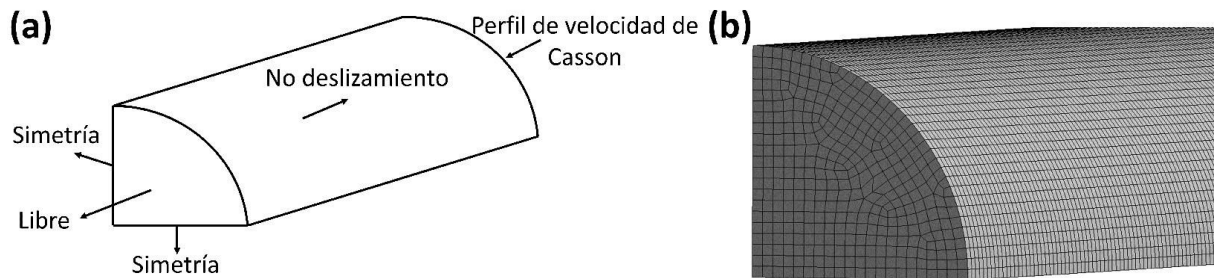


Figura 4.9: (a) Condiciones de borde aplicadas sobre el sistema para estudiar el perfil de velocidad de Casson. (b) Mallado de un segmento del sistema.

4.5. Mallado

Con el perfil de velocidad de Womersley, la presión pulsátil y el modelo de Casson correctamente implementados a través de los archivos UDF, sólo resta determinar las mallas óptimas a utilizar para las simulaciones de fluidodinámica computacional. En este punto es necesario tener un cuidado especial, puesto que debe existir un equilibrio entre la precisión de la solución y el tiempo de cómputo. Por lo tanto, se procede a realizar un análisis de la influencia de la densidad de malla en los esfuerzos de corte de las paredes en el aneurisma. Para ello se seleccionan las geometrías A-29, A-59, A-65. El mallado es llevado a cabo por medio del software Ansys Meshing utilizando elementos tetraédricos debido a la alta cantidad de curvas y ramificaciones en los sistemas. Cuatro densidades de malla son aplicadas sobre cada sistema, a decir 800, 1500, 2000 y 3000 celdas/mm³, las cuales corresponden a la razón entre el número de celdas y el volumen de la geometría (Valencia et al., 2008). A modo de ejemplo, la Figura 4.10 muestra las cuatro mallas para el sistema A-29.

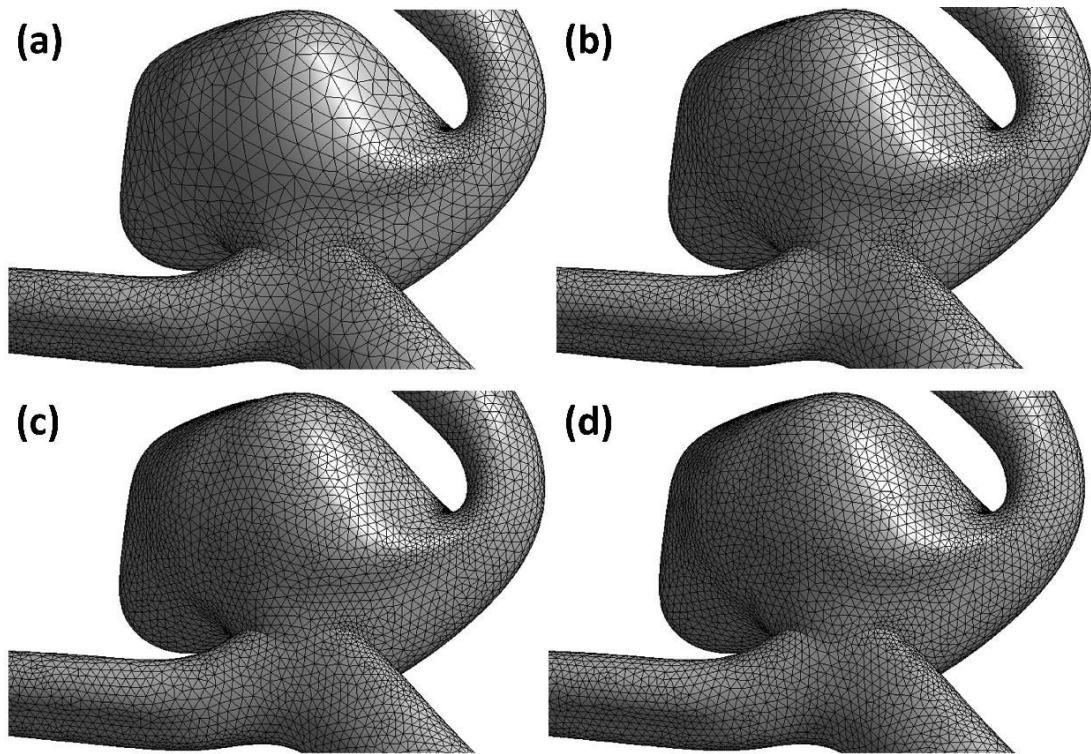


Figura 4.10: Mallado de A-29 para las densidades de malla (a) 800 celdas/mm³, (b) 1500 celdas/mm³, (c) 2500 celdas/mm³ y (d) 3000 celdas/mm³.

Un total de 12 simulaciones son ejecutadas y en cada una se calcula el esfuerzo de corte promediado en la superficie del aneurisma durante el mínimo de la diástole (DWSS) y el máximo de la sístole (SWSS). Los esquemas numéricos empleados son el ciclo PISO, la discretización up-wind de segundo orden para la velocidad, la discretización central de segundo orden para la presión, integración implícita de segundo orden para el tiempo con un paso de 0.0005 s y un total de 2 segundos de simulación, correspondiendo a 2 ciclos cardíacos aproximadamente. En la entrada de cada geometría se aplica el perfil de velocidad de Womersley, en las salidas la presión pulsátil mostrada en la Sección 4.3 y en las paredes la condición de no deslizamiento. La reología de la sangre es modelada según la ecuación de Casson con las constantes $\tau_0 = 0.009$ Pa, $\mu_0 = 0.0036$ Pa·s y $m = 100$.

Los valores de DWSS y SWSS son obtenidos a partir del segundo ciclo cardíaco de simulación. Los resultados se indican en la Figura 4.11 y las diferencias porcentuales de DWSS y SWSS de las mallas de 800, 1500, 2000 celdas/mm³ con la de 3000 celdas/mm³ se encuentran en las Tablas 4.6 y 4.7, respectivamente. Para cada geometría no se observan diferencias sustanciales en la magnitud de DWSS, teniéndose diferencias porcentuales menores a 2%. Lo mismo sucede para el SWSS. Por el contrario, los tiempos de cómputos aumentaron hasta 7 veces al pasar de la densidad más baja a la más alta. Por lo tanto, debido a los recursos computacionales disponibles, se decidió emplear la densidad de 1500 celdas/mm³ para ejecutar todas las simulaciones de fluidodinámica computacional.

A modo de referencia, la Tabla 4.8 indica el número de celdas y el tiempo de simulación para cada densidad empleada en el caso A-59 utilizando un procesador Intel i7-4790 con memoria RAM de 16 Gb. Como se observa, los tiempos de cómputo crecen enormemente al

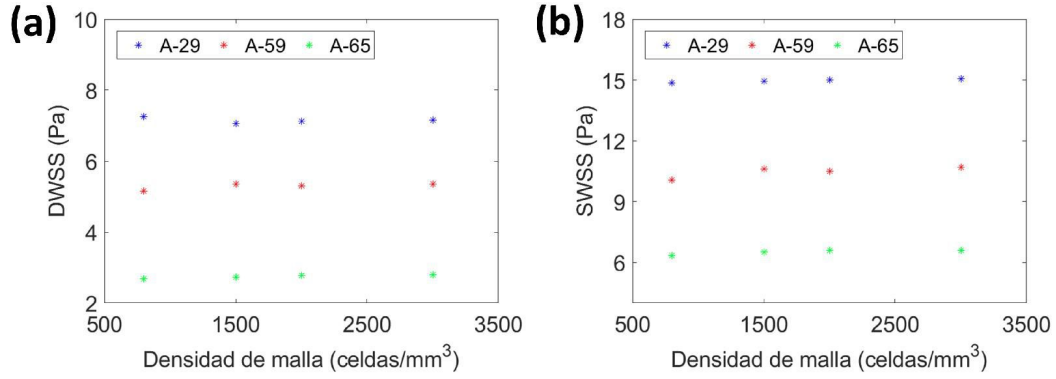


Figura 4.11: (a) DWSS y (b) SWSS en función de la densidad de malla.

Tabla 4.6: Diferencias porcentuales de DWSS de las mallas de 800, 1500, 2000 celdas/mm³ respecto al de la malla de 3000 celdas/mm³.

A	D_{800} (%)	D_{1500} (%)	D_{2000} (%)
29	0.34	0.33	0.11
59	0.95	0.22	0.02
65	1.04	0.66	0.22

Tabla 4.7: Diferencias porcentuales de SWSS de las mallas de 800, 1500, 2000 celdas/mm³ respecto al de la malla de 3000 celdas/mm³.

A	D_{800} (%)	D_{1500} (%)	D_{2000} (%)
29	0.36	0.17	0.11
59	1.51	0.20	0.44
65	0.95	0.29	0.02

aumentar el tamaño de la malla, sin cambiar sustancialmente los esfuerzos de corte de las densidades 1500 y 2000 celdas/mm³ respecto a la de 3000 celdas/mm³ (Tablas 4.6 y 4.7).

Tabla 4.8: Número de celdas y tiempos de simulación para el caso A-59.

Densidad (celdas/mm ³)	Número de celdas ($\times 10^3$)	Tiempo (horas)
800	1040	18
1500	1950	30
2000	2600	61
3500	4550	122

4.6. Conservación de masa

Con el objetivo de verificar que la densidad de 1500 celdas/mm³ y los esquemas numéricos seleccionados cumplen con la conservación de masa, se procede a evaluar la suma de los caudales de la entrada y las salidas en dos geometrías. Para esta tarea se eligieron aleatoriamente los sistemas asociados a A-56 y A-67. Las simulaciones son ejecutadas con los mismos

esquemas indicados en el análisis de mallado. El caudal en la entrada se designa como $+Q_{\text{in}}$ mientras que el caudal en la salida i -ésima como $-Q_{\text{out},i}$. La conservación de masa implica que se debe satisfacer

$$Q_{\text{total}} = Q_{\text{in}} - \sum_{i=1}^N Q_{\text{out},i} = 0, \quad (4.7)$$

donde N es el número total de salidas de flujo en una geometría dada. La Figura 4.12 (a) muestra los valores Q_{in} y $Q_{\text{out},i}$ en función del tiempo para la geometría asociada a A-56, mientras que la Figura 4.12 (b) lo hace para la de A-67. En ambos casos se aprecia que hasta aproximadamente $t = 0.3$ s los sistemas exhiben un régimen transiente y posteriormente se regularizan describiendo los ciclos cardíacos. En lo que respecta a la conservación de masa, en las dos simulaciones se observa que Q_{total} es nulo durante todo instante. Esto indica que la densidad de malla de 1500 celdas/mm³ y los esquemas numéricos empleados satisfacen la Ecuación (4.7).

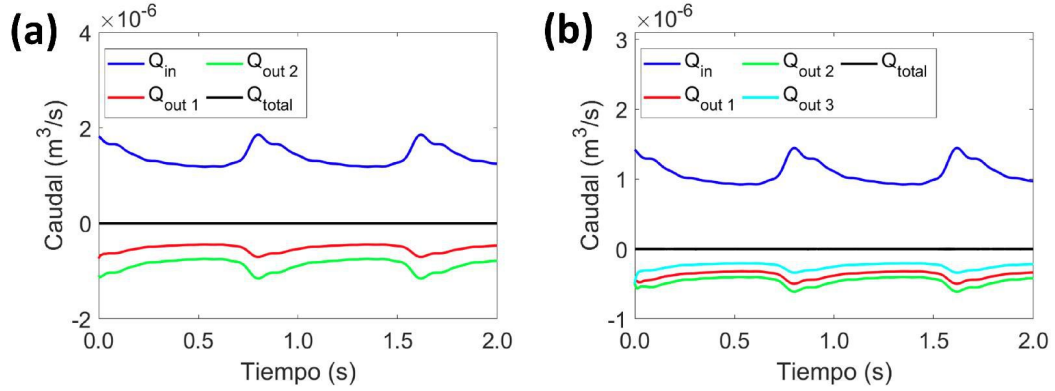


Figura 4.12: Variación de los caudales de entrada y salida en las geometrías asociadas a los aneurismas (a) A-56 y (b) A-67.

Capítulo 5

Efectos newtonianos y no newtonianos en la hemodinámica

5.1. Introducción

Las simulaciones de fluidodinámica computacional requieren de la elección de un modelo reológico para describir las propiedades de la sangre. Como se comentó en el Capítulo 2, los modelos más utilizados en la literatura son el de Casson, el newtoniano y el de Herschel-Bulkley. En lo que sigue se presenta un análisis comparativo entre la reología newtoniana y la de Casson en distintos aneurismas por medio de fluidodinámica computacional. Se inspecciona la evolución temporal de los esfuerzos de corte de la pared promediados en la superficie del aneurisma, la distribución de los esfuerzos de corte de la pared, la distribución de viscosidad y los campos de velocidad. Además, los resultados obtenidos son discutidos con respecto a los estudios que se encuentran disponibles en la literatura.

5.2. Materiales y métodos

Las simulaciones se llevan a cabo en ocho aneurismas seleccionados aleatoriamente, cuatro de ellos sin ruptura, A-17, A-18, A-58, A-62, y cuatro de ellos con ruptura, A-47, A-56, A-63, A-71. Se emplea el esquema PISO, con discretización de segundo orden en la presión y un esquema up-wind de segundo orden en la velocidad. El tiempo es integrado utilizando un esquema implícito de segundo orden con un paso de tiempo de 0.0005 s. Se simulan dos ciclos cardíacos y los resultados son obtenidos a partir del segundo ciclo. En la entrada de cada sistema se aplica el perfil de Womersley, en las salidas el pulso de presión mostrado en la Sección 4.3 y en las paredes la condición de no deslizamiento. La densidad de malla utilizada es de 1500 elementos/mm³. La viscosidad newtoniana es fijada como 0.0036 Pa·s y la de Casson con las constantes $\tau_0 = 0.009$ Pa, $\mu_0 = 0.0036$ Pa·s y $m = 100$.

Los parámetros hemodinámicos utilizados para comparar los resultados entregados por los modelos newtoniano y de Casson son el WSS_a , el SWSS y el DWSS, todos promediados sobre la superficie del aneurisma A_a . El parámetro WSS_a es definido de acuerdo a la Ecuación (3.6), es decir

$$WSS_a = \frac{1}{A_a} \int_{A_a} WSS(\vec{x}, t) dA_a. \quad (5.1)$$

El parámetro DWSS es definido según la Ecuación (3.7),

$$DWSS = \frac{1}{A_a} \int_{A_a} WSS(\vec{x}, t_{min}) dA_a, \quad (5.2)$$

y el parámetro SWSS según la Ecuación (3.9),

$$SWSS = \frac{1}{A_a} \int_{A_a} WSS(\vec{x}, t_{max}) dA_a. \quad (5.3)$$

La diferencia porcentual entre los DWSS obtenidos a partir de ambos modelos es calculada de acuerdo a la expresión

$$D_D = 2 \left| \frac{DWSS_N - DWSS_C}{DWSS_N + DWSS_C} \right| \times 100\%, \quad (5.4)$$

donde los subíndices N y C hacen referencia al modelo newtoniano y de Casson, respectivamente. De manera análoga, la diferencia porcentual para el caso de los SWSS es calculada según

$$D_S = 2 \left| \frac{SWSS_N - SWSS_C}{SWSS_N + SWSS_C} \right| \times 100\%. \quad (5.5)$$

Además, la diferencia entre las distribuciones de DWSS obtenidas mediante la reología newtoniana y la de Casson es evaluada mediante la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Lo mismo se realiza para las distribuciones de SWSS.

El cálculo de los parámetros hemodinámicos, las diferencias porcentuales y la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon son llevados a cabo utilizando el software Matlab. La distribución espacial de los esfuerzos de corte, la viscosidad y los patrones de flujo son obtenidos por medio de Ansys CFD Post.

5.3. Resultados

Los resultados del análisis reológico se dividen en tres partes. Primero se analiza la evolución temporal del parámetro WSS_a en cada aneurisma utilizando la reología newtoniana y la de Casson. Posteriormente se inspeccionan las distribuciones espaciales de DWSS, para luego finalizar con un análisis cualitativo de las distribuciones de viscosidad y los campos de velocidad.

5.3.1. Evolución temporal del esfuerzo de corte promedio

Las evoluciones temporales de WSS_a (WSS promediado sobre la superficie del aneurisma) en los cuatro casos sin ruptura son mostradas en la Figura 5.1. Cada figura tiene una curva azul y otra roja, correspondiendo a la serie de tiempo del modelo newtoniano y el de Casson, respectivamente. Además, la curva negra indica la diferencia entre ambas. En los cuatro sistemas se observa que durante la diástole (entre 1.3 s y 1.5 s aproximadamente) ambas reologías entregan esencialmente los mismos resultados. Sólo existen pequeñas diferencias durante el final de la sístole e inicio de la diástole (entre 1.7 s a 1.9 s aproximadamente), teniéndose

que la diferencia más notable se da en el aneurisma A-18. Por su parte, la Figura 5.2 presenta las evoluciones temporales de WSS_a en los aneurismas con ruptura. Se tiene que las dos reologías entregan los mismos valores en los aneurismas A-47, A-56 y A-71. De manera interesante, en el aneurisma A-63 se observa que el modelo newtoniano subestima el WSS_a por aproximadamente 0.4 Pa a lo largo de todo el ciclo cardíaco, pero exhibe la misma forma cualitativa del pulso obtenido mediante el modelo de Casson. Cabe destacar que, de manera general, en los ocho aneurismas el modelo newtoniano proporciona valores de WSS_a menores a los de Casson.

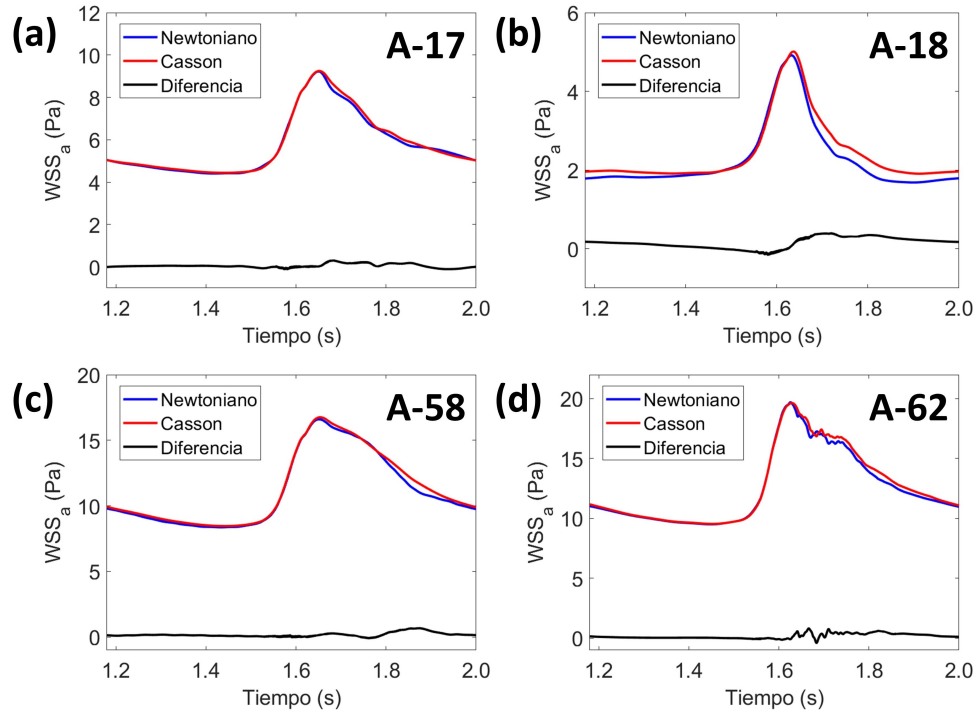


Figura 5.1: Evolución temporal de WSS_a en los cuatro aneurismas no rotos.

Los valores DWSS y SWSS en los ocho aneurismas son calculados a partir de los resultados entregados por cada modelo reológico y se muestran en la Figura 5.3. Las diferencias porcentuales se indican en la Tabla 5.1. En lo que respecta al DWSS, el modelo newtoniano entrega valores levemente menores con respecto al modelo de Casson, hecho consistente con los resultados de las series de tiempo. Las diferencias porcentuales entre $DWSS_N$ y $DWSS_C$ son menores a 2% en todos los casos, a excepción de los aneurismas A-18 y A-63, en donde se tiene un 6.23% y un 8.06%, respectivamente. Por el contrario, durante el máximo de la sístole los WSS de ambos modelos disminuyen sus diferencias, lo cual es evidenciado por los bajos valores de $D_S\%$ (menores a 3%). Esta disminución de diferencias puede ser explicado mediante la Figura 2.1. Durante el máximo de la sístole se producen las mayores tasas de corte en el fluido, y por lo tanto, mayor es la similitud entre la viscosidad del modelo newtoniano y la de Casson. De manera opuesta, durante el mínimo de la diástole se tienen las menores tasas de corte, provocando discrepancias mayores en las viscosidad de ambas reologías.

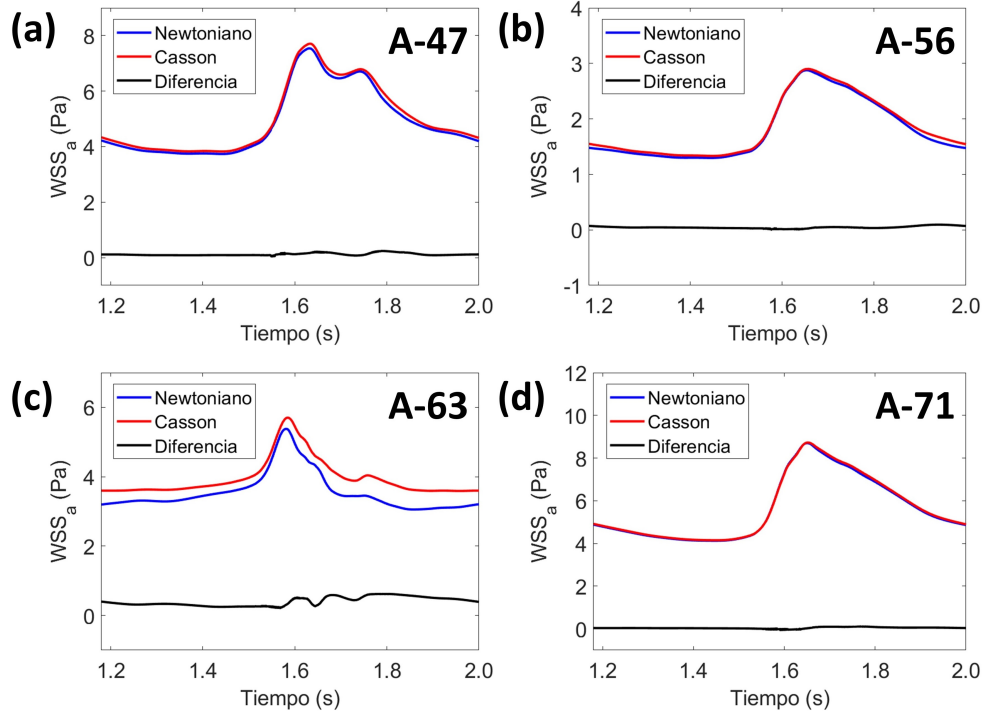


Figura 5.2: Evolución temporal de WSS_a en los cuatro aneurismas rotos.

Tabla 5.1: Valores y diferencias porcentuales de los DWSS y SWSS.

A	DWSS _N	DWSS _C (Pa)	D_D (%)	SWSS _N (Pa)	SWSS _C (Pa)	D_S (%)
17	4.41	4.44	0.35	9.22	9.24	0.12
18	1.68	1.91	6.23	4.91	5.01	0.96
47	3.73	3.82	1.20	7.54	7.71	1.10
56	1.30	1.33	1.37	2.88	2.90	0.42
58	8.37	8.46	0.57	16.59	16.76	0.47
62	9.51	9.54	0.17	19.69	19.64	0.16
63	3.05	3.59	8.06	5.38	5.70	2.92
71	4.13	4.15	0.29	8.69	8.73	0.15

5.3.2. Distribución espacial del esfuerzo de corte

Con el objetivo de cuantificar las diferencias entre las distribuciones de DWSS obtenidas mediante el modelo newtoniano y el de Casson en cada aneurisma, se emplea la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Los resultados se presentan en la Tabla 5.2, donde P_{DWSS} corresponde al valor P entregado por la prueba. El procedimiento es repetido para las distribuciones de SWSS, y los valores P_{SWSS} obtenidos también son mostrados en la misma tabla. La prueba de Wilcoxon revela que las diferencias son significativas ($P < 0.05$) sólo para las distribuciones de DWSS en los aneurismas A-18 y A-63, resultado que se encuentra en línea con las altas diferencias porcentuales de la Tabla 5.1. Los otros valores P calculados indican que las distribuciones son esencialmente las mismas.

Para entregar un mayor detalle de los casos A-18 y A-63, las Figuras 5.4 y 5.5 muestran las

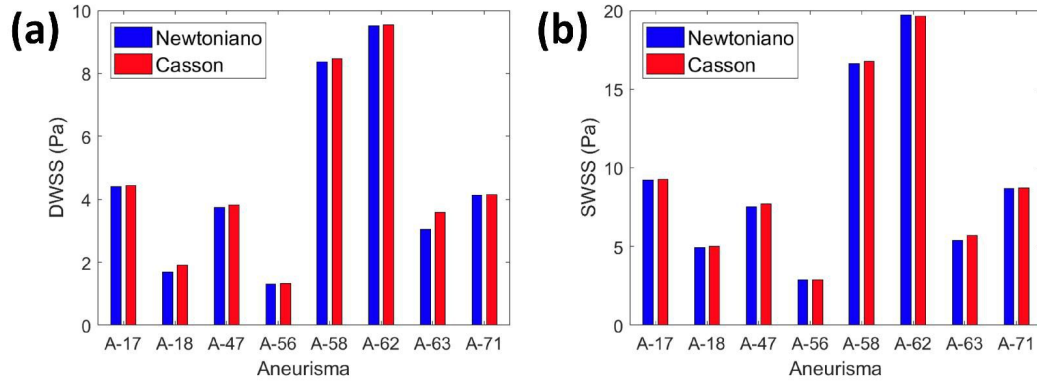


Figura 5.3: Valores de (a) DWSS y (b) SWSS obtenidos usando la reología newtoniana y de Casson.

Tabla 5.2: Valores P entregados por la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon sobre las distribuciones de DWSS y SWSS.

A	Ruptura	Valor P_{DWSS}	Valor P_{SWSS}
17	No	0.579	0.419
18	No	<0.001	0.494
47	Sí	0.398	0.605
56	Sí	0.203	0.753
58	No	0.365	0.221
62	No	0.919	0.725
63	Sí	<0.001	0.06
71	Sí	0.570	0.915

respectivas distribuciones espaciales de DWSS. En el caso del aneurisma A-18, una inspección visual revela que la reología newtoniana entrega magnitudes 1 a 2 Pa más pequeñas que el modelo de Casson en la región del cuello del aneurisma. No obstante, los campos son cualitativamente idénticos. En lo que respecta al sistema A-63, nuevamente se tiene que el modelo newtoniano entrega magnitudes menores, de unos 2 a 3 Pa, pero esta vez en la zona superior del aneurisma. Sin embargo, tal como en el aneurisma A-18, los campos tienen la misma forma. De aquí se infiere que las diferencias estadísticamente significativas se deben a una subestimación localizada en los esfuerzos de corte por parte del modelo newtoniano.

5.3.3. Distribuciones de viscosidad y campos de velocidad

Hasta el momento se ha visto que los aneurismas A-18 y A-63 presentan diferencias significativas en las distribuciones de los esfuerzos de corte. Para dar un mayor detalle de estos casos, la Figura 5.6 (a) y (b) muestra las distribuciones de viscosidad dinámica dadas por el modelo de Casson en A-18 y A-63. Aquí se debe destacar que el color azul representa una viscosidad de 0.0036 Pa·s, la cual corresponde a la del modelo newtoniano. Por lo tanto, cualquier valor mayor representa una diferencia entre las viscosidades de la reología de Casson y la newtoniana.

En el aneurisma A-18 se observa que en la parte inferior, adyacente a la arteria alimenta-

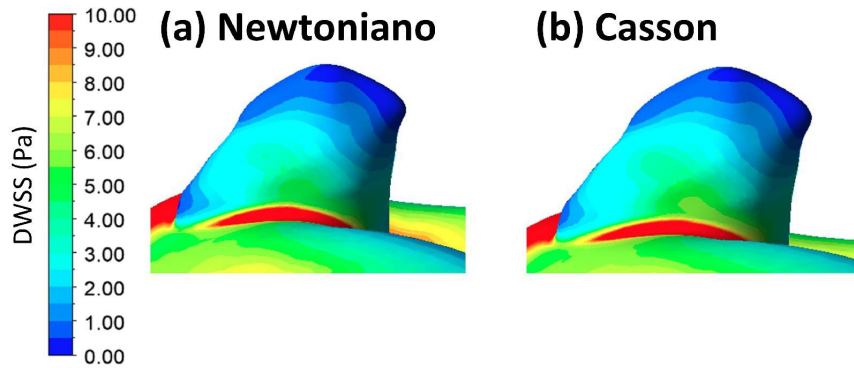


Figura 5.4: Distribución de DWSS para el aneurismas A-18.

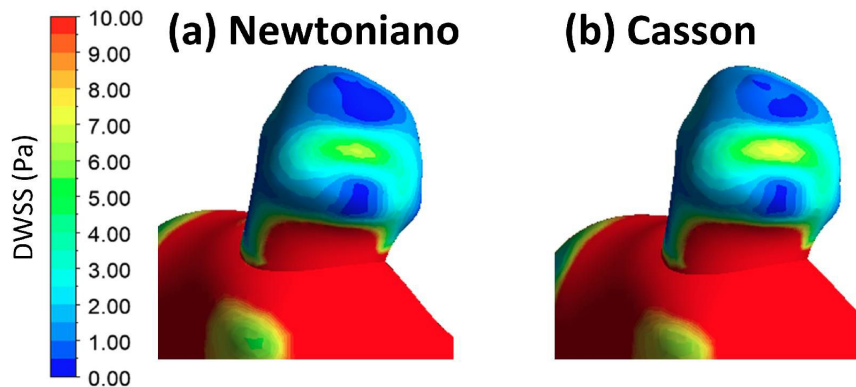


Figura 5.5: Distribución de DWSS para el aneurismas A-63.

dora, la viscosidad alcanza valores de 0.0050 Pa·s, es decir, un 8 % de diferencia con respecto al modelo Newtoniano. En el resto de la superficie los valores son más bien homogéneos y no exceden los 0.0042 Pa·s. De manera análoga, el aneurisma A-63 muestra regiones en donde la viscosidad alcanza valores de hasta 0.0050 Pa·s, principalmente en su parte superior. Por otra parte, la zona del cuello exhibe valores entre 0.0036 Pa·s y 0.0040 Pa·s, similar a la viscosidad newtoniana.

Para entender el origen de las diferencias entre los campos de viscosidades mostrados por el modelo newtoniano y el de Casson, se debe recordar que las viscosidades difieren cuando el flujo se encuentra sometido a tasas de corte bajas (menores a 100 s^{-1}), es decir, el flujo posee una baja circulación. La Figura 5.7 muestra los campos de velocidad para un corte transversal en cada uno de los dos aneurismas. Claramente se observa que los campos de velocidad dentro de las cavidades exhiben magnitudes menores con respecto a los de la arteria alimentadora. Una inspección más detallada revela que el aneurisma A-18 muestra dos zonas de muy baja circulación, una en su parte superior y la otra en su lado izquierdo, correspondiendo a las regiones de alta viscosidad de la Figura 5.6 (a). En el otro extremo se tiene el caso A-63, en donde se encuentra un flujo lento en todo el aneurisma, provocando una viscosidad distinta a la newtoniana en prácticamente toda la región, tal como se observó en la Figura 5.6 (b). Por lo tanto, los campos de velocidad muestran que efectivamente los bajos

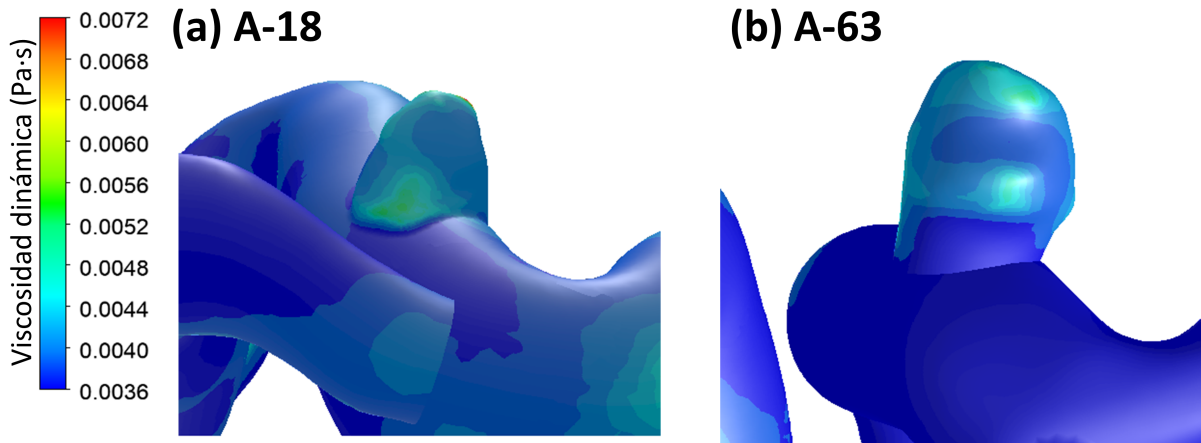


Figura 5.6: Campos de viscosidad para los aneurismas (a) A-18 y (b) A-63.

flujos recirculantes inducen viscosidades más elevadas en el modelo de Casson discrepando con el caso newtoniano.

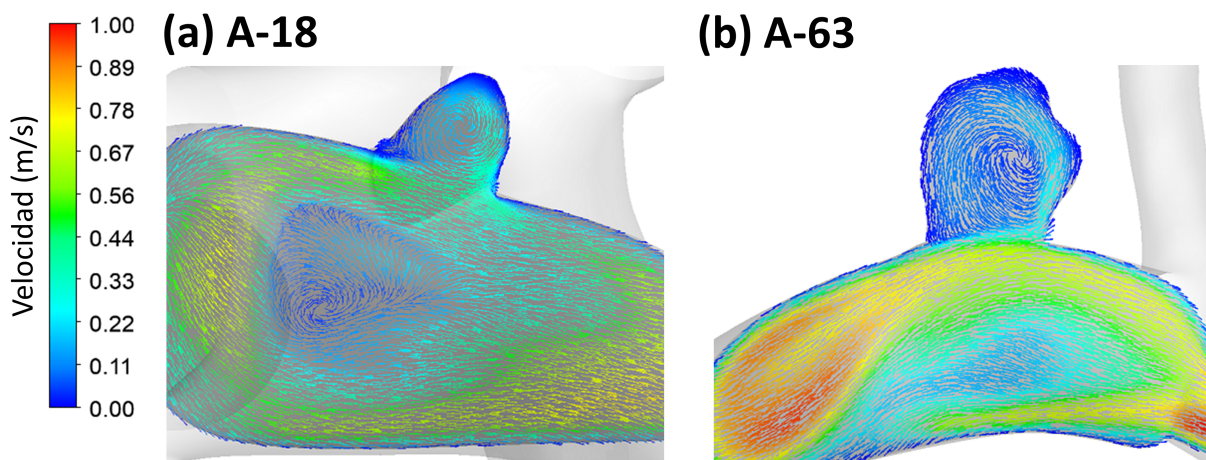


Figura 5.7: Campos de velocidad para los aneurismas (a) A-18 y (b) A-63.

5.4. Discusión

En el estudio de los efectos no newtonianos se consideraron dos modelos de viscosidad para la sangre, el newtoniano y el de Casson. La comparación entre ambos casos fue llevada a cabo esencialmente a través de los esfuerzos de corte de las paredes arteriales de un total de 8 aneurismas. Las series de tiempo revelaron que los esfuerzos de corte entregados por el modelo newtoniano son, en general, menores a los de Casson. Se encontró que las diferencias se encontraban bajo un 3%. No obstante, en dos casos se hallaron diferencias por sobre un 6% durante la diástole, las cuales se determinaron como significativas según la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Un análisis de los campos de velocidad reveló la existencia de una baja circulación del flujo en estos dos aneurismas, lo que provoca que las tasas de

corte sean bajas, el modelo de Casson entregue una viscosidad mayor a la newtoniana, y difieran los esfuerzos de corte. Estos resultados se encuentran de acuerdo a un estudio previo de [Xiang et al., 2012](#), quienes indicaron que el modelo newtoniano subestimaba la viscosidad de la sangre con respecto al modelo de Casson y el de Herschel-Bulkley, y por lo tanto, sobrestimaba los esfuerzos de corte en las paredes. Los autores destacaron que las simulaciones de fluidodinámica computacional para evaluar el riesgo de ruptura debían ser llevadas a cabo usando la reología de Casson, puesto que el desarrollo de trombosis y la formación de aneurismas se relaciona directamente con bajos esfuerzos de corte. No obstante, Xiang et al. consideraron tres aneurismas cerebrales y en sólo uno de ellos hallaron diferencias levemente notables (hasta un 9%). Por su parte, los autores [Castro et al., 2014](#) realizaron un estudio en diez aneurismas cerebrales usando el modelo newtoniano y el de Casson, en donde calcularon los esfuerzos de corte en las ampollas (en inglés blebs) generadas en los aneurismas para hacer un mayor énfasis en las zonas de baja circulación. De manera interesante, los autores no encontraron diferencias sistemáticas en los resultados proporcionados por ambas reologías, sugiriendo que los resultados de otros trabajos no cambiarían si se empleara el modelo newtoniano en vez de la reología de Casson. Sin embargo, los autores sugieren utilizar el modelo de Casson puesto que describe de mejor manera las propiedades del flujo sanguíneo y así además evitar posibles subestimaciones de los esfuerzos de corte. De todos modos cabe destacar que para obtener conclusiones más robustas, se deben considerar otros factores que pueden influenciar fuertemente a las tasas de corte, tales como la morfología o el ángulo de incidencia del flujo en el aneurisma.

5.5. Conclusiones

En este estudio se encontró que el modelo newtoniano entrega magnitudes de esfuerzos de corte levemente menores con respecto al modelo de Casson. De los 8 aneurismas estudiados, sólo 2 presentaron diferencias significativas, pero en todos los casos se desarrollaron distribuciones de esfuerzos de corte cualitativamente similares. De manera interesante, se encontraron regiones en donde los resultados difieren de mayor manera producto de una baja recirculación del flujo, lo que podría tener especial relevancia en la evaluación del riesgo de ruptura de un aneurisma. Por lo tanto, con el objetivo de evitar una subestimación de los esfuerzos de corte y describir de mejor manera las propiedades reológicas de la sangre, se sugiere utilizar el modelo de Casson.

Capítulo 6

Caracterización morfológica–hemodinámica

6.1. Introducción

En el presente capítulo se lleva a cabo la caracterización morfológica y hemodinámica de los aneurismas cerebrales con el objetivo de evaluar el riesgo de ruptura. Para ello se calculan una serie de parámetros utilizando software de diseño y fluidodinámica computacional. La relevancia de cada parámetro es determinada por medio de estadística univariada y multivariada. Además, se propone un modelo morfológico–hemodinámico que indique la probabilidad de ruptura de un aneurisma cerebral. Parte de este capítulo se encuentra publicado como artículo científico en la revista *Journal of Medical and Biological Engineering* ([Amigo y Valencia, 2018](#)).

6.2. Materiales y métodos

La caracterización morfológica y hemodinámica es realizada sobre los 71 modelos de aneurismas cerebrales. Las simulaciones computacionales son ejecutadas utilizando el esquema PISO, con discretización de segundo orden en la presión y un esquema up–wind de segundo orden en la velocidad. La integración temporal se realiza con un esquema de segundo orden implícito, con un paso de tiempo de 0.0005 s. En total se simularon dos ciclos cardíacos y los resultados fueron obtenidos del segundo ciclo. En la zona de entrada del flujo en cada geometría se aplica el perfil de velocidad de Womersley, en las salidas la presión pulsátil mostrada en la Sección 4.3 y en las paredes la condición de no deslizamiento. La sangre se modela como un fluido de Casson con constantes $\tau_0 = 0.009$ Pa, $\mu_0 = 0.0036$ Pa·s, $m = 100$ y se utiliza una malla tetraédrica de densidad 1500 elementos/mm³.

Los 71 aneurismas cerebrales fueron divididos en dos grupos, uno compuesto por los 36 aneurismas no rotos y el otro compuesto por los 35 rotos. Cada uno fue caracterizado mediante 9 parámetros morfológicos y 6 parámetros hemodinámicos: H, AR, SR, BNF, NSI, UI, α_A , α_F , α_V , DWSS_n, SWSS_n, TAWSS_n, OSI, RRT_n y AFI. Un resumen de estas cantidades y sus respectivas expresiones matemáticas se indica en la Tabla 6.1.

El análisis estadístico es llevado a cabo en tres partes. En la primera se realiza una estadística descriptiva e inferencial univariada. Se calculan las medias y desviaciones estándar de cada grupo para cada parámetro. Además, la diferencia entre las distribuciones es evaluada según la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. En la segunda parte se determina la eficiencia de cada parámetro para predecir la ruptura mediante la AUC de las curvas ROC y se obtienen los umbrales ideales. En la tercera y última parte se practica la estadística multivariada. Los parámetros más relevantes en la predicción del riesgo de ruptura son de-

terminados a través de la regresión logística con un proceso de eliminación hacia atrás. La eficiencia estadística de los modelos obtenidos es calculada mediante las AUC de sus curvas ROC.

Las simulaciones de fluidodinámica computacional son ejecutadas en el software Ansys FLUENT. Los parámetros morfológicos son calculados en el software Ansys DesignModeler, mientras que las métricas hemodinámicas mediante la herramienta CFD Post y el software Matlab. Los análisis estadísticos son realizados con el paquete Statistical Toolbox de Matlab.

Tabla 6.1: Expresiones de los parámetros morfológicos y hemodinámicos.

Parámetro	Tipo	Expresión
H	Morfológico	—
AR	Morfológico	$\frac{H}{N}$
SR	Morfológico	$\frac{H}{D}$
BNF	Morfológico	$\frac{W}{N}$
NSI	Morfológico	$1 - (18\pi)^{(1/3)} \frac{V^{2/3}}{A}$
UI	Morfológico	$1 - \frac{V}{V_{ch}}$
α_A	Morfológico	Ángulo entre H y N
α_F	Morfológico	Ángulo entre H y eje de la arteria alimentadora
α_V	Morfológico	Ángulo entre N y eje de la arteria alimentadora
DWSS _n	Hemodinámico	$\frac{DWSS}{\frac{1}{A_v} \int_{A_v} WSS(\vec{x}, t_{min}) dA_v}$
SWSS _n	Hemodinámico	$\frac{SWSS}{\frac{1}{A_v} \int_{A_v} WSS(\vec{x}, t_{max}) dA_v}$
TAWSS _n	Hemodinámico	$\frac{TAWSS}{\frac{1}{T} \int_0^T WSS_v dt}$
RRT _n	Hemodinámico	$\frac{RRT}{[(1-2 \times OSI_v) \times TAWSS_v]^{-1}}$
OSI	Hemodinámico	$\frac{1}{2} \left(1 - \frac{\int_0^T WSS dt}{\int_0^T WSS } \right)$
AFI	Hemodinámico	$\frac{WSS \cdot TAWSS}{ WSS TAWSS }$

6.3. Resultados

6.3.1. Estadística descriptiva y prueba de Wilcoxon

Los 15 parámetros morfológicos y hemodinámicos son calculados en cada uno de los 71 aneurismas. Las medias y desviaciones estándar de cada métrica para los grupos no roto y roto se muestran en la Tabla 6.2. Cabe notar que las desviaciones estándar son, en general, elevadas, indicando que el grado de dispersión es alto. En lo que respecta a las métricas morfológicas, se observa que AR, SR, BNF, α_F y α_V del grupo roto tienen medias mayores que el grupo no roto, mientras que en el caso de NSI, UI, α_A , son similares. Valores más elevados de AR, SR y BNF de un aneurisma con ruptura indican que posee una forma más asimétrica con respecto a un aneurisma sin ruptura. Además, ángulos más pronunciados de α_F y α_V implican que los aneurismas rotos están sometidos a mayores velocidades de flujo sanguíneo. Por otro lado, las métricas hemodinámicas DWSS_n, SWSS_n y TAWSS_n del grupo roto tienen medias menores, e incluso cercana a uno en el caso de SWSS_n. De aquí se infiere que el WSS promedio en el aneurisma es similar al WSS promedio en la arteria alimentadora. En lo que concierne a RRT_n, se observa que la media del grupo roto es mayor, sugiriendo que las partículas de la sangre gastan un mayor tiempo en el endotelio. Por último, se aprecia que las medias de ambos grupos para OSI y AFI son prácticamente las mismas.

La relevancia individual de cada parámetro como predictor del riesgo de ruptura es determinada mediante la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Los valores P resultantes se muestran en la Tabla 6.2, teniéndose que H, AR, SR, BNF, UI, α_F , α_V , DWSS_n, SWSS_n, TAWSS_n, y RRT_n son parámetros significativos ($P < 0.05$). En especial destaca la métrica morfológica SR ($P < 0.001$) y las hemodinámicas DWSS_n, SWSS_n y RRT_n ($P < 0.01$), sugiriendo que la razón altura aneurisma–diámetro arteria y los esfuerzos de corte son agentes relevante en la ruptura. Por contraparte, los parámetro NSI y α_A tienen los valores P más altos (0.192 y 0.769, respectivamente), por lo que aparentemente la curvatura de la superficie del aneurisma ni su ángulo de inclinación son relevantes.

Tabla 6.2: Media, desviación estándar y significancia estadística de los parámetros.

	Media no rotos	Media rotos	Valor P
H (mm)	4.55 ± 2.48	5.79 ± 1.99	0.026
AR	1.37 ± 0.77	1.66 ± 0.56	0.010
SR	1.53 ± 0.84	2.53 ± 1.05	<0.001
BNF	1.22 ± 0.43	1.63 ± 0.76	0.010
NSI	0.31 ± 0.05	0.29 ± 0.06	0.192
UI	0.14 ± 0.09	0.10 ± 0.06	0.032
α_A	95.56 ± 19.25	94.35 ± 23.17	0.769
α_F	107.76 ± 32.75	128.08 ± 28.51	0.010
α_V	20.40 ± 22.61	34.54 ± 29.09	0.014
DWSS _n	0.71 ± 0.44	0.44 ± 0.34	0.004
SWSS _n	0.92 ± 0.58	0.59 ± 0.48	0.005
TAWSS _n	0.77 ± 0.48	0.51 ± 0.39	0.017
RRT _n	4.92 ± 8.71	6.71 ± 8.00	0.003
OSI	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.059
AFI	0.98 ± 0.02	0.97 ± 0.02	0.059

Con el objetivo de entregar una comparación visual del parámetro SR calculado en los grupos no roto y roto, la Figura 6.1 muestra 6 aneurismas representativos, 3 no rotos, A-39, A-48, A-62, y 3 aneurismas rotos, A-21, A-46, A-68. A modo general, se observa que los aneurismas rotos poseen alturas entre el doble y el triple del valor del diámetro de la arteria alimentadora, con una forma un tanto más alargada y angosta que los no rotos. Estas características dificultarían la entrada del flujo sanguíneo, implicando una circulación menor con respecto a la arteria alimentadora. Por lo tanto, un remodelamiento adecuado de las paredes arteriales se vería perjudicado, promoviéndose el desarrollo y crecimiento del aneurisma cerebral.

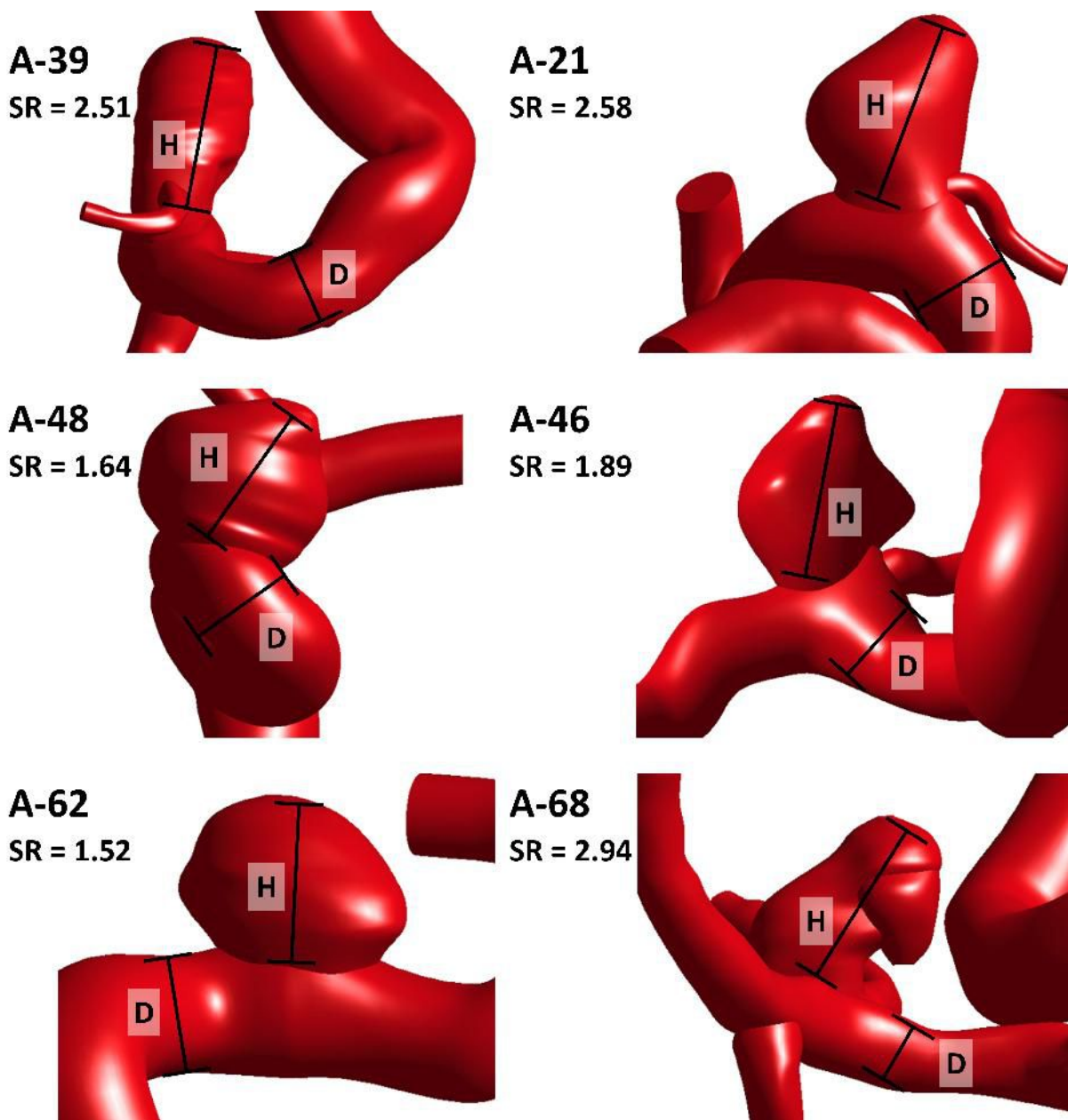


Figura 6.1: Valores de SR para los aneurismas no rotos A-39, A-48, A-62, y los aneurismas rotos A-21, A-46, A-68.

La comparación entre los esfuerzos de corte de pared generados en el aneurisma y en la arteria alimentadora a lo largo del ciclo cardíaco puede ser inspeccionada mediante el parámetro $TAWSS_n$. La Figura 6.2 presenta los campos de $TAWSS_n$ sobre los 6 aneurismas anteriores, los A-39, A-48, A-62 (no rotos) y los A-21, A-46, A-68 (rotos). Un análisis cualitativo revela que los aneurismas no rotos tienden a estar sometidos a esfuerzos de corte de pared que son comparables con los de la arteria. Esta observación confirmaría que los aneurismas sin ruptura poseen un flujo con circulación similar a la de los vasos sanguíneos que la alimentan. No obstante, aún falta dilucidar si estas diferencias de esfuerzos de corte son significativas.

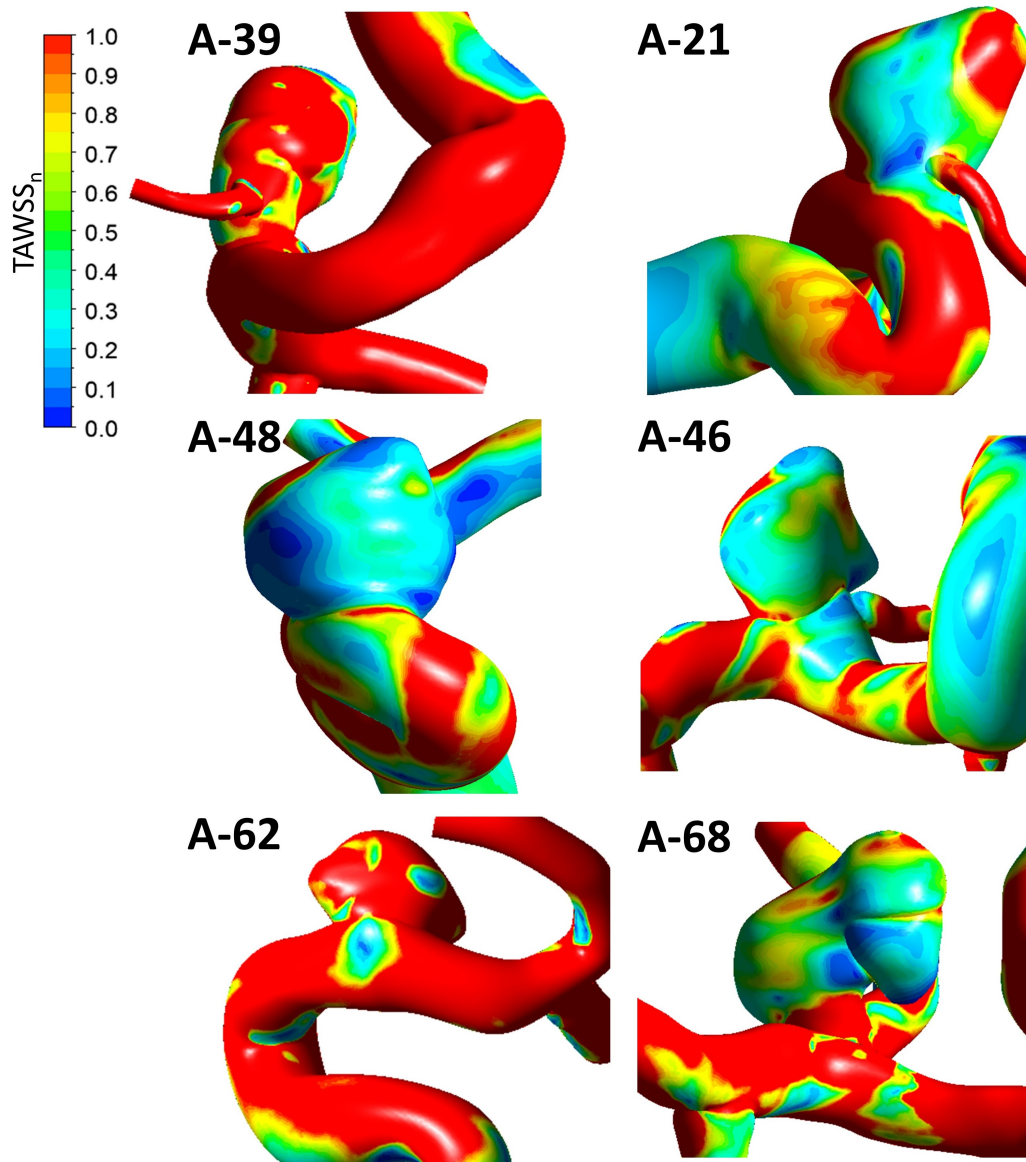


Figura 6.2: Campos de $TAWSS_n$ para para los aneurismas no rotos A-39, A-48, A-62, y los aneurismas rotos A-21, A-46, A-68.

6.3.2. Análisis ROC

La eficiencia de cada parámetro para discriminar el riesgo de ruptura es evaluada mediante la AUC de las curvas ROC. Las Figuras 6.3 y 6.4 muestran las curvas de las métricas morfológicas y hemodinámicas, respectivamente, mientras que los valores AUC se resumen en la Tabla 6.3. Se observa que SR posee la mayor eficiencia con 0.78, seguida por RRT_n , $DWSS_n$ y $SWSS_n$. Por el contrario, NSI y α_A tienen el peor desempeño entre todos los parámetros, resultados que se encuentran en línea con los valores P calculados anteriormente.

Los umbrales ideales de los 15 parámetros se obtuvieron maximizando el índice de Youden en cada curva ROC y se indican en la Tabla 6.3. Los valores de corte de aquellos parámetros con eficiencia aceptable sirven como un buen antecedente para discriminar el riesgo de ruptura. Ejemplos de ello son AR, SR, BNF, α_F , $DWSS_n$, $SWSS_n$ y RRT_n . No obstante, los umbrales correspondientes a métricas con un desempeño bajo deben ser tomados con cautela, puesto que las métricas en si carecen de capacidad predictiva.

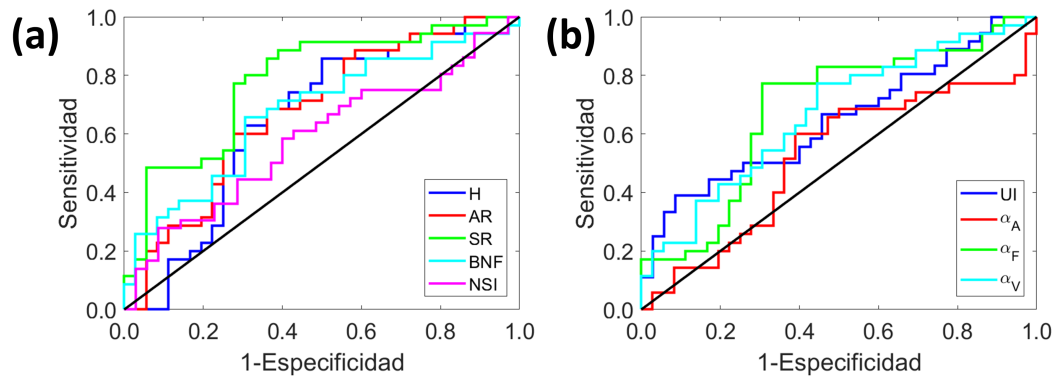


Figura 6.3: Curvas ROC de los parámetros morfológicos.

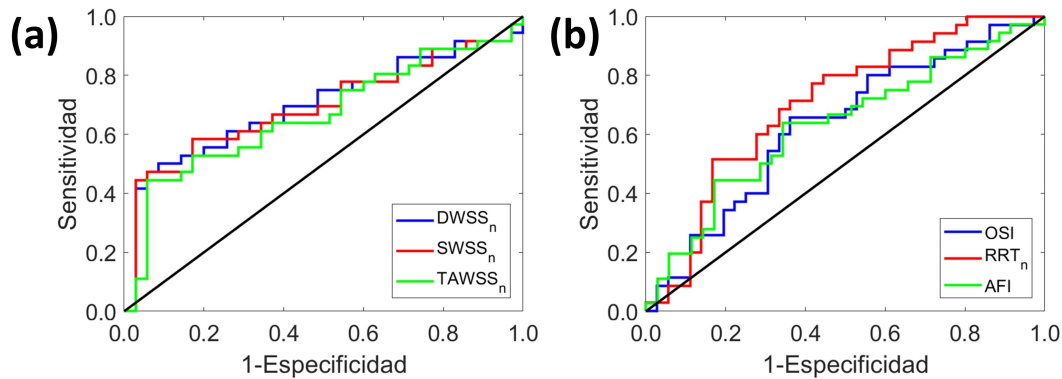


Figura 6.4: Curvas ROC de los parámetros hemodinámicos.

Tabla 6.3: Eficiencia de clasificación y umbral ideal de los parámetros.

	AUC	Umbral ideal
H	0.65	3.70
AR	0.68	1.44
SR	0.78	1.66
BNF	0.68	1.30
NSI	0.59	0.32
UI	0.65	0.14
α_A	0.52	94.64
α_F	0.68	116.28
α_V	0.67	12.55
DWSS _n	0.70	0.75
SWSS _n	0.69	0.99
TAWSS _n	0.67	0.91
RRT _n	0.71	2.68
OSI	0.63	0.01
AFI	0.63	0.99

6.3.3. Regresión logística multivariada

La prueba de la suma de los rangos de Wilcoxon y las curvas ROC permitieron estimar la capacidad predictiva individual de cada parámetro para evaluar el riesgo de ruptura. Sin embargo, en la literatura se ha propuesto que los factores morfológicos-hemodinámicos tienen una relación simultánea que promueve el desarrollo de un aneurisma cerebral. De aquí que sea necesario establecer un modelo predictivo que considere la interacción entre las distintas métricas. En lo que sigue se aplica la regresión logística multivariada como método para diagnosticar la ruptura del aneurisma a partir de un conjunto de parámetros, tanto morfológicos, hemodinámicos o una combinación de ellos.

En la Sección 6.3.1 se determinaron las métricas H, AR, SR, BNF, UI, α_F , α_V , DWSS_n, SWSS_n, TAWSS_n, y RRT_n como significativas. Todas estas cantidades son sometidas a una regresión logística con un proceso de eliminación hacia atrás con el objetivo de discriminar aquellas con mayor relevancia en el riesgo de ruptura. El procedimiento es el siguiente. Primero se practica la regresión sobre el grupo de las métricas morfológicas, eliminándose aquellas no consideradas como relevantes. Posteriormente se aplica la misma técnica sobre el grupo de las métricas hemodinámicas significativas, y finalmente, sobre la combinación de ambos grupos. La eficiencia de cada modelo es calculada como la AUC de sus respectivas curvas ROC.

En el caso del grupo de parámetros morfológicos, se determinó únicamente SR como parámetro relevante. Este resultado era esperable debido a la alta significancia estadística de SR hallada en las secciones previas. El modelo ODD asociado está dado por

$$\text{ODD} = e^{-2.26+1.13 \text{SR}}, \quad (6.1)$$

El coeficiente que acompaña al predictor tiene un signo positivo, indicando que un aumento de una unidad en SR implica un aumento del riesgo de ruptura en 3.1 veces. La eficiencia del modelo es de 78 % (AUC = 0.78).

La aplicación de la regresión logística con eliminación hacia atrás sobre el grupo de parámetros hemodinámicos, revela que sólo es significativo $DWSS_N$. El modelo ODD asociado es

$$ODD = e^{1.06-1.98 DWSS_n}. \quad (6.2)$$

A partir de esta expresión se tiene que un aumento de una unidad de $DWSS_N$, el riesgo de ruptura disminuye 7.24 veces. Esta disminución se debe al signo negativo que acompaña al coeficiente del predictor. La eficiencia del modelo es de 70 % ($AUC = 0.70$).

Por último, al aplicar el proceso sobre la combinación de ambos grupos de parámetros se obtiene que tanto SR como $DWSS_N$ son relevantes. El modelo ODD es

$$ODD = e^{-1.22+1.16 SR-1.98 DWSS_n}. \quad (6.3)$$

Por un lado, un incremento en una unidad de SR aumenta el riesgo de ruptura 3.19 veces, mientras que al aumentar una unidad de $DWSS_n$, el riesgo disminuye 7.24 veces. De manera interesante la eficiencia del modelo es de un 82 % ($AUC = 0.82$), siendo mayor que la de los otros casos.

En la práctica clínica, el tamaño de los aneurismas es la métrica comúnmente empleada por los médicos para evaluar el riesgo de ruptura debido a su simplicidad de medición. De aquí que sea de interés determinar si el modelo SR- $DWSS_n$ tiene mejor desempeño que el modelo compuesto únicamente por H. Mediante la regresión logística se obtiene el siguiente modelo para H

$$ODD = e^{-1.29+0.26 H}. \quad (6.4)$$

Se observa que un aumento de una unidad de H provoca un aumento del riesgo de ruptura en 1.30 veces. La eficiencia del modelo es de 65 % ($AUC = 0.65$).

Un resumen de los cuatro modelos obtenidos se indica en la Tabla 6.4. De los resultados se puede apreciar que el modelo compuesto por H tiene la eficiencia más baja, mientras que el modelo mixto SR- $DWSS_n$ tiene la mayor. Las curvas ROC de ambos modelos son mostradas en la Figura 6.5. El hecho de que el modelo mixto sea el más eficiente refuerza la hipótesis que plantea que el desarrollo y ruptura de los aneurismas cerebrales se ve afectado por una interacción compleja entre factores morfológicos y hemodinámicos.

Tabla 6.4: Modelos para evaluar el riesgo de ruptura y sus eficiencias predictivas.

Nombre	Expresión ODD	Eficiencia
Morfológico puro	$e^{-2.26+1.13 SR}$	78 %
Hemodinámico puro	$e^{1.06-1.98 DWSS_n}$	70 %
Mixto	$e^{-1.22+1.16 SR-1.98 DWSS_n}$	82 %
Clínico	$e^{-1.29+0.26 H}$	65 %

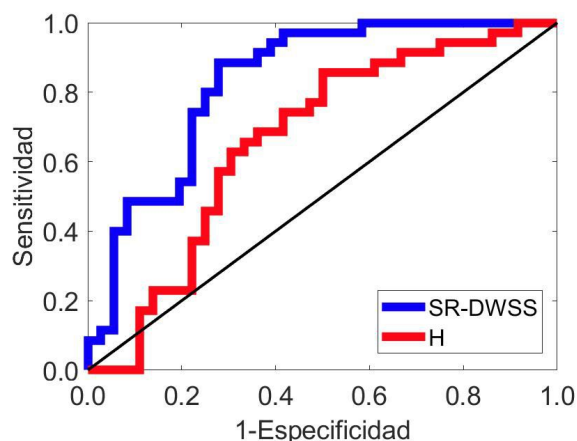


Figura 6.5: Curvas ROC de los modelos predictivos compuestos por SR-DWSS_N y por H.

6.4. Discusión

De los análisis de estadística univariada se obtuvieron diferentes eficiencias en los parámetros morfológicos para discriminar el riesgo de ruptura. Por una parte, SR tuvo la eficiencia más alta (78 %) y el valor P más bajo, lo cual lo convierte en el predictor más sobresaliente. Otras métricas con desempeño relevante fueron AR, BNF y α_F , resultados acordes a reportes previos (Baharoglu et al., 2010; Dhar et al., 2008; Duan et al., 2018). Es destacable señalar que AR tuvo una eficiencia de 68 %, mucho más baja que la de SR, lo cual discrepa con algunos estudios que han propuesto a AR como una métrica bien correlacionada con la ruptura de aneurismas (Raghavan et al., 2005; Weir et al., 2003; Xu et al., 2013). Sin embargo, los autores Xu et al., 2013 mencionan que los estudios pueden estar sesgados por considerar aneurismas en diferentes localizaciones. Por otro lado, NSI tuvo la eficiencia más baja (AUC = 0.59) y el valor P más alto, lo cual contrasta con resultados previos mostrados por Xiang et al., 2011 y Xiang et al., 2016. Esto podría ser explicado considerando que la métrica NSI es compleja de calcular, dado que requiere del volumen del aneurisma y su superficie, dos cantidades que no pueden ser obtenidas directamente de imágenes médicas. Sin embargo, cabe mencionar que los autores reportaron que el parámetro NSI no fue retenido luego del proceso de eliminación hacia atrás.

En lo que respecta a las métricas hemodinámicas, se encontró que DWSS_n, SWSS_n y TAWSS_n tuvieron la mayor eficiencia. Estudios de otros autores han indicado que al menos una de estas cantidades es un predictor significativo en la evaluación del riesgo de ruptura (Xiang et al., 2011; Yu et al., 2016), independiente del número de casos bajo consideración. Cabe destacar que aquí se encontró que los DWSS_n, SWSS_n y TAWSS_n del grupo de aneurismas con ruptura estaban más lejos a la unidad que el del grupo de aneurismas sin ruptura. En otras palabras, el grupo roto obtuvo esfuerzos de corte de pared en el aneurisma más bajos que los de la arteria alimentadora, indicando que estaban sujetos a una circulación de sangre más baja que en la arteria. Este resultado se encuentra en línea con trabajos que indican que un bajo WSS conlleva a la ruptura del aneurisma (Shojima et al., 2004; Xiang et al., 2011). No obstante, existen reportes que sugieren lo contrario (Castro et al., 2009; Cebal et al., 2005), generando un amplio debate. Meng et al., 2014 indicaron que tanto un bajo como un alto WSS pueden llevar a la ruptura del aneurisma, bajo el cumplimiento

de ciertas condiciones. En el caso de un bajo WSS, también es necesario que se tenga un alto OSI, provocando un remodelamiento destructivo mediado por células inflamatorias y con ello, promoviendo la formación y crecimiento de aneurismas largos, de paredes gruesas y ateroscleróticos. Por el contrario, un alto WSS junto a un gradiente positivo de WSS genera un remodelamiento destructivo mediado por células murales, fomentando la formación y crecimiento de aneurismas pequeños, de paredes delgadas y translúcidos. En este estudio no se tuvo acceso a información en lo que respecta al grosor de las paredes de los aneurismas ni a su opacidad. Por lo tanto, en primera instancia, se tiene que el conjunto de aneurismas rotos considerados en este trabajo se encontraba sujeto más bien a la condición de bajo WSS y alto OSI. Sin embargo, se requieren análisis más detallados para sustentar esta hipótesis.

El análisis multivariado realizado con un proceso de eliminación hacia atrás mostró que dentro del grupo de métricas morfológicas, sólo SR resultó relevante, con una eficiencia de 78 %. En lo que respecta al grupo de parámetros hemodinámicos, sólo $DWSS_n$ fue relevante, con una eficiencia de 0.70 %. De manera interesante, al considerar ambos grupos a la vez, tanto SR como $DWSS_n$ se mantuvieron significativos, con una eficiencia de un 82 %. Esto sugiere que las otras métricas se encontraban correlacionados inherentemente con SR y $DWSS_n$, respectivamente. Para el caso de $DWSS_n$ es más evidente, puesto que todos los parámetros hemodinámicos bajo consideración en este estudio dependían del esfuerzo de corte. También se destaca que los modelos puramente morfológico y puramente hemodinámico tuvieron una eficiencia menor que el modelo combinado, lo cual refuerza la idea de la fuerte relación que existe entre el flujo de la sangre y la morfología del sistema en el desarrollo y riesgo de ruptura de un aneurisma. Esto fue mostrado por [Tremmel et al., 2009](#), quienes hallaron que al aumentar el valor de SR, el patrón del flujo en el aneurisma se vuelve más complejo, aumentando el área de bajo WSS, y con ello, el riesgo de ruptura.

Los autores [Xiang et al., 2011](#) también utilizaron la regresión logística multivariada para proponer un modelo morfológico–hemodinámico que evalúe la posibilidad de ruptura. Su modelo contiene los parámetros SR, $TAWSS_n$ y OSI, con una eficiencia de 89 % ($AUC = 0.89$). Estas métricas son similares a las encontradas aquí, ya que $TAWSS_n$ se puede considerar como una generalización de $DWSS_n$. La presencia de OSI y la mayor eficiencia pueden deberse a que los autores analizaron un total de 119 aneurismas. De manera interesante, en un trabajo posterior los investigadores repitieron el análisis sobre un total de 204 aneurismas considerando las mismas métricas, determinando nuevamente SR, $TAWSS_n$ y OSI como relevantes [Xiang et al., 2016](#). Esto sugiere que efectivamente SR y los esfuerzos de corte tienen una preponderancia en el diagnóstico de ruptura.

Con el objetivo de evaluar la significancia del modelo morfológico–hemodinámico de esta tesis en el tratamiento médico de aneurismas, su eficiencia se comparó con la del modelo clínico compuesto únicamente por el tamaño del aneurisma H , métrica comúnmente usada por los médicos para evaluar el riesgo de ruptura. Se determinó que el modelo mixto ($AUC = 0.82$) tiene una eficiencia 21 % más alta que el modelo clínico ($AUC = 0.65$). Esto indica que SR y $DWSS_n$ son métricas más relevantes que H en el riesgo de ruptura. Dado que SR se puede estimar de manera directa a partir de imágenes médicas y $DWSS_n$ es una cantidad relativamente simple de calcular utilizando simulaciones de fluidodinámica computacional, se espera que el modelo SR– $DWSS_n$ sea una herramienta útil para el diagnóstico del riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales.

Por último, cabe destacar que existen varias limitaciones en este estudio. Una de ellas es la localización y el número de aneurismas. Aquí se consideraron aneurismas ubicados en diferentes arterias del cerebro, tales como la arteria cerebral media, la arteria comunicante

posterior, la arteria basilar, entre otras, teniéndose un total de 71 aneurismas distribuidos en 62 pacientes. Algunos autores han mencionado que para obtener conclusiones más robustas, los estudios deben ser practicados sobre aneurismas en una única ubicación y/o considerando un gran número de casos (Qin et al., 2017; Qiu et al., 2017; Xiang et al., 2016; Xu et al., 2013). No obstante, se ha observado que los resultados se ven poco influenciados por la ubicación y el número de muestras, teniéndose en general a SR y cantidades asociadas al WSS como predictores relevantes (Dhar et al., 2008; Qiu et al., 2017; Xiang et al., 2016). Otra limitación de este estudio es la ausencia de la interacción entre el fluido y la pared arterial a través de simulaciones de fluid–structure interaction (FSI). La mayoría de los estudios de fluidodinámica computacional asumen arterias rígidas, debido a la falta de información respecto a la elasticidad de las paredes y su grosor. Con el fin de investigar el efecto de las paredes en el flujo sanguíneo, los investigadores Dempere-Marco et al., 2006 capturaron el movimiento de las paredes arteriales a través de imágenes médicas y lo incorporó directamente a sus simulaciones FSI–CFD. Los autores hallaron que el modelo rígido tiende a sobrestimar levemente las magnitudes de WSS respecto a un modelo elástico, y que las diferencias disminuyen cuando el movimiento de las paredes es menor, concluyendo que el efecto de las paredes en la hemodinámica no es considerable. Sin embargo, Cornejo et al., 2014 reportaron que un material isotrópico subestima tanto el esfuerzo máximo principal como el estiramiento de la arteria comparado con un modelo de material anisotrópico. De aquí se infiere que la elección del modelo elástico puede afectar a los WSS desarrollados sobre el aneurisma, por lo que no es claro que el estiramiento de las paredes sea un efecto despreciable en la hemodinámica. Una tercera limitante de este trabajo es que se supuso una presión típica de una persona sana, ignorando la posibilidad de hipertensión, característica que ha sido relacionada con el desarrollo y ruptura de aneurismas cerebrales (Taylor et al., 1995). Resultados previos han mostrado que altos niveles de presión producen cambios significativos en las distribuciones de WSS en el aneurisma, aunque remarcan que la geometría de las arterias y aneurisma son factores más importantes (Torii et al., 2006, 2011).

6.5. Conclusiones

Las simulaciones de fluidodinámica computacional, en conjunto con inspecciones detalladas de las características morfológicas de los aneurismas, permitieron calcular parámetros hemodinámicos y morfológicos en 71 aneurismas cerebrales para evaluar su riesgo de ruptura. La estadística univariada reveló las métricas H, AR, SR, BNF, UI, α_F , α_V , DWSS_n, SWSS_n, TAWSS_n, y RRT_n como predictores significativos. Sin embargo, el análisis univariado no da cuenta de las posibles correlaciones que pueden existir entre los parámetros, por lo que fue necesario emplear estadística multivariada. La regresión logística identificó sólo a SR y DWSS_n como predictores relevantes, obteniendo un modelo ODD morfológico–hemodinámico para evaluar el riesgo de ruptura. La eficiencia asociada a este modelo fue de 82 %, un 21 % mayor que la eficiencia asociada al modelo clínico compuesto por el tamaño H del aneurisma. Por lo tanto, de este estudio se concluye que el riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales debe ser evaluado desde una perspectiva tanto morfológica como hemodinámica.

Capítulo 7

Conclusión

En esta tesis se utilizaron métodos computacionales para implementar y estudiar el flujo sanguíneo en modelos de aneurismas tridimensionales de pacientes a partir de imágenes médicas específicas. A través del uso de parámetros morfológicos y hemodinámicos se caracterizó un total de 71 aneurismas. La probabilidad de ruptura fue evaluada mediante la construcción de un modelo empleando la técnica de regresión logística multivariada. Así, a lo largo de este estudio se obtuvieron una serie de conclusiones que se enuncian a continuación.

El efecto del tipo de reología en los esfuerzos de corte en la pared de un aneurisma fue analizado por medio de fluidodinámica computacional. Dos reologías fueron consideradas, una de tipo newtoniana y otra de Casson. Para compararlas se calcularon esfuerzos de corte instantáneos y promediados en el tiempo, como también se inspeccionaron cualitativamente los patrones de flujo y campos de viscosidad. Las diferencias generales entre ambas reologías fueron despreciables, excepto en los casos en que la circulación de la sangre era baja dentro de los aneurismas. Más precisamente, el modelo de Casson entregó esfuerzos de corte de pared levemente mayores, lo cual puede incidir en la evaluación del riesgo de ruptura del aneurisma. De aquí que se sugiera emplear la reología de Casson para un diagnóstico más certero.

El total de aneurismas fue caracterizado morfológica y hemodinámicamente por medio del uso de imágenes médicas y fluidodinámica computacional. Un análisis de significancia estadística reveló a los parámetros H , AR , SR , BNF , UI , α_F , α_V , $DWSS_n$, $SWSS_n$, $TAWSS_n$ y RRT_n como predictores relevantes en el riesgo de ruptura. Además, las curvas características operativas del receptor mostraron que los parámetros AR , SR , BNF , α_F , $DWSS_n$, $SWSS_n$ y RRT_n poseen una eficiencia aceptable como predictores.

La estadística univariada permitió adquirir un cuadro general sobre el desempeño individual de cada parámetro para diagnosticar la posibilidad de ruptura. Por contraparte, el desempeño colectivo fue evaluado a través de la regresión logística multivariada, encontrándose a SR y $DWSS_n$ como parámetros relevantes. La prevalencia de una métrica morfológica y otra hemodinámica en el modelo final refuerza la hipótesis de que los esfuerzos de corte inciden en el remodelamiento del endotelio, provocando eventualmente el desarrollo y ruptura de un aneurisma bajo circunstancias específicas.

En líneas generales, los avances en medicina han permitido una detección temprana de los aneurismas cerebrales, aumentando la posibilidad de tratamientos y a su vez incrementando la presión en los médicos en la toma de decisiones. De aquí que sea necesario la elaboración y desarrollo de técnicas que entreguen información detallada para apoyar los diagnósticos y tratamientos de patologías vasculares. Por lo tanto, la fluidodinámica computacional se presenta como un excelente candidato para este tipo de labores.

7.1. Trabajo a futuro

En este estudio se analizó un total de 71 aneurismas cerebrales, obteniéndose un conjunto de parámetros relevantes para predecir el riesgo de ruptura. No obstante, el número de pacientes bajo consideración es relativamente pequeño, por lo que a futuro se espera reevaluar la significancia estadística de los parámetros ampliando el número total de casos. Es posible que se encuentren algunas variaciones debido a que esta tesis no clasificó a los aneurismas según su ubicación respecto al tipo de arteria. Más aún, un mayor número de casos permitiría clasificar los aneurismas según características tales como tamaño, razón de aspecto, etc. También es de interés añadir otros parámetros morfológicos y hemodinámicos que den cuenta en mayor detalle la tridimensionalidad del sistema y la complejidad del flujo, como por ejemplo el índice de elipticidad, el número de vórtices, entre otros. Además, se podría incorporar variables que den cuenta de la salud del paciente, como por ejemplo la hipertensión, la cual puede ser implementada directamente a la fluidodinámica computacional a través del pulsos de presión. No obstante, la forma del pulso debe ser adquirida a partir de imágenes médicas. Otros aspecto a considerar es la relación entre la magnitud de los esfuerzos de corte en la pared y la ruptura del aneurisma. Aquí sólo se abordaron los esfuerzos de corte normalizados para efectos comparativos entre los distintos sistemas, por lo que una próxima tarea es investigar el umbral de valores que puede promover la ruptura del aneurisma.

Al incrementar el número de pacientes bajo estudio e incorporar un mayor número de parámetros implica un aumento en los tiempos de trabajo. De aquí que sea indispensable utilizar herramientas estadísticas más avanzadas para simplificar los análisis de ruptura. Los algoritmos de Machine Learning han tomado relevancia en los últimos años para estudiar grandes cantidades de datos. A modo de ejemplo, los autores Parikh et al. (Parikh et al., 2018) calcularon árboles de decisiones para evaluar el riesgo de ruptura de aneurismas abdominales según una variedad de parámetros morfológicos. Los investigadores mostraron que con un total de 150 casos es factible elaborar árboles que permitan diagnosticar la probabilidad de ruptura. Puesto que el cálculo de parámetros morfológicos en aneurismas cerebrales es análogo al de los aneurismas abdominales, se vuelve inminente incorporar los árboles de decisiones en nuestro estudio. No obstante, es imperante ampliar el número total de aneurismas para un correcto uso de los algoritmos de Machine Learning. Otra herramienta que puede ser adoptada en el estudio de los aneurismas cerebrales es la denominada Gemelo Digital. Más precisamente, el Centre for Biomedical and Healthcare Engineering de la École des Mines de Saint-Étienne y liderado por el Dr. Stéphane Avril, ha elaborado modelos digitales de aneurismas abdominales a partir de datos precisos de diferentes pacientes. A través de imágenes médicas ha recreado los modelos computacionales de cada individuo, incorporando sus flujos sanguíneos, como también la expansión y compresión de sus arterias, entre otras propiedades. Así pueden predecir el comportamiento futuro del sistema vascular local de cada paciente, evaluar el desarrollo y ruptura de un aneurisma, como también la factibilidad de llevar a cabo distintos tipos de tratamientos. La posibilidad de incorporar la técnica de gemelos digitales en nuestro estudio se ve a más largo plazo, puesto que es indispensable estrechar lazos con hospitales para que provean la información particular y detallada de cada paciente. De todas maneras, esta técnica se vislumbra como un candidato idóneo para estudiar el desarrollo de un aneurisma cerebral.

Glosario

α_A	Ángulo de aneurisma
α_F	Ángulo de flujo
α_V	Ángulo de arteria
A	Área del aneurisma
AR	Razón de aspecto
ACA	Arteria comunicante anterior
AFI	Índice de formación de aneurisma
AUC	Área bajo la curva
BNF	Factor de cuello de botella
CFD	Fluidodinámica computacional
DWSS	Esfuerzo de corte de la pared diastólico
DWSS _n	Esfuerzo de corte de la pared diastólico normalizado
FSI	Interacción fluido–estructura
H	Altura del aneurisma
ICA	Arteria carótida interna
MCA	Arteria cerebral media
N	Cuello del aneurisma
NF	Negativo falso
NV	Negativo verdadero
NSI	Índice de no esfericidad
OR	Razón de momios
ODD	Momio
OSI	Índice de corte oscilatorio
PF	Positivo falso
PV	Positivo verdadero
ROC	Curva característica del receptor
RRT	Tiempo de residencia relativo
RRT _n	Tiempo de residencia relativo normalizado
SR	Razón de tamaño
SWSS	Esfuerzo de corte de la pared sistólico
SWSS _n	Esfuerzo de corte de la pared sistólico normalizado
TAWSS	Esfuerzo de corte de la pared promediado en el tiempo
TAWSS _n	Esfuerzo de corte de la pared promediado en el tiempo normalizado
UI	Índice de ondulación
UDF	User defined function
V	Volumen del aneurisma
V _{ch}	Volumen convexo del aneurisma
VBA	Arterias vertebrobasilares
W	Ancho del aneurisma
WSS	Esfuerzo de corte de la pared

Bibliografía

- Alastruey J., Parker K. H., Peiró J., Byrd S. M. y Sherwin. S. J. 2007. Modelling the circle of willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows. *Journal of Biomechanics*, 40(8):1794–805.
- Alfano J. M., Kolega J., Natarajan S. K., Xiang J., Paluch R. A., Levy E. L., Siddiqui A. H. y Meng H. 2013. Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses. *Neurosurgery*, 73(3):497–505.
- Amigo N. y Valencia A. 2018. Determining significant morphological and hemodynamic parameters to assess the rupture risk of cerebral aneurysms. *Journal of Medical and Biological Engineering*.
- Baharoglu M. I., Schirmer C. M., Hoit D. A., Gao B. y Malek A. M. 2010. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms. *Stroke*, 41(7):1423–1430.
- Banerjee M. K., Ganguly R. y Datta A. 2012. Effect of pulsatile flow waveform and womersley number on the flow in stenosed arterial geometry. *ISRN Biomathematics*, Volume 2012: 1–17.
- Battista C., Olufsen M. S. y Haider. M. A. 2015. Parameter estimation of viscoelastic wall models in a one-dimensional circulatory network. Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy. Raleigh, North Carolina, North Carolina State University.
- Beck J., Rohde S., el Beltagy M., Zimmermann M., Berkefeld J., Seifert V. y Raabe A. 2003. Difference in configuration of ruptured and unruptured intracranial aneurysms determined by biplanar digital subtraction angiography. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 145:861–865.
- Brisman J. L., Song J. K. y Newell D. W. 2006. Cerebral aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, 355(9):928–939.
- Carty G., Chatpun S. y Espino D. M. 2016. Modeling blood flow through intracranial aneurysms: A comparison of newtonian and non-newtonian viscosity. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 36(3):396–409.
- Castro M., Putman C., Radaelli A., Frangi A. y Cebal J. 2009. Hemodynamics and rupture of terminal cerebral aneurysms. *Academic Radiology*, 16(10):1201 – 1207.
- Castro M. A., Ahumada-Olivares M. C., Putman C. M. y Cebal J. R. 2014. Unsteady wall shear stress analysis from image-based computational fluid dynamics aneurysm models under newtonian and casson rheological models. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 52:827–839.
- Cebal J. R., Castro M. A., Soto O., Löhner R. y Alperin N. 2003. Blood-flow models of the circle of willis from magnetic resonance data. *Journal of Engineering Mathematics*, 47: 369–386.

- Cebral J. R., Castro M. A., Burgess J. E., Pergolizzi R. S., Sheridan M. J. y Putman C. M. 2005. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 26(10):2550–2559.
- Cebral J. R., Putman C. M., Alley M. T., Hope T., Bammer R. y Calamante F. 2009. Hemodynamics in normal cerebral arteries: Qualitative comparison of 4d phase-contrast magnetic resonance and image-based computational fluid dynamics. *Journal of Engineering Mathematics*, 64(4):367–378.
- Charm S. y Kurland G. 1965. Viscometry of human blood for shear rates of 0-100,000 sec^{-1} . *Nature*, 206:617–618.
- Cipolla M. J. 2016. *The cerebral circulation*. Morgan & Claypool.
- Cornejo S., Guzmán A., Valencia A., Rodríguez J. y Finol E. 2014. Flow-induced wall mechanics of patient-specific aneurysmal cerebral arteries: Nonlinear isotropic versus anisotropic wall stress. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 228(1):37–48.
- de Tribolet N. y Bijlenga P. 2006. Intracranial aneurysms: Is there still a place for neurosurgery? *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 148:121–126.
- Dempere-Marco L., Oubel E., Castro M., Putman C., Frangi A. y Cebral J. Cfd analysis incorporating the influence of wall motion: Application to intracranial aneurysms. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2006*, pages 438–445, Berlin, Heidelberg, 2006. Springer Berlin Heidelberg.
- Dhar S., Tremmel M., Mocco J., Kim M., Yamamoto J., Siddiqui A., Hopkins L. N. y Meng H. 2008. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*, 63(2):185–197.
- Dolan J. M., Kolega J. y Meng H. 2013. High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: A review. *Annals of Biomedical Engineering*, 41(7):1411–1427.
- Du T., Hu D. y Cai. D. 2015. Outflow boundary conditions for blood flow in arterial trees. *PLoS One*, 10(5):e0128597.
- Duan Z., Li Y., Guan S., Ma C., Han Y., Ren X., Wei L., Li W., Lou J. y Yang Z. 2018. Morphological parameters and anatomical locations associated with rupture status of small intracranial aneurysms. *Scientific Reports*, 8(1):6440.
- Forget T. R., Benitez R., Veznedaroglu E., Sharan A., Mitchell W., Silva M. y Rosenwasser R. H. 2001. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *Journal of Neurosurgery*, 49(6):1322–1326.
- Frank O. 1899. Die grundform des arteriellen pulses. *Zeitung für Biologie*, 37:483–586.
- Fung Y. C. 1996. *Biomechanics circulation*. Springer.
- Ghods A., Lopes D. y Chen M. 2012. Gender differences in cerebral aneurysm location. *Frontiers in Neurology*, 3:78.

- Hashimoto T., Meng H. y Young W. L. 2006. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurological Research*, 28(4):372–380.
- He X. y Ku D. N. 1996. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. *Journal of Biomechanical Engineering*, 118(1):74–82.
- Himburg H. A., Grzybowski D. M., Hazel A. L., LaMack J. A., Li X. M. y Friedman M. H. 2004. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology*, 286:H1916–H1922.
- Hop J. W., Rinkel G. J., Algra A., y van Gijn J. 1997. Case–fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 28(3):660–664.
- Hosmer D. W., Lemeshow S. y Sturdivant R. X. 2013. *Applied logistic regression*. Wiley, 3rd Edition.
- Humphrey J. D. y Canham P. B. 2000. Structure, mechanical properties, and mechanics of intracranial saccular aneurysms. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, 61 (1–3):49–81.
- Johnson R. A. 2009. *Statistics: Principles and methods*. sixth edition. Wiley.
- Juvela S. 2000. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*, 31:392–397.
- Kamenskiy A. V., Dzenis Y. A., MacTaggart J. N., Desyatova A. S. y Pipinos I. I. 2011. In vivo three-dimensional blood velocity profile shapes in the human common, internal, and external carotid arteries. *Journal of Vascular Surgery*, 54(4):1011 – 1020.
- Kleinbaum D. G. y Klein M. 2016. *Logistic regression: A self-learning text*. third edition. Springer.
- Kondo S., Hashimoto N., Kikuchi H., Hazama F., Nagata I. y Kataoka H. 1997. Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. an experimental study. *Stroke*, 28(2):398–403.
- Ku D. N. 1997. Blood flow in arteries. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 29(1):399–434.
- Lee S. W., Antiga L. y Steinman D. A. 2009. Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation. *Journal of Biomechanical Engineering*, 131:061013–1–061013–7.
- Malek A. M., Alper S. L. y Izumo S. 1999. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 282(21):2035–2042.
- Mann P. S. 2010. *Introductory statistics*. seventh edition. Wiley.
- Mantha A., Karmonik C., Benndorf G., Strother C. y Metcalfe R. 2006. Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm. *American Journal of Neuroradiology*, 27(1):1113–1118.
- Mazumdar J. N. 1992. *Biofluid mechanics*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.

- Meng H., Tutino V., Xiang J. y Siddiqui A. 2014. High wss or low wss? complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *American Journal of Neuroradiology*, 35(7):1254–1262.
- Miura Y., Ishida F., Umeda Y., Tanemura H., Suzuki H., Matsushima S., Shimosaka S. y Taki W. 2013. Blood flow dynamics in saccular aneurysm models of the basilar artery. *Stroke*, 44(2):519–521.
- Morales H. y Valencia A. 2006. Simulación de la hemodinámica de geometrías 3d aproximadas de aneurismas y análisis estadístico de los casos. Memoria de Ingeniero Civil Mecánico. Santiago, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas.
- Murray C. D. 1926. The physiological principle of minimum work: I. the vascular system and the cost of blood volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12(3):207–214.
- Neofytou P. y Drikakis D. 2003. Effects of blood models on flows through a stenosis. *The International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 43:597–635.
- Parikh S. A., Gomez R., Thirugnanasambandam M., Chauhan S. S., De Oliveira V., Muluk S. C., Eskandari M. K. y Finol E. A. Aug 2018. Decision tree based classification of abdominal aortic aneurysms using geometry quantification measures. *Annals of Biomedical Engineering*. doi: 10.1007/s10439-018-02116-w. URL <https://doi.org/10.1007/s10439-018-02116-w>.
- Qin H., Yang Q., Zhuang Q., Long J., Yang F. y Zhang H. 2017. Morphological and hemodynamic parameters in the middle cerebral artery bifurcation aneurysm rupture risk assessment. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 60(5):504–510.
- Qiu T., Jin G., Xing H. y Lu H. 2017. Association between hemodynamics, morphology, and rupture risk of intracranial aneurysms: a computational fluid modeling study. *Neurological Sciences*, 38(6):1009–1018.
- Raghavan M. L., Ma B. y Harbaugh R. E. 2005. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *Journal of Neurosurgery*, 102(2):355–362.
- Reymond P., Merenda F., Perren F., Rüfenacht D. y Stergiopoulos. N. 2009. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 297(1):H208–H222.
- Rinkel G. J., Djibuti M., Algra A. y van Gijn J. 1998. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 29(1):251–256.
- Schievink W. I. 1997. Intracranial aneurysms. *The New England Journal of Medicine*, 336(1):28–40.
- Seibert B., Tummala R. P., Chow R., Faridar A., Mousavi S. A. y Divani A. A. 2011. Intracranial aneurysms: Review of current treatment options and outcomes. *Frontiers in Neurology*, 2:45:1–11.
- Sherman T. F. 1981. On connecting large vessels to small. the meaning of murray's law. *The Journal of General Physiology*, 78(4):431–453.

- Shim Y., Pasipoularides A., Straley C. A., Hampton T. G., Soto P., Owen C. H., Davis J. W. y Glower. D. D. 1994. Arterial windkessel parameter estimation: a new time-domain method. *Annals of Biomedical Engineering*, 22(1):66–77.
- Shojima M., Oshima M., Takagi K., Torii R., Hayakawa M., Katada K., Morita A. y Kirino T. 2004. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm. *Stroke*, 35(11):2500–2505.
- Steiger H. J., Etminan N. y Hänggi. 2015. *Microsurgical brain aneurysms: Illustrated concepts and cases*. Springer.
- Taylor C. L., Yuan Z., Selman W. R., Ratcheson R. A. y Rimm A. A. 1995. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *Journal of Neurosurgery*, 83(5):812–819.
- Torii R., Oshima M., Kobayashi T., Takagi K. y Tezduyar T. E. 2006. Fluid–structure interaction modeling of aneurysmal conditions with high and normal blood pressures. *Computational Mechanics*, 38(4):482–490.
- Torii R., Oshima M., Kobayashi T., Takagi K. y Tezduyar T. E. 2011. Influencing factors in image-based fluid–structure interaction computation of cerebral aneurysms. *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, 65(1–3):324–340.
- Tremmel M., Dhar S., Levy E. I., Mocco J. y Meng H. 2009. Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: Results from a virtual experimental study. *Neurosurgery*, 64(4):622–631.
- Valencia A., Guzmán A., Finol E. A. y Amon C. H. 2006. Blood flow dynamics in saccular aneurysm models of the basilar artery. *Journal of Biomechanical Engineering*, 128(4):516–526.
- Valencia A., Morales H., Rivera R., E. y Galvez M. 2008. Blood flow dynamics in patient-specific cerebral aneurysm models: The relationship between wall shear stress and aneurysm area index. *Medical Engineering & Physics*, 30(3):329–340.
- Valencia A., Campos F., Munizaga J., Perez J., Rivera R. y Bravo E. 2011. Hemodynamics in cerebral aneurysms models and the effects of a simple stent model. *Advances and Applications in Fluid Mechanics*, 9(2):105–128.
- van Rooij W. J., Sprengers M. E., de Gast A. N., Peluso J. P. y Sluzewski M. 2008. T3d rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 29(5):976–979.
- Varble N., Trylesinski G., Xiang J., Snyder K. y Meng H. 2017. Identification of vortex structures in a cohort of 204 intracranial aneurysms. *Journal of The Royal Society Interface*, 14(130).
- Véliz C. 2010. *Análisis multivariantes. métodos estadísticos multivariantes para la investigación*. primera edición. Cengage Learning.
- Versteeg H. y Malalasekera W. 2007. *An introduction to computational fluid dynamics: The finite volume method*. second edition. Financial Times Prentice Hall.

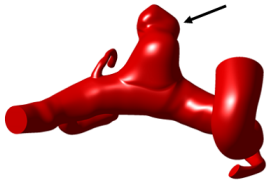
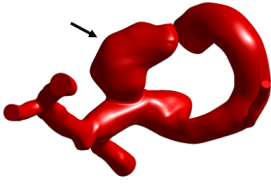
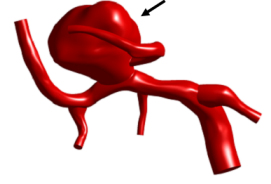
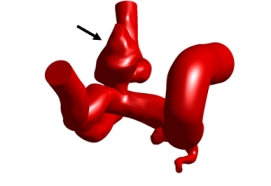

- Vignon-Clementel I. E., Figueroa C. A., Jansen K. E. y Taylor C. A. 2010. Outflow boundary conditions for 3d simulations of non-periodic blood flow and pressure fields in deformable arteries. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 13(5):625–640.
- Weir B. 2002. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *Journal of Neurosurgery*, 96(1): 3–42.
- Weir B., Amidei C., Kongable G., Findlay J. M., Kassell N. F., Kelly J., Dai L. y Karrison T. G. 2003. The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 99:447–451.
- Westerhof N., Lankhaar J. W. y Westerhof B. E. 2009. The arterial windkessel. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 47(2):131–141.
- Wiebers D. O., Whisnant J. P., 3rd Huston J., Meissner I., Brown R. D. J., Piepgras D. G., Forbes G. S., Thielen K., Nichols D., O’Fallon W. M., Peacock J., Jaeger L., Kassel N. F., Kongable-Beckman G. L. y Torner J. C. 2003. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 362: 103–110.
- Womersley J. R. 1955. Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *Journal of Physiology*, 127(3):553–563.
- Xiang J., Natarajan S. K., Tremmel M., Ma D., Mocco J., Hopkins L. N., Siddiqui A. H., Levy E. I. y Meng H. 2011. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*, 42(1):144–152.
- Xiang J., Tremmel M., Kolega J., Levy E. I., Natarajan S. K. y Meng H. 2012. Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 4(5):351–357.
- Xiang J., Yu J., Snyder K. V., Levy E. I., Siddiqui A. H. y Meng H. 2016. Hemodynamic-morphological discriminant models for intracranial aneurysm rupture remain stable with increasing sample size. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 8(1):104–110.
- Xu J., Yu Y., Wu X., Wu Y., Jiang C., Wang S. y Huang Q. 2013. Morphological and hemodynamic analysis of mirror posterior communicating artery aneurysms. *Plos One*, 8(1):e55413.
- Yu H., Li H., Liu J. y Yang X. 2016. An approach to quantitative assessment of hemodynamic differences between unruptured and ruptured ophthalmic artery aneurysms. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 19(13):1456–1461.
- Zarate A. y Valencia A. 2004. Simulación de flujo sanguíneo en aneurisma cerebral. Memoria de Ingeniero Civil Mecánico. Santiago, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas.

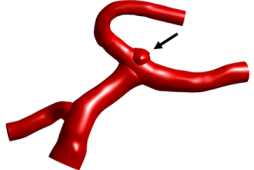
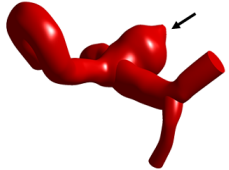
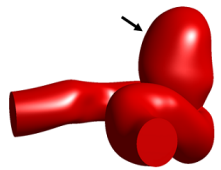
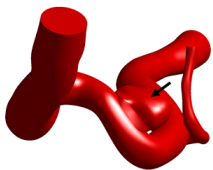

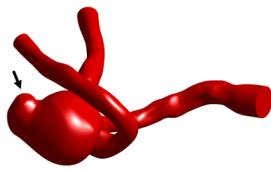
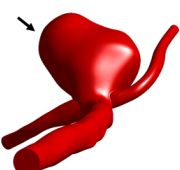
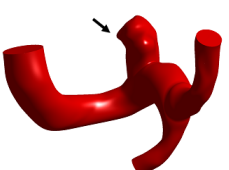
Anexos

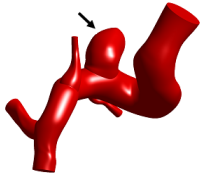
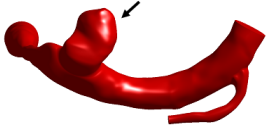
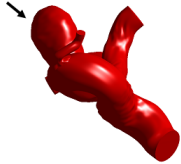
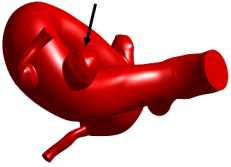
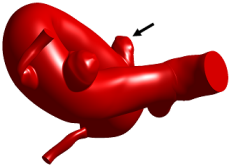
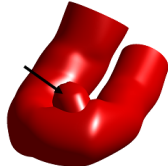


A . Resumen de los casos

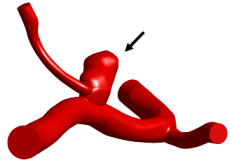

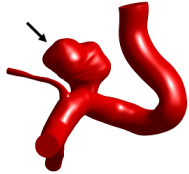




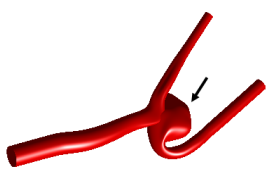
En la Tabla 7.2 se muestran las imágenes de los 71 aneurismas distribuidos en los 62 modelos de pacientes estudiados en este trabajo. Se indica el tipo de aneurisma, la localización y el estado de ruptura. Los aneurismas son denominados como A–N, donde N varía entre 1 y 71. Las imágenes de las geometrías se encuentran a diferentes escalas, por lo que no se puede comparar su tamaño de manera directa.

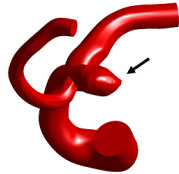
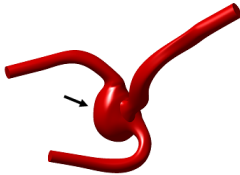
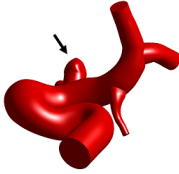

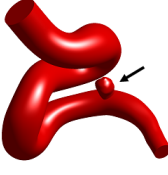
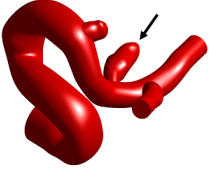

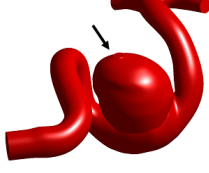
Tabla 7.2: Resumen de los casos.

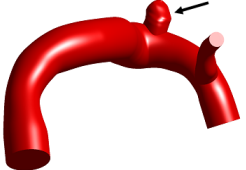

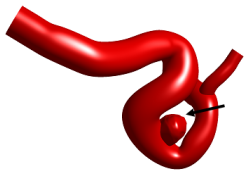
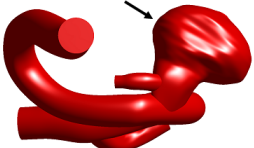
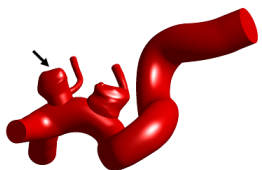
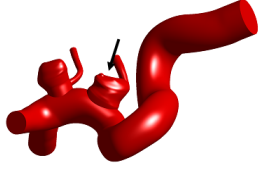

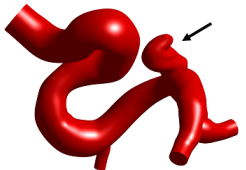
A	Imagen	Tipo	Localización	Ruptura
1		Lateral	ICA	Sí
2		Lateral	ICA	Sí
3		Lateral bifurcación	MCA	Sí
4		Lateral bifurcación	ICA	Sí
5		Lateral	ICA	No

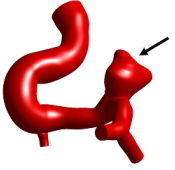
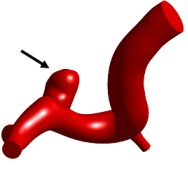



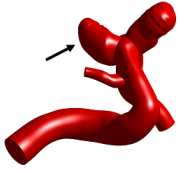

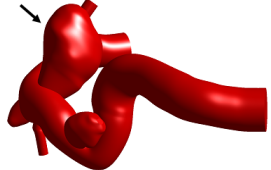
6		Terminal	MCA	No
7		Terminal	ICA	Sí
8		Lateral	ICA	Sí
9		Lateral	VBA	No
10		Lateral	ICA	No
11		Terminal	ACA	Sí
12		Terminal	ACA	Sí
13		Lateral	ICA	Sí

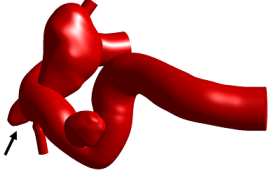
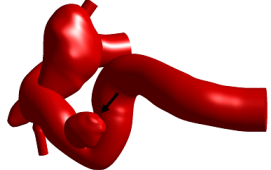
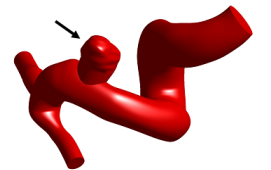
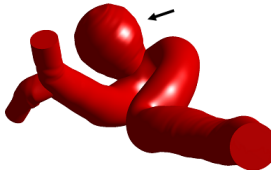
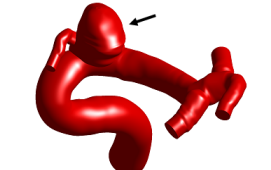
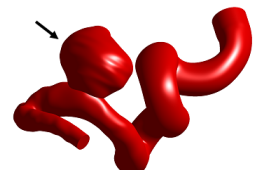


14		Lateral	ICA	No
15		Lateral	ACA	Sí
16		Lateral	ICA	No
17		Lateral	ICA	No
18		Lateral	ICA	No
19		Lateral	ICA	No
20		Lateral	ICA	Sí
21		Lateral bifurcación	ICA	Sí

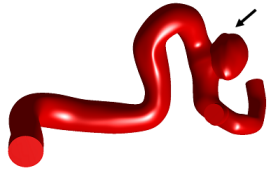


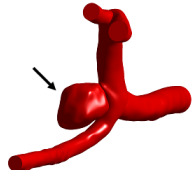


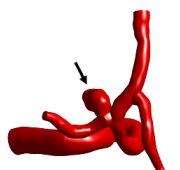
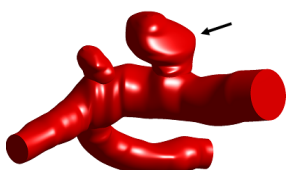
22		Lateral bifurcación	VBA	Sí
23		Lateral	ICA	Sí
24		Lateral	ICA	Sí
25		Lateral	VBA	No
26		Lateral	VBA	No
27		Terminal	MCA	Sí
28		Terminal	ICA	No
29		Terminal	MCA	Sí

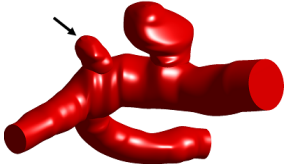
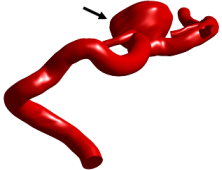
30		Terminal	ICA	Sí
31		Terminal	MCA	Sí
32		Lateral	ICA	No
33		Lateral	ICA	No
34		Lateral	ICA	No
35		Lateral	ICA	Sí
36		Lateral	ICA	No
37		Lateral	ICA	No

38		Lateral	ICA	No
39		Lateral	MCA	No
40		Lateral	MCA	No
41		Lateral bifurcación	VBA	No
42		Lateral bifurcación	ICA	No
43		Lateral bifurcación	ICA	No
44		Lateral	ICA	Sí
45		Lateral	ICA	Sí

46		Lateral	ICA	Sí
47		Lateral	MCA	Sí
48		Lateral	ICA	No
49		Lateral	ICA	Sí
50		Lateral	ICA	No
51		Lateral	ICA	No
52		Lateral	ICA	No
53		Lateral	MCA	No

54		Lateral	MCA	No
55		Lateral	MCA	No
56		Lateral	ICA	Sí
57		Lateral	ICA	No
58		Lateral bifurcación	ICA	No
59		Lateral	ICA	Sí
60		Lateral	VBA	Sí
61		Lateral bifurcación	VBA	Sí

62		Lateral	ICA	No
63		Lateral	ICA	Sí
64		Terminal	MCA	Sí
65		Terminal	ACA	Sí
66		Terminal	MCA	No
67		Terminal	MCA	No
68		Lateral bifurcación	ICA	Sí
69		Lateral	ICA	Sí

70		Lateral	ICA	No
71		Lateral bifurcación	VBA	Sí

B . UDF para el Perfil de velocidad de Womersley

En lo que sigue se presenta el código del archivo UDF, escrito en lenguaje C, del perfil de velocidad de Womersley de la geometría A-1. Por simplicidad, la expresión del perfil fue implementada en unidades cgs. No obstante, dado que Ansys FLUENT trabaja internamente con unidades SI, en el inicio y en el final del archivo se debe realizar la conversión correspondiente. Cabe destacar que las funciones de Bessel del perfil de Womersley no se escribieron de manera explícita debido a que no fue posible cargar la librería math.h que las contiene. Por lo tanto, se decidió implementar sus series de Taylor hasta orden 15, las cuales fueron previamente calculadas mediante un script elaborado en Matlab.

```
#include "udf.h"

/* Funcion Velocidad*/
float Fv(float x, float y, float z, float t)
{
float salida;
float r;

t = t + 0.49;      /* Desplazamiento para comenzar en la sistole */
x = x*100;        /* Convierte a cgs */
y = y*100;        /* Convierte a cgs */
z = z*100;        /* Convierte a cgs */
r = sqrt(x*x+y*y);

salida = 0.0828*cos(53.9*t)*(7.57e8*pow(r,14) + 1.79e7*pow(r,12) \
- 7.92e6*pow(r,10) - 9.58e4*pow(r,8) + 1.88e4*pow(r,6) \
+ 81.8*pow(r,4) - 4.02*pow(r,2) + 0.702) \
- 0.466*sin(46.2*t)*(1.23e7*pow(r,12) \
- 5.72e8*pow(r,14) + 8.15e6*pow(r,10) \
- 8.91e4*pow(r,8) - 2.63e4*pow(r,6) + 104.0*pow(r,4) \
+ 7.66*pow(r,2) - 0.187) - 0.276*cos(46.2*t)*(1.23e7*pow(r,12) \
- 5.72e8*pow(r,14) + 8.15e6*pow(r,10) - 8.91e4*pow(r,8) \
- 2.63e4*pow(r,6) + 104.0*pow(r,4) + 7.66*pow(r,2) - 0.187) \
+ 0.433*sin(53.9*t)*(7.57e8*pow(r,14) + 1.79e7*pow(r,12) \
- 7.92e6*pow(r,10) - 9.58e4*pow(r,8) + 1.88e4*pow(r,6) \
+ 81.8*pow(r,4) - 4.02*pow(r,2) + 0.702) + 0.296*cos(23.1*t)*(7.65e4*pow(r,12) \
- 1.17e7*pow(r,14) + 6.66e5*pow(r,10) - 2222.0*pow(r,8) - 8600.0*pow(r,6) \
+ 10.3*pow(r,4) + 10.0*pow(r,2) + 1.18) + 0.592*cos(38.5*t)*(2.52e6*pow(r,10) \
- 8.26e6*pow(r,12) - 1.23e8*pow(r,14) + 8.64e4*pow(r,8) - 1.17e4*pow(r,6) \
- 145.0*pow(r,4) + 4.92*pow(r,2) + 0.0996) - 0.131*cos(30.8*t)*(5.73e6*pow(r,12) \
- 3.39e7*pow(r,14) + 1.09e6*pow(r,10) - 9.37e4*pow(r,8) - 7899.0*pow(r,6) \
+ 245.0*pow(r,4) + 5.16*pow(r,2) + 1.14) - 1.14*sin(23.1*t)*(7.65e4*pow(r,12) \
- 1.17e7*pow(r,14) + 6.66e5*pow(r,10) - 2222.0*pow(r,8) - 8600.0*pow(r,6) \
+ 10.3*pow(r,4) + 10.0*pow(r,2) + 1.18) + 0.385*sin(38.5*t)*(2.52e6*pow(r,10) \
- 8.26e6*pow(r,12) - 1.23e8*pow(r,14) + 8.64e4*pow(r,8) - 1.17e4*pow(r,6) \
- 145.0*pow(r,4) + 4.92*pow(r,2) + 0.0996) + 0.784*sin(30.8*t)*(5.73e6*pow(r,12) \
- 3.39e7*pow(r,14) + 1.09e6*pow(r,10) - 9.37e4*pow(r,8) - 7899.0*pow(r,6) \
+ 245.0*pow(r,4) + 5.16*pow(r,2) + 1.14) + 0.385*cos(38.5*t)*(2.06e7*pow(r,12) \
- 4.94e7*pow(r,14) + 1.01e6*pow(r,10) - 2.15e5*pow(r,8) - 4711.0*pow(r,6) \
+ 360.0*pow(r,4) + 1.97*pow(r,2) + 1.14) - 0.592*sin(38.5*t)*(2.06e7*pow(r,12) \
- 4.94e7*pow(r,14) + 1.01e6*pow(r,10) - 2.15e5*pow(r,8) - 4711.0*pow(r,6) \
+ 360.0*pow(r,4) + 1.97*pow(r,2) + 1.14) + 5.14*cos(7.7*t)*(3.64e4*pow(r,14) \
+ 8988.0*pow(r,12) - 1.87e4*pow(r,10) - 2355.0*pow(r,8) + 2177.0*pow(r,6) \
+ 98.3*pow(r,4) - 22.7*pow(r,2) + 0.465) - 0.433*cos(53.9*t)*(9.04e7*pow(r,12) \
```

```

- 1.5e8*pow(r,14) + 1.57e6*pow(r,10) - 4.82e5*pow(r,8) - 3733.0*pow(r,6) \
+ 412.0*pow(r,4) + 0.797*pow(r,2) - 0.996) - 0.466*cos(46.2*t)*(8.8e7*pow(r,14) \
+ 7.97e7*pow(r,12) - 1.25e6*pow(r,10) - 5.79e5*pow(r,8) + 4055.0*pow(r,6) \
+ 674.0*pow(r,4) - 1.18*pow(r,2) + 1.37) - 3.01*sin(7.7*t)*(3.64e4*pow(r,14) \
+ 8988.0*pow(r,12) - 1.87e4*pow(r,10) - 2355.0*pow(r,8) + 2177.0*pow(r,6) \
+ 98.3*pow(r,4) - 22.7*pow(r,2) + 0.465) + 0.0828*sin(53.9*t)*(9.04e7*pow(r,12) \
- 1.5e8*pow(r,14) + 1.57e6*pow(r,10) - 4.82e5*pow(r,8) - 3733.0*pow(r,6) \
+ 412.0*pow(r,4) + 0.797*pow(r,2) - 0.996) + 0.276*sin(46.2*t)*(8.8e7*pow(r,14) \
+ 7.97e7*pow(r,12) - 1.25e6*pow(r,10) - 5.79e5*pow(r,8) + 4055.0*pow(r,6) \
+ 674.0*pow(r,4) - 1.18*pow(r,2) + 1.37) + 2.7*cos(15.4*t)*(4.63e5*pow(r,12) \
- 1.17e6*pow(r,14) + 1.5e5*pow(r,10) - 3.03e4*pow(r,8) - 4377.0*pow(r,6) \
+ 317.0*pow(r,4) + 11.4*pow(r,2) - 0.447) + 3.01*cos(7.7*t)*(3.04e4*pow(r,12) \
- 1.07e4*pow(r,14) + 5511.0*pow(r,10) - 7966.0*pow(r,8) - 641.0*pow(r,6) \
+ 333.0*pow(r,4) + 6.7*pow(r,2) - 1.68) - 0.281*cos(61.6*t)*(5.0e5*pow(r,10) \
- 3.51e7*pow(r,12) - 6.24e7*pow(r,14) + 1.43e5*pow(r,8) - 909.0*pow(r,6) \
- 93.8*pow(r,4) + 0.149*pow(r,2) + 0.98) - 0.14*sin(15.4*t)*(4.63e5*pow(r,12) \
- 1.17e6*pow(r,14) + 1.5e5*pow(r,10) - 3.03e4*pow(r,8) - 4377.0*pow(r,6) \
+ 317.0*pow(r,4) + 11.4*pow(r,2) - 0.447) - 0.141*cos(61.6*t)*(6.52e6*pow(r,12) \
- 3.36e8*pow(r,14) + 2.69e6*pow(r,10) - 2.67e4*pow(r,8) - 4899.0*pow(r,6) \
+ 17.4*pow(r,4) + 0.8*pow(r,2) - 0.341) - 0.784*cos(30.8*t)*(8.79e5*pow(r,10) \
- 7.08e6*pow(r,12) - 2.74e7*pow(r,14) + 1.16e5*pow(r,8) - 6399.0*pow(r,6) \
- 303.0*pow(r,4) + 4.18*pow(r,2) + 0.216) + 1.14*cos(23.1*t)*(1.57e4*pow(r,10) \
- 3.26e6*pow(r,12) - 2.75e5*pow(r,14) + 9.46e4*pow(r,8) - 202.0*pow(r,6) \
- 440.0*pow(r,4) + 0.235*pow(r,2) + 0.324) - 943.0*pow(r,2) \
+ 5.14*sin(7.7*t)*(3.04e4*pow(r,12) - 1.07e4*pow(r,14) + 5511.0*pow(r,10) \
- 7966.0*pow(r,8) - 641.0*pow(r,6) + 333.0*pow(r,4) + 6.7*pow(r,2) - 1.68) \
- 0.141*sin(61.6*t)*(5.0e5*pow(r,10) - 3.51e7*pow(r,12) - 6.24e7*pow(r,14) \
+ 1.43e5*pow(r,8) - 909.0*pow(r,6) - 93.8*pow(r,4) + 0.149*pow(r,2) + 0.98) \
+ 0.281*sin(61.6*t)*(6.52e6*pow(r,12) - 3.36e8*pow(r,14) + 2.69e6*pow(r,10) \
- 2.67e4*pow(r,8) - 4899.0*pow(r,6) + 17.4*pow(r,4) + 0.8*pow(r,2) - 0.341) \
- 0.131*sin(30.8*t)*(8.79e5*pow(r,10) - 7.08e6*pow(r,12) - 2.74e7*pow(r,14) \
+ 1.16e5*pow(r,8) - 6399.0*pow(r,6) - 303.0*pow(r,4) + 4.18*pow(r,2) + 0.216) \
+ 0.296*sin(23.1*t)*(1.57e4*pow(r,10) - 3.26e6*pow(r,12) - 2.75e5*pow(r,14) \
+ 9.46e4*pow(r,8) - 202.0*pow(r,6) - 440.0*pow(r,4) + 0.235*pow(r,2) + 0.324) \
+ 0.14*cos(15.4*t)*(1.42e5*pow(r,10) - 4.89e5*pow(r,12) - 1.11e6*pow(r,14) \
+ 3.2e4*pow(r,8) - 4133.0*pow(r,6) - 335.0*pow(r,4) + 10.8*pow(r,2) + 1.33) \
+ 2.7*sin(15.4*t)*(1.42e5*pow(r,10) - 4.89e5*pow(r,12) - 1.11e6*pow(r,14) \
+ 3.2e4*pow(r,8) - 4133.0*pow(r,6) - 335.0*pow(r,4) + 10.8*pow(r,2) + 1.33) \
+ 65.2;

```

```

return salida/100; /* Convierte a mks*/
}

```

```

DEFINE_PROFILE(BCvelocidad, thread, nv)

```

```

{
float t;          /* variable para tiempo */
float pos[3];    /* variable para vec pos */
float x;         /* variable para coord pos x */
float y;         /* variable para coord pos y */
float z;         /* variable para coord pos z */

```

```

face_t f;       /* variable para las caras de las celdas */

```

```
/* Loop sobre todas las caras f */
begin_f_loop(f, thread)
{
t = CURRENT_TIME;

/* Aplica vector posicion a pos */
F_CENTROID(pos, f, thread);
x = pos[0];
y = pos[1];
z = pos[2];

/* Aplica componente velocidad a la cara f */
F_PROFILE(f, thread, nv) = Fv(x,y,z,t);
}

end_f_loop(f,thread)
}
```

C . UDF para el Pulso de presión

A continuación se presenta el código del archivo UDF para la implementación del pulso de presión, cuya expresión fue escrita en unidades de mmHg por simplicidad. Dado que el software trabaja en unidades SI, en el final del archivo se realiza la conversión correspondiente.

```
#include "udf.h"

/* Funcion Presion */
float Fp(float t)
{

float a0 = 93.95;
    float a1 = 13.42; float a2 = 6.441; float a3 = 2.896;
    float a4 = 1.403; float a5 = 0.9555; float a6 = 0.5342;
    float a7 = 0.1408; float a8 = 0.1222;
float b1 = 5.995; float b2 = 1.764; float b3 = -0.1543;
float b4 = -1.361; float b5 = -1.452; float b6 = -1.22;
float b7 = -1.073; float b8 = -0.7642;
float w = 7.704;

float salida;

salida = a0+a1*cos(t*w)+b1*sin(t*w)+a2*cos(2*t*w)+b2*sin(2*t*w)+a3*cos(3*t*w) \
+ b3*sin(3*t*w)+a4*cos(4*t*w)+b4*sin(4*t*w)+a5*cos(5*t*w)+b5*sin(5*t*w) \
+ a6*cos(6*t*w)+b6*sin(6*t*w)+a7*cos(7*t*w)+b7*sin(7*t*w)+a8*cos(8*t*w) \
+b8*sin(8*t*w);

return salida*133.3224; /* Convierte a mks*/

}

DEFINE_PROFILE(BCpresion, thread, nv)
{
float t;      /* variable para tiempo */

face_t f;    /* variable para las caras de las celdas */

/* Loop sobre todas las caras f */
begin_f_loop(f, thread)
{
t = CURRENT_TIME;

/* Aplica presion a la cara f */
F_PROFILE(f, thread, nv) = Fp(t);
}

end_f_loop(f,thread)
}
```

D . UDF para el modelo de Casson

A continuación se presenta el código del archivo UDF para la implementación del modelo de Casson.

```
#include "udf.h"

float Fv(float x, float y, float z, float t)
{
float salida;
float r;

r = sqrt(x*x+y*y);
salida = 0.351834174116208 + 300.0/(4.0*0.0035*(-0.3000)) \
*pow((sqrt(sqrt(x*x + y*y))-sqrt(0.000018)),3.) \
*(sqrt(sqrt(x*x + y*y))+0.3333*sqrt(0.000018));

return salida;
}

DEFINE_PROFILE(BCvelocidad, thread, nv)
{
float t;
float pos[3];
float x;
float y;
float z;
face_t f;

begin_f_loop(f, thread)
{
t = CURRENT_TIME;
F_CENTROID(pos, f, thread);
x = pos[0];
y = pos[1];
z = pos[2];
F_PROFILE(f, thread, nv) = Fv(x,y,z,t);
}

end_f_loop(f,thread)
}

DEFINE_INIT(inicial, domain)
{
cell_t c;
Thread *ct;
real xc[ND_ND];

thread_loop_c(ct, domain)
{
begin_c_loop(c, ct)
{
```



```

C_CENTROID(xc,c,ct);
C_W(c,ct) = 0.351834174116208 + 300.0/(4.0*0.0035*(-0.3000)) \
*pow((sqrt(sqrt(xc[1]*xc[1] + xc[0]*xc[0]))-sqrt(0.000018)),3.) \
*(sqrt(sqrt(xc[1]*xc[1] + xc[0]*xc[0]))+0.3333*sqrt(0.000018));
    }
    end_c_loop(c,ct)
}
}

#define m 100
#define tau_0 0.009
#define mu0 0.0035
DEFINE_PROPERTY(casson_viscosity,c,t)
{
double mu_casson;
double gamma = C_STRAIN_RATE_MAG(c,t);

if (gamma != 0) {
mu_casson = (sqrt(tau_0/gamma*(1-exp(-m*gamma))) \
+ sqrt(mu0))*(sqrt(tau_0/gamma*(1-exp(-m*gamma))) + sqrt(mu0));
}

else{
mu_casson = 0.0035;
}

return mu_casson;
}

```