



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

ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL ESFUERZO DE CORTE CON LA PRESIÓN EN  
ANEURISMAS CEREBRALES Y LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE RUPTURA  
USANDO HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL BASADO EN DATOS  
MORFOLÓGICOS, FLUIDODINÁMICOS Y ESTRUCTURALES

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

ALFREDO PATRICIO ARANDA NÚÑEZ

PROFESOR GUIA:  
ÁLVARO VALENCIA MUSALEM

MIEMBROS DE LA COMISIÓN  
AMADOR GUZMÁN CUEVAS  
RODRIGO SOTO BERTRAN  
JAIME ORTEGA PALMA  
ERNESTO CASTILLO DEL BARRIO

SANTIAGO DE CHILE

2019

**RESUMEN DE LA TESIS PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE:** Doctor en Ciencias de la Ingeniería  
**POR:** Alfredo Patricio Aranda Núñez  
**FECHA:** 04/08/2019  
**PROFESOR GUIA:** Álvaro Valencia Musalem

ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL ESFUERZO DE CORTE CON LA PRESIÓN EN ANEURISMAS CEREBRALES Y LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE RUPTURA USANDO HERRAMIENTAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL BASADO EN DATOS MORFOLÓGICOS, FLUIDODINÁMICOS Y ESTRUCTURALES

Esta investigación se separa en dos estudios: en el primero de ellos se realizaron simulaciones fluido dinámicas (CFD) para 60 aneurismas cerebrales humanas, siendo 30 previamente rotas y 30 no rotas, para estudiar el comportamiento del esfuerzo de corte de muro (WSS) promediado en el tiempo (TAWSS) con respecto al radio de aspecto (AR) de los aneurismas, bajo condiciones de hipotensión, hipertensión y presión normal. El resultado mostró un comportamiento lineal entre el TAWSS y el AR, y mientras aumentaban las diferencias de presión, el valor absoluto de la pendiente también incrementó. Además, la magnitud de la pendiente en los aneurismas previamente no rotos fue 4,7 veces la pendiente de los previamente rotos. Este importante resultado es capaz de estimar un TAWSS a partir de la condición de presión del paciente, de la medición del AR del aneurisma y la asociación de una pendiente. Por otro lado, el TAWSS presentó un mayor valor en los aneurismas previamente no rotos que los previamente rotos debido a la que los primeros presentan menores áreas superficiales.

Es bien sabido que existe una directa relación entre el TAWSS y la ruptura, sin embargo, pueden existir otros parámetros que mejoren la precisión de la estimación. El segundo estudio mostró que los parámetros morfológicos y fluido-mecánicos son reconocidos como principales factores en la predicción del riesgo de ruptura de los aneurismas. Sobre la misma base de aneurismas se simuló la interacción del flujo sanguíneo con las paredes de cada arteria (FSI). Con los resultados de las simulaciones y los análisis geométricos, se estudió la varianza (ANOVA) en muchas variables y se obtuvo que el AR, el factor de cuello de botella (BNF), la altura máxima del aneurisma (MH), el tiempo de residencia relativo (RRT), el número de Womersley (WN) y la deformación de Von-Mises (VMS) son los factores con mayores significancia estadística, y por lo tanto, los mejores predictores para los modelos. En consecuencia, se usaron 5 modelos diferentes de Machine Learning para predecir el riesgo de ruptura de los aneurismas, donde se encontró que el modelo de refuerzo adaptativo (AdaBoost) presenta el mayor valor del área bajo la curva (AUC) de características operativas del receptor (ROC), cuyo valor fue AUC-0,944.

## Dedicatoria

*Dedico esta investigación a todas aquellas personas que nos gusta y apasiona las ciencias e ingeniería y que dedicamos parte de nuestra vida en aportar, estudiar y descubrir fenómenos en pos de mejorar la calidad de la vida.*

## **Agradecimientos**

En primer lugar, quiero agradecer a aquellos profesores investigadores que abrieron sus puertas cuando ingresé al Doctorado: Aldo Tamburrino y Christian Ihle. La primera vez que hablé con el profe Aldo me dijo: “así que eres bueno en la teoría, dime ¿inventaste alguna ecuación?”, le dije “mmm, la verdad es que aun no”, entonces me respondió “ok, entonces vamos a trabajar”. Motivador. Con el profe Ihle logré hacer y escribir el primer paper del Doctorado (que, de hecho, ya tiene varias citas). Gracias por todo el apoyo.

Luego decidí dar un cambio en 360° de mi investigación para trabajar en un campo que viene posicionándose en todos lados: computación e informática. Es aquí donde el Profe Álvaro Valencia me recibió y permitió hacer un trabajo innovador con mira a las tendencias actuales. Agradezco enormemente su guía y enfoque que me permitió escribir tres papers y lograr terminar el ciclo de este Doctorado. Agradezco también su confianza en momentos precisos cuando recibí ofertas importantes del mercado laboral.

Finalmente quiero agradecer a mi familia, Padres, Carmen y Efraín; y hermana Jenny, que nuevamente fueron un pilar de soporte cuando decidí entrar al Doctorado y dedicar 35 horas diarias entre los estudios y otras cosas que hice por el camino. Dentro de este periodo, específicamente el 3 de enero del 2017, me casé con Paulina, mi compañera y amiga que ha estado presente en todos los momentos altos y bajos, y que su apoyo ha sido fundamental para lograr crear energía donde no la había. Han sido momentos increíbles, inolvidables.

A quienes tengan la oportunidad de leer estas líneas les digo: Se puede, crean en ustedes y sean verdaderos protagonistas de sus vidas.

# Tabla de Contenido

---

1. Introducción .....	1
1.1. Antecedentes generales .....	1
1.2. Estado del arte .....	3
1.3. Objetivos .....	4
1.3.1. Objetivos generales .....	4
1.3.2. Objetivos específicos .....	5
2. Marco teórico .....	6
2.1. Comportamiento sanguíneo dentro de arterias cerebrales .....	6
2.2. Modelo reológico de la sangre .....	9
2.3. Modelo mecánico de las paredes arteriales.....	9
2.4. Interacción fluido-estructura.....	12
2.5. Modelos de Machine Learning .....	18
2.6. Métricas y evaluación de modelos .....	27
3. Metodología .....	30
3.1. Reconstrucción de geometrías y parámetros morfológicos .....	30
3.2. Métodos numéricos y computacionales .....	31
3.3. Condiciones de borde .....	33
3.4. Paso a paso general para la simulación FSI en ANSYS .....	36
3.5. Pruebas estadísticas y algoritmos de Machine Learning .....	44
4. Resultados y discusiones .....	46
4.1. Comparación entre WSS y AR para distintas diferencias de presión .....	46
4.2. Simulaciones FSI y predicción de ruptura de aneurismas .....	53
4.3. Modelos de Machine Learning .....	57
4.4. Limitaciones y trabajos futuros.....	60
5. Conclusiones .....	63
6. Bibliografía.....	64

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Relaciones de las diferentes métricas evaluadas en los modelos de clasificación. ....	28
<b>Tabla 2.</b> Valores estadísticos para los parámetros geométricos.....	31
<b>Tabla 3.</b> Valores estadísticos de la regresión lineal para un algoritmo de aprendizaje supervisado calculado y resumido en cada caso en estudio.....	50
<b>Tabla 4.</b> Estadística de los predictores usados en los modelos de predicción. ....	55
<b>Tabla 5.</b> Variaciones de grosor de pared de los aneurismas para diferentes AR. ....	56
<b>Tabla 6.</b> Matriz de confusión para el set de testeo usando el algoritmo de AdaBoost...	58
<b>Tabla 7.</b> Parámetros estadísticos para la validación del modelo AdaBoost.....	59

## Índice de ilustraciones

<b>Figura 1.</b> Angiografía de una aneurisma cerebral formada en una zona de bifurcación dentro del círculo de Willis.....	1
<b>Figura 2.</b> (a) Aneurisma sacular lateral, (b) aneurisma fusiforme .....	2
<b>Figura 3.</b> Estructura biológica de las arterias. En ella se muestra la distribución de tres capas: túnica adventicia, túnica media y túnica íntima. ....	10
<b>Figura 4.</b> Estrés axial, respuesta de estiramiento de arterias y venas largas corticales seleccionadas a partir de cirugías y autopsias [44]. ....	11
<b>Figura 5.</b> Dominio representado por el fluido y la estructurada interactuando por un límite común. ....	12
<b>Figura 6.</b> El enfoque monolítico para FSI, donde $S_f$ y $S_s$ denotan las soluciones de fluido y estructura respectivamente [50]. ....	15
<b>Figura 7.</b> El enfoque particionado para los problemas FSI, donde $S_f$ y $S_s$ denotan las soluciones de fluido y estructura respectivamente [50]. ....	16
<b>Figura 8.</b> Paso para el método de acoplamiento de una vía. ....	16
<b>Figura 9.</b> Paso para el método de acoplamiento de dos vías.....	17
<b>Figura 10.</b> Esquema general del funcionamiento metodológico del Machine Learning.	18
<b>Figura 11.</b> Demostración de convergencia de la solución en cada iteración. ....	20
<b>Figura 12.</b> Transformación a un espacio de Hilbert mediante un kernel gaussiano. ....	22
<b>Figura 13.</b> Proceso iterativo de actualización de pesos para el algoritmo de aprendizaje por refuerzo adaptativo. ....	25
<b>Figura 14.</b> Rede neuronal artificial de 3 capas que determina solo una predicción de salida.....	25
<b>Figura 15.</b> Matriz de confusión tomando todos los valores predichos y las observaciones de cualquier set de datos. ....	27
<b>Figura 16.</b> Ejemplo entre la relación de especificidad y sensibilidad en la predicción de un algoritmo de aprendizaje de clasificación. El punto A muestra una zona donde la precisión es mejor que la zona C, En cambio en la zona B no es posible concluir sobre cual es la clasificación correcta ya que la probabilidad es del 50%. ....	29
<b>Figura 17.</b> (a) Angiografía de imágenes en 3 dimensiones de un paciente del INCA. (b) Reconstrucción de la angiografía de 3 dimensiones con entradas y salidas y medidas geométricas del aneurisma: cuello (N), ancho (W) y alto (H). ....	30
<b>Figura 18.</b> (a) Malla tetraédrica para Ansys Fluent usando 1500 elementos/mm <sup>3</sup> . (b) Malla triangular para Ansys Trnasient Structural usando 100 elementos/mm <sup>2</sup> . Ambos resultados son considerados en todas las geometrías. ....	32
<b>Figura 19.</b> Comparación de los resultados de cada malla cuando el WSS en el tiempo sistólico fue calculado usando diferentes densidades de mallas. La diferencia en el tiempo de computo fue 10 veces mayor en el caso de 4500 elementos/mm <sup>3</sup> comparado con el caso de 1500 elementos/mm <sup>3</sup> . ....	33

<b>Figura 20.</b> (a) Velocidad de la sangre medida en un paciente del INCA. (b) Tasa del flujo de sangre en la condición de entrada. ....	34
<b>Figura 21.</b> (a) Presión pulsátil calculada a partir de modelo de Windkessel de tres elementos. (b) Modelo de Windkessel de 3 elementos. ....	36
<b>Figura 22.</b> Módulos de estructural transitorio, flujo de fluido (Fluent) y sistemas acoplados que deben ser usados en Ansys para modelar el flujo sanguíneo dentro de las arterias cerebrales.....	37
<b>Figura 23.</b> Configuración de fluido y estructura de cada arteria a simular. ....	38
<b>Figura 24.</b> Detalle de configuración para modelo estructural junto con las condiciones de borde y la interface fluido-estructura. ....	39
<b>Figura 25.</b> Detalle de configuración para el mallado del fluido juntos con su entrada y salida.....	40
<b>Figura 26.</b> Configuración de procesamiento en Ansys para cada simulación. Recordar que el número de procesos a resolver depende de cada máquina en cuestión.....	41
<b>Figura 27.</b> Configuración en ANSYS para el modelo reológico de la sangre .....	41
<b>Figura 28.</b> Configuración en ANSYS de las condiciones de borde de entrada (a) y de salida (b) en las arterias cerebrales. “udf” significa “user defined function”, siendo un script desarrollado en C que simula la velocidad de Womerley y la serie temporal de la presión. ....	42
<b>Figura 29.</b> (a) Configuración de tipo de malla a utilizar y (b) Configuración de parámetros para el tipo de malla utilizado. ....	43
<b>Figura 30.</b> (a) Configuración de los métodos de solución para las ecuaciones de Navier-Stokes y (b) configuración para la parte temporal de las ecuaciones. ....	44
<b>Figura 31.</b> Máximo WSS localizado en el cuello de un aneurisma para una diferencia de presión normal.....	46
<b>Figura 32.</b> WSS (a) y líneas de corriente de velocidad (b) obtenidas en el tiempo sistólico en ANSYS. Los más altos valores del WSS se localizan en el cuello del aneurisma (ARR = 2,88) donde el flujo de sangre impacta directamente en la pared.....	47
<b>Figura 33.</b> Resultados de los cálculos de WSS en el tiempo sistólico para diferentes aneurismas seleccionados aleatoriamente del set de datos para una diferencia de presión normal. ....	49
<b>Figura 34.</b> Relación de los aneurismas previamente no rotos entre el TAWSS y el AR para cada uno de los 7 casos de las diferencias de presión. ....	51
<b>Figura 35.</b> Relación de los aneurismas previamente rotos entre el TAWSS y el AR para cada uno de los 7 casos de las diferencias de presión. ....	52
<b>Figura 36.</b> (a) Deformación elástica equivalente (VMS) y (b) líneas de corriente de velocidad obtenidas en el tiempo sistólico a partir del software ANSYS. ....	53
<b>Figura 37.</b> Resultados estandarizados del VMS y el WSS en el tiempo sistólico para 3 aneurismas elegidas de forma aleatoria.....	54



**Figura 38.** (a) Curva ROC para la base de datos completa y (b) curva ROC para los modelos predictivos usados en el riesgo de ruptura de los aneurismas en la base de testeo. ....57

**Figura 39.** Presión aórtica medida en una persona entre 50 y 60 años. Las letras A, C y E denotan la sístole; B y D la diástole. Se aprecia que la sístole ha descendido en su peak en aproximadamente 10 mmHg y la diástole presenta anomalías con un aumento de 20 mmHg y luego una disminución de 10 mmHg. A su vez, el periodo  $t_1$  es casi 2 veces el periodo  $t_2$ . Esto demuestra el dinamismo que puede llegar a tener una persona en su forma de onda de presión arterial.....60

**Figura 40.** (a) Caso cuando existe un bajo ajuste del modelo resultando en una baja precisión. (b) Caso apropiado recordando que siempre existirán casos que estén fuera de muestra. (c) Caso de sobre ajuste resultando en un modelo un alto ajuste que no presenta ninguna lógica o tendencia.....61

## 1. Introducción

---

### 1.1. Antecedentes generales

Los aneurismas intracraneales (también llamado aneurismas cerebrales o aneurismas del cerebro) son una dilatación anormal de la arteria causada por una debilidad en sus paredes, causando una reducción en la túnica media debido a ciertos factores hemodinámicos [1]. Están localizadas en el espacio subaracnoideo en la base del cerebro [2] las cuales se forman principalmente en curvaturas abruptas o bifurcaciones de arterias perteneciente al círculo de Willis (Figura 1).



Figura 1. Angiografía de una aneurisma cerebral formada en una zona de bifurcación dentro del círculo de Willis<sup>1</sup>.

Los aneurismas son clasificados según su morfología (forma y tamaño) como saculares o fusiformes [3] (Figura 2). Los aneurismas saculares pueden ser laterales o terminales y tienden a presentar formas esféricas o de globo unidos a la arteria por un cuello bien definido. Por otro lado, los aneurismas fusiformes se caracterizan por ser una dilatación de toda la pared arterial y no poseer un cuello definido.

---

<sup>1</sup> Imagen obtenida de [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com), última visita: 28-07-2018

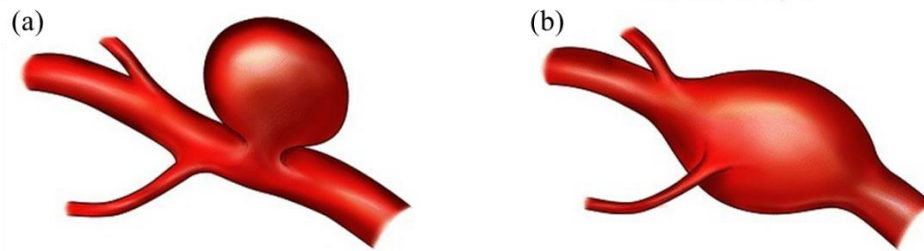


Figura 2. (a) Aneurisma sacular lateral, (b) aneurisma fusiforme <sup>2</sup>.

Dependiendo del alto del aneurisma, pueden ser considerados como muy pequeños (< 3mm), pequeños (entre 3 y 11 mm), grandes (entre 11 y 25 mm) y gigantes (> 25 mm).

La hipertensión, el consumo de tabaco, la historia familiar, la diabetes, la obesidad, la edad, altos niveles de colesterol y el estrés son algunos de los principales factores que pueden influir o incrementar el riesgo de ruptura de los aneurismas [2]. Los síntomas son visibles cuando el aneurisma ya está desarrollado, siendo la fatiga, los dolores de cabeza, la pérdida del equilibrio, la pérdida de percepción y los problemas en el habla los factores más frecuentes, en el peor de los casos ocurre la muerte. Es importante señalar que existen diagnósticos clínicos que pueden alertar la presencia de aneurismas, algunos de estos son: la angiografía (diagnóstico por imagen) y la tomografía computarizada que detecta signos de hemorragia subaracnoidea una vez que existe ruptura. Actualmente, el tratamiento más común de aneurismas es la intervención quirúrgica en el paciente, sin embargo, los avances médicos han permitido desarrollar técnicas menos invasivas tales como la reparación endovascular. En el anexo 1 se pueden revisar las principales estadísticas de los aneurismas cerebrales.

Los estudios clínicos sobre el comportamiento de parámetros hemodinámicos como el Wall Shear Stress (WSS), la geometría del aneurisma o la interacción de la sangre con las paredes arteriales (FSI, Fluid-Structure Interaction) pueden ser muy difíciles de medir, teniendo un importante rol en la ruptura de aneurismas [4] [5] [6] [7]. A su vez, importantes estudios fluidodinámicos y estadísticos de los aneurismas cerebrales se han llevado a cabo [8] [9] [10], dando paso al desarrollo de técnicas más avanzadas para comprender su riesgo de ruptura. En base a lo anterior surge la motivación de la presente investigación, cuya finalidad es entender las diferentes relaciones que pueden existir entre las variables involucradas en el problema y entregar predicciones de la ruptura de los aneurismas cerebrales rotos y no rotos usando herramientas de Inteligencia Artificial (algoritmos de Machine Learning) de vanguardia y simulaciones computacionales

---

<sup>2</sup> Imagen obtenida de [www.bcm.edu/healthcare/care-centers/neurosurgery](http://www.bcm.edu/healthcare/care-centers/neurosurgery), última visita: 28-07-2018

avanzadas (FSI) que permitan emular físicamente el comportamiento del flujo sanguíneo en diferentes entornos arteriales de pacientes reales.

## 1.2. Estado del arte

Gracias al gran desarrollo y avance de la capacidad computacional actual, es posible reconstruir aneurismas cerebrales reales y realizar estudios fluidodinámicos computacionales [11], considerando el flujo sanguíneo oscilante y su efecto en las paredes arteriales. Los resultados obtenidos de las simulaciones y los parámetros geométricos de cada aneurisma permiten entender el comportamiento y relaciones existente entre todas las variables y predecir la ruptura con herramientas de Machine Learning. Tres estudios computacionales son conocidos por haber demostrado que la fluidodinámica computacional (CFD) puede ser usada para diferenciar entre aneurismas cerebrales rotos y no rotos [8] [9] [12]. A su vez, Tan et al. [11] reconstruyó aneurismas y logró realizar simulaciones FSI para analizar la relación entre los patrones del flujo y estrés de muro.

Es importante señalar que los esfuerzos hemodinámicos son considerados factores importantes que afectan el desarrollo y crecimiento de los aneurismas, estando directamente relacionados con el riesgo de ruptura [4] [13]. Similarmente, los parámetros geométricos (combinaciones entre el cuello, el ancho y el alto de cada aneurisma) pueden también ser buenos predictores en el comportamiento de ruptura de aneurismas [6] [7]. De manera particular, el WSS ha sido uno de los parámetros hemodinámicos con mayores estudios [14] [15] [16] ya que actúa directamente sobre el endotelio vascular como un estimulador biológico que modula la función celular. Algunos autores han propuesto una relación entre el WSS, calculado desde las simulaciones computacionales, y el radio de aspecto (AR) del aneurisma para determinar el riesgo de ruptura [17] [18]. Shojima et al. [16] ilustró que bajos WSS pueden facilitar la fase de crecimiento de aneurismas cerebrales y accionar su ruptura causando cambios degenerativos en sus paredes arteriales. Tateshima et al. [19] determinó una relación lineal entre el WSS y el AR con una pendiente negativa. Ujie et al. [20] encontró un importante resultado indicando que la diferencia entre los AR de aneurismas rotos y no rotos son estadísticamente significantes, y, por lo tanto, este podría ser un índice confiable para predecir la ruptura de aneurismas y ayudar a analizar con precisión las indicaciones operativas para realizar cirugías.

Por otro lado, estudios relevantes en técnicas de Machine Learning para predecir el riesgo de ruptura de aneurismas han sido desarrollados a medida que ha incrementado la capacidad computacional. Shum et al. [21] encontró en la evaluación de riesgos de rupturas de aneurismas que la hipótesis nula es rechazada cuando los factores geométricos son considerados predictores en los modelos de clasificación. Qian et al. [22] también estudió el análisis de riesgo de ruptura en aneurismas no rotos usando CFD

y técnicas de pérdidas de energía, encontrando herramientas útiles para la predicción. Un importante trabajo fue desarrollado por Bisbal et al. [23] aplicando aproximaciones de minería de datos (Data Mining) para predecir el riesgo de ruptura de aneurismas usando predictores hemodinámicos, morfológicos y clínicos, sin embargo, la validación de los modelos no fue presentada. Monsalve-Torra et al. [24] uso algoritmos de redes neuronales para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con aneurismas aórticos abdominales. Además, hay estudios recientes que han propuesto una completa metodología para predecir el riesgo de ruptura de aneurismas intracraneales usando algoritmos de Machine Learning y técnicas de procesamiento de imágenes, tomando datos clínicos, demográficos, ambientales y médicos [25].

Otro estudio encontró una primera aproximación de Machine Learning para establecer relaciones entre las características de formas y el riesgo de ruptura de aneurismas aórticos a partir de análisis de elementos finitos usando algoritmos de Support Vector Machine (SVM) y Support Vector Regression (SVR) [6]. Muluk et al. [26] predijo la ruptura de aneurismas aórticos usando solo modelamiento geométrico considerando 15 variables. De la misma manera, Mocco et al. [7] usó la morfología de los aneurismas para demostrar y predecir que estos pueden ser buenos predictores. Finalmente, estudios recientes de Liu et al. [27] y Lee et al. [28] predijeron el riesgo de ruptura de aneurismas usando parámetros morfológicos y comportamientos saludables con algoritmos de redes neuronales prealimentadas (Feedforward neural network) y SVR, respectivamente.

En esta investigación, llevamos a cabo dos tipos de estudios dando respuesta a problemáticas aun no analizadas: la relación entre el WSS y el AR considerando diferentes gradientes de presión usando CFD y la predicción de ruptura de aneurismas cerebrales usando 5 algoritmos supervisados de Machine Learning, considerando el resultado de las simulaciones FSI y variables morfológicas.

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivos generales**

La presente investigación tiene los siguientes objetivos generales:

- a. Estudiar con CFD la relación entre el WSS y el AR para aneurismas previamente rotos y no rotos considerando diferentes gradientes de presión.
- b. Determinar la predicción de ruptura de aneurismas cerebrales previamente rotos y no rotos usando algoritmos supervisados de Machine Learning, considerando el resultado de simulaciones FSI y parámetros morfológicos.

Para llevar a cabo los objetivos de trabajo se deben realizar una serie de objetivos específicos que se detallan a continuación:

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- a. Verificar las dimensiones a escala 1:1 de los aneurismas cerebrales en el software SolidEdge y su respectiva angiografía.
- b. Determinar el modelo reológico de la sangre a utilizar.
- c. Determinar el modelo mecánico de las paredes arteriales.
- d. Establecer los diferentes gradientes de presión a utilizar en las simulaciones CFD.
- e. Definir los correctos modelos numéricos para las simulaciones computacionales CFD y FSI.
- f. Establecer los criterios computacionales de las simulaciones CFD y FSI.
- g. Realizar estudios estadísticos de las variables morfológicas de los aneurismas y las variables resultantes de las simulaciones.
- h. Implementar un data set con las variables seleccionadas para determinar el set de entrenamiento y de testeo de los modelos de Machine Learning.
- i. Analizar el error de predicción en los modelos de clasificación para determinar el de mejor rendimiento.

## 2. Marco teórico

---

### 2.1. Comportamiento sanguíneo dentro de arterias cerebrales

El fluido sanguíneo es matemáticamente modelado por las ecuaciones de Navier-Stokes para un fluido incompresible [29] [30] (mostradas en las Ecs. (1) y (2))

$$\nabla \cdot v = 0 \quad (1)$$

$$\rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \tau + f \quad (2)$$

donde  $\rho$  es la densidad del fluido,  $v$  es el campo de velocidad,  $p$  es la presión,  $\tau$  es el tensor de estrés y  $f$  son todas las fuerzas externas que puedan estar involucradas.

Con la ayuda de la teoría de Womersley se puede determinar el perfil de velocidad que tendrá la sangre dados ciertos parámetros, tales como el diámetro arterial y el gradiente de presión axial, asumiendo que la arteria es rígida, el fluido es Newtoniano y flujo es uniforme, laminar y axial [31], [32]. Entonces, la Ec. (2) se puede escribir de la siguiente manera

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial x} = \mu \left( \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v}{\partial r} \right) \quad (3)$$

siendo  $\mu$  la viscosidad de la sangre. Para la Ec. (3), la velocidad y la presión se pueden descomponer en una parte estacionaria y en otra oscilatoria, tal como se muestra en las Ecs. (4) y (5)

$$v(r, t) = v_e(x) + v_\phi(x, t) \quad (4)$$

$$p(x, t) = p_e(x) + p_\phi(x, t) \quad (5)$$

donde  $e$  y  $\phi$  denotan la parte estacionaria y oscilatoria, respectivamente. Reemplazando las Ecs. (4) y (5) en la Ec. (3) se obtiene la Ec. (6):

$$\frac{\partial p_e}{\partial x} - \mu \left( \frac{d^2 v_e}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dv_e}{dr} \right) + \rho \frac{\partial v_\phi}{\partial t} + \frac{\partial p_\phi}{\partial x} - \mu \left( \frac{\partial^2 v_\phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\phi}{\partial r} \right) = 0 \quad (6)$$

La Ec. (6) presenta dos soluciones, una de ellas es la solución de Poiseuille, la otra queda como se presenta en la Ec. (7)

$$\mu \left( \frac{\partial^2 v_\phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\phi}{\partial r} \right) - \rho \frac{\partial v_\phi}{\partial t} = \frac{\partial p_\phi}{\partial x} \quad (7)$$

El pulso de presión dentro del sistema circulatorio es cíclico debido al ciclo cardiaco, por lo tanto, el gradiente de presión axial se puede descomponer como una serie de Fourier tal como se muestra en la Ec. (8)

$$\frac{\partial p_\phi}{\partial x} = Re \left( \sum_{n=0}^{\infty} k_n e^{i\omega n t} \right) \quad (8)$$

con  $\omega$  como la frecuencia del ciclo cardiaco. Como la Ec. (7) es independiente de  $n$ , la Ec. (8) puede resolverse tal como se muestra en la Ec. (9)

$$\mu \left( \frac{\partial^2 v_\phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_\phi}{\partial r} \right) - \rho \frac{\partial v_\phi}{\partial t} = k_n e^{i\omega n t} \quad (9)$$

cumpléndose para todo  $n$ . Podemos suponer entonces que la velocidad puede descomponerse en una parte temporal y en otra parte radial, descrita en la Ec. (10)

$$v_{\phi n}(r, t) = U_\phi(r) e^{i\omega n t} \quad (10)$$



Reemplazando la Ec. (10) en la Ec. (9), se obtiene que la Ec. (11)

$$\frac{\partial^2 U_\phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial U_\phi}{\partial r} - \frac{U_\phi i \Omega^2}{a^2} = \frac{k_n}{\mu} \quad (11)$$

en donde  $a$  es el radio de la arteria y  $\Omega$  el número de Womersley mostrado en la Ec. (12)

$$\Omega = \sqrt{\frac{\rho \omega}{\mu}} a \quad (12)$$

Se puede apreciar que la Ec. (11) es una ecuación de Bessel cuyas condiciones de borde vienen descritas por las Ecs. (13) y (14):

$$U_\phi(a) = 0 \quad (13)$$

$$|U_\phi(0)| < \infty \quad (14)$$

Considerando la solución de la Ec. (11) sujeta a las condiciones de borde de las Ecs. (13) y (14) junto con la solución de Poiseuille, se tiene que la solución de Womersley para el flujo sanguíneo dentro de una arteria (Ec. (15))

$$v(r, t) = \frac{2Q_0}{\pi a^2} \left[ 1 - \left( \frac{r}{a} \right)^2 \right] + \sum_{n=1}^N \frac{Q_n}{\pi a^2} \left[ \frac{1 - \frac{J_0\left(\frac{\beta_n r}{a}\right)}{J_0(\beta_n)}}{1 - \frac{2J_1(\beta_n)}{\beta_n J_0(\beta_n)}} \right] e^{in\omega t} \quad (15)$$

donde  $\beta_n = i^{\frac{3}{2}} \alpha_n = i^{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\rho \omega}{\mu}} a$ .

Tal como se aprecia en la Ec. (15), el perfil de velocidad sanguínea depende del radio de la arteria, del caudal, de la frecuencia del ciclo cardiaco, de la viscosidad del fluido y de su densidad. Independientemente de las posteriores condiciones físicas de la arteria, este perfil es válido como condición de entrada, entregando el perfil de propagación del flujo.

## 2.2. Modelo reológico de la sangre

Para modelar la sangre dentro de cada arteria cerebral se consideró un flujo laminar e incompresible usando una densidad  $\rho = 1065 \frac{kg}{m^3}$  [33] [34]. A su vez, existen diversos modelos reológicos que son usados para modelar fluidos no newtonianos, entre los más conocidos están el modelo de Bingham [35], el modelo de Herschel-Bulkley [36], la ley de potencia [36] y modelo de Casson [36].

De manera particular, la sangre presenta un comportamiento no newtoniano que depende especialmente en que sector del sistema circulatorio nos encontremos. Específicamente, en las arterias cerebrales, el modelo de Carreau es el que mejor se ajusta considerando un comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento [37], en donde su relación es mostrada en la Ec. (16)

$$\mu_{eff}(\dot{\gamma}) = \mu_{inf} + (\mu_0 - \mu_{inf})(1 + (\lambda\dot{\gamma})^2)^{\frac{n-1}{2}} \quad (16)$$

donde  $\mu_{inf} = 0.00345 \frac{kg}{m} \cdot s$  es la viscosidad a tasa de cizalle infinita,  $\mu_0 = 0.056 \frac{kg}{m} \cdot s$  es la viscosidad a tasa de cizalle cero,  $\lambda = 3.313 s$  es el tiempo de relajación y  $n = 0.3568$  es el índice de potencia.

## 2.3. Modelo mecánico de las paredes arteriales

Las paredes de los aneurismas están compuestas por la túnica adventicia (cubierta externa de los vasos, en ella se encuentran las fibras nerviosas y los pequeños vasos, destinados a la pared de la arteria o vena), la túnica media (compuesta por fibras elásticas y musculares, en arterias grandes predomina el tejido elástico, en arterias medianas y pequeñas predomina el tejido muscular) y la túnica íntima (compuesta por una capa de células endoteliales y está sostenida por la membrana elástica interna) tal como se muestra en la Figura 3. Todos los componentes nombrados contienen colágeno, capas y fibras. La fuerza de cada pared arterial depende especialmente del colágeno y la orientación del estrés aplicado.

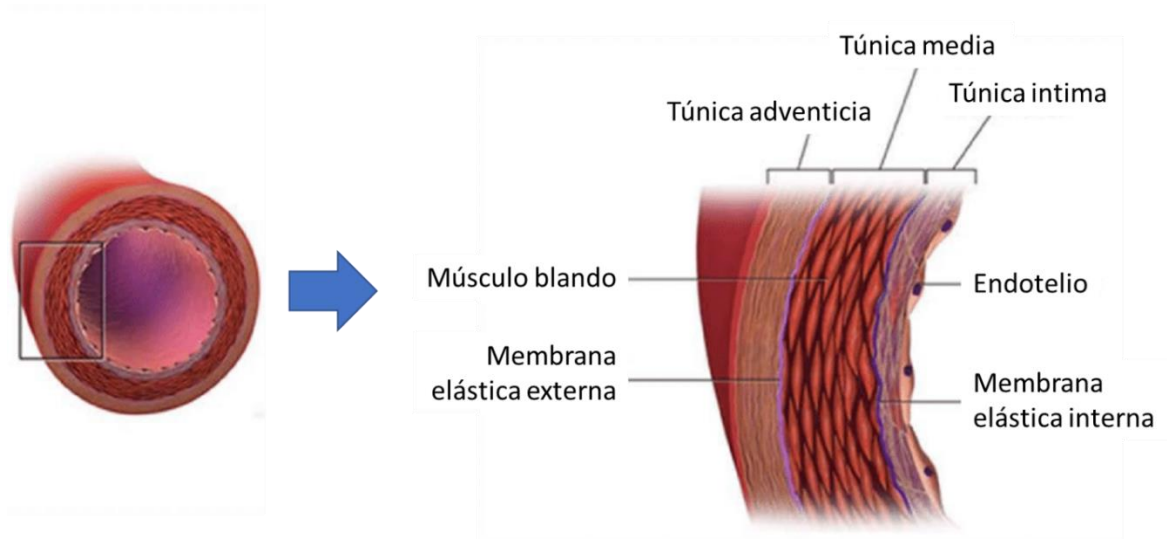


Figura 3. Estructura biológica de las arterias. En ella se muestra la distribución de tres capas: túnica adventicia, túnica media y túnica íntima<sup>3</sup>.

Existen diversos modelos que tratan de replicar el comportamiento mecánico que tienen las paredes arteriales debido al flujo interno de la sangre, entre ellos se encuentran el modelo elástico clásico y modelos viscoelásticos (se puede ver en más detalles en [38]).

Por otro lado, el modelado mecánico de las paredes arteriales puede variar significativamente de acuerdo en que parte del cuerpo nos encontremos. Para el caso del cerebro existen, a su vez, variados tipos de arterias en el que cada una posee sus propias curvas de esfuerzo-deformación medidas por Monson et al. [39] (ver en Figura 4). En el caso de las arterias cerebrales dentro del círculo de Willis, presentan una mayor tendencia en estructura hacia la túnica media, siendo la principal razón por su comportamiento viscoelástico [40].

<sup>3</sup> Imagen obtenida de <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences>, última visita el 25-02-2019

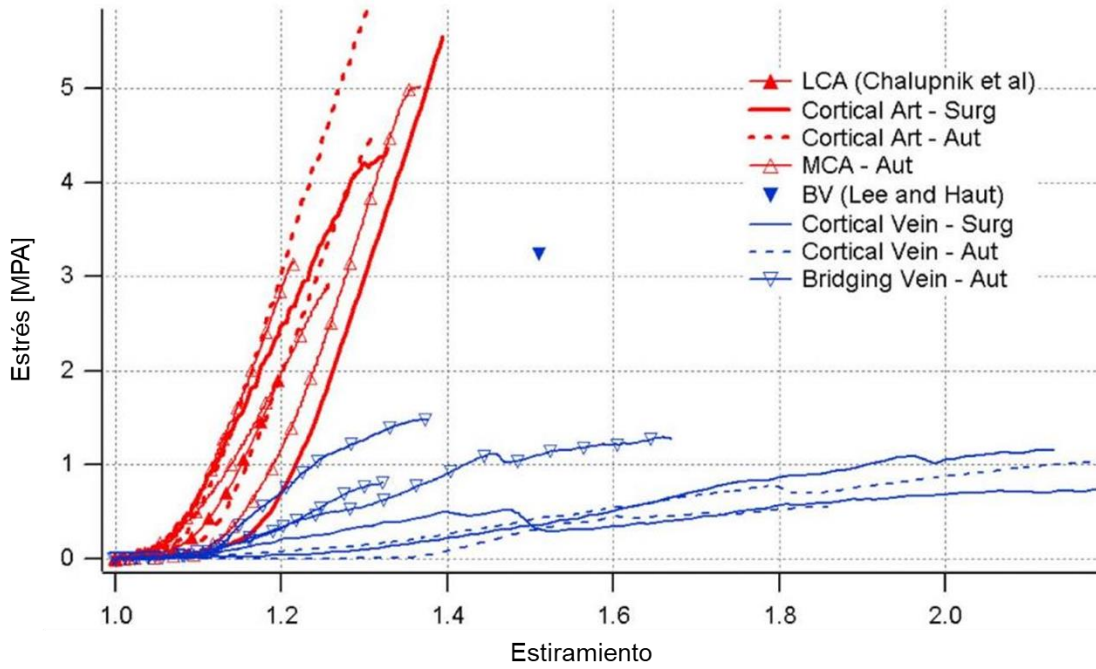


Figura 4. Estrés axial, respuesta de estiramiento de arterias y venas largas corticales seleccionadas a partir de cirugías y autopsias [39].

La ecuación que rige un material hiperelástico viene dada por la función escalar de deformación que debe cumplir con la Ec. (17)

$$\dot{W} = \text{tr}(\hat{g}(F)\dot{F}) \quad (17)$$

donde  $\hat{g}(F) = JF^{-1}g(F)$ , siendo  $F$  el gradiente de deformación,  $J$  el determinante de  $F$  y  $g(F) = T$ , con  $T$  el tensor de esfuerzo. En la presente investigación, se usó el material hiperelástico incompresible de Mooney-Rivlin, donde la función de deformación está descrita en la Ec. (18)

$$W = \sum_{i,j=0}^n C_{ij}(I_1 - 3)^i(I_2 - 3)^j \quad (18)$$

además, la Ec. (18) se tomó para 5 parámetros, resultando en la Ec. (19)

$$W = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + C_{11}(\bar{I}_1 - 3)(\bar{I}_2 - 3) + C_{20}(\bar{I}_1 - 3)^2 + C_{02}(\bar{I}_2 - 3)^2 \quad (19)$$

donde  $\bar{I}_1$  e  $\bar{I}_2$  son las invariantes principales del tensor de deformación de Cauchy-Green,  $C_{10} = 0.4286 \text{ MPa}$ ,  $C_{01} = -0.1185 \text{ MPa}$ ,  $C_{11} = 0.5847 \text{ MPa}$ ,  $C_{20} = 0.5793 \text{ MPa}$  y  $C_{02} = 0.5638 \text{ MPa}$  [41].

## 2.4. Interacción fluido-estructura

La interacción fluido-estructura (FSI, por su traducción en inglés) es el acoplamiento de diversas teorías físicas, en especial, de las ecuaciones de la fluidodinámica y la mecánica estructural. Su forma actual de solución son las simulaciones computacionales, utilizando las metodologías CFD (por las soluciones de las ecuaciones de movimiento de fluidos) y FEA (por las soluciones de las ecuaciones de la mecánica transitoria).

Existen varios fenómenos que pueden ser estudiados desde las perspectivas del FSI, por ejemplo, las tuberías que transportan fluidos granulares o a altas temperaturas, aerogeneradores, antenas parabólicas, la oscilación de los puentes, y en especial, el flujo de sangre dentro de las arterias.

El problema consiste en un fluido que está ocupando un dominio dado  $\Omega^F$  y una estructura ocupando otro dominio denotado como  $\Omega^S$  que interactúan en un límite en común  $\Gamma$  tal como se muestra en la Figura 5.

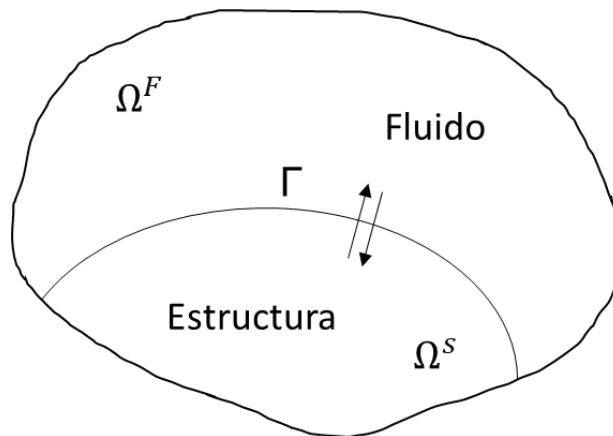


Figura 5. Dominio representado por el fluido y la estructurada interactuando por un límite común.

La ecuación general que representa los desplazamientos de la estructura viene dada por la Ec. (20)

$$\rho^s \frac{D^2 u}{Dt^2} - \nabla \cdot (F \cdot S(u)) = \rho^s b^s \quad (20)$$

válida en  $\Omega^s \times (0, T)$ , donde  $u$  representa el desplazamiento de la estructura,  $b^s$  representa las fuerzas del cuerpo aplicado sobre la estructura,  $S$  representa el segundo tensor de estrés de Piola-Kirchoff,  $\rho^s$  es la densidad de la estructura y  $F$  es el tensor del gradiente de deformación.

Las ecuaciones de fluidos a ser resueltas son las ecuaciones de Navier-Stokes expresadas en la formulación Arbitraria Lagrangiana-Euleriana (ALE). Esta formulación gana interés por la capacidad de controlar el mallado geométrico independientemente desde la geometría del material [42]. En los problemas FSI, la malla del fluido cerca de la estructura sufre grandes deformaciones y se vuelve inaceptablemente distorsionada, lo que lleva al paso temporal a un valor muy pequeño para los cálculos explícitos. Los métodos ALE o la rezoñificación se utilizan para crear una nueva malla sin distorsión para el dominio del fluido, que permite continuar con los cálculos. La base matemática de los algoritmos ALE y de rezoñificación es simple, pero su implementación es complicada debido a los tediosos cálculos geométricos asociados con el manejo de una malla arbitraria. Las ecuaciones de Navier-Stokes en la formulación ALE son representada en las Ecs. (21) y (22)

$$\rho^f \frac{dv}{dt} \Big|_x + \rho^f \cdot c \cdot \nabla v - 2\mu \nabla \cdot \varepsilon(v) + \nabla p = \rho^f b^f \quad (21)$$

$$\nabla \cdot v = 0 \quad (22)$$

válidas en  $\Omega^f \times (0, T)$ , donde  $v$  denota el campo de velocidad del fluido,  $p$  es la presión,  $\rho^f$  la densidad del fluido,  $\mu$  su viscosidad dinámica,  $b^f$  las fuerzas del cuerpo de fluido y  $\varepsilon(v)$  representa el tensor de velocidad de deformación. Tal como se aprecia en la Ec. (21), la formulación de ALE entra en la ecuación en el término de aceleración y el término convectivo.

Las ecuaciones de acoplamiento en la interface  $\Gamma$  requieren continuidad cinemática y dinámica, éstas son mostradas en la Ec. (23)

$$u_\Gamma(t) = d_\Gamma^F(t), \dot{u}_\Gamma(t) = v_\Gamma(t), \ddot{u}_\Gamma(t) = \dot{v}_\Gamma(t) \quad (23)$$

donde  $d_f^F(t)$  representa el desplazamiento de los nodos de la malla del fluido (término que expresa a una malla dinámica) en la interface.

La ecuación de acoplamiento dinámico toma la forma expresada en la Ec. (24)

$$h^s(t) + h^f(t) = 0 \quad (24)$$

donde  $h = \sigma \cdot n$  es el vector de tracción.

Es importante señalar que a pesar de que las ecuaciones de fluido y estructura se puedan resolver de manera implícita o explícita, la información de acoplamiento de las Ecs. (23) y (24) es intercambiada solo una vez por cada paso escalonado temporal. Esto agrega características explícitas a los cálculos, por lo tanto, debe considerarse el tamaño del paso del tiempo. Es decir, en el caso de que el problema no tuviese dependencia temporal, no existiría un fenómeno de FSI.

Las Ecs. (20), (21), (22), (23) y (24) son las bases para resolver cualquier problema FSI, las que deben ser adaptadas según sea el caso de estudio. Para ver más aplicaciones y desarrollos en mayor profundidad de las ecuaciones visitar [40], [43] y [44].

En los estudios FSI del sistema circulatorio, el acoplamiento entre el flujo de sangre y los tejidos vasculares son modelos físicos altamente complejos, por lo que existen suposiciones de homogeneidad e isotropía que deben ser considerardas [40]. Además, existen varias técnicas especiales que fueron desarrolladas para resolver el acoplamiento fluido-estructura (en [43] se pueden revisar cada una en mayores detalles).

A nivel de softwares, existen principalmente dos enfoques para resolver los problemas de FSI: el enfoque monolítico y el enfoque dividido. El primero, las ecuaciones de gobierno del flujo de fluido y el desplazamiento de la estructura son resueltas simultáneamente por un único solucionador. Este método de solución corre directamente las ecuaciones de fluido y estructura por un algoritmo unificado. Este proceso es mejor y más preciso para un problema multifísico, pero puede requerir más recursos y memoria computacional para desarrollar y mantener un algoritmo tan especializado. La malla está conectada aquí por métodos de malla no conformes [45]. En la Figura 6 se puede apreciar el enfoque del proceso

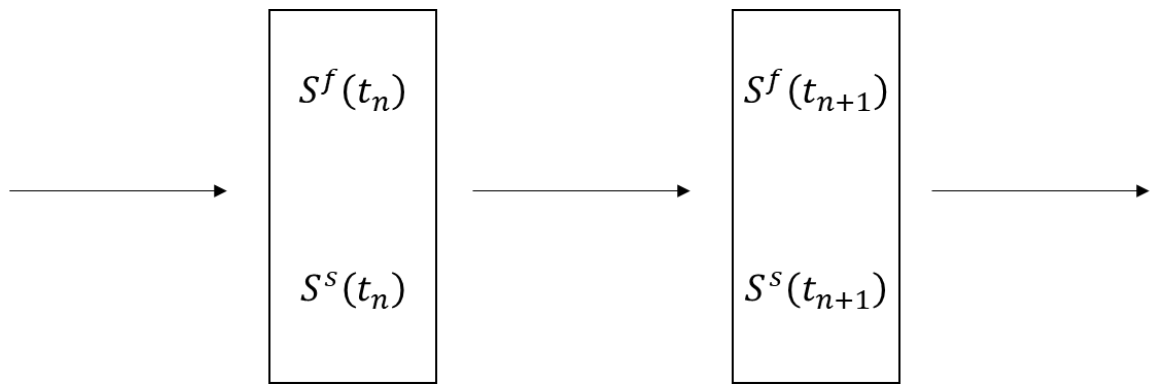


Figura 6. El enfoque monolítico para FSI, donde  $S^f$  y  $S^s$  denotan las soluciones de fluido y estructura respectivamente [45].

El enfoque particionado es otra manera de resolver los problemas de FSI. En este método, los subprogramas se resuelven individualmente para que la solución estructural no cambie al mismo tiempo que se calcula la solución de flujo de fluido. Las ecuaciones de control del flujo de fluidos y el desplazamiento estructural se resuelven por separado de acuerdo con el solucionador numérico y la discretización de la malla. Aquí, la información se intercambia en la interfaz según la técnica de acoplamiento aplicada. Las condiciones interfaciales del fluido y la estructura son explícitas en el enfoque dividido. Una motivación de este enfoque es combinar un algoritmo de fluidos y estructural y disminuir el tiempo computacional. Se utiliza principalmente un método de malla conforme para conectar la malla [45]. En la Figura 7 se pueden apreciar el enfoque particionado en mayor detalle.



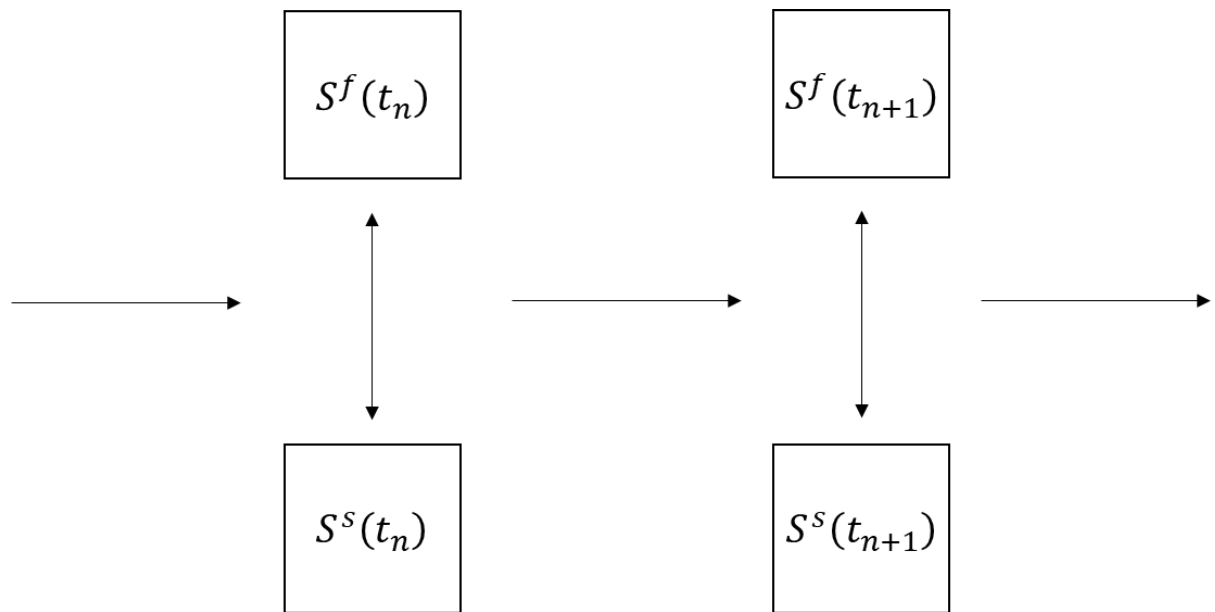


Figura 7. El enfoque particionado para los problemas FSI, donde  $S^f$  y  $S^s$  denotan las soluciones de fluido y estructura respectivamente [45].

Para resolver espacialmente el problema FSI, se debe estudiar la interacción del acoplamiento. En primer lugar, se dice que un acoplamiento es de una vía (one-way) si el movimiento de un flujo de fluido es afectado por una deformación estructural y viceversa. En este método de acoplamiento, el flujo de fluido se calcula hasta la convergencia deseada, luego del resultado se interpola al modelo estructural en su interface  $\Gamma$ , iterando hasta que alcanza la convergencia deseada [45]. En la Figura 8 se muestra el procedimiento iterativo de una vía.

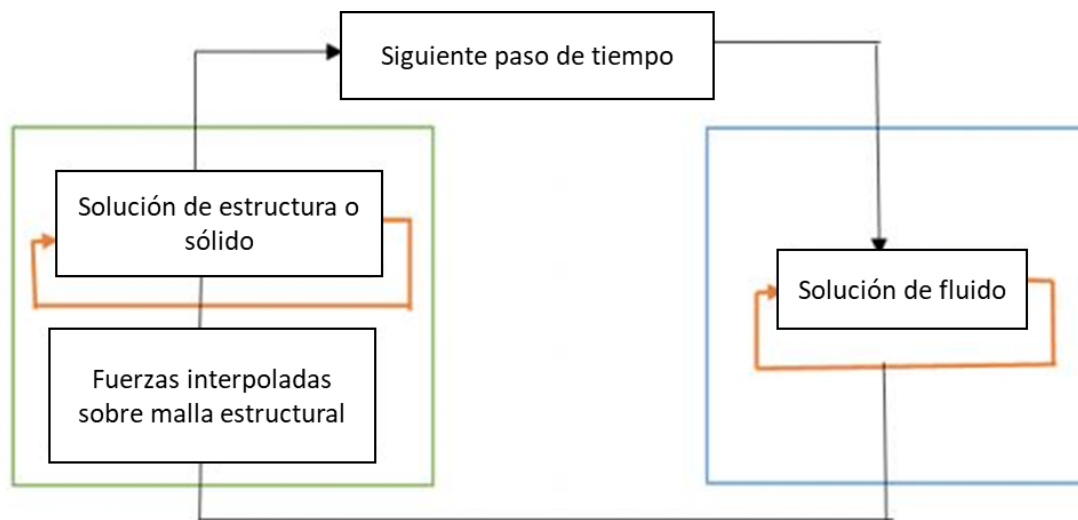


Figura 8. Paso para el método de acoplamiento de una vía.

En el acoplamiento de dos vías (two-way), el flujo de fluido es afectado por una deformación estructural, y al mismo tiempo, la deformación estructural es afectado por el flujo de fluido. Las soluciones convergentes del flujo de fluido influcian la deformación del cuerpo cuando empieza a correr el primer paso de tiempo. Luego, el resultado del cálculo del flujo de fluido se interpola a la malla estructural en la interfaz  $\Gamma$  como un acoplamiento de una vía, y el resultado del solucionador estructural se obtiene a partir de la solución de flujo de fluido considerándola como su condición de borde. Por lo tanto, la malla de la estructura es desplazada y los valores del desplazamiento se interpolan a la malla del flujo de fluido. El proceso se itera hasta que se desee alcanzar la precisión deseada [45]. En la Figura 9 se puede apreciar los pasos iterativos del proceso de dos vías.

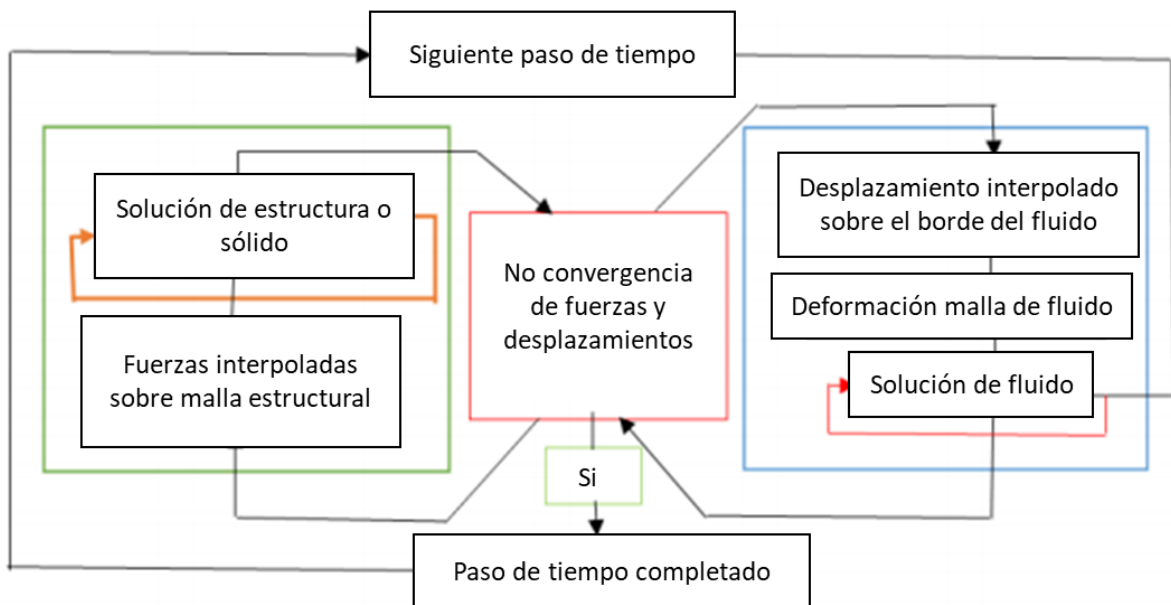


Figura 9. Paso para el método de acoplamiento de dos vías.

En términos generales, el método de acoplamiento de dos vías produce resultados más cercanos a la realidad para un mayor rango de fenómenos físicos. Por otro lado, la solución de acoplamiento de una vía da resultados plausibles para situaciones y valores de fuerzas muy específicas [46].

Es importante destacar que estas metodologías no consideran el efecto del pulso de ondas generadas por la viscoelasticidad de la estructura y el efecto rebote que pueda tener en cada iteración del proceso.

## 2.5. Modelos de Machine Learning

El Machine Learning (aprendizaje automático o aprendizaje de máquinas) es una rama de la Inteligencia Artificial que utiliza técnicas y algoritmos matemáticos permitiendo que los computadores aprendan. Los algoritmos son capaces de generalizar comportamientos a partir de información pasada, patrones actuales o seguimiento de un conjunto de reglas para predecir acontecimientos futuros, o algún parámetro en que pueda depender de cualquier variable de su entorno. En la Figura 10 se detalla el ciclo básico del Machine Learning.

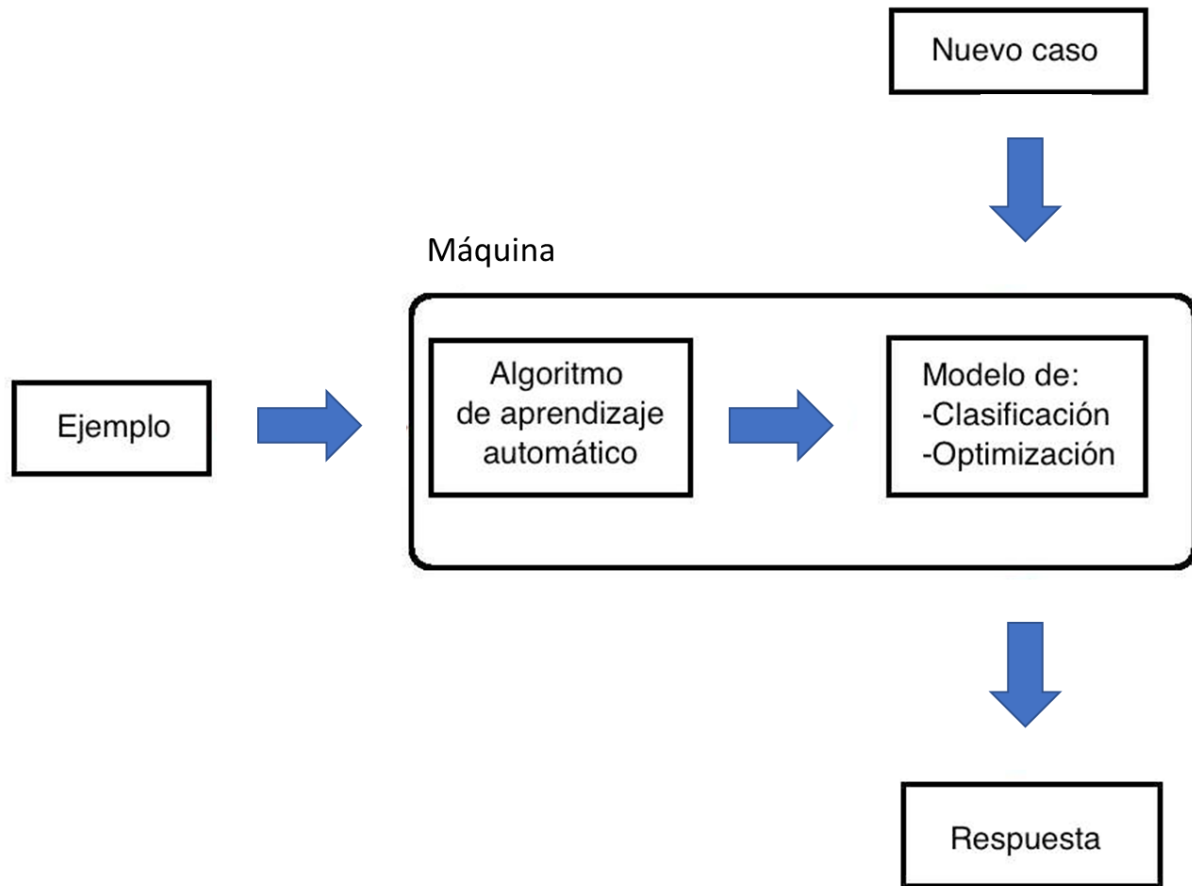


Figura 10. Esquema general del funcionamiento metodológico del Machine Learning.

El Machine Learning puede dividirse en tres grandes grupos de algoritmos:

1) Aprendizaje supervisado: Este algoritmo produce una correspondencia entre las entradas a los modelos y las salidas del sistema. A su vez, se dividen en regresiones y clasificaciones. Por ejemplo, en un problema de clasificación para determinar la ruptura de un aneurisma se deben conocer ciertas características o parámetros relacionados directamente con la condición discreta de ruptura (si o no; 1 o 0). En base a esta información y el resultado del modelo, se puede predecir si un aneurisma que no

conocemos (pero si conocemos sus características o parámetros) se romperá. En un problema de regresión, la variable a predecir es un valor continuo.

2) Aprendizaje no supervisado: Este algoritmo trabaja sobre entradas al sistema sin tener el conocimiento de cuál es la salida (en muchos casos la salida no existe). Este sistema se basa en reconocer patrones dentro de los sets de datos. Por ejemplo, es posible clasificar tipos de personas en base a sus características biológicas combinadas con parámetros o características de los aneurismas.

3) Aprendizaje reforzado (o por refuerzo): Este algoritmo es capaz de aprender observando al ambiente que lo rodeo siguiendo condiciones lógicas (llamados agentes). La información de entrada en el algoritmo recibe una retroalimentación obtenida como una respuesta de sus acciones. El paradigma de aprendizaje se basa en ensayo y error. Los métodos de resolución se basan en los procesos de decisiones de Márkov, que incorporan a las ecuaciones de Bellman. Un ejemplo aplicado en la industria son los robots que pueden aprender las rutas óptimas dentro de una bodega para entregar o recibir productos.

Para profundizar los algoritmos y modelos en cada uno de los tópicos presentados de Machine Learning revisar “Python Machine Learning” [47].

Por otro lado, todas las características morfológicas de cada geometría y todos los parámetros fluidodinámicos resultantes de las simulaciones FSI fueron analizados por un test estadístico ANOVA para determinar los predictores más significantes de cada modelo de Machine Learning. A su vez, se utilizaron 5 modelos probabilísticos para encontrar el mejor de ellos: Regresión Logística (LR), Máquina de vectores de soporte (SVM), Bosques Aleatorios (RF), Refuerzo Adaptativo (AdaBoost) y Redes Neuronales Probabilísticas (PNN). A continuación, se mostrará de manera general el funcionamiento de estos algoritmos, para más detalles consultar [48] [49] [50].

- Regresión logística: Es un tipo de análisis regresivo para predecir resultados de una variable tipo categórica usando la función sigmoide para encontrar la probabilidad de ocurrencia, tal como se indica en la Ec. (25)

$$h = \frac{1}{1 + \exp(-(\theta_0 + \theta_1 x_{1,i} + \dots + \theta_k x_{k,i}))} = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (25)$$

donde  $\theta_k$  son parámetros desconocidos y  $x_{k,i}$  son las variables explicativas de la función.

En este algoritmo, se debe resolver la función de costo que minimiza la diferencia entre el valor esperado y el valor estimado tal como se indica en la Ec. (26)

$$J(\theta) = - \left[ \frac{1}{m} \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^m y^{(i)} \log(h(x^{i,k})) + (1 - y^{(i)}) \log(1 - h(x^{i,k})) \right] + \frac{\lambda}{2m} \sum_{k=1}^n \theta_k^2 \quad (26)$$

donde  $\lambda$  es un parámetro de regularización que evita el sesgo o la varianza,  $y^{(i)}$  es el valor esperado,  $m$  es el número de set de entrenamientos y  $n$  es la cantidad de predictores. Este algoritmo busca resolver los parámetros  $\theta_k$ , por lo que se busca obtener el mínimo de la función de costo ( $\min_{\theta} J(\theta)$ ). Una posible solución es usar el gradiente de descenso tal como se expresa en las Ecs. (27) y (28)

$$\theta_0 := \theta_0 - \alpha \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (h(x^i) - y^{(i)}) x^i \quad (28)$$

$$\theta_k := \theta_k - \alpha \frac{\partial}{\partial \theta_k} J(\theta) = \theta_k - \alpha \left[ \frac{1}{m} \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^m (h(x^{i,k}) - y^{(i)}) x^{i,k} + \frac{\lambda}{m} \theta_k \right] \quad (28)$$

Todos los  $\theta_k$  deben actualizarse simultáneamente. En la Figura 11 se muestra cómo debería converger la solución en cada iteración.

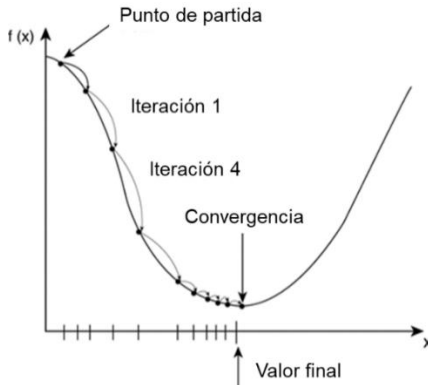


Figura 11. Demostración de convergencia de la solución en cada iteración.

- Máquina de vectores de soporte: Se basa en separar por el máximo vector normal las diferentes muestras categóricas ya conocidas mediante un hiperplano de dimensiones igual al número de predictores del problema. Este algoritmo construye un modelo capaz de predecir a que espacio pertenece un nuevo punto no conocido. Para evitar la linealidad de las soluciones, se construyen hiperplanos que representan a los predictores por medio de funciones núcleos (Kernel) proyectando la información a un espacio de características de mayor dimensionalidad (espacio de Hilbert). En la Ec. (29) se muestra un kernel gaussiano utilizado en la presente investigación.

$$f(x_{i,j}) = \exp\left(-\frac{\|x_i - x_j\|}{2\sigma^2}\right) \quad (29)$$

en donde la separación máxima entre hiperplanos viene dada por la Ec. (30)

$$\vec{w} = \sum_{i=1}^n c_i y_i f(\vec{x}_i) \quad (30)$$

los  $c_i$  son coeficientes obtenidos mediante la resolución de la ecuación de optimización mostrada en las Ec. (31)

$$\max_{c_i} f(c_1, \dots, c_n) = \sum_{i=1}^n c_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n c_i y_i f(\vec{x}_i) y_j c_j \quad (31)$$

Sujeto a:  $\sum_{j=1}^n c_j y_j = 0$  y  $0 \leq c_i \leq \frac{1}{2\zeta n}$  para todo  $i$ . El parámetro  $\zeta$  determina la compensación entre aumentar el tamaño del margen entre hiperplanos y contener a los  $\vec{x}_i$  falsos en el lado correcto del margen.

El nuevo punto  $z$  puede ser clasificado tal como se muestra en la Ec. (32)

$$z = \text{sgn}(\vec{w} \cdot f(\vec{x}_i) - b) \quad (32)$$

donde  $b = \vec{w} \cdot f(\vec{x}_i) - y_i$  es la distancia del margen del hiperplano hacia el punto medio del vector máximo de separación. En la Figura 12 se puede apreciar el funcionamiento del algoritmo usando un kernel gaussiano.

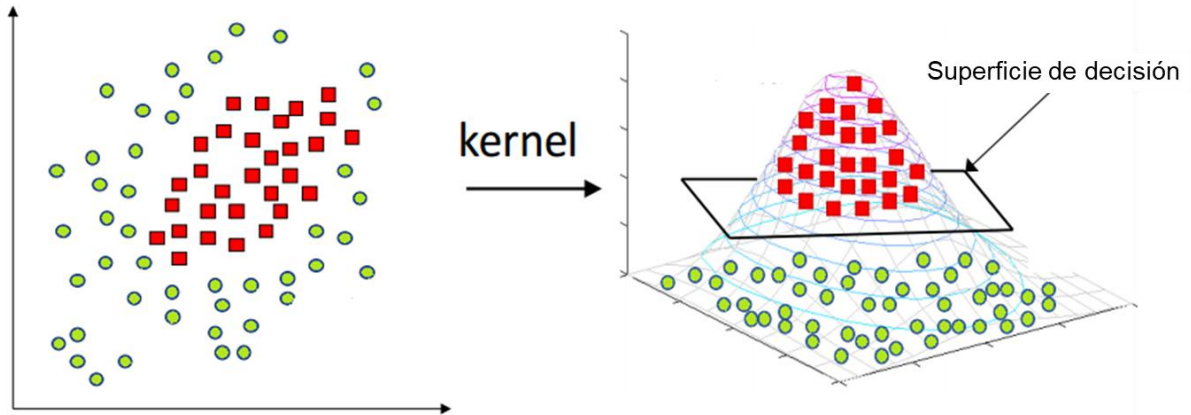


Figura 12. Transformación a un espacio de Hilbert mediante un kernel gaussiano.

- Bosques aleatorios: más conocido como Random Forest, es una combinación de árboles de decisión tal que cada árbol depende de un valor aleatorio independiente.

Los árboles de decisión son un método popular para varias aplicaciones dentro del Machine Learning, estos tienden a aprender patrones irregulares, presentando un sobreajuste en el set de entrenamiento. Los bosques aleatorios promedian las múltiples decisiones, entrenados en partes diferentes del mismo set de entrenamiento con el objetivo de reducir la varianza. Con esto se tiende a perder la interpretabilidad, pero aumenta considerablemente el rendimiento del modelo final.

El algoritmo de entrenamiento para el RF se sostiene en la técnica del Bootstrap aggregating (bagging) y los árboles de aprendizaje. Dado un set de entrenamiento  $X = x_1, \dots, x_n$  con respuestas  $Y = y_1, \dots, y_n$ , el empaquetamiento repetido ( $B$  veces) selecciona una muestra aleatoria con reemplazo del set de entrenamiento y ajusta árboles de la siguiente manera para  $b = 1, \dots, B$ :

1. Una muestra con reemplazo de  $n$  entrenamientos a partir de  $X, Y$ , se llama  $X_b, Y_b$ .
2. Entrenar un árbol de clasificación o regresión  $f_b$  sobre  $X_b, Y_b$ .

Luego de cada entrenamiento, las predicciones para las muestras no vistas  $x'$  pueden ser hechas promediando las predicciones a partir de todos los árboles de clasificación sobre  $x'$ , tal como se muestra en la Ec. (33).

$$\hat{f} = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B f_b(x') \quad (33)$$

El procedimiento para el algoritmo RF se diferencia en que usa un algoritmo de árboles de aprendizaje modificado que selecciona un subconjunto aleatorio de los predictores (este proceso es llamado empaquetamiento de predictores). Si los predictores tienen una fuerte influencia en la variable de respuesta, éstos serán seleccionados en muchos de los árboles, causando que estos se correlacionen entre sí. Para un problema de clasificación con  $m$  predictores, entonces cada empaquetamiento debería ser de  $\sqrt{m}$ .

- Refuerzo adaptativo: Los algoritmos de refuerzos consisten en combinar los resultados de varios clasificadores débiles para obtener un resultado más robusto. Cada clasificador tendrá un peso diferente en función de que tan exactas sean sus predicciones. Los casos que son mal clasificados por el clasificador débil ganan pesos y viceversa. Este proceso iterativo se va repitiendo hasta obtener la mejor predicción posible del modelo (este algoritmo fue el ganador del premio Gödel). Este algoritmo de aprendizaje es sensible a los ruidos de los datos y los outliers y es menos susceptibles al sobreajuste que los demás algoritmos de aprendizaje.

La ecuación para un problema de clasificación por refuerzo es mostrada en la Ec. (34)

$$F(x) = \text{sign} \left( \sum_{m=1}^M \theta_m f_m(x) \right) \quad (34)$$

donde  $f_m$  representa el clasificador débil  $m$ ,  $\theta_m$  es el peso correspondiente y  $M$  es el total de clasificadores débiles. En el caso de un refuerzo adaptativo donde  $x_i \in R^d, y_i \in \{-1,1\}$  donde -1 representa la clase negativa, se inicializa el peso tal como se muestra en la Ec. (35)



$$w(x_i, y_i) = \frac{1}{n}, i = 1, \dots, n \quad (35)$$

En primero lugar se ajustan los clasificadores débiles seleccionando uno con el más bajo peso de error de clasificación  $\varepsilon_m$ , luego se calcula el peso para este clasificador siguiendo la Ec. (36)

$$\theta_m = \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1 - \varepsilon_m}{\varepsilon_m} \right) \quad (36)$$

Para cualquier clasificador con una precisión mayor que 50% el peso es positivo. Mientras mejor sea la precisión, más alto es el peso. Mientras que un clasificador con menos del 50% de precisión, el peso es negativo. Cabe destacar que este límite puede ser ajustado en función de mejorar la predicción, aunque se puede ver afectado el tiempo de computo significativamente.

Finalmente se actualizan los pesos para cada punto del set de datos siguiendo la Ec. (37)

$$w_{m+1}(x_i, y_i) = \frac{w_m(x_i, y_i) e^{-\theta_m y_i f_m(x_i)}}{Z_m} \quad (37)$$

donde  $Z_m$  es un factor de normalización que asegura que la suma de todos los pesos sea igual a 1. Luego de  $M$  iteraciones se puede obtener la predicción final al resumir la predicción ponderada de cada clasificador. En la Figura 13 se resume el funcionamiento del algoritmo de aprendizaje por refuerzo adaptativo.

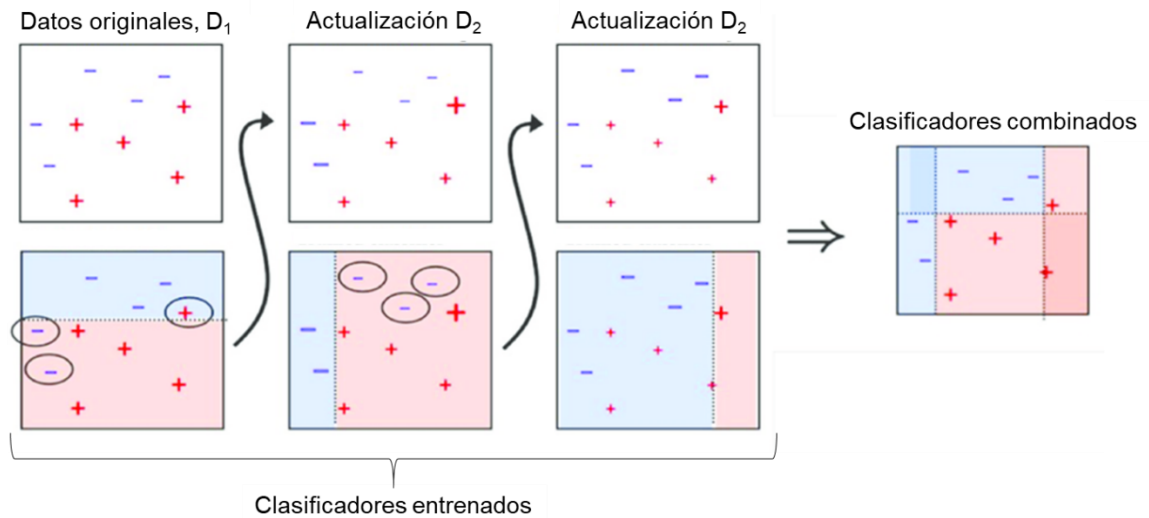


Figura 13. Proceso iterativo de actualización de pesos para el algoritmo de aprendizaje por refuerzo adaptativo.

- Redes neuronales probabilísticas: Las redes neuronales son sistemas computacionales inspiradas en las redes neurológicas biológicas que constituyen el cerebro. Este sistema aprende a realizar tareas considerando ejemplos, generalmente sin ser programados con reglas específicas. Para entender el funcionamiento se presenta la Figura 14 en donde se muestran los predictores  $x_i$  con  $i = 1,2,3$  en la capa de entrada,  $\theta_i^{(j)}$  la activación de la unidad  $i$  en la capa oculta  $j$  y  $h_{\theta}(x)$  la predicción en la capa de salida.

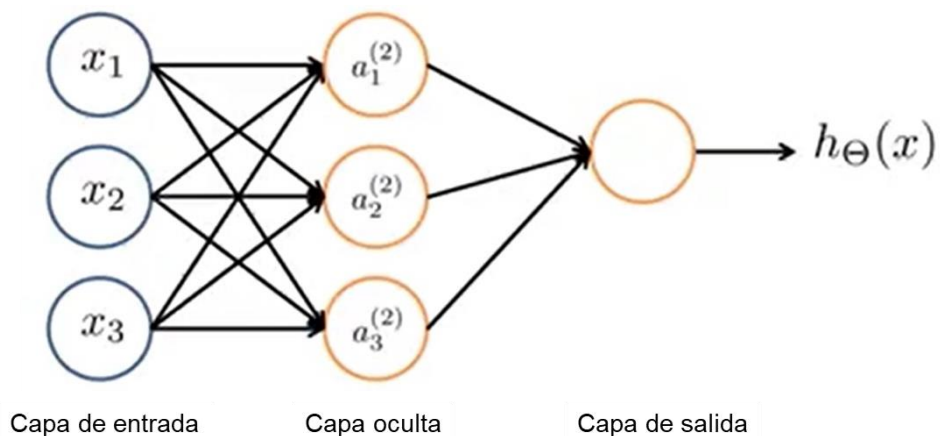


Figura 14. Red neuronal artificial de 3 capas que determina solo una predicción de salida.

Analizado la capa oculta de la Figura 14 se tiene el siguiente set de ecuaciones mostradas en la Ec. (38)

$$\begin{aligned}
 a_1^{(2)} &= g\left(\theta_{10}^{(1)} x_0 + \theta_{11}^{(1)} x_1 + \theta_{12}^{(1)} x_2 + \theta_{13}^{(1)} x_3\right) \\
 a_2^{(2)} &= g\left(\theta_{20}^{(1)} x_0 + \theta_{21}^{(1)} x_1 + \theta_{22}^{(1)} x_2 + \theta_{23}^{(1)} x_3\right) \\
 a_3^{(2)} &= g\left(\theta_{30}^{(1)} x_0 + \theta_{31}^{(1)} x_1 + \theta_{32}^{(1)} x_2 + \theta_{33}^{(1)} x_3\right) \\
 h_\theta(x) &= a_1^{(3)} = g\left(\theta_{10}^{(2)} a_0^{(2)} + \theta_{11}^{(2)} a_1^{(2)} + \theta_{12}^{(2)} a_2^{(2)} + \theta_{13}^{(2)} a_3^{(2)}\right)
 \end{aligned} \tag{38}$$

en donde  $g(z) = \frac{1}{1+e^{-\theta^T x}}$  es la función sigmoide.

La función de costo que minimiza la diferencia de los errores entre el valor real y el valor predicho es mostrada en la Ec. (39)

$$\begin{aligned}
 J(\theta) &= -\frac{1}{m} \left[ \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^K y_k^{(i)} \log\left(h_\theta(x^i)\right)_k + \left(1 - y_k^{(i)}\right) \log\left(1 - h_\theta(x^i)\right)_k \right] \\
 &+ \frac{\lambda}{2m} \sum_{l=1}^{L-1} \sum_{i=1}^{s_l} \sum_{j=1}^{s_{l+1}} \theta_{ji}^{(l)2}
 \end{aligned} \tag{39}$$

donde  $m$  es el número de predictores,  $K$  es la cantidad de elementos en la capa de salida (en la presente investigación son 2: aneurismas rotos y no rotos),  $L$  es la cantidad de capas ocultas.  $\lambda$  es el factor de regularización y  $s_l$  es la cantidad de elementos en cada capa.

Para resolver este sistema de ecuaciones se utiliza el algoritmo “backpropagation” definido de la siguiente manera:

a) Tener el set de entrenamiento  $\{(x^{(l)}, y^{(l)}) \dots (x^{(m)}, y^{(m)})\}$

b) Tomar  $\Delta_{ij}^{(l)} = 0$  para todo  $l, i, j$  en donde  $\Delta_{ij}^{(l)} = \begin{cases} mD_{ij}^{(l)} & \text{si } j = 0 \\ m\left(D_{ij}^{(l)} - \lambda\theta_{ji}^{(l)}\right) & \text{si } j \neq 0 \end{cases}$

con  $D_{ij}^{(l)} = \frac{\partial}{\partial \theta_{ji}^{(l)}} J(\theta)$

c) Para  $i = 1, \dots, m$

- tomar  $a^{(1)} = x^{(i)}$
- realizar propagación hacia adelante para calcular  $a^{(l)}$  con  $l = 2, 3, \dots, L$
- Usar  $y^{(i)}$  para calcular  $\delta^{(L)} = a^{(L)} - y^{(i)}$ , donde  $\delta_j^{(l)}$  es el error del nodo  $j$  en la capa  $l$ .
- Calcular  $\delta^{(L-1)}, \delta^{(L-2)}, \dots, \delta^{(2)}$
- Obtener  $\Delta_{ij}^{(l)} := \Delta_{ij}^{(l)} + a_j^{(l)} \delta_j^{(l+1)}$

## 2.6. Métricas y evaluación de modelos

En los algoritmos de aprendizaje supervisado existen diferentes medidas de precisión dependiendo si el problema se trata de regresión o de clasificación. En regresión se suelen utilizar métricas de error tales como el MAPE (Mean Absolute Percentage Error), MAE (Mean Absolute Error) o el RMSE (Root Mean Squared Error). Sin embargo, para los problemas de clasificación, estas métricas no son válidas, por lo que existen métricas de precisión medidas en porcentajes. Los casos más simples de medición es usar la conocida matriz de confusión, en donde se definen los parámetros mostrados en la Figura 15.

		Observaciones	
		Positivos	Negativos
Predicciones	Positivos	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
	Negativos	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)

Figura 15. Matriz de confusión tomando todos los valores predichos y las observaciones de cualquier set de datos.

De la Figura 15 se desarrollan varias métricas que miden diferentes tipos de comportamientos, en la Tabla 1 se muestran las relaciones correspondientes.

Tabla 1. Relaciones de las diferentes métricas evaluadas en los modelos de clasificación.

<b>Métrica</b>	<b>Ecuación</b>
Sensibilidad (VPR)	$VP/(VP + FN)$
Razón de falsos positivos (FPR)	$FP/(FP + VN)$
Exactitud (ACC)	$(VP + VN)/(P + N)$
Especificidad (SPC)	$1 - FPR$
Valor predictivo positivo (PPV)	$VP/(VP + FP)$
Valor predictivo negativo (NPV)	$VN/(VN + FN)$
Razón de falsos descubrimientos	$FP/(FP + VP)$

La principal característica que debe tener el set de datos para ser evaluados directamente con la matriz de confusión es que deben ser una muestra de clases balanceada, ya que de lo contrario se estaría dando más peso a la categoría con mayores clasificaciones.

Por otro lado, existe una metodología basada en una representación gráfica que relaciona la sensibilidad con especificidad para un sistema de clasificación binario, llamada la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Esta herramienta permite encontrar modelos óptimos de evaluación y es independiente de la distribución de las clases. En la Figura 16 se muestran las diferentes interpretaciones de la curva ROC.

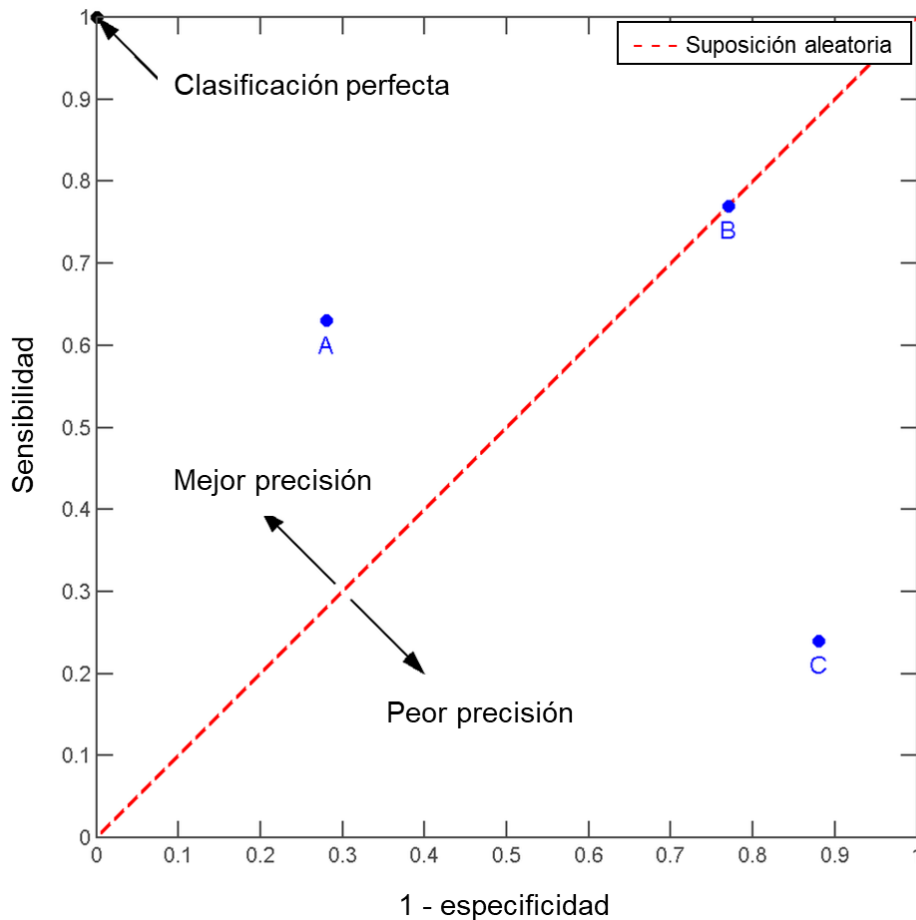


Figura 16. Ejemplo entre la relación de especificidad y sensibilidad en la predicción de un algoritmo de aprendizaje de clasificación. El punto A muestra una zona donde la precisión es mejor que la zona C, En cambio en la zona B no es posible concluir sobre cuál es la clasificación correcta ya que la probabilidad es del 50%.

La construcción de la curva ROC se basa en el método empírico que consiste en graficar el par ordenado de (1 – especificidad, sensibilidad) para todos los posibles valores de corte que se puedan considerar en la muestra disponible del set de datos. Por cada variación mínima que exista en el valor de corte que afecte a la sensibilidad o especificidad se produce un cambio tipo escalera en el gráfico de la Figura 16.

Para medir la precisión se calcula el área bajo la curva ROC (AUC-ROC, pudiendo calcularse por el método trapezoidal) que corresponde a la exactitud máxima que presenta el modelo en cuestión tomando un valor entre 0 y 1. En el caso de la Figura 16, para la función diagonal que forma la relación entre la sensibilidad y la especificidad, el área bajo la curva es igual a 0,5. Es por este motivo que para encontrar mejores precisiones o exactitudes de los modelos la curva debe aproximarse hacia el eje noroeste del gráfico. Caso contrario, las peores precisiones se encuentran en la posición sureste.

### 3.1. Reconstrucción de geometrías y parámetros morfológicos

Se reconstruyeron 60 aneurismas reales de pacientes del Instituto de Neurocirugía Asenjo (INCA) localizadas en diferentes regiones cerebrales: La arteria pericallosal, la arteria cerebral media, la arteria carótida interna, la arteria basilar, la arteria comunicante posterior y la arteria cerebelosa inferior posterior.

Las geometrías computacionales de las arterias fueron generadas y reconstruidas en 3 dimensiones mediante angiografía de imágenes en escala 1:1, siguiendo los procedimientos descritos por Valencia et al. [51], obteniendo el resultado mostrado en la Figura 17, donde las dimensiones geométricas del aneurisma son: cuello en color verde, ancho en color cian y alto en color amarillo.

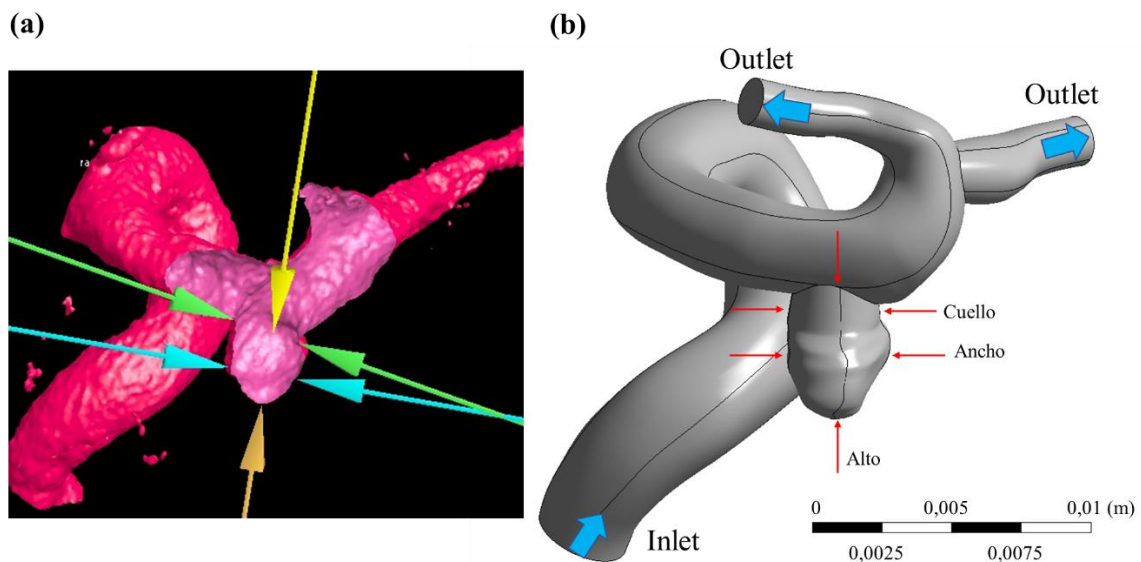


Figura 17. (a) Angiografía de imágenes en 3 dimensiones de un paciente del INCA. (b) Reconstrucción de la angiografía de 3 dimensiones con entradas y salidas y medidas geométricas del aneurisma: cuello (N), ancho (W) y alto (H).

En la Figura 17 se muestran 3 parámetros geométricos clásicos de cualquier aneurisma. A partir de éstos fueron calculados 4 parámetros para caracterizar a los aneurismas:

- radio de aspecto,  $AR = \frac{\text{longitud desde cuello hasta domo (H)}}{\text{ancho del cuello (N)}}$ ,
- factor de cuello de botella,  $BNF = \frac{\text{ancho del aneurisma (W)}}{\text{ancho del cuello (N)}}$ ,
- índice de no esfericidad,  $NSI = 1 - \left( (18\pi)^{\frac{1}{3}} x \frac{V^{\frac{2}{3}}}{S} \right)$  y
- ángulo de inclinación del aneurisma,  $AIA = \frac{\text{longitud desde cuello hasta domo (H)}}{\text{altura máxima del aneurisma (MH)}}$ ,

donde los valores estadísticos son mostrados en la Tabla 2, además presentamos algunas características generales de la base de datos tales como la edad, el área superficial de los aneurismas (SAA en mm<sup>2</sup>) y el volumen de los aneurismas (VA en mm<sup>3</sup>).

Tabla 2. Valores estadísticos para los parámetros geométricos.

Estadística	N	W	H	AR	BNF	NSI	AIA	Edad	SSA	VA
<b>Min.</b>	1.08	1.17	1.48	0.6337	0.5745	0.1157	0.0008	29	5.72	2.84
<b>Max.</b>	9.72	12.7	11.37	5.2786	6.3159	0.5119	0.1963	81	341.94	542.51
<b>Mediana</b>	3.59	5.16	5.78	1.5055	1.3307	0.2967	0.1130	57	105.33	81.34
<b>Media</b>	3.72	5.45	5.60	1.6595	1.5954	0.2957	0.1051	58	107.36	103.77
<b>Dev. Est.</b>	1.61	2.68	2.35	0.8328	0.8995	0.0513	0.0544	11	79.64	105.65

De acuerdo con el parámetro AIA, se definió la altura máxima (MH) del aneurisma como  $MH = \frac{H}{AIA}$ .

### 3.2. Métodos numéricos y computacionales

La resolución de las ecuaciones fluidodinámicas computacionales temporales de Navier-Stokes deben ser resueltas de manera discreta usando una malla sólida y superficial para cada geometría (donde deben interactuar entre ellas), y dependiendo de la cantidad de nodos y los pasos temporales, es el tiempo de computo que toma en cada simulación. El caso ideal resuelve un continuo de nodos con tiempos infinitesimalmente pequeños, sin embargo, los tiempos de cálculos podrían ser del orden de días, meses o incluso años.

En esta investigación, configuramos mallas tetraédricas para la simulación del fluido y mallas triangulares para las simulaciones estructurales (mostradas en la Figura 18a y 4b), resolviendo las ecuaciones de Navier-Stokes temporales acopladas con las ecuaciones



mecánicas temporales. Además, usamos una densidad de malla de 1500 elementos/mm<sup>3</sup> para los fluidos, en acuerdo con el estudio que realizamos del valor del WSS en el tiempo sistólico con 250, 500, 1000, 2500, 3500 y 4500 elementos/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Los resultados indican que la máxima diferencia entre los WSS menos del 2% entre 1500 y 4500 elementos/mm<sup>3</sup> (mostrada en la Figura 19a) y 10 veces mayor en el tiempo de computo. De manera similar, realizamos un estudio para las simulaciones estructurales considerando la deformación equivalente (Von-Mises) en el tiempo sistólico, resultando un valor óptimo de 100 elementos/mm<sup>2</sup>.

El criterio para el valor seleccionado para el paso temporal y los residuos fue de 0,0001s y 0,001 para cada simulación FSI, respectivamente.

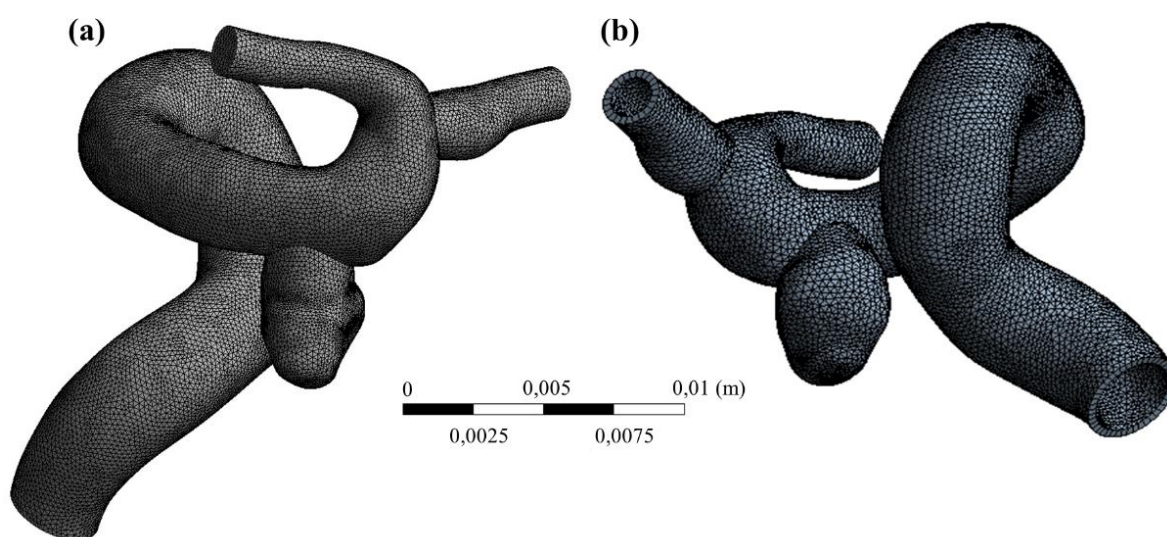


Figura 18. (a) Malla tetraédrica para Ansys Fluent usando 1500 elementos/mm<sup>3</sup>. (b) Malla triangular para Ansys Transient Structural usando 100 elementos/mm<sup>2</sup>. Ambos resultados son considerados en todas las geometrías.

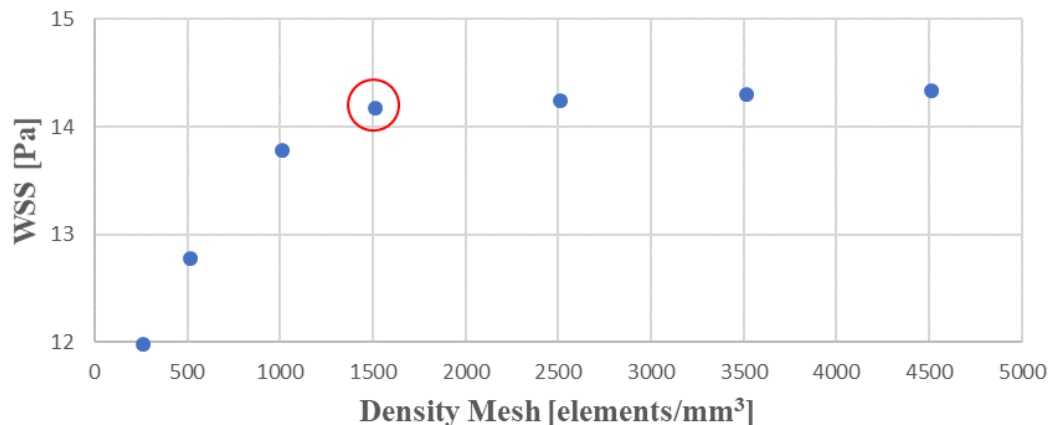


Figura 19. Comparación de los resultados de cada malla cuando el WSS en el tiempo sistólico fue calculado usando diferentes densidades de mallas. La diferencia en el tiempo de computo fue 10 veces mayor en el caso de 4500 elementos/mm<sup>3</sup> comparado con el caso de 1500 elementos/mm<sup>3</sup>.

Para resolver las interacciones entre el flujo de la sangre oscilatoria con las paredes del aneurisma, utilizamos las soluciones acopladas de doble sentido entre las fuerzas superficiales y el desplazamiento (two-way solutions), usando una malla dinámica resueltas con un método de suavizado (con un parámetro de difusión igual a 2). Cabe destacar que los efectos oscilatorios provocados por las contracciones y dilataciones de las paredes del aneurisma hacia el flujo de sangre fueron despreciados.

Para resolver las ecuaciones de Navier-Stokes se usó el algoritmo de la presión implícita con la división del operador (PISO) usando la discretización espacial de la celda de mínimos cuadrados en función del gradiente, presión de segundo orden, y segundo orden para el momentum aguas arribas. A su vez, las deformaciones estructurales fueron resueltas con métodos de elementos finitos (FEM). Finalmente, para la formulación de la temporalidad usamos el método implícito de segundo orden.

Para cada aneurisma calculamos el esfuerzo de corte de muro promediado en el tiempo ( $TAWSS = \frac{1}{T} \int_0^T |\tau_w(\vec{x}, t)| dt$ ), siendo además promediado sobre el área de cada aneurisma durante el ciclo cardiaco T, con el objetivo de entender si existe alguna relación con el AR asociado. Esta relación permitiría obtener un parámetro bastante complejo de medir a partir de una sencilla medición. El valor del TAWSS está directamente asociado al máximo estrés que puede sufrir un aneurisma antes de su ruptura.

Además, calculamos el tiempo de residencia relativo ( $RRT = \frac{1}{(1-2 \times OSI) \times TAWSS}$ ), donde  $OSI = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\int_0^T \tau_w(\vec{x}, t) dt}{\int_0^T |\tau_w(\vec{x}, t)| dt} \right)$  [52] [53] promediado sobre el área de cada aneurisma durante el ciclo cardiaco T para obtener un predictor que combine las fuerzas de cizalle con las oscilaciones del flujo.

Por otro lado, la tensión equivalente de Von-Mises ( $VMS = \sqrt{\frac{3}{2} S_{ij} S_{ij}}$ ) (donde  $S_{ij}$  son las componentes del tensor de estrés  $\sigma^{dev} = \sigma - \frac{1}{3} (tr \sigma) I$ ) fue también calculada para obtener un parámetro mecánico que puede ser usado en la predicción de ruptura de los aneurismas cerebrales.

### 3.3. Condiciones de borde

Las condiciones de borde simulan el sistema cardiovascular interno del cerebro y cada condición debería ser ajustada para maximizar las condiciones reales, teniendo un rol

importante en el desarrollo del flujo de sangre dentro de cada arteria. Las diferencias de presión son otro importante factor que fue asumido para ser solo una función del tiempo, siendo generado por un pulso de onda de una velocidad finita [31].

Considerando el flujo de sangre dentro de una arteria circular, usamos una derivación de una superposición de los perfiles de velocidad de Womersley asumiendo que el flujo es periódico en el tiempo para obtener las condiciones de flujo fisiológico en la entrada de la arteria [54], [55]. El perfil de velocidad es mostrado en la Ec. (15) (más detalles del perfil de velocidad de Womersley en [32]).

La Ec. (15) fue usada en cada aneurisma como sigue. Primero, un promedio de 60 pulsos de velocidades de diferentes pacientes fue medido (por el INCA) en su arteria carótida interna usando la técnica de ultrasonido Doppler (mostrado en la Figura 21a), luego digitalizamos la velocidad máxima promediada en el tiempo (TAMAX) siguiendo los resultados de Li et al. [56] y Blanco et al. [57] para todas las arterias usando una herramienta de RStudio. En segundo lugar, localizamos cada pixel RGB de la serie de TAMAX (una línea calipso suavizada de la Figura 21a) y relacionamos la distancia entre la diferencia de pixeles y la diferencia de en centímetros del eje vertical. En tercer lugar, Se calculó el promedio de todos los perfiles de velocidad para luego ser multiplicado por el área de entrada de cada arteria obteniendo el flujo ( $Q_i$ ). Finalmente, el flujo de sangre fue ajustado usando series de Fourier, obteniendo los coeficientes  $Q_n$ , siendo empleados para calcular la velocidad de Womersley de cada geometría. En nuestra investigación, hemos escogido 8 nodos y una frecuencia angular de  $7,703 \text{ s}^{-1}$  (el periodo del ciclo cardiaco fue tomado como  $0,857 \text{ s}$ ) [58].

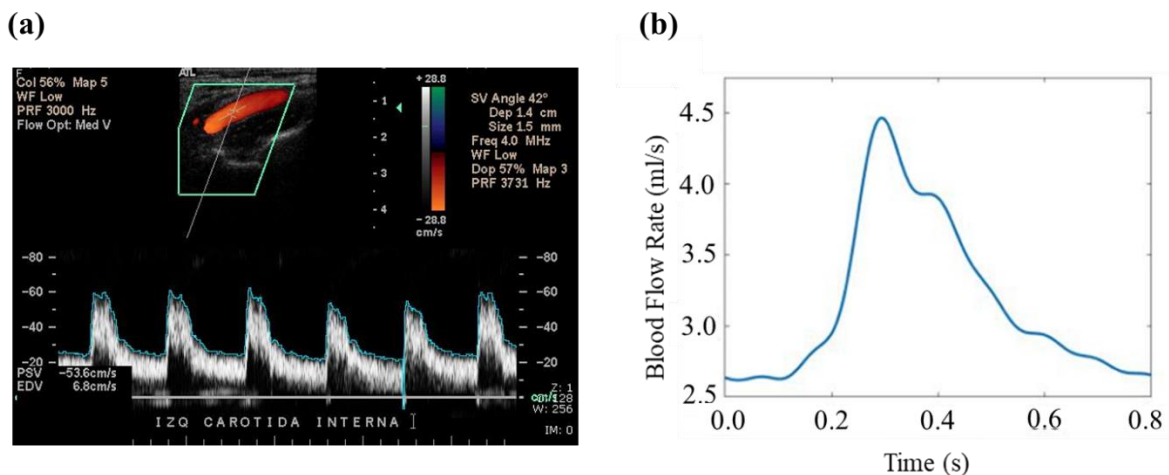


Figura 20. (a) Velocidad de la sangre medida en un paciente del INCA. (b) Tasa del flujo de sangre en la condición de entrada.

El flujo máximo calculado fue de 270 ml/min, mostrado en la Figura 21b. Este resultado está en acuerdo con los resultados obtenidos por Leopold et al. [59], Schoning et al [60], Scheel et al. [61] y Kamensky [62].

En las condiciones de salida, usamos una presión pulsátil normal entre los 80 y 120 mmHg [63] (representada en la Figura 21a), calculada mediante el modelo de Windkessel de 3 elementos (mostrado en la Figura 21b) [64]. El propósito de este modelo es representar los patrones de flujo fisiológico realísticos y las distribuciones de presión en el dominio computacional para un fluido. La ecuación del circuito está expuesta en la Ec. (40):

$$\frac{dp_i}{dt} + \frac{p_i}{RC} = \frac{Q_i}{C} \left(1 + \frac{R_i}{R}\right) + R_i \frac{dQ_i}{dt} \quad (40)$$

donde  $p_i$  es la solución de la presión,  $Q_i$  es el flujo existente para cada salida, y  $R_i, R, C$  son dos resistores y un capacitor, respectivamente. Para obtener las condiciones de presiones pulsátiles normales (mostrada en la Figura 21a), los valores de los parámetros fueron tomados siguiendo los resultados de Segers et al. [65]. La Ec. (40) fue resuelta siguiendo el método de diferencia finita central (Ec. (41)) en RStudio para ser incorporada e interpretada por ANSYS.

$$p^{t+1} = p^{t-1} \left(1 - \frac{2\Delta t}{RC}\right) + \frac{2\Delta t Q_i}{c} \left(1 + \frac{R_i}{R}\right) + 2\Delta t R_i \frac{dQ_i}{dt} \quad (41)$$

Uno de los objetivos de esta investigación es relacionar el TAWSS con los AR en condiciones de hipotensión, hipertensión y normales. Para ello, consideramos la Ec. (42) que relaciona el flujo de entrada con las diferencias de presión (ecuación de Hagen–Poiseuille [66]).

$$u = \zeta \nabla p \quad (42)$$

donde  $\zeta = \frac{r^2}{8\mu}$ .

Esto permite derivar diferentes tipos de diferencias de presiones si la velocidad de entrada es conocida [31] [67] [68]. Considerando los resultados de Torii et al. [69], Cebral et al. [70] y Le [71], que mencionan los límites de las velocidades de la sangre dentro de

las arterias fisiológicas humanas, los factores mínimos y máximos son 0,45 y 1,45 veces la presión normal, respectivamente. En consecuencia, empleamos factores de 0,55, 0,70 y 0,85 para la hipotensión; 1,15, 1,30 y 1,45 para la hipertensión y 1 para condición normal de presión. Además, calculamos las presiones de Windkessel en todos los casos, siendo un máximo de 180 mmHg y un mínimo de 70 mmHg.

En total se estudiaron 7 casos en diferentes condiciones de presión, llevando a cabo 60 simulaciones de flujo (son 60 geometrías diferentes) en 30 aneurismas previamente roto y 30 previamente no rotos. En total se realizaron 420 simulaciones.

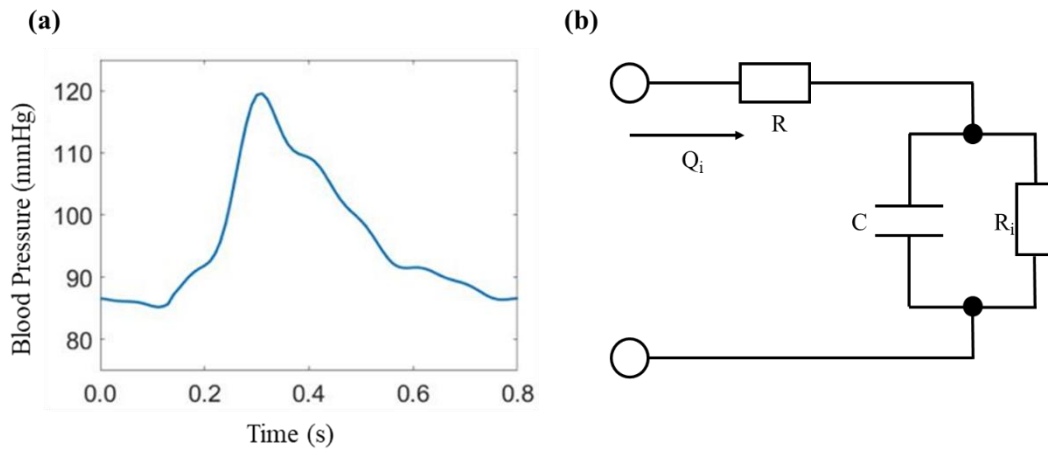


Figura 21. (a) Presión pulsátil calculada a partir de modelo de Windkessel de tres elementos. (b) Modelo de Windkessel de 3 elementos.

Para las condiciones de las paredes arteriales consideramos no deslizamiento de fluido. Por otro lado, para las condiciones de borde mecánicas, consideramos un soporte fijo en la entrada y salidas de cada arteria y una presión externa de 400 Pa simulando el ambiente cerebral [72].

Es importante destacar que existe un número adimensional llamada Número de Womersley ( $WN = R \sqrt{\frac{\omega}{\nu}} = \sqrt{2\pi \cdot Re \cdot St}$ , donde  $St$  es el número de Strouhal) utilizado en la biomecánica de fluidos que representa la relación entre la frecuencia de un flujo pulsante y los efectos viscosos.

### 3.4. Paso a paso general para la simulación FSI en ANSYS

Cada simulación FSI presenta 3 módulos de Ansys 17.2 y 18.2 que deben ser ejecutados e interconectados tal como se muestra en la Figura 22. El módulo “Transient Structural”

simula el comportamiento estructural de las paredes de la arteria y aneurisma cerebral en el tiempo debido al movimiento oscilatorio del flujo sanguíneo descrito por la solución de la ecuación de Navier-Stokes del módulo “Fluent”. Para simular la interacción entre las fuerzas de fluido y estructuras se utiliza el módulo “System Coupling”, que, a la vez, monitorea cada una de las soluciones en el tiempo.

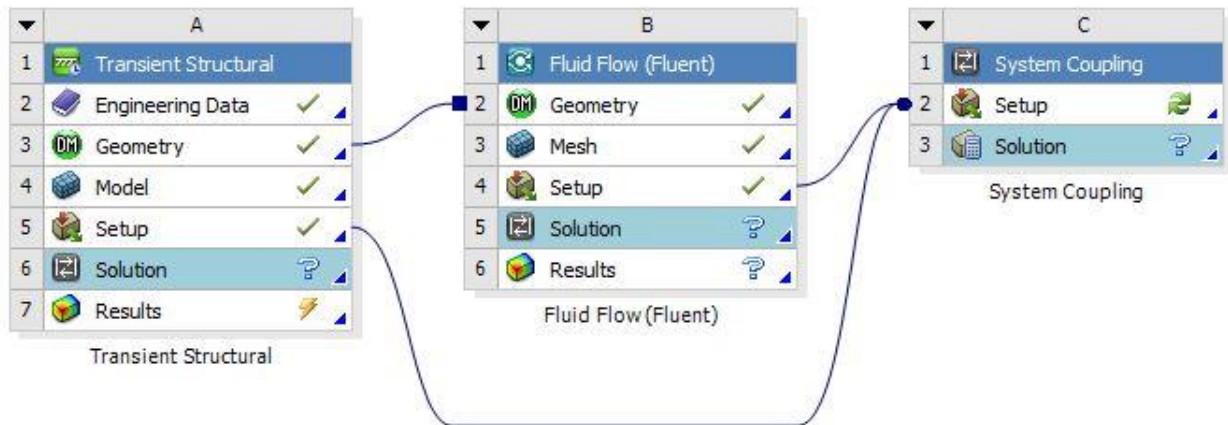


Figura 22. Módulos de estructural transitorio, flujo de fluido (Fluent) y sistemas de acoplamiento que deben ser usados en Ansys para modelar el flujo sanguíneo dentro de las arterias cerebrales.

Para realizar toda la configuración previa a cada simulación FSI se deben ejecutar los siguientes pasos como sigue:

- 1) En la sección “Engineering Data” de “Transient Structural” se deben configurar todos los parámetros conocidos correspondiente a la arteria tales como su densidad, tipo de materia y la temperatura a la que se encuentra.
- 2) En la sección “Geometry” de “Transient Structural” se distingue la parte de fluido y estructura de cada geometría a utilizar tal como se muestra en la Figura 23. Es importante destacar que la opción de estructura debe ser previamente configurada en la opción “SurfFromFaces”.

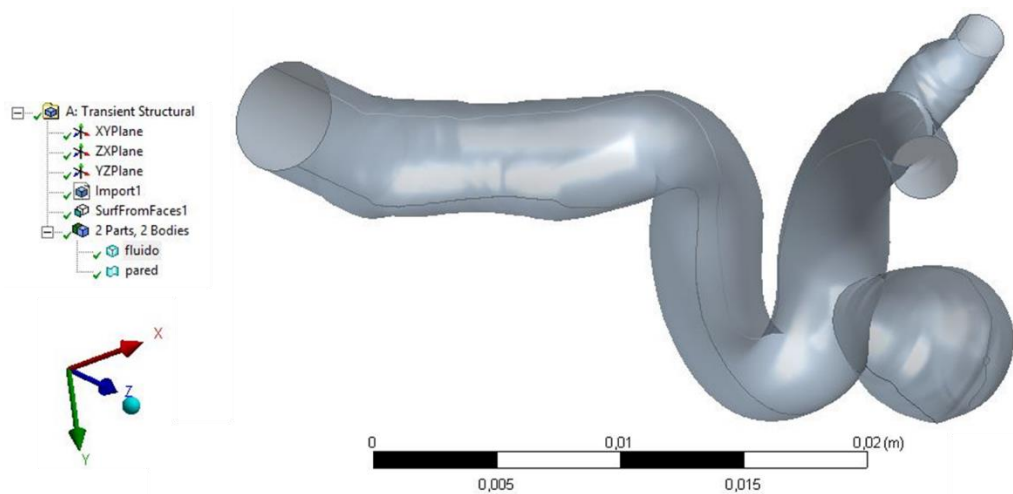


Figura 23. Configuración de fluido y estructura de cada arteria a simular.

3) En la sección “Model” de “Transient Structural” se selecciona el tipo de material estructural a utilizar (este fue previamente configurado en el punto 1), el tipo de malla (tal como se menciona en la sección 3.2), las condiciones de borde (mencionadas en el punto 3.3) tales como la presión externa, soporte fijo en los extremos simulando una continuidad en la arteria y la interface de interacción entre el fluido en la estructura (en este punto se debe tener especial cuidado ya que si algún elemento queda fuera de la interacción, el software no alertará y se presentará un error 5287, mostrado como error de tipo malla). En la Figura 24 se pueden apreciar los detalles generales de la configuración. Es importante destacar que en la selección de malla debe desactivarse la opción de fluido, ya que, en caso contrario, el sistema mallará toda la geometría generando un error en el siguiente paso (mallado del fluido).

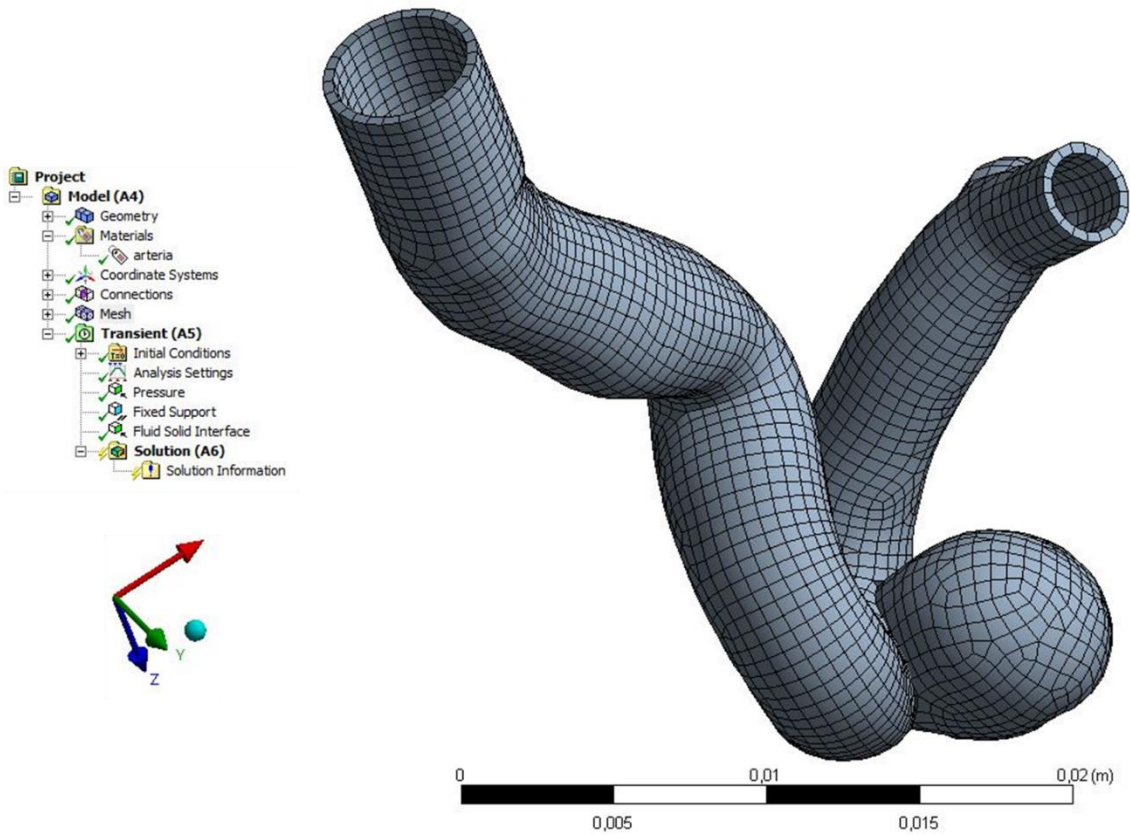


Figura 24. Detalle de configuración para modelo estructural junto con las condiciones de borde y la interface fluido-estructura.

4) Una vez ya configurado todo el módulo de “Transient Structural” se configura el tipo de mallado del módulo “Fluid Flow (Fluent)” siguiendo la metodología indicada en la sección 3.2. Además, se deben configurar los nombres que tendrán cada sección de la geometría entre la entrada, las salidas, la pared y la sangre. En la Figura 25 se muestran los detalles.



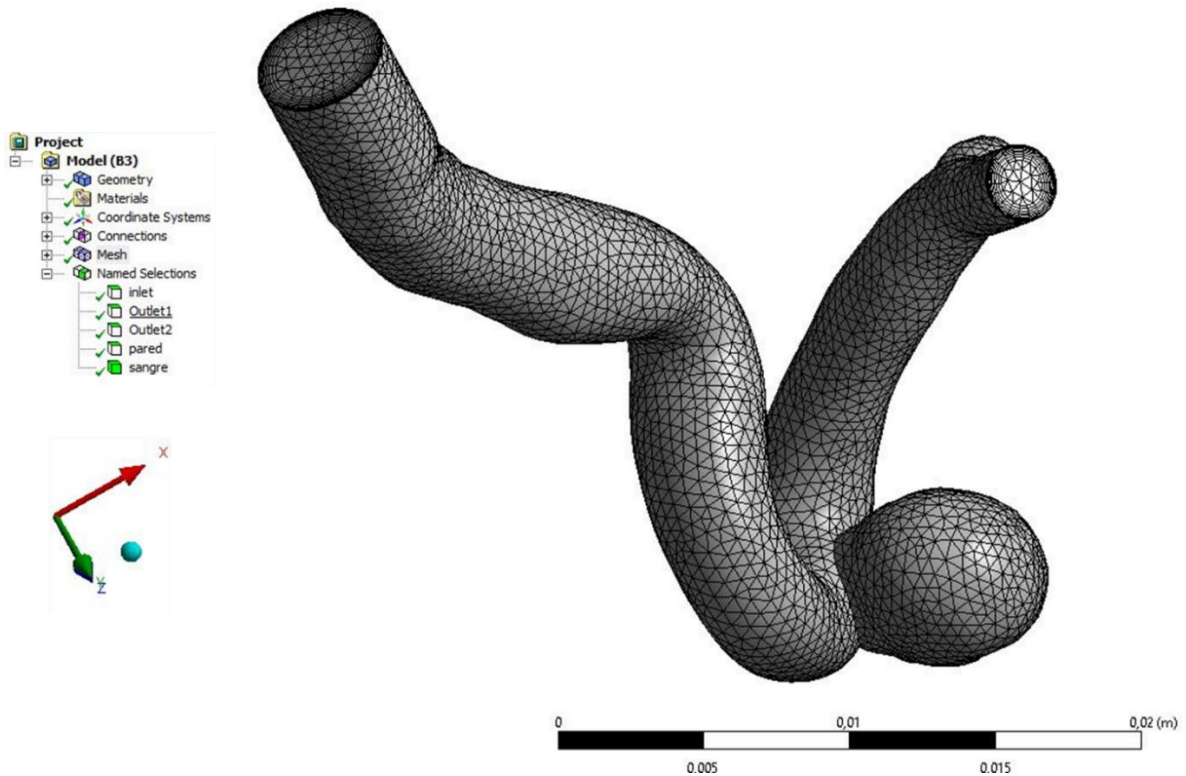


Figura 25. Detalle de configuración para el mallado del fluido juntos con su entrada y salida.

5) En la configuración del tipo de procesamiento (mostrado en la Figura 26) se escoge la opción de doble precisión, con procesamiento en paralelo de 8 procesos sin el uso de GPU. Esto último depende de cada tipo de maquina local que se esté utilizando. Las tecnologías actuales de la nube, por ejemplo, en Google Cloud Platform (GCP), Amazon Web Service (AWS) o Microsoft Azure, permiten arrendar máquinas virtuales (procesos) para maximizar el uso de núcleos y minimizar los tiempos de simulación, ahorrando los costos y mantención de la computación on-premise.

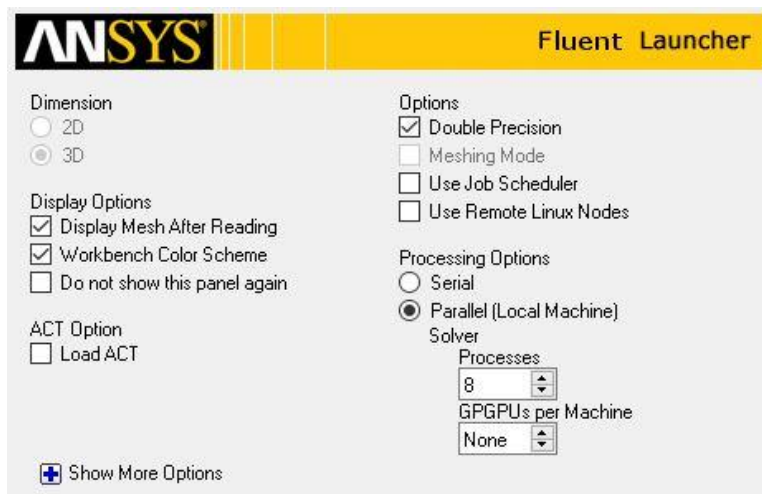


Figura 26. Configuración de procesamiento en Ansys para cada simulación. Recordar que el número de procesos a resolver depende de cada máquina en cuestión.

6) En la sección “setup” del módulo “Fluid Flow (Fluent)” se configuran todas las características del fluido y métodos de solución tal como se indica a continuación:

a) El modelo reológico de la sangre (mostrado en la Figura 27), cuyos parámetros fueron definidos en la sección 2.2.

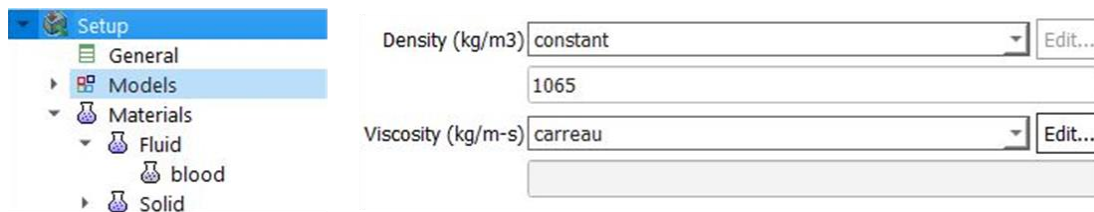


Figura 27. Configuración en ANSYS para el modelo reológico de la sangre

b) Las condiciones de borde (en esta sección se debe interpretar un script en C que simula la velocidad de Womersley en la entrada y las presiones en las salidas) tanto para la entrada del flujo de sangre (mostrado en la Figura 28a) como para las diferentes salidas (mostrado en la Figura 28b). También se configura la condición de no deslizamiento de las paredes arteriales.

(a)

Velocity Specification Method	Magnitude, Normal to Boundary
Reference Frame	Absolute
Velocity Magnitude (m/s)	udf BCvelocidad
Supersonic/Initial Gauge Pressure (pascal)	0 constant

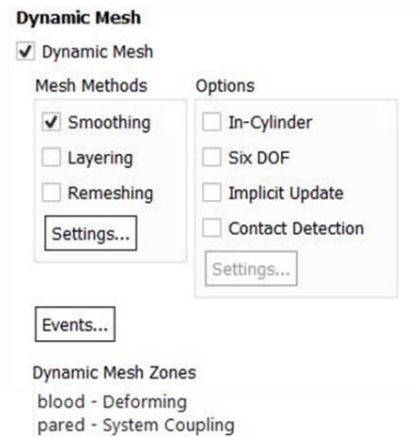
(b)

Backflow Reference Frame	Absolute
Gauge Pressure (pascal)	udf BCpresion
Pressure Profile Multiplier	1
Backflow Direction Specification Method	Normal to Boundary
Backflow Pressure Specification	Total Pressure
<input type="checkbox"/>	Radial Equilibrium Pressure Distribution
<input type="checkbox"/>	Average Pressure Specification
<input type="checkbox"/>	Target Mass Flow Rate

Figura 28. Configuración en ANSYS de las condiciones de borde de entrada (a) y de salida (b) en las arterias cerebrales. “udf” significa “user defined function”, siendo un script desarrollado en C que simula la velocidad de Womerley y la serie temporal de la presión.

c) El tipo de malla dinámica a utilizar. En esta investigación se uso un método de mallado dinámico suavizado en límites de la sangre y las paredes (mostrado en la Figura 29a) por difusión con un parámetro de valor 2 (mostrado en la Figura 29b).

(a)



(b)

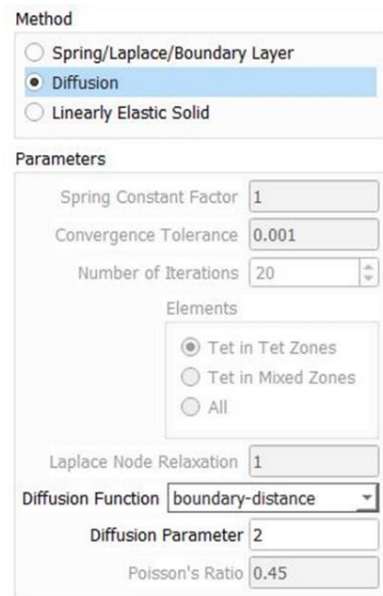


Figura 29. (a) Configuración de tipo de malla a utilizar y (b) Configuración de parámetros para el tipo de malla utilizado.

d) Los métodos y algoritmos de solución, tal como se mencionó en la sección 3.2 (mostrados en la a). Cabe destacar que las correcciones de oblicuidad y de vecinos fueron tomadas como valor 1 para corregir la oblicuidad de las celdas cercanas (mostrados en la b), y por lo tanto, nuevamente calcular las correcciones del gradiente de presión, dando mejores resultados. Sin embargo, esto aumenta los tiempos de simulación.

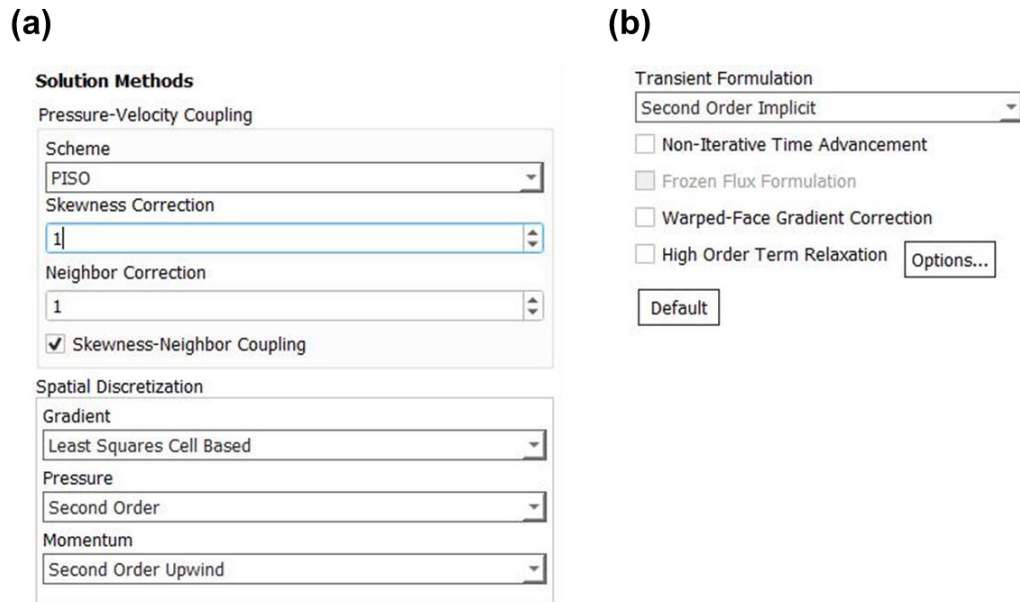


Figura 30. (a) Configuración de los métodos de solución para las ecuaciones de Navier-Stokes y (b) configuración para la parte temporal de las ecuaciones.

Es importante mencionar que hay una sección llamada “autoguardado” en el que se debe tener especial cuidado ya que por defecto (en la versión 17.2) guarda por cada iteración de la solución, pudiendo generar archivos por sobre los 100 GB una vez terminada la simulación (considerando los parámetros mencionados en la sección 3.2). Es recomendable guardar, al menos, por cada paso temporal, dependiendo del detalle que se quiera analizar.

### 3.5. Pruebas estadísticas y algoritmos de Machine Learning

Todos los parámetros calculados a partir de cada geometría y de los resultados de las simulaciones FSI (para el caso de presión normal) fueron analizados como predictores para predecir el riesgo de ruptura de los aneurismas. Usamos 5 modelos predictivos [48] [49] [50] para encontrar cual es el que presenta el mejor rendimiento: modelo lineal generalizado bayesiano (BGLM), regresión logística (LR), random forest (RF), refuerzo adaptativo (AdaBoost) y redes neuronales probabilísticas (PNN), donde consideramos parámetros estandarizados y la variación en el área bajo la curva de la curva característica operativa del receptores (AUC-ROC) como metodología de evaluación de errores. Además, empleamos un 60% de los datos para el set de entrenamiento y un 40% para el set de testeo., donde usamos una validación cruzada exhaustiva con 10-folds. Además, aplicamos un análisis de varianza (ANOVA) y de Kolmogórov-Smirnov (KS)

para evaluar la significancia estadística de la distribución de los datos, considerando un rechazo a la hipótesis nula cuando el valor P es menor a 0,05 y la distribución F es mayor que 4 [73].

La estructura del script codificado en RStudio se basa en 6 subestructuras (en el anexo 2 se puede revisar el algoritmo codificado en RStudio):

1) El set de datos es leído desde un archivo CSV que contiene todos los valores calculados para la fase sistólica de cada simulación. A su vez, el estado “roto” y “no roto” de los aneurismas son llevados a factores en donde 1 es el estado “no roto” y 0 es el estado “roto”.

2) Se realiza un estudio estadístico clásico de todas las medidas del set de datos y luego se realizan los correspondientes test que permiten verificar la significancia estadística de las variables.

3) Se particionan los datos en un set de entrenamiento y otro de testeo. Luego se configura un parámetro que contiene las características de las validaciones cruzadas que serán expuestas en cada modelo. Es importante destacar que existe una función llamada “set.seed()” que permite determinar la aleatoriedad al momento de particionar los datos, es decir, para replicar exactamente los datos de entrenamiento en posteriores simulaciones entonces basta que el número que contenga la función “set.seed()” sea igual en todos los casos.

4) Se codifican los diferentes modelos a utilizar con los datos de entrenamiento y predeterminando que el análisis se realiza mediante la metodología de AUC-ROC.

5) Se predicen los resultados del riesgo de ruptura de aneurismas para el set de testeo con los resultados de cada modelo. Este importante destacar este punto ya que los modelos no tienen conocimiento (o memoria) de los datos que se predecirán. Luego se comparan los resultados de cada predicción o el valor real para determinar los errores y la precisión.

6) Finalmente se grafican y comparan los resultados de cada modelo para el set de testeo y posteriormente para todo el universo de datos.

## 4. Resultados y discusiones

### 4.1. Comparación entre WSS y AR para distintas diferencias de presión

Se calculó el WSS en la pared de cada aneurisma cerebral en todas las simulaciones (un caso del máximo WSS es mostrado en la Figura 31, donde los peaks máximos representan el tiempo sistólico). Posteriormente, se calculó el TAWSS y su relación con el AR usando un script de RStudio para todas las diferencias de presión.

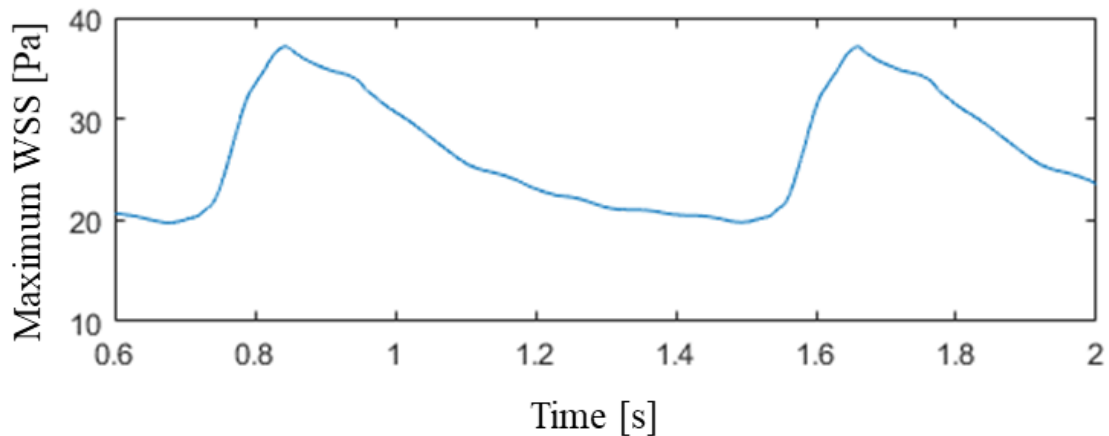


Figura 31. Máximo WSS localizado en el cuello de un aneurisma para una diferencia de presión normal.

Es importante mencionar que el WSS tuvo una magnitud más baja en el tiempo diastólico que sistólico, mientras que su forma temporal en ambos casos se mantuvo. Para aneurismas largos, notamos que el máximo WSS estuvo principalmente localizado en el cuello de los aneurismas (mostrados en la Figura 32 y en la Figura 33) debido a que el vector de velocidad de la sangre dentro de la arteria tiene aproximadamente  $90^\circ$  con respecto a la pared del aneurisma [71] (caso contrario ocurre cuando los aneurismas son frontales, donde el máximo WSS se localiza en su domo). Además, para aneurismas largos, el flujo de sangre entra al aneurisma generando vorticidades ocasionando que el WSS deje de ser significativo en el domo [74] [75]. Por otro lado, cuando un aneurisma tiene un tamaño pequeño, las líneas de corriente de velocidad están distribuidas a través de toda el área superficial, y en efecto, la ruptura tiende a ocurrir en el domo [76].

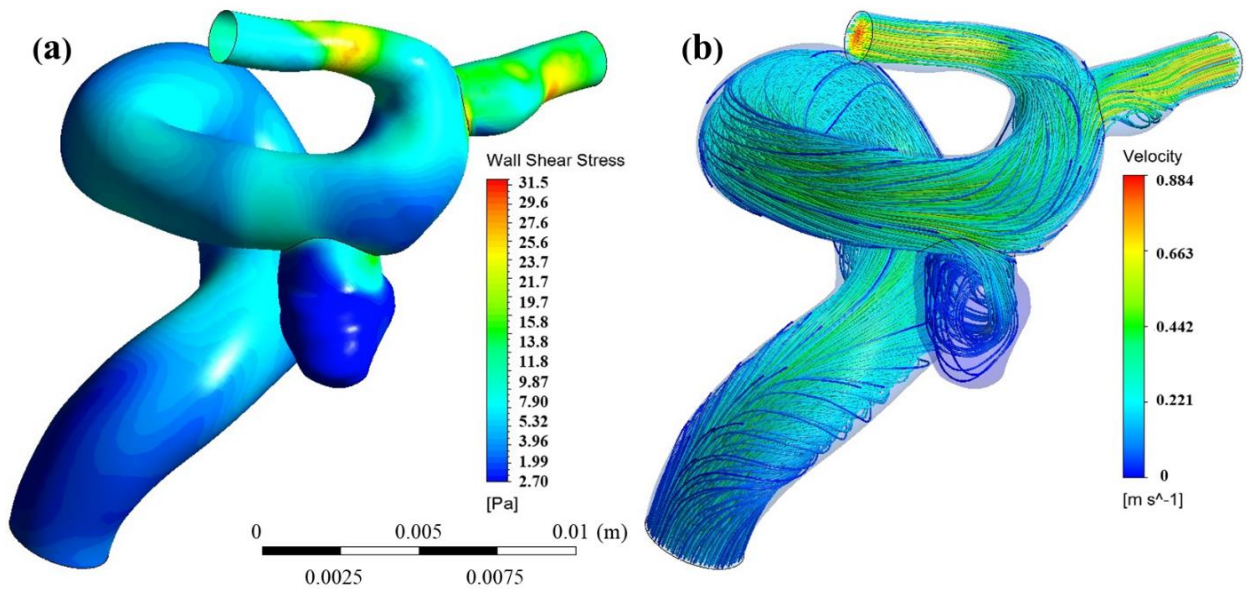
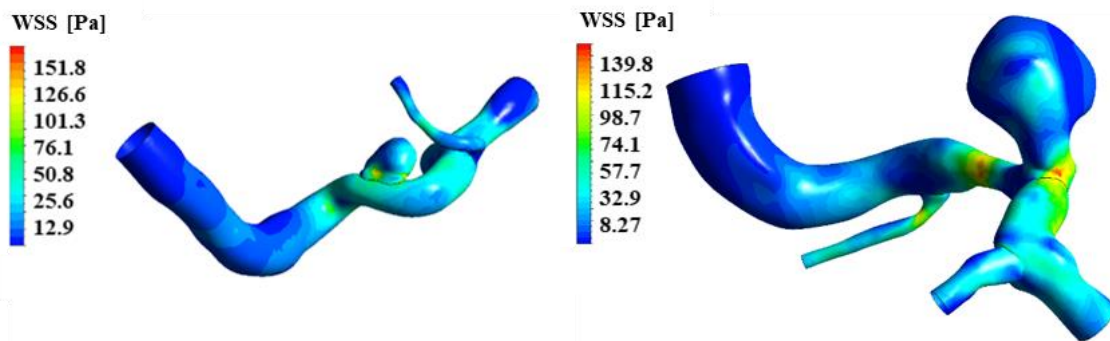
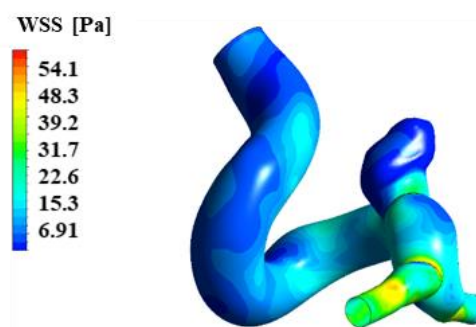
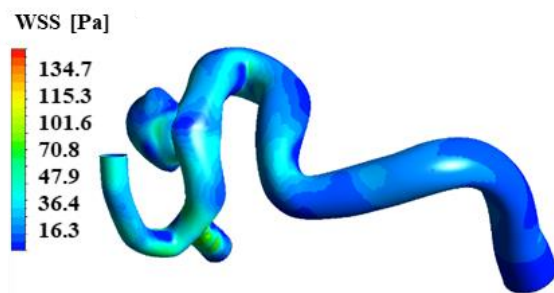
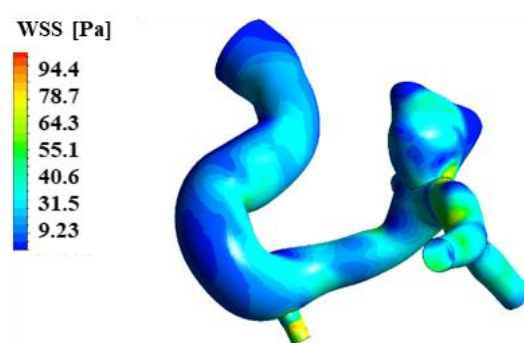
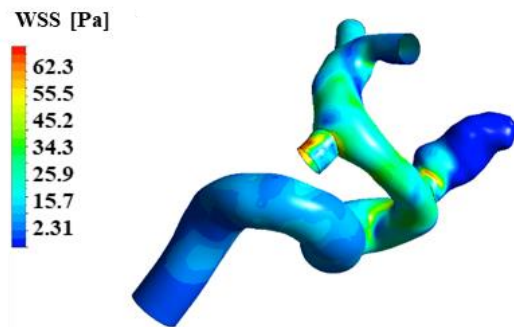
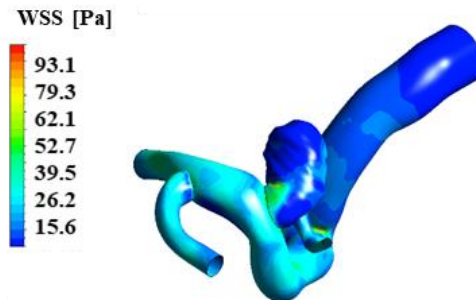
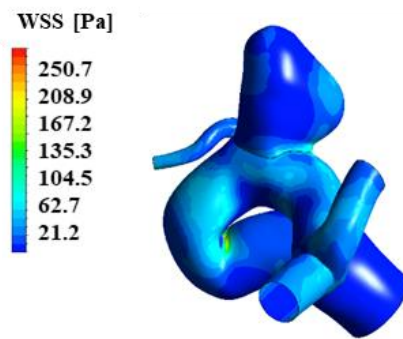
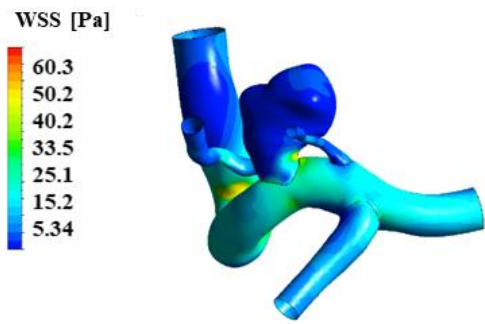


Figura 32. WSS (a) y líneas de corriente de velocidad (b) obtenidas en el tiempo sistólico en ANSYS. Los más altos valores del WSS se localizan en el cuello del aneurisma (ARR = 2,88) donde el flujo de sangre impacta directamente en la pared.

12 de los 420 resultados son mostrados en la Figura 33, considerando una diferencia de presión normal. Es importante destacar que el WSS está fuertemente correlacionado con la ruptura de los aneurismas [8] [16], por lo que en el caso de aneurismas largos su tendencia natural de ruptura será en el cuello, y para aneurismas pequeños será en el domo.







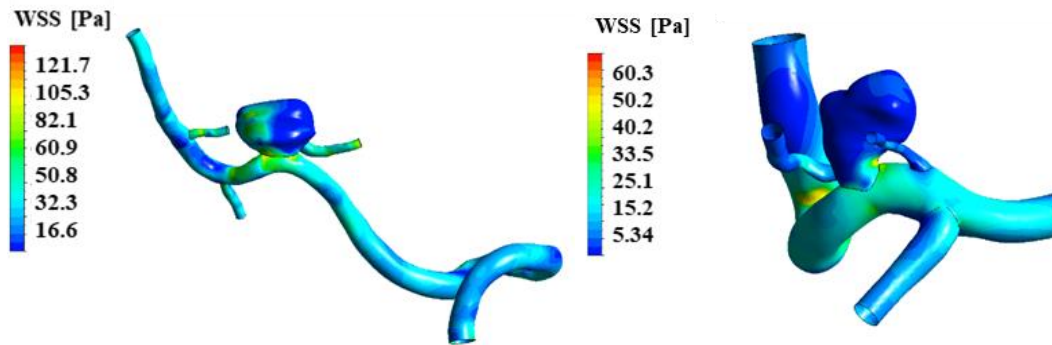


Figura 33. Resultados de los cálculos de WSS en el tiempo sistólico para diferentes aneurismas seleccionados aleatoriamente del set de datos para una diferencia de presión normal.

La comparación de cada pendiente de los TAWSS (en el eje vertical) respecto con los AR (en el eje horizontal) son mostrados en la Figura 34 y Figura 35 para aneurismas previamente no rotos y previamente rotos, respectivamente. Además, se presentan los resultados de los 7 casos de las diferencias de presión estudiadas (hipotensión, hipertensión y normal), en donde cada caso tuvo 30 aneurismas diferentes que representan una variación del AR. En cada caso, calculamos el mejor ajuste a las distribuciones usando una regresión lineal [77] en RStudio, donde el  $R^2$  fue mayor que 88% para todos los valores de TAWSS (los resultados estadísticos son mostrados en la Tabla 3). La desviación estándar fue homocedástica en todos los casos, a su vez, los errores estándar fueron lineales y los valores P fueron más bajos que 0,0005. Además, se puede apreciar en la Figura 34 y Figura 35 que las pendientes ajustadas en la variación del TAWSS como función del AR decrecen linealmente desde las diferencias de presión más bajas hacia las más altas, siendo los valores de las pendientes de los aneurismas previamente no rotos más pequeñas que los aneurismas previamente rotos. Esto ocurre de manera opuesta con el intercepto en el eje vertical, teniendo mayores valores en los aneurismas previamente no rotos debido a que tienen un área de superficie más pequeña y, por lo tanto, hay una mayor distribución de los campos de velocidad y WSS que en los aneurismas previamente rotos.

Tabla 3. Valores estadísticos de la regresión lineal para un algoritmo de aprendizaje supervisado calculado y resumido en cada caso en estudio.

Condición previa	Caso	R <sup>2</sup>	Pendiente (x10 <sup>-2</sup> )	Intercepto (x10 <sup>-2</sup> )	Error Est. pendiente (x10 <sup>-2</sup> )	Error Est. intercepto (x10 <sup>-2</sup> )
<b>No rotos</b>	0.55	0.868	-2.31	12.59	0.167	0.359
	0.70	0.888	-5.72	30.72	0.376	0.809
	0.85	0.901	-9.12	49.54	0.561	1.208
	Normal	0.904	-12.58	68.09	0.762	1.639
	1.15	0.904	-15.98	85.84	0.964	2.07
	1.30	0.911	-19.37	105.75	1.125	2.42
	1.45	0.899	-22.72	123.16	1.417	3.03
<b>Rotos</b>	0.55	0.900	-0.50	2.39	0.031	0.046
	0.70	0.871	-1.26	5.98	0.090	0.135
	0.85	0.897	-1.98	9.58	0.124	0.187
	Normal	0.898	-2.68	12.94	0.167	0.251
	1.15	0.893	-3.40	16.75	0.218	0.328
	1.30	0.881	-4.13	20.14	0.333	0.502
	1.45	0.883	-4.84	23.44	0.325	0.490

Por otro lado, midiendo las condiciones de la presión entre distintas ramas y el AR en cualquier paciente, una pendiente puede ser asociada, y entonces, un TAWSS puede ser estimado. Es importante considerar que si el valor del TAWSS es pequeño (un alto valor del AR), entonces el aneurisma podría estar roto. Adicionalmente, un estudio ha mostrado que un bajo WSS (alto AR) puede tener un papel significativo en la ruptura de un aneurisma [78].

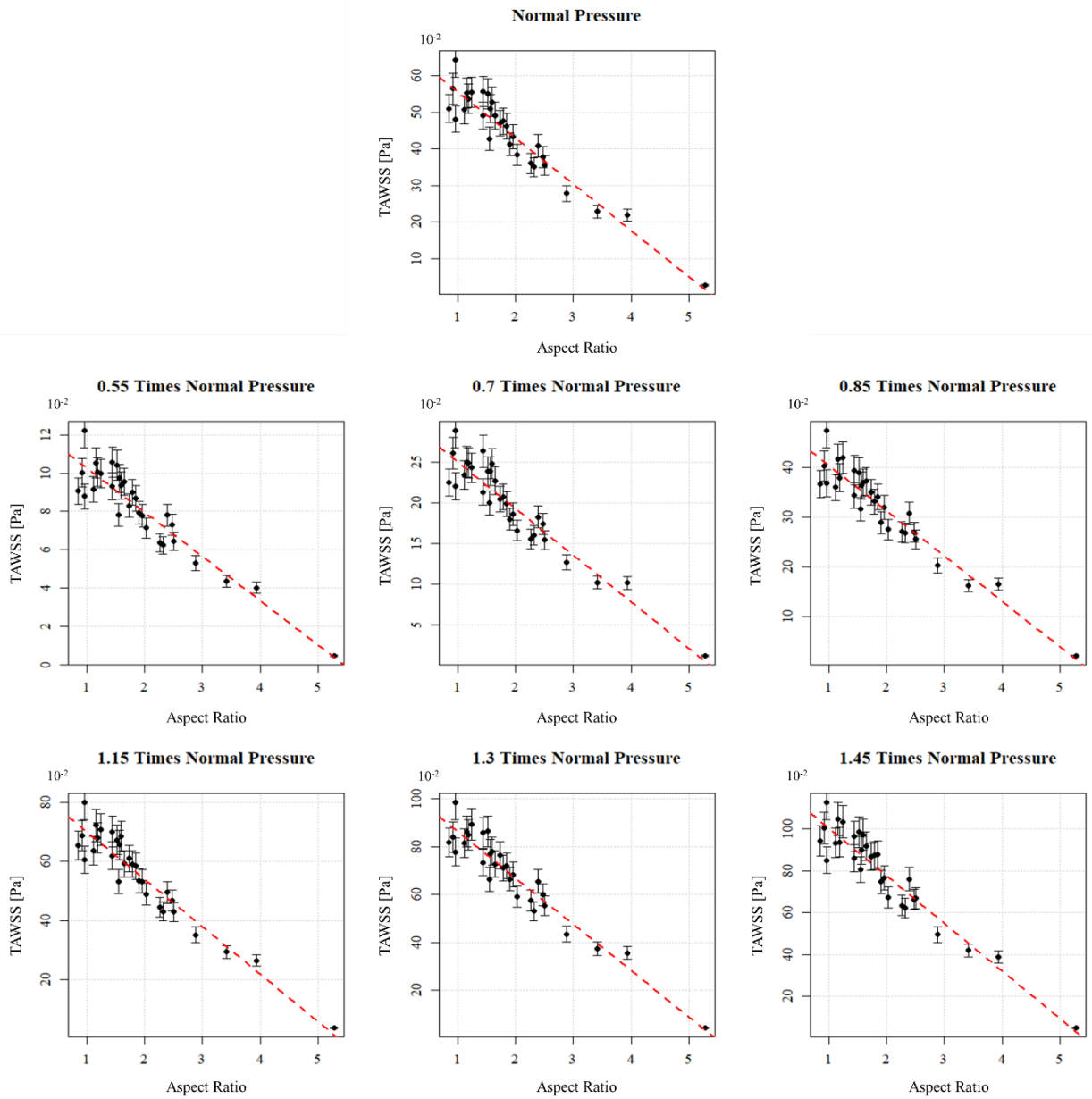


Figura 34. Relación de los aneurismas previamente no rotos entre el TAWSS y el AR para cada uno de los 7 casos de las diferencias de presión.

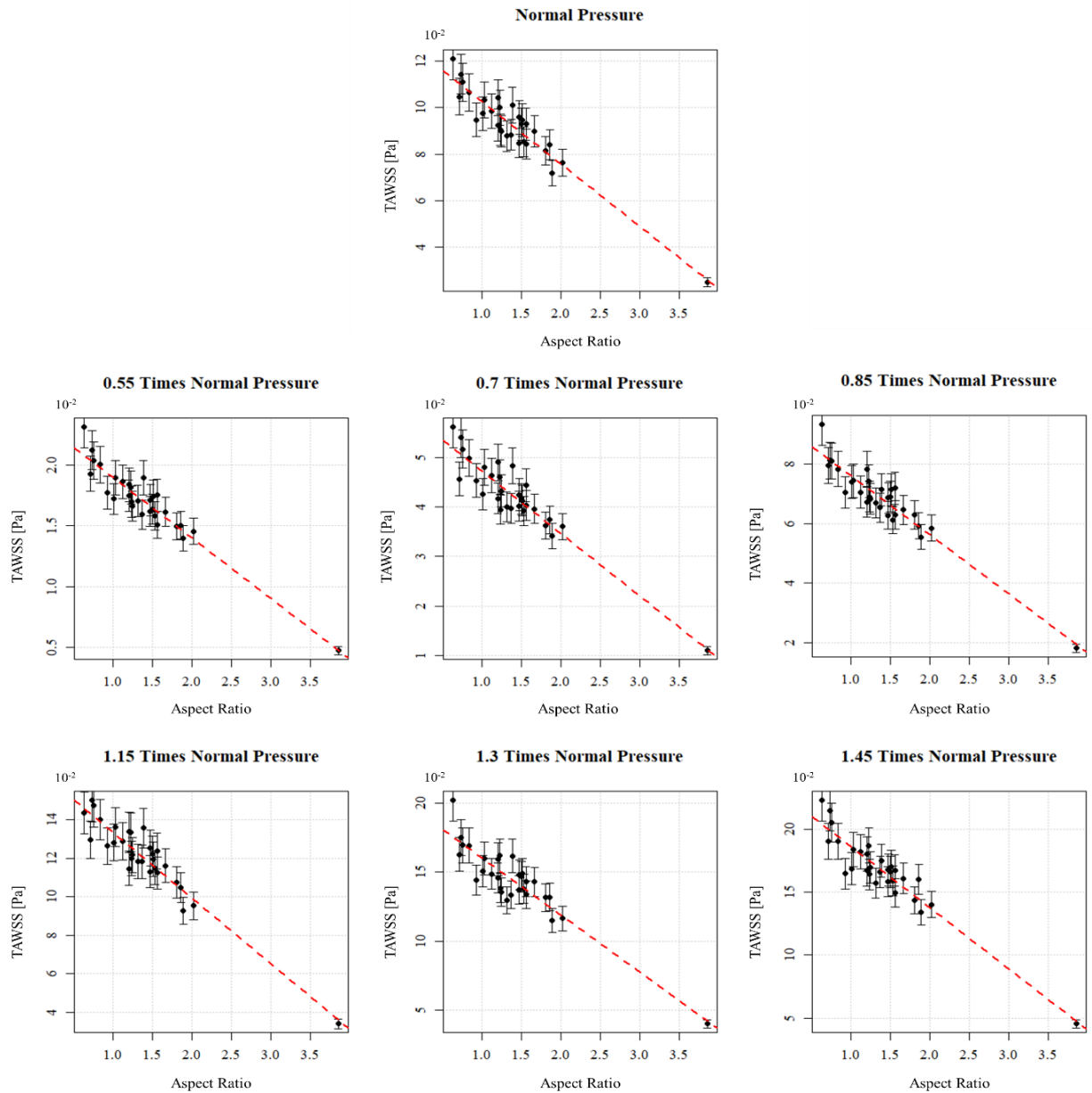


Figura 35. Relación de los aneurismas previamente rotos entre el TAWSS y el AR para cada uno de los 7 casos de las diferencias de presión.

También, se analizó la relación entre el TAWSS y otros parámetros geométricos de los aneurismas, tales como el BNF y el NSI (notar que estos parámetros geométricos no dependen del ancho del cuello del aneurisma), sin embargo, no se encontró ninguna relación debido a que el TAWSS depende implícitamente de la velocidad y es afectado por las variaciones del cuello del aneurisma sacular lateral [71] [74] [75]. Para valores pequeños del diámetro del cuello (alto valores del AR), el TAWSS presenta también pequeños valores.

## 4.2. Simulaciones FSI y predicción de ruptura de aneurismas

Los valores del RRT y el VMS fueron calculados a partir de las simulaciones FSI en el software ANSYS en los 60 casos de aneurismas diferentes en condiciones de presión normal. En la Figura 36 se presentan dos resultados para el VMS y el campo de velocidad en el tiempo sistólico para una aneurisma seleccionada de manera aleatoria. Se puede apreciar que el efecto del vector velocidad de la sangre que impacta en el cuello del aneurisma genera un mayor WSS, y, en consecuencia, un mayor valor del VMS. Al contrario, al tener velocidades deslizantes tangenciales en el domo debido a las vorticidades del flujo de sangre, se presenta un pequeño valor en el WSS, por lo tanto, valores despreciables en el VMS. En efecto, las zonas de las arterias que más presentan curvatura son las que presentan mayores deformaciones.

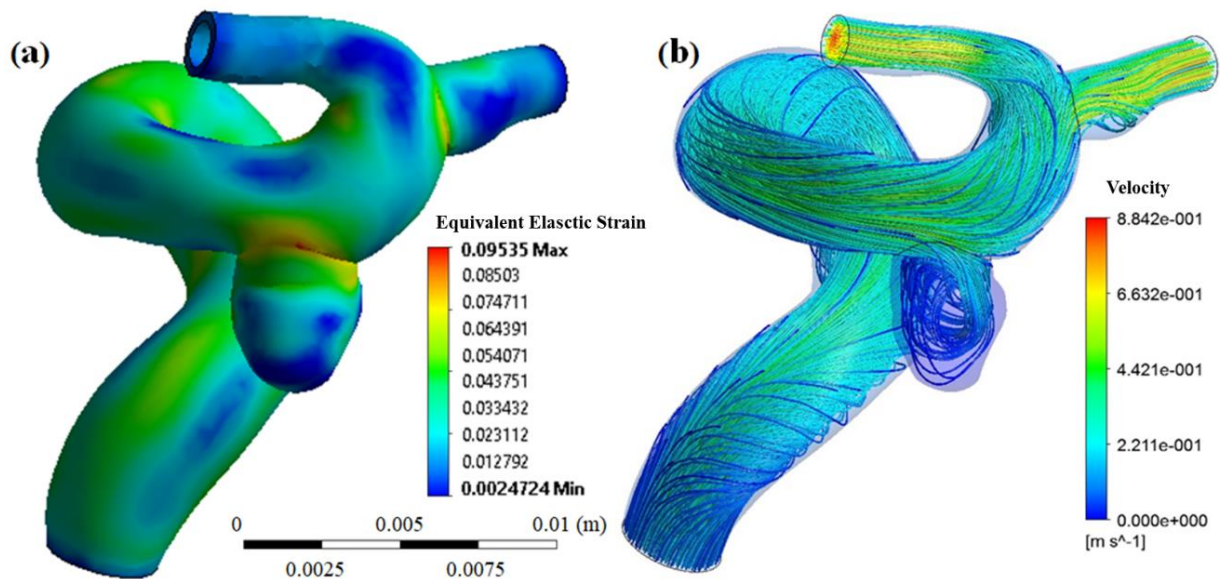


Figura 36. (a) Deformación elástica equivalente (VMS) y (b) líneas de corriente de velocidad obtenidas en el tiempo sistólico a partir del software ANSYS.

En la Figura 37 se muestran 3 diferentes casos de aneurismas comparando los diferentes efectos que tienen el WSS y el VMS. Nuevamente, los mayores efectos son presentados en el cuello del aneurisma, por lo que es importante tener un monitoreo médico constante de cómo evoluciona la zona. Hay que recordar que hay varios aspectos que los modelos físicos no consideran tales como el envejecimiento natural (provocando una disminución en la resistencia arteriales a medida que se envejece), condiciones atmosféricas, tabaquismos, entre otros. En efecto, si la probabilidad de que un aneurisma se rompa es

de un 1% para una persona de 50 años, entonces esa probabilidad aumentará cuando la misma persona tenga 60 años debido a los cambios biológicos de sus células.

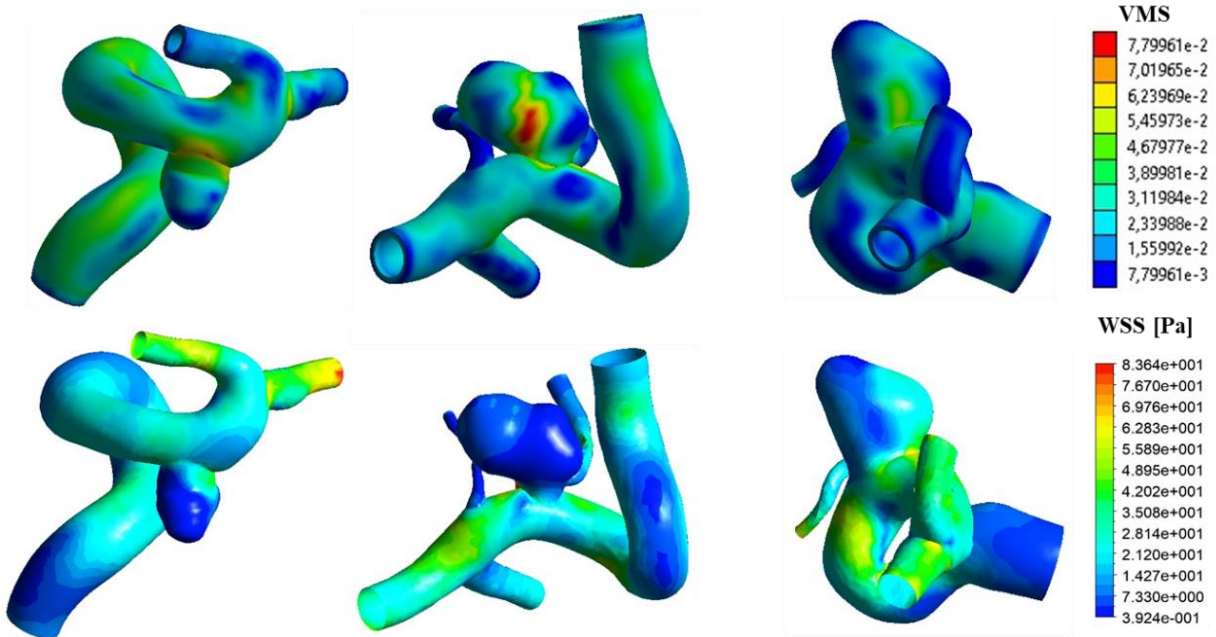


Figura 37. Resultados estandarizados del VMS y el WSS en el tiempo sistólico para 3 aneurismas elegidas de forma aleatoria.

Se analizó la diferencia estadística de todos los parámetros de las simulaciones FSI y los parámetros morfológicos de las aneurismas mediante un test estadístico ANOVA y KS, luego se seleccionaron los predictores que serán utilizados en los modelos en acuerdo con la tolerancia del valor P (los valores más pequeños de ellos) y valores sobre la tolerancia de la distribución F (La estadística de cada predictor es mostrada en la Tabla 4). Además, en la Tabla 4 se puede notar que la media y mediana de la edad de las personas que tienen aneurismas previamente rotos son aproximadamente 2 años mayores, explicando que una de las causas de ruptura de los aneurismas puede ser el envejecimiento celular. Sin embargo, este parámetro no cumple con los criterios de tolerancia para ser estadísticamente significantes (al igual que el género), siguiendo los resultados obtenidos por Lin et al. [79].

Tabla 4. Estadística de los predictores usados en los modelos de predicción.

	Estadística	Edad	WN	RRT 10 <sup>-3</sup> [Pa <sup>-1</sup> ]	VMS	MH [mm]	AR	BNF
<b>Rotos (30 casos)</b>	Min.	29.00	0.196	399	0.00346	2.049	0.854	0.633
	1er Qu.	52.00	2.687	586	0.0452	5.178	1.294	1.187
	Mediana	59.00	3.303	886	0.0837	6.942	1.690	1.453
	Media	59.67	3.004	963	0.0781	7.050	1.930	1.819
	3er Qu.	67.50	3.362	1.10	0.104	8.188	2.303	2.157
	Max.	81.00	3.985	4.63	0.171	22.885	5.279	6.316
<b>No rotos (30 casos)</b>	Min.	30.00	1.404	292	0.00225	1.510	0.634	0.574
	1er Qu.	48.25	2.423	355	0.0128	3.197	1.054	1.012
	Mediana	57.50	2.963	492	0.0223	5.153	1.341	1.176
	Media	56.10	2.871	624	0.0227	5.655	1.388	1.372
	3er Qu.	64.25	3.285	800	0.0301	7.117	1.551	1.645
	Max.	76.00	4.104	195	0.0493	21.321	3.860	2.854
<b>Casos (60)</b>	Valor F	3.361	5.521	6.704	>10	>10	9.968	4.215
	Valor P	0.0023	0.0082	<0.001	<0.001	<0.001	0.0026	0.009

Se puede apreciar en la Tabla 4 que el WN no presenta variaciones notorias entre los casos de aneurismas previamente rotos u no rotos. Sin embargo, los valores de RRT, VMS, MH, AR y BNF presentan una media y mediana mayor en los casos de aneurismas previamente rotos, en acuerdo con los resultados obtenidos por Xiang et al. [12]. Si la altura del aneurisma es mayor en el grupo de aneurismas previamente rotos, el fluido de sangre tiene que recorrer más distancia hacia la altura máxima, siendo menos significativa el TAWSS en el domo, y en promedio, en el aneurisma. De la misma manera, esto ocurre si el cuello del aneurisma es más pequeño en el grupo de aneurismas previamente rotos, donde menos fluido de sangre entra, resultando también en un valor más pequeño del TAWSS.

Por otra parte, se analizaron otros parámetros morfológicos tales como el NSI, el AIA, el volumen y área de los aneurismas, siendo no estadísticamente significantes, estando en acuerdo con un trabajo previamente realizado [80]. De la misma manera ocurrió con el TAWSS y el OSI comparados con el RRT [12] [51] [81]. Con respecto a los parámetros mecánicos, el valor P más bajo y el valor F más alto fue el VMS.

Además, se realizó un estudio para 5 aneurismas de diferentes AR y condiciones previas de ruptura, tomando la variación del grosor de pared en cada uno de ellos, dando los resultados mostrados en la Tabla 5. Se puede notar que las variaciones de los TAWSS no son significantes, presentando una desviación estándar muy pequeña, por lo que esta variable no juega un papel significativo dentro de la predicción del riesgo de ruptura. Es importante destacar, que el presente estudio está basado en aneurismas saculares



laterales, en consecuencias, los campos de velocidad de la sangre son predominantemente tangenciales a la pared de los aneurismas con excepción en la zona del cuello.

Tabla 5. Variaciones de grosor de pared de los aneurismas para diferentes AR.

<b>Caso de aneurisma</b>	<b>AR</b>	<b>Condición</b>	<b>Grosor pared (mm)</b>	<b>TAWSS [Pa]</b>
1	0,634	No Roto	0,20	12,31
			0,25	12,19
			0,30	12,15
			0,35	12,11
			0,40	12,05
			0,45	12,03
			0,50	11,94
2	1,008	No Roto	0,20	9,95
			0,25	9,82
			0,30	9,79
			0,35	9,75
			0,40	9,71
			0,45	9,63
			0,50	9,56
3	1,442	Roto	0,20	49,32
			0,25	49,25
			0,30	49,16
			0,35	49,11
			0,40	49,03
			0,45	48,95
			0,50	48,84
4	2,031	Roto	0,20	38,62
			0,25	38,53
			0,30	38,48
			0,35	38,43
			0,40	38,38
			0,45	38,28
			0,50	38,19
5	5,279	Roto	0,20	2,73
			0,25	2,69
			0,30	2,68
			0,35	2,65
			0,40	2,61
			0,45	2,58
			0,50	2,52

### 4.3. Modelos de Machine Learning

En la presente investigación se usaron 5 modelos diferentes de Machine Learning para predecir el riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales (“no roto” fue la clase positiva), donde 36 muestras aleatorias de la base de datos fueron usadas para el entrenamiento con 6 predictores a partir de parámetros morfológicos y parámetros resultantes de las simulaciones FSI. Es importante notar que algunos autores indicaron que existen parámetros relevantes tales como el SR, el TAWSS y el OSI [12]. Además, otros autores [82] concluyeron que los parámetros morfológicos son los predictores más relevantes. Sin embargo, esto depende en gran medida por la localización de los aneurismas y las condiciones humanas que afectan en cada valor de la base de datos, así, la literatura disponible puede proveer las respuestas correctas sobre los parámetros más relevantes dependiendo de las condiciones de referencia.

En la Figura 38a, se muestra la curva AUC ajustada en los 5 modelos para toda la base de datos, donde el modelo AdaBoost tuvo la mejor precisión, seguido muy de cerca por PNN, RF y BGLM. Por otra parte, para validar cada modelo se utilizó la metodología de validación cruzada con 10-folds, repetida 3 veces. En la Figura 38b, la curva ROC y el AUC fueron calculados en el set de testeo para cada modelo usando 24 datos fuera de muestra. Comparando los resultados de la Figura 38a y Figura 38b se puede notar que el ranking de precisión para los modelos fue el mismo en ambos casos.

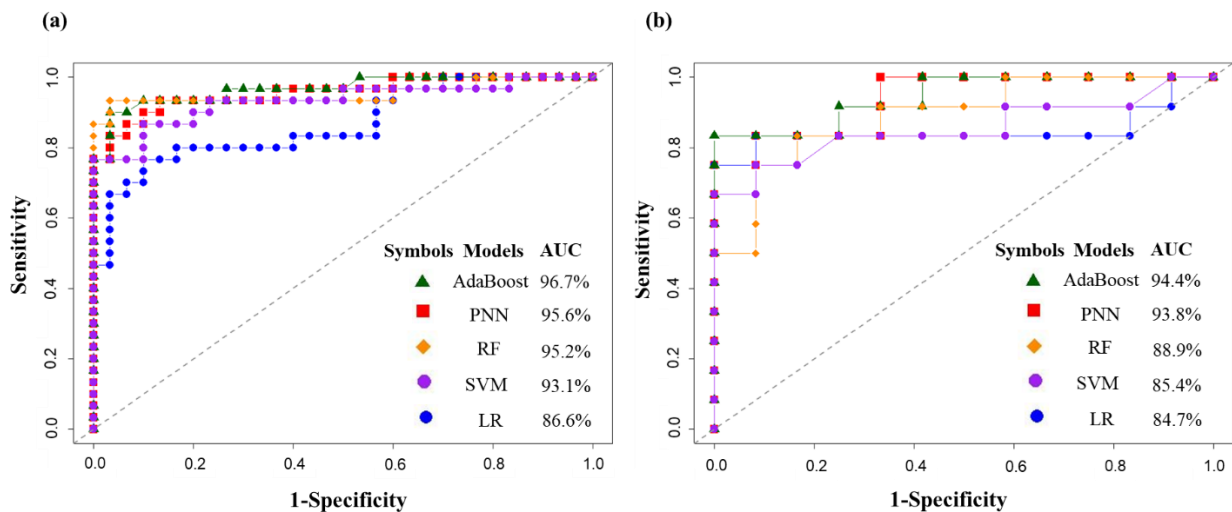


Figura 38. (a) Curva ROC para la base de datos completa y (b) curva ROC para los modelos predictivos usados en el riesgo de ruptura de los aneurismas en la base de testeo.

Xiang et al. [12], Qin et al. [82], Jing et al. [83], Varble et al. [84], Jiang et al. [85] y Fan et al. [86] lograron obtener un AUC sobre el 70% pero menor al 90% usando predictores morfológicos, biológicos y hemodinámicos separadamente. Por otro lado, Monsalve-Torra [24] obtuvo una precisión del 95,1% utilizando un algoritmo de perceptrón multicapa (MLP); sin embargo, se utilizaron 57 atributos de 310 casos (sin parámetros hemodinámicos), lo que constituye un problema no escalable debido a los altos tiempos de cálculo y un posible sobre ajuste del modelo (ya que no indica su método de validación). Lau et al. [87] obtuvo una precisión máxima de 92.03%, evaluando muchos predictores biológicos en un pequeño conjunto de datos. Bisbal et al. [23] obtiene una precisión cerca del 95% con un algoritmo SVM, sin embargo, no presentó un estudio de validación cruzada (indicando que no hay sobreajuste del modelo) y no indica el balanceo de la muestra respecto al target, por lo que podría ser una muestra desbalanceada afectando los cálculos de los verdaderos positivos y los falsos negativos.

Al combinar estos parámetros se encontró que el mejor modelo de predicción fue el AdaBoost con un 94,4% en la AUC, donde está en acuerdo con los resultados actuales de las competiciones de predicción usando algoritmos de Machine Learning para cualquier tipo de problema [88] [89]. El algoritmo PNN estuvo muy cercano al primer lugar en precisión, con un 93,8% en la AUC, sin embargo, en el tiempo de procesamiento AdaBoost fue 2 veces mejor.

En la Tabla 6 y Tabla 7 se muestran una matriz de confusión y parámetros estadísticos, respectivamente, en donde la precisión del modelo es del 92,9%. Este método de evaluación de los modelos debe contar con una muestra balanceada, de lo contrario se podría estar aumentando el valor de la precisión en el caso de tener más muestras positivas, o viceversa, en el caso de tener más muestras negativas. Es importante tener en cuenta que, para un pequeño conjunto de datos, el AUC-ROC muestra más evidencia en la evaluación del modelo.

Tabla 6. Matriz de confusión para el set de testeo usando el algoritmo de AdaBoost.

<b>Predicción</b>	<b>No Rotos</b>	<b>Rotos</b>
<b>No Rotos</b>	7	1
<b>Rotos</b>	0	6

Tabla 7. Parámetros estadísticos para la validación del modelo AdaBoost.

<b>Parámetros estadísticos</b>	<b>Valores</b>
Precisión	0.9286
Valor P	<1e-4
IC 95%	(0.8613, 0.9982)
Kappa	0.8971
Sensibilidad	1.0000
Especificidad	0.8571
Valores predictivos positivos	0.8750
Valores predictivos negativos	1.0000

Igualmente, se utilizaron otras combinaciones entre predictores de los resultados de las simulaciones FSI y parámetros morfológicos, por ejemplo, el AR, TAWSS, la deformación máxima de la pared de cada aneurisma, el número de Reynolds, el BNF y el volumen de los aneurismas, y los valores de AUC-ROC fueron menores que los resultados mostrados en la Figura 38, en todos los algoritmos de predicción. En situaciones que está involucrada la vida o muerte de las personas, es necesario tener una precisión tan cerca del 100% como sea posible. Esto es posible si es que los existe un incremento en los mejores predictores del modelo, tal como lo indica Kohavi et al. [90], o bien, usando algoritmos de aprendizaje reforzado o algoritmos genéticos, sin embargos en todos estos casos implicaría tener más datos de pacientes (del orden de cientos de miles), siendo una tarea muy difícil de cumplir. Aunque sin lugar a duda, los resultados obtenidos en esta investigación pueden utilizarse como apoyo para los neurocirujanos. Además, en el caso de lograr seleccionar la mejor combinación entre los parámetros morfológicos, mecánicos, hemodinámicos, biológicos y químicos (siendo estadísticamente significativos) podríamos obtener mejores resultados. Todo esto indica que se necesitan más estudios para mejorar los resultados en la precisión de los algoritmos de Machine Learning, y a su vez, optimizar las simulaciones FSI para generar más datos en menos tiempo.

Los data sets utilizados para cada uno de los estudios anteriores puede ser visto en el Anexo 3.

#### 4.4. Limitaciones y trabajos futuros

Las técnicas computacionales de dinámica de fluidos en aneurismas cerebrales son un enfoque relativamente nuevo que, traduciendo la investigación clínica en tecnología de ingeniería capaz de simular los fenómenos con la ventaja de no ser invasivos, siendo una aproximación del mundo real [91]. Las condiciones de borde tienen un papel importante en cualquier problema fluido mecánico, donde se aproximan mediante formas de onda generalizadas sin variación, que cuantifican las diferencias hemodinámicas entre aneurismas rotos y no rotos [92]. Sin embargo, las formas de onda fisiológicas también pueden variar tanto en el ciclo como los peaks debido a los esfuerzos físicos o los cambios emocionales (tal como se muestra en la Figura 39), lo que, en consecuencia, resulta en un cambio repentino en la presión arterial y TAWSS. Proponemos realizar otra investigación que estudie la relación entre TAWSS y AR considerando las variaciones temporales de las formas de onda fisiológicas (tanto en periodo como peaks) y qué tan cerca se encuentran del modelo ideal con periodos y peaks estáticos.

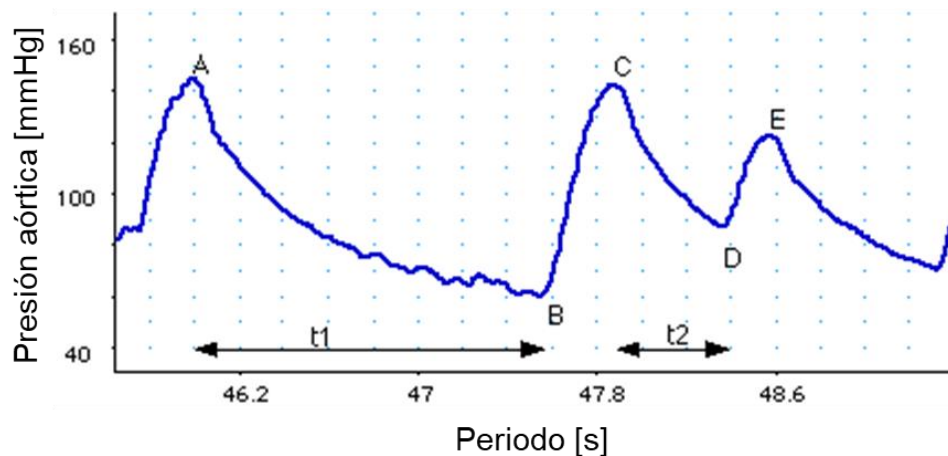


Figura 39. Presión aórtica medida en una persona entre 50 y 60 años. Las letras A, C y E denotan la sístole; B y D la diástole. Se aprecia que la sístole ha descendido en su peak en aproximadamente 10 mmHg y la diástole presenta anomalías con un aumento de 20 mmHg y luego una disminución de 10 mmHg. A su vez, el periodo  $t_1$  es casi 2 veces el periodo  $t_2$ . Esto demuestra el dinamismo que puede llegar a tener una persona en su forma de onda de presión arterial<sup>4</sup>.

Respecto a los modelos mecánico de la arteria, se asumió un modelo hiperelástico de Mooney-Rivlin de 5 parámetros, sin embargo, Yamaguchi et al. [93] reporta que la elasticidad de las paredes de los aneurismas puede atenuar el WSS absoluto promediado temporal y espacialmente, siendo menores en los modelos elásticos que los no deformables. Cabe recordar que el WSS está directamente relacionado con el riesgo de

<sup>4</sup> Imagen obtenida de <http://www.dynapulse.com/educator/>, última visita: 28-01-2019

ruptura de los aneurismas, por lo que sus variaciones debido al tipo de modelo elástico escogido pueden pasar de una condición de ruptura a una condición contraria. Llevar esta situación a un diagnóstico médico puede ser muy complejo dado que se debería medir la elasticidad del aneurisma para presentar un valor preciso, por lo que se sugiere para estudios futuros tomar los mismos predictores de esta investigación, pero considerando un parámetro  $\epsilon$  tal que  $WSS \pm \epsilon$  para realizar un análisis de sensibilidad.

Por otra parte, la precisión en los algoritmos de predicción de ruptura de los aneurismas cerebrales está sujeta a la cantidad de datos disponibles y a la cantidad de predictores que se usen en cada modelo. Cabe destacar que es posible aumentar la precisión considerando más predictores del tipo morfológico o fluido mecánico, sin embargo, aumenta el riesgo de estar en la zona de sobreajuste (explicado en la Figura 40), y por lo tanto, los modelos no tendrán ninguna validez (modelos con memoria), presentando muy bajas precisiones en la muestra de testeo (en la predicciones de casos no conocidos). Se siguen líneas de investigación que permitan entrenar modelos sobre bases de datos más grandes, incorporando predictores biológicos, químicos, psicológicos y ambientales.

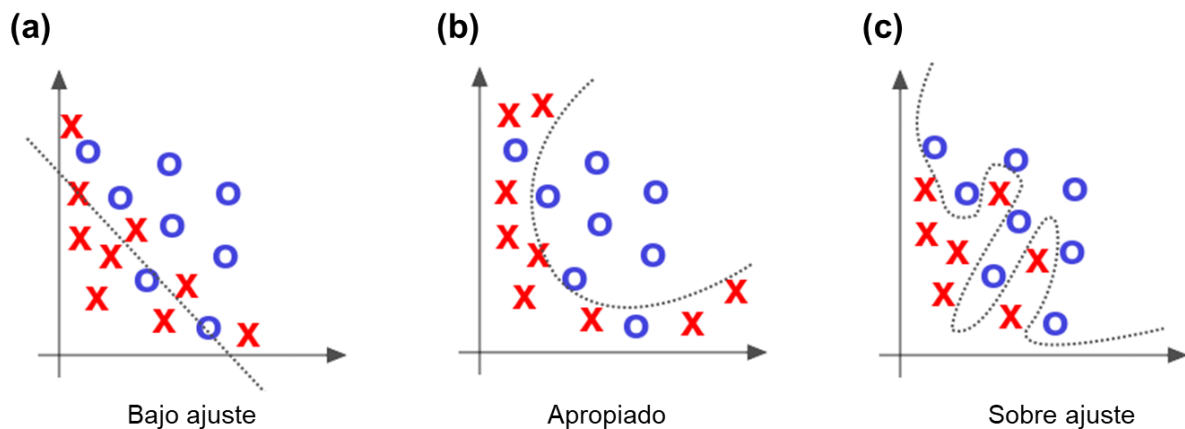


Figura 40. (a) Caso cuando existe un bajo ajuste del modelo resultando en una baja precisión. (b) Caso apropiado recordando que siempre existirán casos que estén fuera de muestra. (c) Caso de sobre ajuste resultando en un modelo un alto ajuste que no presenta ninguna lógica o tendencia<sup>5</sup>.

También es importante destacar que todos los modelos presentados son válidos considerando los estados actuales de los pacientes, ya que pueden dejar de ser validos debido al envejecimiento de las personas o por alguna enfermedad [94], pudiendo provocar cambios mecánicos o biológicos en las paredes arteriales que ocasionen cambios en su estructura morfológica, en efecto Robertson et al. [95] estudió los diferentes efectos biológicos de como la estructura de colágeno es diferente en las

<sup>5</sup> Imagen obtenida de <https://www.coursera.org/learn/machine-learning>, última visita: 28-01-2019

paredes de arterias sanas (afectando en la elasticidad) y que en aneurisma previamente no rotos pueden existir dos subcategorías de aneurismas vulnerables y robustos. Esto permite realizar una innovadora línea de investigación en el que se construyan modelos dinámicos para cada paciente (llamados algoritmos evolutivos). Es decir, algoritmos de Machine Learning que tengan predictores como función del tiempo debido al posible cambio de forma de los aneurismas. Esto permitiría estimar la probabilidad de ruptura del aneurisma para el año actual del paciente y dentro de los años siguientes.

## 5. Conclusiones

---

En esta investigación se presentaron dos casos de estudios relacionados con los aneurismas cerebrales saculares. El primero de ellos fue el efecto de la hipotensión, hipertensión y presión normal sobre 60 tipos diferentes de aneurismas cerebrales previamente rotos y no rotos usando simulaciones CFD en el software ANSYS. En los primeros resultados obtenidos se encontró que el máximo WSS estaba principalmente localizado en el cuello de los aneurismas debido a que el vector de velocidad de la sangre es aproximadamente normal respecto a la pared del aneurisma, y a su vez, provoca que el flujo genere vorticidades hacia el interior del aneurisma, siendo un WSS menos significantes en el domo. Por otro lado, se relacionó el TAWSS respecto al AR y se encontró una relación lineal con pendiente negativa para cada uno de los casos en estudio. La pendiente y el intercepto de los aneurismas previamente no rotos fue en promedio 4,7 y 5,2 veces la pendiente y el intercepto de los aneurismas previamente rotos, respectivamente. Los valores más altos del TAWSS en los aneurismas previamente no rotos se deben a que estos tienen un tamaño más pequeño, y por lo tanto, tienen una mayor distribución de los campos de velocidad y WSS sobre sus paredes.

En el segundo estudio, se analizaron los parámetros morfológicos, hemodinámicos y mecánicos mediante un test estadístico ANOVA para determinar la significancia estadística de las diferentes posibles variables que fueron usadas en un modelo de Machine Learning para predecir el riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales, siempre con el objetivo de mantener un modelo simple y sin sobreajuste. Se utilizaron solo herramientas computacionales, en donde inicialmente se reconstruyeron aneurismas reales mediante angiografía de imágenes y luego se simuló un flujo de fluido intracraneal interactuando con las paredes de cada arteria (simulaciones FSI). Se encontró que las variables WM, RRT, VMS, MH, AR y BNF fueron los parámetros más significativamente estadísticos y los predictores usados en cada uno de los 5 modelos. Mediante en el análisis de AUC-ROC se determinó que el modelo que presenta la mejor exactitud fue el AdaBoost, validándose con una correlación cruzada con datos fuera de la muestra de entrenamiento. Es importante notar que los parámetros morfológicos son sencillos de calcular mediante la imagen médica, pero, si solo estos parámetros son usados como predictores, los modelos no tienen una buena precisión. Sin embargo, se puede mejorar continuamente la exactitud obteniendo más parámetros desde las simulaciones FSI.



# Capítulo 6

## 6. Bibliografía

---

- [1] J. Brisman, J. Song y D. Newell, «Cerebral Aneurysms,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, pp. 928-939, 2006.
- [2] A. Keedy, «An overview of intracranial aneurysms,» *McGill Journal of Medicine*, vol. 9, nº 2, pp. 141-146, 2006.
- [3] M. Pritz, «Cerebral aneurysm classification based on angioarchitecture,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 20, nº 2, pp. 162-167, 2011.
- [4] H. Steiger, «Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms,» *Acta Neurochirurgica Supplement*, vol. 48, pp. 1-57, 1990.
- [5] W. Phil y D. Stehbens, «Etiology of intracranial berry aneurysms,» *Journal of Neurosurgery*, vol. 70, nº 6, pp. 823-931, 1989.
- [6] L. Liang, M. Liu, C. Martin, J. Elefteriades y W. Sun, «A machine learning approach to investigate the relationship between shape features and numerically predicted risk of ascending aortic aneurysm,» *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, vol. 16, nº 5, pp. 1519-1533, 2017.
- [7] J. Mocco, R. Brown, J. Torner, A. Capuano, K. Fargen, M. Raghavan, D. Piepgras, L. Meissner y J. Huston, «Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis,» *Neurosurgery*, vol. 82, nº 4, pp. 491-496, 2018.
- [8] J. Cebal, F. Mut, J. Weir y C. Putman, «Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, pp. 145-151, 2011.
- [9] J. Cebal, F. Mut, J. Weir y C. Putman, «Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, pp. 264-270, 2011.
- [10] T. Canchi, D. Kum, N. EY y S. Narayanan, «A Review of Computational Methods to Predict the Risk of Rupture of Abdominal Aortic Aneurysms,» *BioMed Research International*, vol. 2015, nº 861627, p. 12, 2015.

- [11] F. Tan, R. Torii, A. Borghi, R. Mohuaddin, N. Wood y X. Xu, «Fluid-structure interaction analysis of wall stress and flow patterns in a thoracic aortic aneurysm,» *International Journal of Applied Mechanics*, vol. 1, nº 1, 2009.
- [12] J. Xiang, S. Natarajan, M. Tremmel, D. Ma, J. Mocco, L. Hopkins, A. Siddiqui, E. Levy y H. Meng, «Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture,» *Stroke*, vol. 42, pp. 144-152, 2010.
- [13] W. Stehbens, «Etiology of intracranial berry aneurysms,» *Journal of Neurosurgery*, vol. 70, nº 6, pp. 823-931, 1989.
- [14] G. Gibbons y V. Dzau, «The emerging concept of vascular remodeling,» *New England Journal of Medicine*, vol. 330, nº 20, pp. 1431-1438, 1994.
- [15] A. Malek, A. Seth y S. Izumo, «Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis,» *Jama*, vol. 282, nº 2, pp. 2035-2042, 1999.
- [16] M. Shojima, M. Oshima, K. Tagaki, R. Torii, M. Hayakawa, K. Katada, A. Morita y T. Kirino, «Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms,» *Journal of the American Heart Association*, vol. 35, nº 11, pp. 2500-2505, 2004.
- [17] Z. Zang, M. Durka, D. Kallmes, Y. Ding y A. Robertson, «Can aspect ratio be used to categorize intra-aneurysmal hemodynamics? A study of elastase induced aneurysms in rabbit,» *Journal of Biomechanics*, vol. 44, pp. 2809-2816, 2011.
- [18] O. Evju, K. Valen-Sendstad y K. Mardal, «A study of wall shear stress in 12 aneurysms with respect to different viscosity models and flow conditions,» *Journal of Biomechanics*, vol. 46, nº 16, pp. 2802-2808, 2013.
- [19] S. Tateshima, A. Chien, J. Cebal y F. Viñuela, «The effect of aneurysm geometry on the intra-aneurysmal flow condition,» *Neuroradiology*, vol. 52, nº 12, pp. 1135-1141, 2010.
- [20] H. Ujiie, Y. Tamano, K. Sasaki y T. Hori, «Is the Aspect Ratio a Reliable Index for Predicting the Rupture of a Saccular Aneurysm?,» *Neurosurgery*, vol. 48, nº 3, pp. 495-503, 2001.
- [21] J. Shum, S. Elena, C. Satish y E. Finol, «Machine Learning Techniques for the Assessment of AAA Rupture Risk,» de *ASME 2011 Summer Bioengineering Conference*, Pennsylvania, 2011.
- [22] Y. Qian, H. Takao, M. Umezu y Y. Murayama, «Risk Analysis of Unruptured Aneurysms Using Computational Fluid Dynamics Technology: Preliminary Results,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, nº 10, pp. 1948-1955, 2011.

- [23] J. Bisbal, G. Engelbrecht, M. Villa-Uriol y A. Frangi, «Prediction of Cerebral Aneurysm Rupture Using Hemodynamic, Morphologic and Clinical Features: A Data Mining Approach,» *International Conference on Database and Expert Systems Applications*, vol. 6861, pp. 59-73, 2011.
- [24] A. Mosalve-Torra, D. Ruiz-Fernandez, O. Marin-Alonso, A. Soriano-Payá y J. C.-M. M. Carreño-Jaimes, «Using machine learning methods for predicting inhospital mortality in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm,» *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 62, pp. 195-201, 2016.
- [25] S. Chabert, T. Mardones, R. Riveros, M. Godoy, A. Veloz, R. Salas y P. Cox, «Applying machine learning and image feature extraction techniques to the problem of cerebral aneurysm rupture,» *Researchideas and Outcomes*, vol. 3, p. e11731, 2017.
- [26] S. Muluk, P. Muluk, J. Shium y E. Finol, «On the Use of Geometric Modeling to Predict Aortic Aneurysm Rupture,» *Annals of Vascular Surgery*, vol. 44, pp. 190-196, 2017.
- [27] J. Liu, Y. Chen, L. Lan, B. Lin, W. Chen, M. Wang, R. Li, Y. Yang, B. Zhao, Z. Hu y Y. Duan, «Prediction of rupture risk in anterior communicating artery aneurysms with a feed-forward artificial neural network,» *European Radiology*, vol. 28, n° 8, pp. 68-75, 2018.
- [28] R. Lee, D. Jarchi, R. Perera, A. Jones, I. Cassimjee, A. handa y D. Clifton, «Applied Machine Learning for the Prediction of Growth of Abdominal Aortic Aneurysm in Humans,» *EJVES Short Reports*, vol. 39, pp. 24-28, 2018.
- [29] J. Mazumdar, *Biofluid Mechanics*, Singapor: World Scientific, 1992.
- [30] P. Kundu y I. Cohen, *Fluid Mechanics.*, Amsterdam: Elsevier, 2004.
- [31] J. Womersley, «Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure difference is known,» *The Journal of Physiology*, vol. 127, n° 3, pp. 553-563, 1955.
- [32] M. Zamir, *The Physics of Pulsatile Flow*, New York: Springer, 2000.
- [33] J. Hunter, «A method of raising the specific gravity of the blood,» *The Journal of Physiology*, vol. 11, n° 1-2, pp. 115-120, 1890.
- [34] H. Hipple, *Chemical Engineering for Non-Chemical Engineers*, New Jersey: ALChE, 2017.
- [35] E. Bingham, *Fluidity and Plasticity*, New York: McGraw-Hill, 1922.

- [36] D. Acheson, *Elementary Fluid Mechanics*, Oxford: Oxford, 1990.
- [37] I. Husain, F. Labropulu, C. Langdon y J. Schwark, «A comparison of Newtonian and non-Newtonian models for pulsatile blood flow simulations,» *Journal of the Mechanical Behavior of Materials*, vol. 21, nº 5-6, pp. 147-153, 2013.
- [38] P. Kalia y R. Schaefer, «Mechanical Models of Artery Walls,» *Archives of Computational Methods in Engineering*, vol. 15, nº 1, pp. 1-36, 2008.
- [39] K. Monson, W. Goldmish, N. Barbaro y G. Manley, «Significance of source and size in the mechanical response of human cerebral blood vessels,» *Journal of Biomechanics*, vol. 38, pp. 737-744, 2005.
- [40] T. Bodnás, G. Galdi y S. Necasová, *Fluid-Structure Interaction and Biomedical Applications*, Republica Checa: Springer Basel, 2014.
- [41] A. Valencia, A. Contente y M. Ignat, «Mechanical test of human cerebral aneurysm specimens obtained from surgical clipping,» *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, vol. 15, nº 5, pp. 1-12, 2015.
- [42] M. Souli, A. Ouahsine y L. Lewin, «ALE formulation for fluid–structure interaction problems,» *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 190, nº 5-7, pp. 659-675, 2000.
- [43] Y. Bazilevs, K. Takisawa y T. Tezduyar, *Computational Fluid-Structure Interaction: methods and applications*, United Kingdom: Wiley, 2013.
- [44] G. Galdi y R. Rannacher, *Fundamental Trends in Fluid-Structure Interaction*, Singapore: World Scientific, 2010.
- [45] M. Ahamed, S. Atique, M. Munshi y T. Koironen, «A Concise Description of One Way and Two Way Coupling Methods for Fluid-Structure Interaction Problems,» *American Journal of Engineering Research (AJER)*, vol. 6, nº 3, pp. 86-89, 2017.
- [46] F. Benra, H. Dohmen, J. Pei, S. Schuster y B. Wen, «A Comparison of One-Way and Two-Way Coupling Methods for Numerical Analysis of Fluid-Structure Interactions,» *Journal of Applied Mathematics*, vol. 2011, 2011.
- [47] S. Raschka y V. Mirjalili, *Python Machine Learning*, United Kingdom: Packt Publishing Limited, 2017.
- [48] T. Dunning y E. Friedman, *Machine Learning Logistics: Model management in the Real World*, California: O'Reilly, 2017.
- [49] I. Witten, E. Frank, M. Hall y C. Pal, *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*, Cambridge: Morgan Kaufmann - Elsevier, 2017.

- [50] Y. Freund y R. Schapire, «A Short Introduction to Boosting,» *Journal of Japanese Society for Artificial Intelligence*, vol. 14, nº 5, pp. 771-780, 1999.
- [51] A. Valencia, H. Morales, R. Rivera y M. Galvez, « Blood flow dynamics in patient-specific cerebral aneurysm models: The relationship between wall shear stress and aneurysm area index through a stenosis,» *Medical Engineering and Physics*, vol. 30, nº 3, pp. 329-340, 2008.
- [52] H. Himburg, A. Gzybowski, D. Hazel, A. LaMack, X. Li y M. Friedman, «Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability,» *American Journal of Physiology.*, vol. 5, pp. 16-22, 2004.
- [53] S. Lee, L. Antiga y D. Steinman, «Correlations among indicators of disturbed flow at the normal carotid bifurcation,» *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 131, nº 6, 2009.
- [54] J. Cebral, M. Castro, O. Soto, R. Lohner y N. Alperin, «Blood-flow models of the circle of Willis from magnetic resonance,» *Journal of Engineering Mathematics*, vol. 47, nº 3-4, pp. 369-386, 2003.
- [55] J. Cebral, M. Castro, S. Appanaboyina, C. Putman, D. Millan y A. Frangi, «Efficient Pipeline for Image-Based Patient-Specific Analysis of Cerebral Aneurysm Hemodynamics: Technique and Sensitivity,» *IEEE Transaction on Medical Imaging*, vol. 24, nº 4, 2005.
- [56] S. Li, P. Hoskins, T. Anderson y W. McDicken, «Measurement of mean velocity during pulsatile flow using time-averaged maximum frequency of doppler ultrasound waveforms,» *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 19, nº 2, pp. 105-113, 1993.
- [57] P. Blanco, «Volumetric blood flow measurement using Doppler ultrasound: concerns about the technique,» *Journal of ultrasound*, vol. 18, nº 2, pp. 201-204, 2015.
- [58] J. Nengom, S. Sap, D. Chelo, R. Mbono, J. Boombhi, F. Mouafo, A. Chiabi y S. Kingue, «Assessment of cardiac function in children with congenital adrenal hyperplasia: a case control study in Cameroon,» *BMC Pediatrics*, vol. 17, nº 109, pp. 1-8, 2017.
- [59] P. Leopold, A. Shandall, P. Feustel, J. Corson, D. Shah, A. Popp, J. Fortune, R. Leather y A. Karmody, «Duplex scanning of the internal carotid artery: An assessment of cerebral blood flow,» *The British Journal of Surgery*, vol. 74, nº 7, pp. 630-633, 1987.
- [60] M. Schoning, J. Walter y P. Scheel, «Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults,» *Stroke*, vol. 25, nº 1, pp. 17-22, 1994.

- [61] P. Scheel, C. Ruge y M. Schoning, «Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age,» *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 26, nº 8, pp. 1261-1266, 2000.
- [62] A. Kamensky, Y. Dzenis, J. Mactaggart, A. Desyatova y I. Pipinos, «In vivo three-dimensional blood velocity profile shapes in the human common, internal, and external carotid arteries,» *Journal of Vascular Surgery*, vol. 54, nº 4, pp. 1011-1020, 2011.
- [63] G. Ogedegbe, T. Pickering y M. Dphil, «Principles and techniques of blood pressure measurement,» *Cardiology Clinics*, vol. 28, nº 4, pp. 571-586, 2010.
- [64] N. Westerhof, F. Bosman, C. Vries y A. Noordergraaf, «Analog Studies of the Human Systemic Arterial Tree,» *Journal of Biomechanics*, vol. 2, nº 2, pp. 121-134, 1969.
- [65] P. Segers, E. Rietzschel, M. D. Buyzere, N. Stergiopoulos, N. Westerhof, L. V. Bortel, P. Verdonck y T. Gillebert, «Three-and-four-element Windkessel models: Assessment of their fitting performance in a large cohort of healthy middle-aged individuals,» *Journal of Engineering in Medicine*, vol. 222, nº 4, pp. 417-428, 2008.
- [66] B. Munson, D. Young, T. Okiishi y W. Huebsch, *Fundamentals of Fluid Mechanics*, New Jersey: John Wiley & Sons, 2009.
- [67] L. Wang, Z. Zhou, M. Shen, Y. Sun y G. Sun, «Hemodynamic numerical simulation and analysis of oscillatory blood flow in growing aneurysms,» *Bio-Medical Materials and Engineering*, vol. 24, nº 1, pp. 459-466, 2014.
- [68] A. Marzo, P. Singh, P. Reymond, N. Stergiopoulos, U. Patel y R. Hose, «Influence of inlet boundary conditions on the local haemodynamics of intracranial aneurysms,» *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 12, nº 4, pp. 431-444, 2008.
- [69] R. Torri, M. Oshima, T. Kobayashi, K. Takagi y T. Tezduyar, «Numerical investigation of the effect of hypertensive blood pressure on cerebral aneurysm-Dependence of the effect on the aneurysm shape,» *International Journal for Numerical Methods in Fluids*, vol. 54, nº 6-8, pp. 995-1009, 2007.
- [70] J. Cebal, F. Mut, M. Raschi, E. Scrivano, R. Ceratto, P. Lylyk y C. Putman, «Aneurysm Rupture Following Treatment with Flow-Diverting Stents: Computational Hemodynamics Analysis of Treatment,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, nº 1, pp. 27-33, 2011.
- [71] T. Le, I. Borazjani y F. Sotiropoulos, «Pulsatile flow effects on the hemodynamics of intracranial aneurysms,» *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 132, nº 11, pp. 1-11, 2010.

- [72] A. Valencia, P. Burdiles, M. Ignat, J. Mura, E. Bravo, R. Rivera y J. Sordo, «Fluid Structural Analysis of Human Cerebral Aneurysm Using Their Own Wall Mechanical Properties,» *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, p. 18, 2013.
- [73] R. Cardinal y M. Aitken, *ANOVA for the Behavioral Sciences Researcher*, Psychology Press, 2005.
- [74] C. Fisher y J. Rossmann, «Effect of Non-Newtonian Behavior on Hemodynamics of Cerebral Aneurysms,» *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 131, nº 9, 2009.
- [75] V. Pereira, O. Brina, A. Gonzalez, A. Narata, P. Bijilenga, K. Schaller, K. Lovlad y R. Ouared, «Evaluation of the influence of inlet boundary conditions on computational fluid dynamics for intracranial aneurysms: A virtual experiment,» *Journal of Biomechanics*, vol. 46, nº 9, pp. 1531-1539, 2013.
- [76] L. Goubergrits, J. Schaller, U. Kertzscher, N. V. D. Bruck, K. Poethkow, C. Petz, H. Hege y A. Spuler, «Statistical wall shear stress maps of ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms,» *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 9, nº 69, pp. 677-688, 2011.
- [77] D. Freedman, *Statistical Models: Theory and Practice*, Berkeley: Cambridge University Press, 2009.
- [78] T. Qiu, G. Jin, H. Xing y H. Lu, «Association between hemodynamics, morphology, and rupture risk of intracranial aneurysms: a computational fluid modeling study,» *Neurological Sciences*, vol. 38, nº 6, pp. 1009-1018, 2017.
- [79] N. Lin, A. Ho, N. Charoenvimolphan, K. Frerichs, A. Day y R. Du, «Analysis of Morphological Parameters to Differentiate Rupture Status in Anterior Communicating Artery Aneurysms,» *PlosOne*, vol. 8, nº 11, 2013.
- [80] S. Dhar, M. Tremmel, J. Mocco, M. Minsouk, J. Yamamoto, A. Siddiqui, L. Hoplins y H. Meng, «Morphology Parameters for Intracranial Aneurysm Rupture Risk Assessment,» *Neurosurgery*, vol. 63, nº 2, pp. 185-197, 2008.
- [81] J. Xu, Y. Yu, X. Wu, Y. Wu, C. Jiang, S. Wang, Q. Huang y J. Liu, «Morphological and Hemodynamic Analysis of Mirror Posterior Communicating Artery Aneurysms,» *PlosOne*, vol. 8, nº 1, pp. 1-7, 2013.
- [82] H. Qin, Q. Yang, Q. Zhuang, J. Long, F. Yang y H. Zhang, «Morphological and hemodynamic parameters for middle cerebral artery bifurcation aneurysm rupture risk assessment.,» *Journal of Korean Neurosurgical Society*, vol. 60, nº 5, pp. 504-510, 2017.

- [83] L. Jing, J. Fang, Y. Wang, H. Li, S. Wang, X. Yang y Y. Zhang, «Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured,» *PlosOne*, vol. 10, nº 7, 2015.
- [84] N. Varble, V. Tutino, J. Yu, A. Sonig, A. Siddigui, J. Davies y H. Meng, «Shared and Distinct Rupture Discriminants of Small and Large Intracranial Aneurysms.,» *Stroke*, vol. 49, nº 4, pp. 856-864, 2018.
- [85] P. Jiang, Q. Liu, J. Wu, X. Chen, M. Li, Z. Li, S. Yang, R. Guo, B. Gao, R. Gao, Y. Cao y S. Wang, «A Novel Scoring System for Rupture Risk Stratification of Intracranial Aneurysms: A Hemodynamic and Morphological Study,» *Fronstiers in Neuroscience*, vol. 5, nº 12, 2018.
- [86] J. Fang, Y. Wang, J. Liu y Y. Zhang, «Morphological-Hemodynamic Characteristics of Intracranial Bifurcation Mirror Aneurysms,» *World Neurosurgery*, vol. 84, nº 1, 2015.
- [87] Q. Lau, W. Hsu, M. Lee, Y. Mao y L. Chen, «Prediction of Cerebral Aneurysm Rupture,» de *19th IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence*, Greece, 2008.
- [88] A. Olivera, V. Roesler, C. lochpe, M. Schmidt, S. Barreto y D. Duncan, «Comparison of machine-learning algorithms to build a predictive model for detecting undiagnosed diabetes - ELSA-Brasil: accuracy study.,» *Sao Paulo Medical Journal*, vol. 135, nº 3, pp. 234-246, 2017.
- [89] J. Friedman, «Greedy function approximation: a gradient boosting machine,» *Annals of Statistics*, vol. 29, nº 5, pp. 1189-1232, 2001.
- [90] R. Kohavi, «A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection,» *IJCAI*, vol. 14, nº 2, pp. 1137-1145, 1995.
- [91] C. Karmonik, «Toward Improving Fidelity of Computational Fluid Dynamics Simulations: Boundary Conditions Matter,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 35, nº 8, pp. 1549-1550, 2014.
- [92] G. Byrne, F. Mut y J. Cebal, «Quantifying the large-scale hemodynamics of intracranial aneurysms, Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture, Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery,» *Americal Journal of Neuroradiology*, vol. 35, nº 2, pp. 333-338, 2014.
- [93] R. Yamaguchi, T. Kotani, G. Tanaka, S. Tupin, K. Osman, N. Shaira, A. Zahran, K. Watanabe, H. Anzai, A. Saito y M. Ohta, «Effects of Elasticity on Wall Shear Stress in Patient-Specific Aneurysm of Cerebral Artery,» *Journal of Flow Control, Measurement & Visualization*, vol. 7, pp. 73-86, 2019.



- [94] K. Hayashi, S. Nagasawa, Y. Naruo, A. Okumura, K. Moritake y H. Handa, «Mechanical properties of human cerebral arteries,» *Biorheology*, vol. 17, nº 3, pp. 211-218, 1980.
- [95] A. Robertson, X. Duan, K. Aziz, M. Hill, S. Watkins y J. Cebal, «Diversity in the Strength and Structure of Unruptured Cerebral Aneurysms,» *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 43, nº 7, pp. 1502-1515, 2015.

***Todas las publicaciones de esta investigación pueden ser vistas en el Anexo 4.***

## Anexos

### 1- Principales estadísticas de ruptura de aneurismas<sup>6</sup> (medidas de Estados Unidos).

- Se estima que seis millones de personas en los Estados Unidos tienen un aneurisma cerebral no roto, o 1 de cada 50 personas.
- La tasa anual de ruptura es aproximadamente de 8 a 10 por cada 100.000 personas.
- Alrededor de 30.000 personas sufren una ruptura de aneurisma cerebral cada año. Un aneurisma cerebral se rompe cada 18 minutos.
- Las mujeres son más propensas que los hombres a tener un aneurisma cerebral (relación 3: 2).
- Las mujeres, en particular las mayores de 55 años tienen un mayor riesgo de ruptura de aneurisma cerebral que los hombres (aproximadamente 1,5 veces el riesgo).
- Los afroamericanos e hispanos tienen aproximadamente el doble de probabilidades de tener una ruptura de un aneurisma cerebral en comparación con los blancos.
- Cada año, hay casi 500.000 muertes en todo el mundo causadas por aneurismas cerebrales, y la mitad de las víctimas son menores de 50 años.
- Según un estudio de 2004, los salarios perdidos combinados de los sobrevivientes de la ruptura de un aneurisma cerebral y su cuidador durante un año fueron de \$ 138 millones.
- Los aneurismas cerebrales rotos son fatales en aproximadamente el 40% de los casos. De los que sobreviven, alrededor del 66% sufre algún déficit neurológico permanente.
- Aproximadamente el 15% de las personas con un aneurisma roto mueren antes de llegar al hospital. La mayoría de las muertes se deben a una lesión cerebral rápida y masiva del sangrado inicial.
- Los aneurismas cerebrales son más frecuentes en personas de 35 a 60 años, pero también pueden ocurrir en niños. La mayoría de los aneurismas se desarrollan después de los 40 años.
- La mayoría de los aneurismas son pequeños (alrededor de 1/8 de pulgada a casi una pulgada) y aproximadamente el 50-80% de todos los aneurismas no se rompen.

---

<sup>6</sup> Referencia de <https://www.bafound.org/about-brain-aneurysms/> última visita: 28-12-2018

- Los aneurismas más grandes que una pulgada se conocen como aneurismas "gigantes". Estos pueden presentar un riesgo particularmente alto y también pueden ser difíciles de tratar.
- Los aneurismas cerebrales rotos representan el 3-5% de todos los nuevos accidentes cerebrovasculares.
- De acuerdo con un estudio, entre los pacientes evaluados en un departamento de emergencias por cefaleas, aproximadamente uno de cada 100 tiene un aneurisma roto. Otro estudio pone el número en cuatro de 100.
- El diagnóstico temprano preciso de la rotura de un aneurisma cerebral es crítico, ya que la hemorragia inicial puede ser fatal o provocar resultados neurológicos devastadores.
- A pesar de la disponibilidad generalizada de imágenes cerebrales que pueden detectar una ruptura de un aneurisma cerebral, el diagnóstico erróneo o la demora en el diagnóstico se producen en hasta una cuarta parte de los pacientes cuando inicialmente buscan atención médica. En tres de cada cuatro casos, los diagnósticos erróneos se deben a una falla en hacer una exploración.
- El tratamiento de la rotura de aneurismas cerebrales es mucho más costoso que el tratamiento de los aneurismas no fracturados.
- El método quirúrgico para tratar un aneurisma. El cirujano expone el aneurisma con una craneotomía y coloca un clip de metal a través de la base del aneurisma para que la sangre no pueda entrar.
- Un tratamiento endovascular para los aneurismas. El aneurisma se llena con una pequeña bobina de platino (o bobinas), lo que hace que la sangre se coagule y el aneurisma se destruya.
- El 20% de las personas diagnosticadas con un aneurisma cerebral tienen más de un aneurisma.

## 2- Algoritmos de codificación en RStudio.

```

setwd("F:\3_paper_modelo_final_con_fsi")
library(caret)
library(ggplot2)
library(mlbench)
library(plotROC)
library(ROCR)
library(pROC)
# Lectura del dataset
library(readr)
dataset <- read_delim("F:/3_paper_modelo_final_con_fsi/dataset.csv",
                    ";", escape_double = FALSE, col_types = cols(estado = col_factor(levels = c()),
                                                                genero = col_factor(levels = c())),
                    trim_ws = TRUE)

```

```

# Para realizar analisis anova y modelos, en general los valores no numericos hay que trabajarlos
como factors
dataset$estado <- as.factor(dataset$estado)
dataset$genero <- as.factor(dataset$genero)

# Esto entre las estadisticas classicas de cada variables: min, max, media, median y cuatiles
summary(subset(dataset,estado == "NOROTO"))
names(dataset)

# Anova analysis. La función utilizada es aov()
## Tarea: construir variable "estado_bin" que significa 1 cuando es NOROTO y 0 cuando es ROTO
res.aov <- aov(estado_bin ~ edad + N_womersley +mh + ar+bf + strain_von_mises + rrt, data =
dataset) #Agrega más variables numericas

# mostrar resultado del analisis ANOVA
summary(res.aov)
dataset_unrupture <- subset(dataset, estado == "NOROTO")
dataset_rupture <- subset(dataset, estado == "ROTO")
summary(dataset_unrupture)
summary(dataset_rupture)

# Modelo usando cross validation
set.seed(30334)
intrain <- createDataPartition(y = dataset$estado, p= 0.6, list = FALSE)
training <- dataset[intrain,]
testing <- dataset[-intrain,]
set.seed(30334)
trctrl <- trainControl(method = "repeatedcv", number = 10,
                      repeats = 3,
                      classProbs = TRUE,
                      summaryFunction = twoClassSummary,
                      savePredictions = TRUE)

# Solución
# genero + edad + ar + bf + nsi + strain_von_mises + rrt + angle
# Random Forest
set.seed(30334)
rf <- train(estado ~ ar + bf + nsi + strain_von_mises + rrt + mh,
           data = training,
           method = "rf",
           metric = "ROC",
           ntree=200,
           preProc=c("center", "scale"),
           trControl = trctrl)
summary(rf)

# Plot:

```

```

test_pred_grid <- predict(rf, newdata = testing, type = "prob")
predRF1 <- prediction(test_pred_grid[,2], testing$estado)
perfRF1 <- performance(predRF1, "tpr", "fpr"); xval1 <- perfRF1@x.values\[\[1\]\];
yval1 <- perfRF1@y.values[[1]]
auc_p1<- performance(predRF1,"auc"); auc1 <- as.numeric(auc_p1@y.values)
plot(xval1,yval1, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)
test_pred_grid <- predict(rf, newdata = dataset, type = "prob")
predRF1 <- prediction(test_pred_grid[,2], dataset$estado)
perfRF1 <- performance(predRF1, "tpr", "fpr"); xval1 <- perfRF1@x.values\[\[1\]\];
yval1 <- perfRF1@y.values[[1]]
auc_p1<- performance(predRF1,"auc"); auc1 <- as.numeric(auc_p1@y.values)
plot(xval1,yval1, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)

```

```
# Logistic regression
```

```
set.seed(30334)
```

```
lr <- glm(estado ~ ar + bf + nsi + rrt + mh,
         family = binomial(link = "logit"),
         data = training)
```

```
# Plot:
```

```

test_pred_grid <- predict(lr, newdata = testing, type = "response")
predRF2 <- prediction(test_pred_grid, testing$estado)
perfRF2 <- performance(predRF2, "tpr", "fpr"); xval2 <- perfRF2@x.values\[\[1\]\];
yval2 <- perfRF2@y.values[[1]]
auc_p2<- performance(predRF2,"auc"); auc2 <- as.numeric(auc_p2@y.values)
plot(xval2,yval2, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)
test_pred_grid <- predict(lr, newdata = dataset, type = "response")
predRF2 <- prediction(test_pred_grid, dataset$estado)
perfRF2 <- performance(predRF2, "tpr", "fpr"); xval2 <- perfRF2@x.values\[\[1\]\];
yval2 <- perfRF2@y.values[[1]]
auc_p2<- performance(predRF2,"auc"); auc2 <- as.numeric(auc_p2@y.values)
plot(xval2,yval2, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)

```

```
# SVM
```

```
set.seed(30334)
```

```
nb <- train(estado ~ ar + bf + nsi + strain_von_mises + rrt + mh,
           data=training,
           method = "svm",
           metric = "ROC",
           trControl = trctrl)
```

```
# Plot:
```

```
test_pred_grid <- predict(nb, newdata = testing, type = "prob")
```

```

predRF3 <- prediction(test_pred_grid[,2], testing$estado)
perfRF3 <- performance(predRF3, "tpr", "fpr"); xval3 <- perfRF3@x.values\[\[1\]\];
yval3 <- perfRF3@y.values[[1]]
auc_p3<- performance(predRF3,"auc"); auc3 <- as.numeric(auc_p3@y.values)
plot(xval3,yval3, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)
test_pred_grid <- predict(nb, newdata = dataset, type = "prob")
predRF3 <- prediction(test_pred_grid[,2], dataset$estado)
perfRF3 <- performance(predRF3, "tpr", "fpr"); xval3 <- perfRF3@x.values\[\[1\]\];
yval3 <- perfRF3@y.values[[1]]
auc_p3<- performance(predRF3,"auc"); auc3 <- as.numeric(auc_p3@y.values)
plot(xval3,yval3, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)

```

# AdaBoost

```

set.seed(30334)
ab <- train(estado ~ ar + bf + nsi + strain_von_mises + rrt + mh,
           data=training,
           method = "adaboost",
           metric = "Accuracy",
           trControl = trctrl)

```

# Plot:

```

test_pred_grid <- predict(ab, newdata = testing, type = "prob")
predRF4 <- prediction(test_pred_grid[,2], testing$estado)
perfRF4 <- performance(predRF4, "tpr", "fpr"); xval4 <- perfRF4@x.values\[\[1\]\];
yval4 <- perfRF4@y.values[[1]]
auc_p4<- performance(predRF4,"auc"); auc4 <- as.numeric(auc_p4@y.values)
plot(xval4,yval4, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)
test_pred_grid <- predict(ab, newdata = dataset, type = "prob")
predRF4 <- prediction(test_pred_grid[,2], dataset$estado)
perfRF4 <- performance(predRF4, "tpr", "fpr"); xval4 <- perfRF4@x.values\[\[1\]\];
yval4 <- perfRF4@y.values[[1]]
auc_p4<- performance(predRF4,"auc"); auc4 <- as.numeric(auc_p4@y.values)
plot(xval4,yval4, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)

```

# Neural Network pcaNNet

```

set.seed(30334)
nt <- train(estado ~ ar + bf + strain_von_mises + rrt,
           data=training,
           method = "pcaNNet",
           metric = "ROC",
           trControl = trctrl)

```

```

# Plot:
test_pred_grid <- predict(nt, newdata = testing, type = "prob")
predRF5 <- prediction(test_pred_grid[,2], testing$estado)
perfRF5 <- performance(predRF5, "tpr", "fpr"); xval5 <- perfRF5@x.values\[\[1\]\];
yval5 <- perfRF5@y.values[[1]]
auc_p5<- performance(predRF5,"auc"); auc5 <- as.numeric(auc_p5@y.values)
plot(xval5,yval5, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)
test_pred_grid <- predict(nt, newdata = dataset, type = "prob")
predRF5 <- prediction(test_pred_grid[,2], dataset$estado)
perfRF5 <- performance(predRF5, "tpr", "fpr"); xval5 <- perfRF5@x.values\[\[1\]\];
yval5 <- perfRF5@y.values[[1]]
auc_p5<- performance(predRF5,"auc"); auc5 <- as.numeric(auc_p5@y.values)
plot(xval5,yval5, main = "ROC curves",pch = 19, cex = 1, type ="b", col = "red")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)

```

```

c(auc1,auc2,auc3,auc4,auc5)
plot(xval5,yval5, pch = 15,cex = 2, type ="b", col = "red", xlab="1-Specificity",
ylab="Sensitivity",cex.lab=2)
lines(xval4,yval4,pch = 16, cex = 2, type ="b", col = "blue")
lines(xval3,yval3,pch = 17, cex = 2, type ="b", col = "darkgreen")
lines(xval2,yval2,pch = 18, cex = 2, type ="b", col = "darkorange")
lines(xval1,yval1,pch = 19, cex = 2, type ="b", col = "purple")
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)

```

```

plot(xval3,yval3, pch = 15,cex = 2, type ="b", col = "red", xlab="1-Specificity",
ylab="Sensitivity",cex.lab=2) #
lines(xval2,yval2,pch = 16, cex = 2, type ="b", col = "blue") #
lines(xval1,yval1,pch = 17, cex = 2, type ="b", col = "darkgreen") #
lines(xval4,yval4,pch = 18, cex = 2, type ="b", col = "darkorange") #
lines(xval5,yval5,pch = 19, cex = 2, type ="b", col = "purple") #
abline(0,1, col = "gray60",lwd=2, lty=2)
confusionMatrix(n, testing$estado)

```

### 3 – DataSet de estudios.

- El data set de la relación entre el TAWSS y el AR para diferentes condiciones de presión puede ser descargado de:  
[https://github.com/AlfredoArandan/personal\\_papers/blob/master/dataset\\_relacion.xlsx](https://github.com/AlfredoArandan/personal_papers/blob/master/dataset_relacion.xlsx)
- El data set para la predicción del riesgo de ruptura de aneurismas puede ser descargado de  
[https://github.com/AlfredoArandan/personal\\_papers/blob/master/dataset\\_predicciones.xlsx](https://github.com/AlfredoArandan/personal_papers/blob/master/dataset_predicciones.xlsx)

### 4 – Publicaciones.

- A Aranda, A Valencia (2018). Study on the effects of low, normal and high-pressure difference among artery branches on the relationship between wall shear stress and aspect ratio of human cerebral aneurysms previously ruptured and unruptured using CFD simulations, Journal of Mechanics in Medicine and Biology, 18(2) 1850055.

Link: <https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/S0219519418500550>

Descarga: [https://github.com/AlfredoArandan/personal\\_papers/blob/master/paper\\_1.pdf](https://github.com/AlfredoArandan/personal_papers/blob/master/paper_1.pdf)

- A Aranda, A Valencia (2018). Study on Cerebral Aneurysms: Rupture Risk Prediction Using Geometrical Parameters and Wall Shear Stress With CFD and Machine Learning Tools, Machine Learning and Applications: An International Journal (MLAIJ), 5(4) 20185401.

Link: <http://airccse.org/journal/mlaij/current.html>

Descarga: [https://github.com/AlfredoArandan/personal\\_papers/blob/master/paper\\_2.pdf](https://github.com/AlfredoArandan/personal_papers/blob/master/paper_2.pdf)

- A Aranda, A Valencia (2018). Computational study on the rupture risk in real cerebral aneurysms with geometrical, hemodynamical and mechanical parameters using FSI simulations and Machine Learning algorithms, Journal of Mechanics in Medicine and Biology, 19(1) 1950014.

Link: <https://www.worldscientific.com/doi/10.1142/S0219519419500143>

Descarga: [https://github.com/AlfredoArandan/personal\\_papers/blob/master/paper\\_3.pdf](https://github.com/AlfredoArandan/personal_papers/blob/master/paper_3.pdf)