



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIROGÍA**

**"MANUEL VELASCO SUÁREZ"**

**ESTUDIO HEMODINÁMICO DE LA TÉCNICA SOLE STENTING  
EN ANEURISMAS DE CIRCULACIÓN ANTERIOR**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
SUBESPECIALISTA EN TERAPIA  
ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

**PRESENTA**

**DR. ROBERTO CARLOS ACOSTA FERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

**Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).**

**El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.**





**INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIRUGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

---

**DR. PABLO LEON ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE**  
**TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLOGICA**

---

**MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS**  
**TUTOR DE TESIS**

---

**DR. JORGE LUIS BALDERRAMA BAÑARES**

ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA  
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

---

**DR. ROBERTO CARLOS ACOSTA FERNÁNDEZ**

AUTOR  
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA  
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

Ciudad de México, a 31 de Julio 2017.

**DR. PABLO LEÓN ORTIZ**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**P R E S E N T E**

Los que suscriben aprovechamos este conducto para manifestar que el trabajo de tesis: **ESTUDIO HEMODINAMICO DE LA TECNICA DE SOLE STENTING EN ANEURISMAS DE CIRCULACION ANTERIOR** es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

**MEDICO RESIDENTE**

**TUTOR DE TESIS**

---

**DR. ROBERTO ACOSTA FERNANDEZ**

---

**DR. MARCO ZENTENO CASTELLANOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por su gracia, misericordia y presencia en mi vida.

A mi familia: mis padres Mario y Marlene, mis hermanas Ximena, Patricia por apoyarme en este sueño. Mis cuñados Miguel y Fernando, mis sobrinos preciosos: Miguel, María Fernanda, Ximena, Alejandra, Oscar, Dieguito

A María Auxilio Viramontes Hernández “Doña Mary” por ser una segunda mamá en México.

A mis maestros Dr. Marco Antonio Zenteno Castellanos, Doctor Jorge Luis Balderrama Bañares, Dra. Yolanda Aburto Murrieta, por su pasión en el campo de la Terapia endovascular neurológica y apoyo a este proyecto imposible.

A Dr. Englerth Candia por su continuo apoyo.

A mis compañeros: Martin Ramírez, Alfredo Montenegro, Mauricio Patiño, Juan Rosero, Fernando Lozano. Que privilegio volar entre águilas. Ha sido un gran viaje, de compañerismo, tolerancia, aprendizaje. Mientras lo que nos una sea más fuerte que lo que nos separe todo irá bien.

A mis amigos: Alfredo, Ahmed, Roberto, Pepe Toño, Juanca, Yomy. Compas no lo hubiera logrado sin ustedes.

A Marisol, por darme siempre la mano cuando solo veía puñales.

A Marquiño. Por mostrarme el camino y bancarme siempre. Lo mejor está por venir.

A Ynga Zelada, Pepe Gómez. Ayer, hoy, siempre.

A todos, los amo con todo mi corazón.

*“Y las montañas fluyeron ante el señor” Jueces 5:5*

## **INDICE**

<b>PORTADA</b>	<b>1</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>7</b>
<b>INDICE</b>	<b>8</b>
<b>1. RESUMEN</b>	<b>10</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>11</b>
<b>2.1 LA TECNICA DE SOLE STENTING</b>	<b>11</b>
<b>2.2 DINAMICA COMPUTACIONAL DE FLUIDOS</b>	<b>13</b>
<b>2.3 TÉCNICA DEL CFD</b>	<b>16</b>
2.3.1 MODELADO ANATOMICO	16
2.3.2 IMAGEN VASCULAR	17
2.3.3 MODELADO DE LA RED ARTERIAL	19
2.3.4 MODELADO DE LA GEOMETRÍA VASCULAR	22
2.3.5 MODELADO DEL FLUJO SANGUÍNEO	25
2.3.6 ESQUEMAS NUMERICOS	27
2.3.7 MODELADO DE LA REOLOGÍA DE LA SANGRE	28
2.3.8 MODELADO DE CONDICIONES FISIOLÓGICAS	30
2.3.9 MODELADO DE ELASTICIDAD DE PARED	36
2.3.10 VERIFICACIÓN Y VALIDACIÓN	39
2.3.11 DESCUBRIR EL CONOCIMIENTO	44
<b>2.4 VALORES HEMODINAMICOS</b>	<b>46</b>
2.4.1 ESTRÉS CORTANTE DE PARED (WSS) E INDICE OSCILANTE DE CORTE (OSI)	47
2.4.2 VELOCIDAD DE FLUJO	50
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>51</b>
<b>4. HIPOTESIS</b>	<b>52</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
<b>6. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>54</b>
<b>7. METODOLOGÍA</b>	<b>55</b>
<b>8. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>59</b>

<b>9. CONSIDERACIONES FINANCIERAS</b>	<b>60</b>
<b>10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>61</b>
<b>11. RESULTADOS</b>	<b>62</b>
<b>12. DISCUSIÓN</b>	<b>70</b>
<b>13. CONCLUSIONES</b>	<b>73</b>
<b>14. REFERENCIAS</b>	<b>74</b>
<b>15. GLOSARIO</b>	<b>78</b>

## 1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

**ANTECEDENTES:** En el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales de cuello ancho, la técnica del coiling asistido por stent es ampliamente usada. La función principal del stent es evitar la herniación de los coils. Se demostró en reportes que la técnica de coiling asistido por stent, está asociado a una disminución significativa de casos con residual.

El Sole Stenting consiste en la aplicación del Stent como único método de tratamiento de aneurismas. Hay diversas teorías que tratan de explicar la oclusión del aneurisma mediante stents (Estructura del Stent, Geometría de los vasos, Alteraciones Hemodinámicas locales). Cómo o cuanto afecta el stent en la hemodinámica intra aneurismática es una pregunta que todavía no se responde.

En el departamento contamos con series de casos de aneurismas de circulación anterior de  $\leq 3$  mm resueltos con esta técnica. El tiempo de oclusión es progresiva y varía de días a meses.

Avances tecnológicos en el software computacional han permitido el estudio de la hemodinamia a través de la simulación virtual del flujo sanguíneo y aneurismas.

**OBJETIVO:** Medir y comparar el efecto hemodinámico de la alteración geométrica por la técnica de Sole Stenting en aneurismas de circulación anterior.

**METODOS:** Se realizó un estudio ambivalente retrospectivo y prospectivo de pacientes con aneurismas de  $\leq 3$  mm de circulación anterior sometidos a técnica sole stenting de enero 2010 a julio 2017, que cuenten con angiografía rotacional tridimensional (3DRA) de calidad suficiente para simulación virtual de flujos de acuerdo a técnica descrita, comparando parámetros como presión, estrés cortante de pared y velocidad de flujo.

Se registró dos casos de aneurismas de  $\leq 3$  mm sometidos a stenting. (Ambos de Carótida interna segmento oftálmico)

**RESULTADOS:** En el primer aneurisma Antes y después del stenting, el WSS en el saco aneurismático durante el pico sistólico aumentó de 0,7Pa a 1,98Pa, la velocidad de flujo de 6,97m/s disminuyó 7,24m/s. En el segundo aneurisma antes y después del stenting el WSS disminuyó de 1,12Pa a 0,56Pa. La velocidad de flujo cambió 6,53 m/s a 6,51m/s.

En ambos aneurismas La presión intra aneurismática durante el pico sistólico no sufrió cambios significativos.

**CONCLUSIONES:** Se demostró la viabilidad de la simulación de flujos en modelos vasculares en una población de pacientes del servicio de Terapia endovascular.

Se registró los parámetros hemodinámicos deseados. Aunque son aneurismas  $\leq 3$  mm incidentales, se evidenció un patrón hemodinámico compatible con índices de ruptura aneurismática. Aunque no se evidenció alteración geométrica evidente, se registró cambios en los parámetros hemodinámicos luego del stenting.

## 2 ANTECEDENTES

### 2.1 LA TECNICA SOLE STENTING

La embolización endovascular con coils de aneurismas intracraneales se convertido en una alternativa aceptada al clipaje quirúrgico, sin embargo, la recurrencia luego de un periodo largo de tiempo es su principal desventaja. Además, la embolización con coils tiene ciertas limitaciones en el tratamiento de aneurismas de cuello ancho, por la posible migración del coil al vaso paterno con la consecuente oclusión del flujo del vaso paterno y/o de sus ramas, además de la isquemia del territorio involucrado<sup>4,11,12,13,21,26,32,34,41,42,48</sup>. Por tanto, se idearon y pusieron en práctica nuevas técnicas: diseño de nuevos coils, utilización de balón (Remodeling) y la utilización de stents para asistir a la colocación de los coils (Jailing).

*Nuevos coils:* El avance tecnológico trajo consigo el desarrollo de coils 3D o esféricos<sup>48</sup>, los que han sido diseñados para mantener memoria en lo que respecta a su morfología por lo que le da una especie de armazón al aneurisma que eventualmente no permite que sus asas protruyan hacia la luz del vaso paterno, dando la posibilidad de convertirse en un verdadero límite. Por lo tanto, se aconseja que el primer coil sea de este tipo, para luego introducir los coils subsecuentes, sin embargo, no siempre es posible conseguir evitar la herniación de la malla de coils.

*El "remodeling"* inicialmente descrito por Moret et al<sup>37</sup> consiste en la colocación de un balón al nivel del cuello del aneurisma luego de que ya se ha colocado un microcatéter a nivel del aneurisma. Este balón se hincha con material de contraste mientras se realiza la colocación de cada coil, de tal forma que estabiliza al microcatéter, evita la migración de la malla de coils y los compacta en el interior de aneurisma.

A pesar de que el remodeling tuvo mucha acogida, muestra importantes desventajas, tales como la posibilidad de ruptura del aneurisma o del vaso paterno por la presión ejercida, así como la oclusión del vaso paterno durante los momentos de insuflación del balón. Se ha reportado una frecuencia de morbi-mortalidad entre 1 a 5%<sup>4,17</sup>.

*La colocación de stents* es ampliamente utilizada en cardiología intervencionista para el manejo de la estenosis coronaria. El stent es una malla a manera de cilindro montado en un dispositivo que permite su expansión y liberación. En el caso de los aneurismas intracraneales, se propuso su colocación como una barrera entre el cuello del aneurisma y el vaso paterno y permitir una colocación adecuada de los coils sin que estos migren hacia la luz vascular, además de que pueden impedir la recanalización mediante desviación del flujo sanguíneo<sup>17,18,30,44</sup>. Mediante modelos experimentales y reportes técnicos se pudo determinar que el stent no solamente provee de una barrera mecánica, sino que además promueve una corrección del flujo sanguíneo, disminuyendo la perfusión intra-aneurismática, promoviendo de tal forma el remanso sanguíneo intra aneurismático y la subsiguiente trombosis<sup>7,47,49</sup>. Por último; in vivo, se ha visto que los stents además corrigen los ángulos arteriales, estos últimos han sido implicados como responsables de la génesis de los aneurismas intracraneales<sup>49</sup>.

Un requisito fundamental para la colocación de stents intracraneales, es la necesidad de premedicar al paciente con fármacos antiagregantes plaquetarios orales como el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico. Este protocolo se contraindica en casos de ruptura aguda ya que conlleva un alto riesgo de resangrado. Sin embargo, en los casos de aneurismas rotos luego de desplegar el stent se administrarán inhibidores de la glicoproteína IIb y IIIa como el tirofiban y el axicimbab, a dosis endovenosa de carga.

En Terapia Endovascular Neurológica se utilizan dos tipos de stent para el manejo de los aneurismas intracraneales, los cardiológicos y los neurológicos.

Los *stent cardiológicos* fueron los primeros en existir y como su nombre lo indica, se diseñaron para la angioplastia en el manejo de la enfermedad coronaria oclusiva. Para su liberación estos stents requieren ser insertados montados sobre un sistema de balón el que será sometido a insuflación con material de contraste para su expansión, por tanto, no son auto-expandibles. Cuentan como ventajas, su importante fuerza radial que permite un buen adosamiento a la íntima vascular y suponen una mejor barrera para contener la malla de coils desde el aneurisma. La poca flexibilidad de su sistema de montaje y liberación hace una navegación intravascular más problemática, y el riesgo que implican la insuflación en vasos encefálicos de estructura diferente a los coronarios, son desventajas claras de los stents cardiológicos.

Los *stents neurológicos* son de fabricación más reciente, se crearon con la finalidad de mejorar la navegabilidad en los vasos cerebrales y de evitar la lesión vascular ocasionada por la eventual sobre-insuflación del balón durante la expansión del stent, por lo tanto, este es un stent de tipo auto-expandible, copiando ciertos detalles de la tecnología utilizada en los stents carotídeos<sup>41, 42</sup>. Por lo tanto, están compuestos de nitinol, aleación de níquel y titanio, material con una memoria de forma, que permite su apertura, cuando se lo libera del interior de un microcatéter. Para su liberación requiere de un “empujador” (del inglés pusher), que no es otra cosa que otro microcatéter que se introduce en el anterior, a su vez los dos microcatéteres deben introducirse al sistema vascular por vía percutánea deslizándose de forma retrógrada sobre una microguía de intercambio (300 cm). Aunque suene incomprensible, es para nosotros una desventaja la extremada suavidad de este stent que, por un lado, permite una muy buena navegabilidad, por otro, posee poca fuerza radial, lo que ocasiona una inadecuada adhesión a la íntima lo que puede llevar a la trombosis intrastent. La embolización con coils asistida por stent se ha popularizado llegando a contarse con series más o menos grandes. El primer reporte de esta técnica aplicada en circulación intracraneal fue publicado en 1997<sup>20</sup>.

Reportes recientes han demostrado que el coiling asistido por stent, tiene una disminución significativa de recurrencia angiográfica a pesar del relativamente bajo rango de oclusión completa luego de la embolización, sugiriendo que el stent intracraneal es benéfico en términos de producir paulatinamente la oclusión trombótica del aneurisma.

En aneurismas tratados con Stents la recurrencia angiográfica fue menor (14,9%) en comparación con aneurismas tratados sin stents (33,5%)<sup>39</sup>. Además, el progreso hacia la

completa oclusión en el seguimiento de pacientes fue más frecuente en aneurismas tratados con stents (89%) comparados a los no tratados con stents (40%). Las probabilidades de oclusión retardada en aneurismas embolizados parcialmente con coils fue 18,5 veces más probable en aneurismas tratados con stents que en aneurismas tratados sin stents, lo que sugiere que el uso de stent es un predictor significativo de la progresión de la oclusión del aneurisma<sup>27</sup>. El mecanismo que explican este efecto del stent, es incierto. Una hipótesis es que, aunque son diseñados como una barrera mecánica a los coils, los stents tienen ciertos efectos en la hemodinamia local que promueve una trombosis gradual de un aneurisma embolizado parcialmente.

Motivados por estos estudios, pocos autores han evocado a la colocación de stent como única estrategia en el manejo de los aneurismas intracraneales (es decir, sin la utilización coils). La aplicación de stent como único método de manejo, denominado por Zenteno et al como “sole stenting”, ha sido aplicado solamente en pocos pacientes en el mundo, muchos de ellos publicados como reporte de casos<sup>2,6,11,14,21,23,25,29,31,35,40,49</sup>.

Mediante técnicas computarizadas e in vitro se ha observado que el stent desvía el flujo arterial disminuyendo el “inflow” en el aneurisma, provocando turbulencia y éstasis sanguínea intra-aneurismática, lo que lleva posteriormente a la trombosis del aneurisma<sup>11,32,15,46, 47, 49</sup>.

## **2.2 DINAMICA COMPUTACIONAL DE FLUIDOS**

La dinámica computacional de flujos (CFD por sus siglas en inglés “Computational Fluid Dynamics”) es un campo de la ingeniería mecánica que estudia el análisis del flujo del fluido, transferencia de calor y fenómenos asociados, usando la simulación a través de computadoras. El CFD es una metodología usada ampliamente en la resolución de problemas complejos en varios campos de la ingeniería. El mérito del CFD reside en el desarrollo de nuevos y mejorados dispositivos, los equipos existentes son optimizados a través de simulaciones computacionales que dan mejores resultados y menores costos. Sin embargo, en el campo biomédico, el CFD es una tecnología emergente. La razón principal por la que el CFD ha quedado atrás en el campo biomédico es el comportamiento complejo de los fluidos en el cuerpo humano. Recientemente la investigación biomédica por CFD es relativamente fácil y posible, los avances en computación han permitido disponer más fácilmente de hardware y software de alto rendimiento. En orden de generar información útil, el procesamiento CFD tienen tres componentes principales: Preprocesamiento, solución de ecuaciones matemáticas y postprocesamiento. El modelado geométrico y las condiciones iniciales son importantes para alcanzar resultados adecuados.

El flujo de gases y líquidos es gobernado por ecuaciones parciales diferenciales (PDE de sus siglas en inglés “Partial Differential Equations”) que representan la conservación de la masa, momento y energía. El CFD es el arte de reemplazar tales PDE por un conjunto de ecuaciones algebraicas, que pueden ser resueltas usando computadoras digitales. Históricamente el desarrollo del CFD se dio en las décadas de 1960 y 1970 debido a las

necesidades de la comunidad aeroespacial. Actualmente el CFD cubre diversas disciplinas donde el flujo de fluido es importante. El rol del CFD en predicciones de ingeniería se ha vuelto muy importante y es vista como la “tercera dimensión” en dinámica de fluidos, las otras dos dimensiones son los casos clásicos de la experimentación pura y la teoría pura. Desde 1687 con la publicación de los principios de Isaac Newton hasta mediados de 1960, los avances en mecánica de fluidos, se daban con la combinación sinérgica de análisis teóricos básicos y experimentación, análisis que requerían el uso de modelos de flujo simplificados en la obtención de resultados cercanos a las ecuaciones gobernantes. Con las desventajas de no incluir todos los requisitos físicos del fluido. Gracias a la ventaja de manejar las ecuaciones de fluidos de manera “exacta”, el CFD se convirtió en un instrumento popular para el análisis en ingeniería. Actualmente el CFD contribuye a la experimentación y teoría puras. Ha tomado un lugar permanente en dinámica de fluidos de igual importancia a la experimentación y teoría, usada en la investigación y diseño de ingeniería.

Es importante enfatizar como el uso del CFD afecta a la investigación: El dar una solución numérica a un problema experimental como el comportamiento del flujo, puede ser usado como una herramienta para realizar experimentos computacionales con propósito de estudiar las características del flujo. Estos experimentos computacionales son análogos a los experimentos de laboratorio actuales. Por supuesto, está en discusión, la premisa de que los resultados de CFD son exactos, así como coste efectivo. Los resultados del CFD son tan válidos como los modelos físicos y las condiciones puestas a estos modelos.

El CFD es usado en el campo biomédico con diferentes propósitos: simular el flujo de la sangre en el corazón y vasos, simular el flujo de sangre en dispositivos cardiovasculares, simular el flujo de soluciones de dispositivos de liberación de medicamentos. El uso del CFD reduce la necesidad de experimentación en seres humanos y animales hasta las últimas fases de estudio.

Recientemente los investigadores están usando la simulación para predecir el comportamiento del flujo sanguíneo dentro del cuerpo humano. La simulación computacional provee información invaluable que de otro modo sería difícil de conseguir experimentalmente, como por ejemplo predecir el comportamiento del flujo de sangre en una arteria anormal. Pueden disminuir la posibilidad de complicaciones postoperatorias, en la asistencia del desarrollo de mejores procedimientos quirúrgicos y en el mejor entendimiento de procesos biológicos, así como en dispositivos médicos más eficientes, extendiéndose su uso no solamente a la enfermedad sino también a la medicina deportiva y rehabilitación.

En el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales de cuello ancho la embolización con coils asistidos con stent es ampliamente usado. Como se dijo previamente, La principal función del stent es evitar la herniación de los coils. Sin embargo, muchos estudios sugieren que el stent puede tener un impacto en la hemodinámica intra- aneurismal y diversión de flujo. La disminución de la velocidad de flujo característico del estancamiento de sangre, promoviendo el proceso de trombosis.

*El estrés cortante de pared* (del inglés Wall Shear Stress WSS) es una medida de la fuerza de fricción entre el flujo de sangre y la superficie endotelial, se encontró que juega un papel importante en la recurrencia de aneurismas. Áreas con baja velocidad y WSS son sujetas a un riesgo aumentado de trombosis. Como o cuanto el stenting afecta a la hemodinámica intra aneurismática es una pregunta importante que todavía falta responder.

Estudios previos han demostrado que las alteraciones hemodinámicas post-stenting están asociadas con la localización, tamaño y forma del aneurisma. Sin embargo, estos estudios están limitados a experimentos animales, modelos de silicona in vitro, modelos computacionales aneurismáticos basados en la inserción virtual de stents en casos clínicos aislados, así que los resultados no reflejan cambios reales en el cuerpo humano después del tratamiento.

Hay diferentes formas de simular stents dentro de vasos craneales. Recientemente Kono<sup>24</sup> investigó 16 casos de aneurismas vertebrales tratados con Stents Enterprise enfocándose en el impacto de la geometría del vaso y la velocidad de flujo antes y después de la implantación del stent. Se enfocó en la geometría del vaso, evitando el diseño del stent. Sin embargo, no se estudió los cambios en factores hemodinámicos como el Wall Shear Stress y la presión.

Además, hay algunos temas relacionados con la inserción del stent. Augsburg y Kono desarrollaron un modelo virtual que solo cubre el cuello del aneurisma, así que la longitud del modelo era diferente a la del stent real<sup>5, 24</sup>.

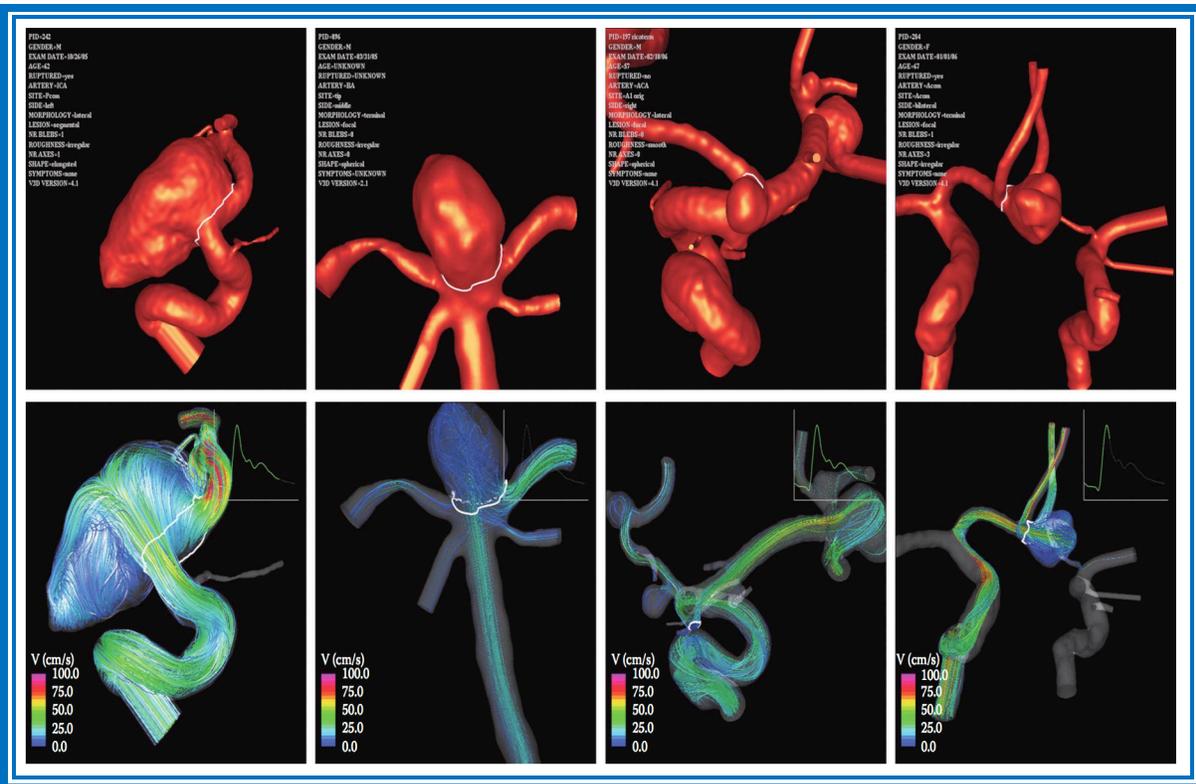
El “método de inserción directa” fusiona directamente un cilindro uniforme en el vaso paterno, pero no pueden representar situaciones reales de stenting, el adosamiento y adherencia del stent son limitadas. El “método de elementos finitos” simula el procedimiento de inserción de stent considerando propiedades de material y condiciones de restricción. Aunque mejora la precisión de la inserción de stents, su procesamiento consume mucho tiempo y no se puede utilizar en una población grande. El método “Fast virtual Stenting” usa enmallados deformables y restricciones geométricas simples, no tomando en cuenta las propiedades del material. Reduce el tiempo de la inserción virtual del stent, pero tiene poca precisión especialmente en vasos sanguíneos tortuosos.

## **2.3 TECNICA DEL CFD<sup>8</sup>**

### **2.3.1. MODELADO ANATOMICO**

La geometría de las arterias cerebrales humanas y aneurismas puede ser compleja y variable entre los sujetos. Típicamente las arterias siguen caminos tortuosos, sus secciones transversales no son uniformes, y se bifurcan de una manera no simétrica. De la misma manera los aneurismas pueden ser esféricos o alargados, pueden ser de superficie lisa o irregular, pueden ser simples o tener lobulaciones secundarias o blebs (también llamados aneurismas hijos). La complejidad geométrica de las arterias y de los aneurismas tiene un alto impacto en la distribución de las variables hemodinámicas como el estrés cortante de pared (WSS de sus siglas en inglés Wall Shear Stress) que los hace diferentes de modelos idealizados. Por esta razón los investigadores se han enfocado en como estudiar la hemodinamia en geometrías vasculares específicas de cada paciente. Aunque las modalidades imagenológicas son limitadas para la cuantificación in vivo de patrones de flujo de sangre, gradientes de presión, y distribución de WSS, la forma geométrica de vasos sanguíneos y aneurismas puede ser reconstruida con precisión basados en imágenes anatómicas. Esto ha permitido la construcción de modelos computacionales específicos de aneurismas cerebrales desde imágenes anatómicas y ha permitido el desarrollo de dinámica de fluidos CFD basado en imágenes.

Este abordaje permite la conexión de características hemodinámicas y eventos clínicos u observacionales, como crecimiento y ruptura del aneurisma y así, realizar estudios estadísticos buscando identificar condiciones hemodinámicas asociadas a riesgo de ruptura y entender los mecanismos que subyacen al desarrollo y evolución de los aneurismas.



**Figura 1:** (Arriba) Ejemplos de modelos específicos de aneurismas cerebrales y sus flujos correspondientes. De izquierda a derecha: Aneurisma de carótida interna; Bifurcación de Arteria basilar; múltiples aneurismas de carótida interna, arteria cerebral media y arteria comunicante anterior; aneurisma de complejo comunicante anterior.

### 2.3.2. IMAGEN VASCULAR

La construcción de modelos vasculares específicos de pacientes desde imágenes médicas no es trivial y puede depender de la modalidad imagenológica usada para representar los vasos sanguíneos.

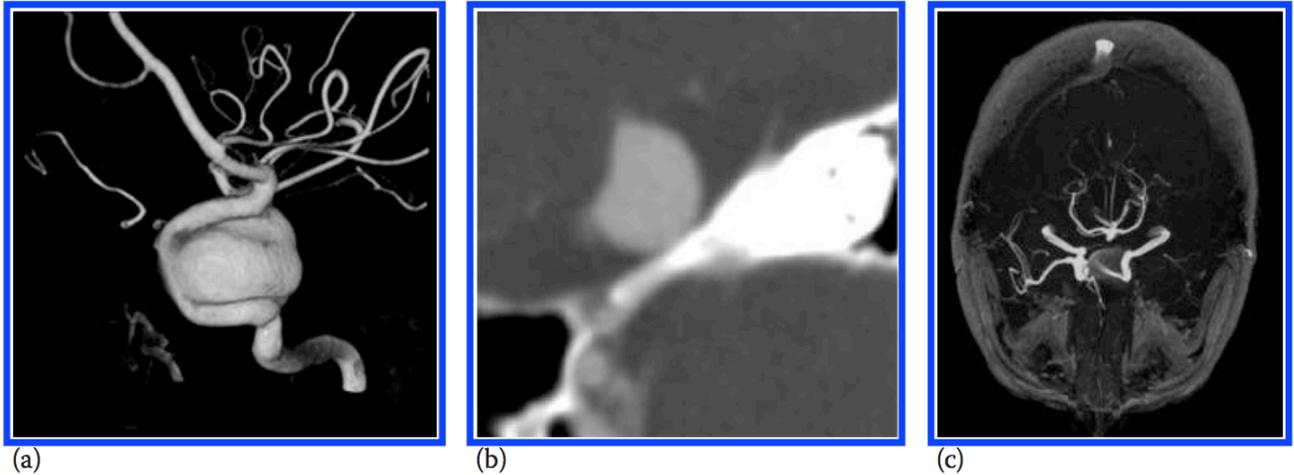
El Gold standard para visualizar y cuantificar la geometría de los vasos sanguíneos es la angiografía con sustracción digital (DSA de sus siglas en inglés: Digital Substraction Angiography), la cual es comúnmente usada para diagnosticar y tratar aneurismas cerebrales. Los equipos angiográficos más modernos son capaces de adquirir una secuencia de imágenes desde diferentes puntos en que el emisor de rayos X y el detector, montados en un brazo en C, rotan sobre un paciente. Luego la secuencia de imágenes es combinada para crear una imagen volumétrica 3D compuesta de voxeles isotrópicos llamada angiografía rotacional 3D (3DRA de sus siglas en inglés 3D Rotational Angiography).

La angiografía de rayos X es una técnica invasiva por que requiere la inyección intra arterial de contraste mientras se visualiza los vasos sanguíneos con rayos X. Los riesgos para el paciente incluyen exposición a radiaciones ionizantes (rayos X), punción arterial, cateterización e inyección de material de contraste (que puede afectar adversamente al

paciente con problemas renales o alérgicos al agente de contraste). Sin embargo, esta modalidad provee la mayor resolución entre los vasos sanguíneos y el tejido vecino que es sustraído digitalmente, es importante que el vaso paterno y el aneurisma se llene completamente con contraste durante la adquisición de la secuencia de imágenes. Esto significa que la inyección de contraste debe ser lo suficientemente larga. En el servicio de Terapia Endovascular, contamos para la obtención de imágenes 3DRA, un protocolo donde utilizamos un inyector mecánico con los siguientes parámetros: Caudal: 4 cc/s, Volumen: 24cc de contraste, duración: 6 segundos, Presión: 180 psi, retardo en Rayos X de 1 segundo. Programamos el angiografo a 120 imágenes con una rotación de 180 grados.

Además del llenado incompleto de los vasos, otros posibles errores con esta modalidad de imagen incluyen una dosis baja de contraste por intolerancia del paciente, ruido o reflexiones de implantes metálicos como ser clips quirúrgicos, coils o stents; la presencia de trombos intra aneurismáticos que aparecen como una burbuja negra dentro del aneurisma. Esta modalidad solo visualiza el contraste inyectado.

Las otras dos modalidades que son usadas para el diagnóstico y seguimiento de aneurismas son la angiotomografía (CTA de sus siglas en inglés: Contrast Tomography Angiogram) y la angi resonancia (MRA de sus siglas en inglés: Magnetic Resonance Angiogram). La CTA es una técnica mínimamente invasiva que usa rayos X y contraste intravenoso. La MRA utiliza radiación ionizante y contraste intravenoso, mientras que la secuencia 3DTOF (de sus siglas en ingles Time of Flight) no es invasiva, pero sufre de errores por artefactos relacionados a la pérdida de señal de regiones con velocidad de flujo bajo o flujos turbulentos. Ambas técnicas de CTA y MRA proveen imágenes 3D con menor resolución comparada con la angiografía 3DRA. En estas imágenes, otras estructuras anatómicas diferentes a los vasos sanguíneos son visibles, es decir, no son sustraídas. Esto puede ser una ventaja, si es está interesado en estudiar la interacción del aneurisma con otras estructuras peri aneurismáticas como ser huesos o sí sé que quiere evidenciar trombos intra aneurismáticos. Sin embargo, la presencia de estructura brillantes como huesos o calcificaciones complica la reconstrucción de vasos, especialmente si están en contacto directo con la pared del vaso (Figura2).



**Figura 2:** a) Imagen angiográfica rotacional 3DRA de aneurisma gigante de carótida interna b) Corte de Angiotomografía (CTA) de aneurisma en contacto con el hueso c) Imagen 3DTOF (MRA) de aneurisma intracraneal mostrando pérdida de señal dentro del aneurisma por flujo turbulento y lento

### 2.3.3. MODELADO DE LA RED ARTERIAL

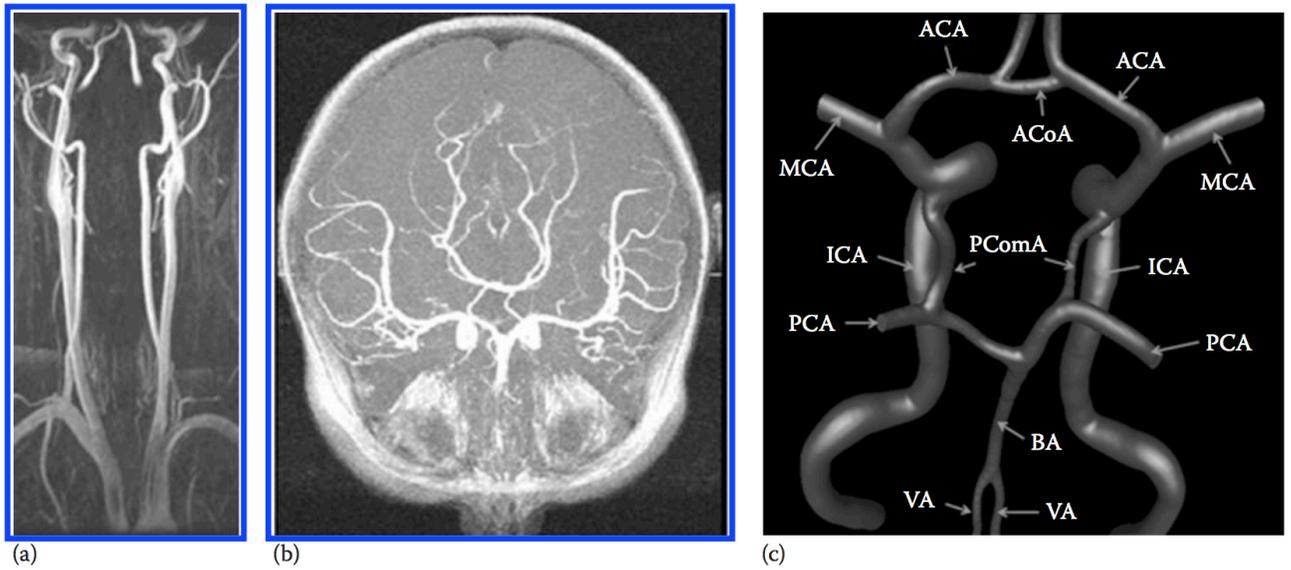
La segunda decisión que el investigador enfrenta es que porción del árbol arterial incluir en sus modelos. La arquitectura vascular del cerebro es muy particular, necesita mantener un flujo constante de sangre, debido a que el tejido nervioso es muy sensible a la isquemia. Por ejemplo, si se para el flujo sanguíneo en una persona, en 6 a 7 segundos pierde la conciencia, y en 4 minutos ciertas porciones de la corteza cerebral son dañadas irreversiblemente.

De esta manera el sistema vascular cerebral funciona para asegurar una perfusión cerebral constante a través de un sistema complejo de autoregulación y circulación colateral. La anatomía vascular cerebral es diferente a la de otros órganos, en que los vasos arteriales principales penetran en la porción central del órgano y suplen de sangre por vasos terminales que se extienden del centro a la periferia.

En contraste la sangre oxigenada es transportada al cerebro por la ruta más corta a través de dos sistemas de vasos: carotideo y vertebral. Estos vasos se unen unos con otros en la base del cerebro para formar el polígono arterial de Willis. Desde este origen basal las arterias se distribuyen a la superficie del cerebro, ramificándose perpendicularmente al tejido cerebral. Cada arteria suple a cierto territorio. Normalmente hay un intercambio pequeño de sangre entre vasos arteriales. El círculo arterial provee rutas alternativas cuando una de las arterias se ocluye.

Los aneurismas cerebrales se localizan frecuentemente cerca de bifurcaciones arteriales en el polígono de Willis (Figura 3).

Por lo tanto, es importante incluir en los modelos CFD todas las ramas arteriales que puedan tener efecto significativo en la hemodinamia intra aneurismática. Esto es particularmente importante para ramas localizadas proximales al aneurisma que puedan influenciar la manera en que la sangre fluye en este.

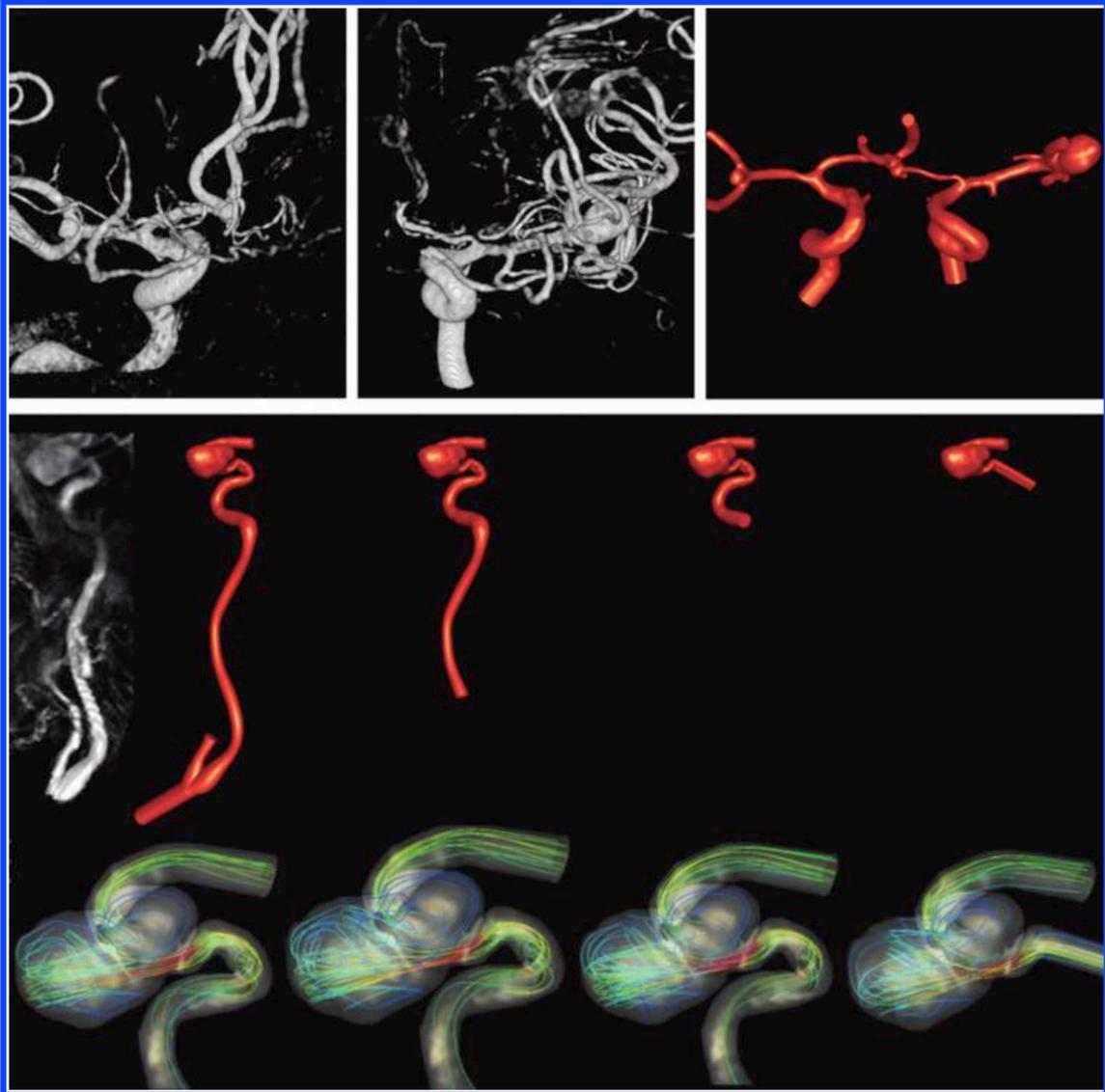


**Figura 3:** a) Resonancia Magnética de cuello mostrando arterias carótidas y vertebrales desde su origen en el arco aórtico al círculo de Willis b) Angioresonancia a nivel del círculo de Willis c) Reconstrucción Voxel del polígono de Willis

Por ejemplo, la arteria oftálmica puede influir en la hemodinamia de aneurismas perioftálmicos o hipofisarios superiores, la arteria comunicante posterior puede influir en aneurismas de la comunicante posterior, la arteria coroidea anterior en aneurismas de la carótida interna de la bifurcación y así. De la misma manera, en aneurismas de la arteria comunicante anterior pueden recibir sangre de ambos segmentos A1 por lo que se debe incluir los dos segmentos (a menos que sea una hipoplásica, como frecuentemente sucede). Obtener modelos de aneurismas de Arteria comunicantes anteriores puede ser complicado porque estas imágenes son típicamente adquiridas durante la inyección de contraste en uno de los dos ejes carotídeos y no se puede coincidir adecuadamente el llenado de ambos ejes. Una posible solución es adquirir imágenes 3DRA de tal forma que ambas carótidas se llenan de contraste, inyectando contraste en el arco aórtico o en ambas a través de dos catéteres. Otra alternativa es fusionar dos imágenes separadamente, construir separadamente modelos de ambas carótidas y fusionarlos. Este abordaje requiere alineamiento de las dos 3DRA, con parámetros específicos del Flat panel (longitud, distancia).

En adición de que arterias incluir en el modelo vascular, el investigador debe seleccionar el lugar o tramo en el que cada arteria será cortada y donde se aplicaran condiciones frontera (Boundary conditions). Típicamente las condiciones frontera se aplican en la entrada del modelo aplicando un modelo de velocidad simplificado (Ej.: perfil de velocidad uniforme, perfil Womersley, etc.). Muchos consisten en modelos de velocidad axial. Es decir, niegan velocidades rotacionales o secundarias. Sin embargo, el remolino de sangre en la arteria paterna puede afectar significativamente la manera en que la sangre ingresa al aneurisma determinando la estructura general del aneurisma y su correspondiente WSS.

Por lo tanto, es importante capturar el flujo correcto que ingresa al aneurisma, es necesario incluir la suficiente longitud de arteria paterna proximal al aneurisma para permitir el desarrollo de flujo en segmento curvos de la arteria antes de entrar al aneurisma (Figura 4). No se ha establecido cuanto exactamente se necesita de longitud de arteria paterna proximal para la simulación, depende de la geometría y de las características curvas de la arteria paterna. Estudios de sensibilidad sugieren que unas cuantas vueltas de una arteria tortuosa pueden ser suficientes para desarrollar flujo turbulento, si lo hay; y si la arteria proximal es rectilínea al aneurisma se puede editar y cortarla cerca al aneurisma, sin que esta edición altere el perfil de velocidad. Se necesita tomar en cuenta las bifurcaciones arteriales mayores o las uniones localizadas proximalmente al aneurisma para evitar perfiles de velocidad erróneas, producto de la bifurcación o la mezcla de flujos en las uniones arteriales. Por ejemplo, puede ser importante incluir en el modelo la bifurcación carotídea para la adecuada simulación de la hemodinamia de aneurismas de la bifurcación de la cerebral media. De la misma manera, puede ser necesario incluir la unión de las dos arterias vertebrales (AV) en modelos de aneurismas localizados en el tronco o tope de la arteria Basilar (AB). Finalmente, la edición de vasos eferentes distales al aneurisma no tiene influencia en la estructura de flujo intra aneurismática. Sin embargo, en las bifurcaciones mayores puede afectar la manera en que la sangre fluye fuera del aneurisma y en cada una de estas bifurcaciones.



**Figura 4:** Arriba: ejemplo de aneurisma de comunicante anterior con angiografía rotacional bilateral, inyección selectiva en carótida interna derecha e izquierda. Abajo: ejemplo de edición de arteria paterna en el que se corta a diferentes segmentos del cuello del aneurisma modificando el patrón de flujo.

#### 2.3.4. MODELADO DE LA GEOMETRÍA VASCULAR

La construcción de modelos anatómicos específicos de pacientes está lejos de ser trivial debido a la limitada resolución de imágenes (y posible anisotropía), a la presencia de ruido en estas imágenes y al posible contacto de las paredes del vaso con otras estructuras brillantes. Un modelo computacional exacto tiene los siguientes requerimientos:

- 1) Una representación superficial hermética de las estructuras vasculares, es decir, sin agujeros, huecos o triángulos que se crucen

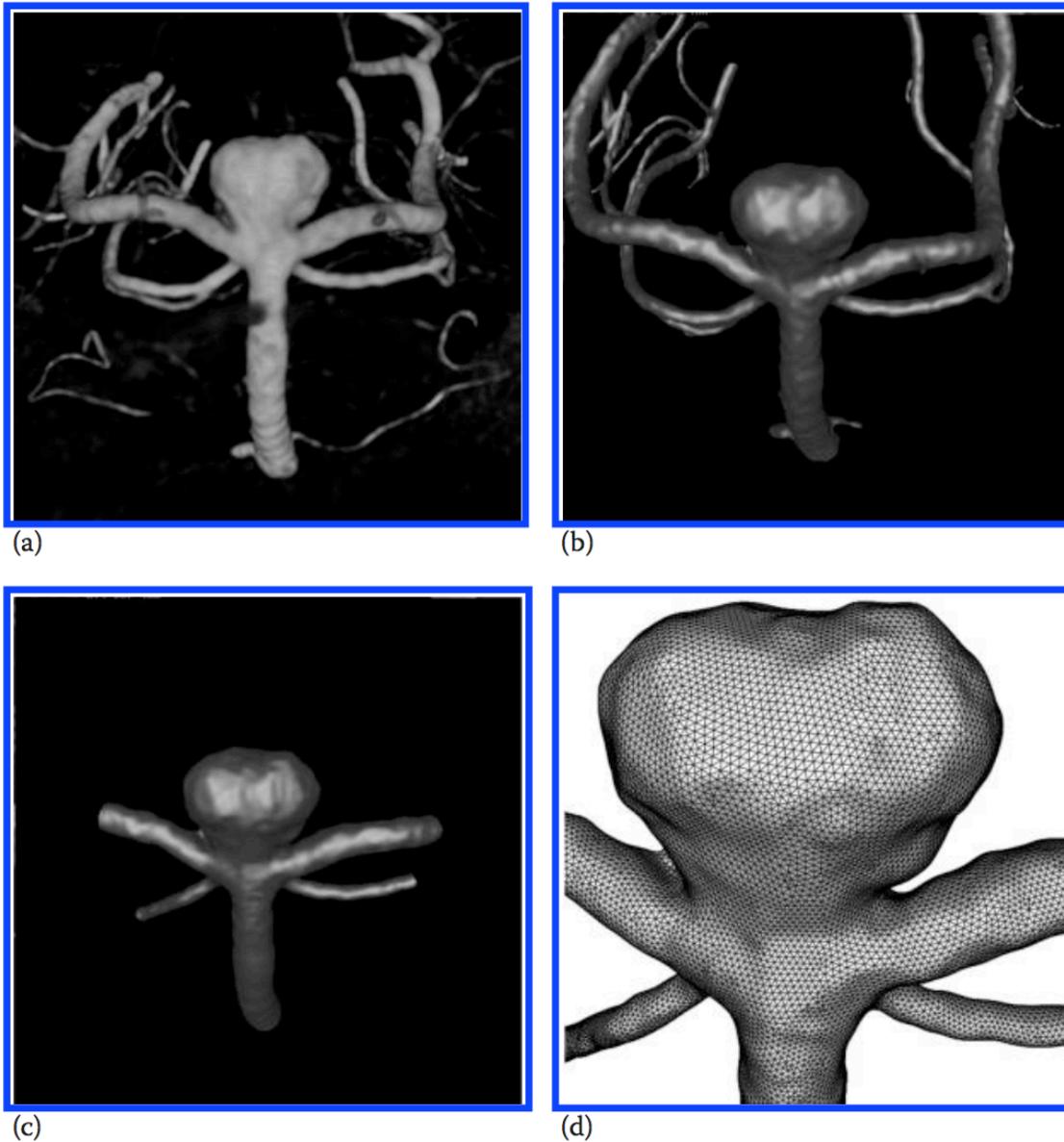
- 2) El modelo anatómico debe tener una correcta topología de la red de vasos, es decir, no tener interconexiones falsas o desconexiones
- 3) El modelo geométrico debe representar exactamente la forma del vaso sanguíneo y aneurismas, es decir, la superficie del modelo geométrico debe coincidir con los límites del vaso sanguíneo.

Muchas estrategias han sido usadas para construir modelos vasculares específicos. Estos abordajes pueden ser descritos en tres categorías: 1) Técnicas de segmentación de vasos basado en intensidad 2) Técnica de modelos deformables o basado en geometría 3) Técnicas basadas en ecuaciones parciales diferenciales o métodos de nivel establecido.

En el primer abordaje (segmentación basada en intensidad) se usa el nivel de intensidad de imagen para identificar las estructuras vasculares usando métodos como ser el umbral (thresholding), región creciente, agrupación (clustering), etc. En el segundo abordaje (segmentación basada en geometría), una triangulación inicial de superficie representando las estructuras vasculares de interés es construida extrayendo la isosuperficie de nivel gris. Se deja que la superficie se deforme bajo fuerzas elásticas internas y fuerzas externas calculadas a partir de la intensidad de la imagen y sus gradientes. En contraste con los otros enfoques, los modelos deformables tienen la capacidad de conservar la topología de la superficie original si se desea, es decir, no hay fugas en ramas indeseadas u otras estructuras anatómicas. Esto puede ser una ventaja en casos problemáticos en que las paredes del vaso están en contacto con estructuras óseas. En el tercer abordaje (ecuaciones parciales diferenciales) la superficie del vaso está representada implícitamente como la isosuperficie nivel cero, de un mapa de distancia designado que es obtenido resolviendo ecuaciones parciales diferenciales en el dominio espacial de una imagen anatómica. En esta última categoría, varios métodos difieren en las ecuaciones usadas o en el método empleado para encontrar su solución numérica.

Muchas de estas técnicas son incluidas en software de dominio público como Itksnap (<http://www.itksnap.org>) o Vmtk (<http://www.vmtk.org>) o paquetes comerciales como Mimics (<http://www.materialise.com/mimics>) o Amira (<http://www.amira.com>). Un aspecto importante para considerar el método apropiado es que los modelos reconstruidos deben ser independientes de los parámetros utilizados por los algoritmos de reconstrucción y de los valores de umbral.

La solución numérica de las ecuaciones gobernantes requiere de la generación de un enmallado computacional que diferencie los campos de flujo y operaciones diferenciales. La generación de mallas impone un número de requerimientos en el modelo vascular usados para especificar el dominio computacional: por ejemplo, la triangulación de superficie no debe tener huecos, no debe tener sobreposición ni intersección de triángulos, ni ningún defecto topológico (Ej.: Bordes compartidos por más de dos triángulos), y debe ser suficientemente suavizada (Smooth). Más aún, antes de proceder al enmallamiento, el modelo es editado hasta satisfacer estos requerimientos. En particular, la superficie es suavizada hasta remover el ruido de alta frecuencia la triangulación es



**Figura 5:** Ejemplo de construcción desde una imagen de angiografía rotacional: a) Imagen reconstruida de angiografía b) Imagen segmentada c) Modelo cortado editado final d) Enmallado final finito

optimizada mediante técnicas de Colapsos de borde y swaps diagonales para mejorar la calidad de los triángulos. Los huecos son cerrados y triangulados, los defectos topológicos son editados, por último, el modelo es cortado en los lugares deseados donde las condiciones frontera serán aplicadas, típicamente perpendicular al eje del vaso (figura 5). Estas operaciones de suavizado y corrección de defectos pueden ser realizadas software libre como Remesh (<http://remesh.sourceforge.net>).

El enmallado computacional que llena el volumen interior del modelo vascular puede ser realizado por software libre como Netgen ([http:// sourceforge.net/projects/netgen-mesher](http://sourceforge.net/projects/netgen-mesher)) o software comercial de generadores de enmallado que son provistos junto a software resolvedores de flujo como Fluent (<http://www.ansys.com>) o CFX (<http://www.ansys.com>), algunos generadores de enmallado funcionan con vías de superficie analíticas definidas como NURBS, que no son triangulaciones, en tal caso el modelo vascular triangulado necesita ser convertido a una colección de parches de superficie analítica, esto se realiza típicamente con paquetes CAD. Otros operadores de enmallado operan directamente sobre la superficie triangular o más aún no requieren este paso.

### 2.3.5. MODELADO DEL FLUJO SANGUÍNEO

La siguiente decisión que debe tomar el investigador es la selección del modelo de fluido matemático y el enfoque numérico o esquema para resolver las ecuaciones correspondientes.

#### Modelos microscópicos

Los modelos microscópicos hemodinámicos consideran a la sangre como un conjunto de objetos o partículas discretas que interactúan.

El método de partículas discretas ha sido usado para modelar flujos de sangre en capilares y transporte de partículas y procesos de agregación en flujos de sangre. Esencialmente estos modelos resuelven las ecuaciones de Newton para un sistema de interacción entre partículas discretas que representan diferentes componentes de la sangre.

Diferentes términos de fuerza son incluidos para modelar interacciones entre cada conjunto de partículas y entre las partículas y las paredes del vaso. Este método requiere gran número de partículas y son comúnmente usadas en vasos pequeños.

El método Lattice Boltzmann (LBM del inglés Lattice Boltzmann Methods) pueden ser consideradas como microscópicos o mesoscópicos este método está basado en la ecuación Boltzmann que describe la evolución de la probabilidad de la función de densidad de una partícula:

$$\frac{\partial f}{\partial t} + v_i \frac{\partial f}{\partial x_i} + F_i \frac{\partial f}{\partial v_i} = \Omega$$

Donde:

f(x, v, t) es la probabilidad de la densidad de la partícula

v es la velocidad

F es la fuerza externa

Ω es la colisión integral

El método LBM consiste en discretizar esta ecuación a través de limitar el espacio a un enrejado y la velocidad del espacio a un set discreto de direcciones de velocidad. Variables

macroscópicas como la densidad y el momento del fluido son obtenidas de los momentos de la probabilidad de función de densidad.

$$\rho = \sum_i f_i, \quad \rho \mathbf{u} = \sum_i f_i \mathbf{v}_i$$

Donde la suma se la toma sobre los puntos de la red.

El LBM ha sido usado para modelar flujos de sangre en aneurismas para estudiar las propiedades no newtonianas de la sangre y para estudiar las interacciones entre la célula y la pared. Las ventajas principales de esta técnica es que está diseñada naturalmente para incorporar efectos microscópicos e interacciones y que los algoritmos que utilizan son rápidos y fáciles de paralelizar. Este método también tiene limitaciones, el LBM no garantiza un campo de velocidad libre de divergencias para fluidos incompresibles. De este modo, son similares a métodos pseudocompresibles usados para resolver las ecuaciones incompresibles de Navier Stokes.

### **Modelos macroscópicos**

La mayoría de los modelos hemodinámicos están basados en la hipótesis del Continuo y consideran a la sangre como un fluido incompresible. Bajo esas suposiciones las ecuaciones que se usan son las ecuaciones 3D de Navier Stokes para un fluido incompresible inestable:

$$\rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \boldsymbol{\tau} + \mathbf{F}$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$$

Donde:

$\mathbf{u}$  es el campo de velocidad

$\rho$  es la densidad

$p$  es la presión

$\boldsymbol{\tau}$  es el estrés tensor deviatorico

$\mathbf{F}$  representa cualquier fuerza aplicada como la gravedad

Para cualquier fluido Newtoniano el estrés tensor deviatorico puede ser escrito como:

$$\tau_{ij} = 2\mu \epsilon_{ij}$$

Donde  $\mu$  es la viscosidad y el tensor de la velocidad de deformación se define como:

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$$

Estas ecuaciones han sido usadas en numerosos modelos computacionales con una amplia variedad de aplicaciones. Ecuaciones 2D de este método también ha sido usada en estudios de flujo cerebral. Sin embargo, los modelos 2D niegan flujos secundarios tridimensionales generados en arterias tortuosas y los resultados son difíciles de extrapolar en condiciones in vivo o generalizar en poblaciones de pacientes o en anatomías individuales de pacientes.

### 2.3.6. ESQUEMAS NUMERICOS

La siguiente decisión que el investigador debe tomar es el enfoque computacional para la solución numérica de las ecuaciones gobernantes. Esto incluye selección del enmallado computacional, los esquemas de discretización temporal y espacial y las resoluciones tiempo y espacio.

Ya que los modelos vasculares específicos de pacientes se caracterizan por formas geométricas complejas el enmallado no estructurado ha sido el método de elección en la mayoría de los estudios. Además de proporcionar gran flexibilidad para tratar geometrías complejas, este enmallado permite distribuciones no uniformes de elementos de diferentes tamaños, permitiendo aumentar la resolución en vasos pequeños, regiones de alta curvatura, zonas estrechas en los vasos, etc. Adicionalmente el enmallado está conforme al cuerpo, es decir, las caras de los elementos están alineadas con el límite del dominio, el cálculo de valores como el WSS que requiere una representación apropiada de las superficies y gradientes de velocidad en la pared, no representa ninguna dificultad.

Además, permiten el desarrollo de esquemas de orden superior para recuperar gradientes de frontera y así reducir los errores numéricos asociados con el cálculo de vectores WSS. Este método de enmallado también permite el uso de redes con mayor resolución en capas a nivel de la pared del vaso para poder representar límites de capa y realizar cálculos exactos de caída de presión y regiones de separación de flujos con un número de Reynolds alto.

Diferentes abordajes de discretización han sido usados en combinación con el enmallado desestructurado, incluyendo método de elementos finitos, métodos de volumen finito, métodos de elementos espectrales. Estas técnicas producen resultados similares produciendo enmallados con resoluciones similares, su costo computacional puede ser diferente, favoreciendo a elementos de bajo orden.

La segunda estrategia es usar enmallado estructurado y métodos de diferencia finita. Los esquemas de diferencia finita son más rápidos que métodos de elementos finitos (y más fáciles de paralelizar) porque evitan todo el direccionamiento indirecto y el acceso de memoria desordenado asociado impuesto por la conectividad de elementos de las rejillas desestructuradas. Sin embargo, generar enmallado estructurado que conforme geometrías vasculares específicas de pacientes es desafiante y un proceso no automático.

Por esta razón el enmallado estructurado ha sido usado con métodos de frontera inmersa. La idea básica es crear un enmallado cartesiano que cubra el campo computacional, identificar los nodos que encuentran dentro o fuera del dominio vascular e imponer condiciones frontera entre las intersecciones del vaso y las líneas de la malla. Ya que las geometrías vasculares son de naturaleza tubular, la mayor parte del volumen cubierto por el enmallado cartesiano está fuera de la región de interés. Por lo tanto, los investigadores han desarrollado técnicas de banda estrecha y multibloque para evitar los cálculos innecesarios fuera del dominio físico, aumentando así el rendimiento de estos códigos a expensas de aumentar la complejidad de los esquemas de diferencias finitas.

Las principales limitaciones de este tipo de enmallado es que no permiten la adaptación local y que no son conformes al cuerpo. La adaptación local permite aumentar la resolución del enmallado donde se requiera (por ejemplo: en vasos pequeños) en vez de reducir el espacio de las rejillas globalmente. El uso de enmallado no adaptable a un cuerpo introduce dos problemas principales, el cálculo del Estrés cortante de pared (WSS) no es tan preciso como el enmallado adaptable a cuerpos y el aumento de la resolución de la malla cerca de la pared del vaso para resolver capas frontera no es sencillo.

Al seleccionar el enfoque numérico, el investigador tendrá que sopesar el rendimiento relativo de los diferentes algoritmos y códigos, la capacidad de tratar con geometrías complejas y representación de WSS de cada tipo de cuadrícula, así como el rendimiento requerido por el particular a estudiar (por ejemplo: ¿Es necesario crear pocos o muchos modelos?, ¿Es necesario realizar pocas o muchas simulaciones?) Esta decisión será basada por la disponibilidad de enfoques, software de dominio público Openfoam (<http://www.openfoam.com>) o códigos comerciales como Fluent o CFX (<http://www.ansys.com>) o códigos desarrollados personalmente.

### **2.3.7. MODELADO DE LA REOLOGIA DE LA SANGRE**

A continuación, el investigador selecciona el comportamiento reológico de la sangre con el fin de aproximarse a la deformación y tensiones de los elementos de la sangre.

#### MODELOS NEWTONIANOS

El modelo reológico más simple para la sangre es el fluido Newtoniano que asume que el fluido es homogéneo e isotrópico. Bajo estas condiciones la viscosidad es constante  $\mu = \mu_0$  para todos los valores de tensión por cizallamiento (Shear strain rate) y típicamente se utilizan valores de  $\mu_0 = 0,035 - 0,04$  dinas s/cm.

Sin embargo, la sangre está compuesta de células sanguíneas (serie roja, blanca y plaquetas) suspendidas en el plasma (un medio acuoso). Como resultado, el comportamiento de la sangre se desvía del de un líquido newtoniano a bajas velocidades de cizallamiento, donde se observa una notable variabilidad de la viscosidad aparente, o en recipientes pequeños, donde la viscosidad aparente es menor que en vasos más grandes. Por lo tanto, se ha argumentado que los modelos newtonianos constituyen una aproximación razonable para el comportamiento de la sangre en vasos grandes. Sin

embargo, para aneurismas cerebrales esta aproximación puede ser no apropiada, debido a que los aneurismas pueden mostrar zonas de flujo lento y baja tensión por cizallamiento, donde efectos no Newtonianos pueden volverse importantes.

### MODELOS NO NEWTONIANOS

El modelo no newtoniano más simple y más usado son los modelos de fluido independientes de tiempo en que el estrés cortante es una función no lineal de velocidad de deformación, el tiempo de corte y la historia previa del fluido

Uno de los modelos no Newtonianos más populares para el flujo sanguíneo es el Modelo de Casson la relación entre el estrés cortante y la velocidad de deformación está dada por:

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\mu_0 \dot{\gamma}}$$

Donde:

$\tau_0$  es el estrés de rendimiento

$\mu_0$  es la viscosidad newtoniana asintótica

Valores típicos usados para estas constantes que se ajustan a los datos empíricos de la sangre son  $\tau_0 = 0,04$  dinas/cm<sup>2</sup> y  $\mu_0 = 0,04$  s/cm. Los valores para estas constantes dependen del hematocrito que es una fracción del volumen de sangre de eritrocitos.

La velocidad de deformación se calcula a partir de la segunda invariante del tensor de velocidad de deformación que en fluidos incompresibles toma la forma de:

$$\dot{\gamma} = 2\sqrt{\varepsilon_{ij}\varepsilon_{ij}}$$

La viscosidad aparente puede ser escrita como:

$$\mu = \left( \sqrt{\frac{\tau_0}{\dot{\gamma}}} + \sqrt{\mu_0} \right)^2$$

Como la viscosidad aparente crece indefinidamente, así como la velocidad de deformación se reduce, expresiones alternativas han sido usadas para simulaciones numéricas, una de ellas:

$$\mu = \left( \sqrt{\frac{\tau_0(1 - e^{-m\dot{\gamma}})}{\dot{\gamma}}} + \sqrt{\mu_0} \right)^2$$

donde valores de  $m > 100$  reportan resultados satisfactorios.

Otros modelos no newtonianos usados para simular el comportamiento reológico de la sangre incluyen Fluidos de ley de potencia el modelo de Carreau y el modelo Quemada. Resulta interesante que los investigadores que compararon los modelos newtonianos con los no newtonianos concluyeron que los efectos no newtonianos son insignificantes,

mientras que otros concluyen que los efectos no newtonianos son importantes y deben tomarse en consideración. Se necesita mayor investigación para clarificar este asunto en particular con los flujos aneurismáticos donde se caracterizan por patrones de flujos lentos y turbulentos. Sin embargo, puesto que la incorporación de modelos no newtonianos es bastante simple y los requerimientos de CPU de cálculos no-Newtonianos son ligeramente incrementados (alrededor del 10% -20% más caros que los cálculos newtonianos), se podría argumentar a favor de usar siempre modelos no Newtonianos.

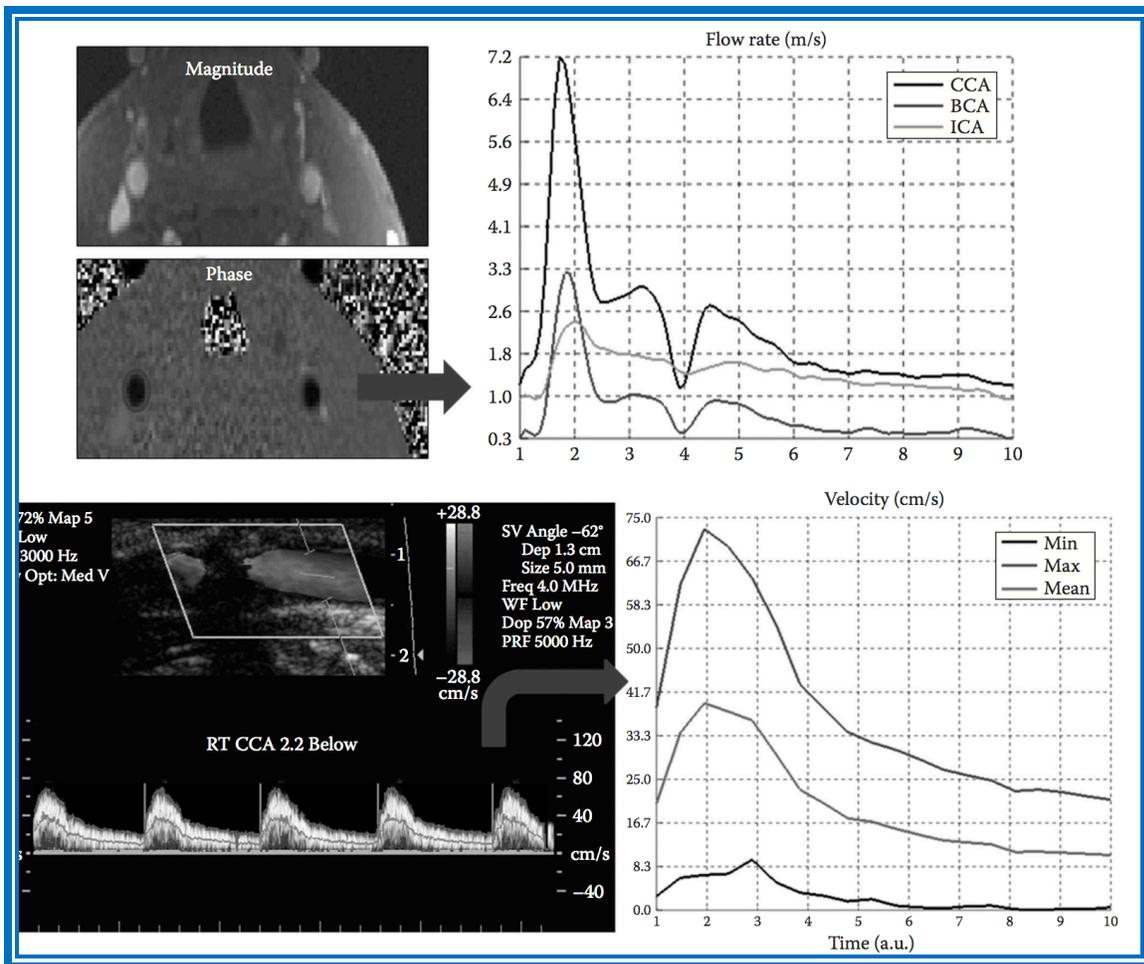
### **2.3.8. MODELADO DE CONDICIONES FISIOLÓGICAS**

La siguiente decisión importante que enfrenta el investigador es la selección de condiciones de flujo fisiológicas apropiadas y el método para imponer estas condiciones en modelos computacionales.

#### EL FLUJO DE SANGRE A TRAVÉS DE IMÁGENES

Las condiciones de flujo de sangre específicas de paciente pueden ser obtenidas por resonancia magnética con contraste de fase (PC-MR de sus siglas en inglés Phase Contrast Magnetic Resonance) o medidas ultrasonido doppler (DUS) (figura 6).

Las técnicas de resonancia PC-MR proveen estimaciones fiables de la tasa de flujo volumétrico. Estas imágenes típicamente consisten de una secuencia de imágenes 2D adquiridas perpendicularmente al vaso. A cada momento o fase los valores de pixel son proporcionales a la velocidad normal de la sangre en ese plano de imagen. La visualización de otros componentes de velocidad en el plano es posible, pero requiere mayores tiempos de escaneo. La adquisición de imágenes es sincronizada con el latido cardiaco y las imágenes adquiridas sobre varios ciclos cardiacos son promediadas. Las medidas obtenidas por PC-MR son afectadas por 1) La resolución espacial que provee una velocidad promedio en cada pixel de imagen 2) Resolución temporal que puede suavizar las velocidades de alta frecuencia 3) Especificación del valor de velocidad de codificación (Venc), que determina la resolución de la velocidad y si se determina por debajo de la velocidad máxima puede resultar en la fusión de las velocidades. 4) La velocidad de escaneo depende del número de componentes de velocidad que son visualizados y son afectados por el ruido y la calidad de imagen.



**Figura 6:** Ejemplos de rangos de flujo sanguíneo en arterias carótidas humanas (CCA, Común; ECA, Externa; ICA, interna usando Resonancia con contraste PC-MR (arriba) o Doppler (Imagen de abajo) en CCA.

La cuantificación del flujo volumétrico de mediciones de 2D PC-MR requiere la integración del perfil de velocidad con el plano axial del vaso. Esto puede ser realizado con la segmentación manual o la segmentación del vaso o usando algoritmos matemáticos que realicen la segmentación del vaso basados en correlaciones cruzadas de las formas de onda de la velocidad en cada píxel. Puesto que el PC-MR promedia velocidades sobre la región de píxeles y sobre intervalos temporales puede proporcionar estimaciones razonables de las tasas de flujo y mediciones no exactas de las velocidades pico. En vasos grandes que contengan muchos píxeles en el corte axial, se pueden obtener mediciones razonables. Además, recientes avances en el campo del PC-MR permiten obtener medidas 3D de flujos inestables con razonable exactitud. Estas técnicas sufren de las mismas limitaciones descritas antes.

Las técnicas basadas en ultrasonido doppler (figura6) pueden proveer estimaciones relativas de la velocidad pico de flujo. Típicamente el operador coloca una ventana pequeña cerca del centro del vaso y son obtenidas muestras de velocidades dependientes

de tiempo de alta resolución temporal sobre unos cuantos ciclos cardiacos. El pico de máxima velocidad en esta ventana puede ser obtenida reconstruyendo la curva de velocidad promedio. La reconstrucción de velocidad de onda puede ser obtenida manualmente trazando el pico de velocidades en imágenes de DUS (Doppler Ultrasound) o por algoritmos de segmentación de imágenes. Es un problema la cuantificación del rango de flujo de sangre debido a que requiere la medición de la velocidad media en el lumen del vaso y su multiplicación por el área de la sección transversal. Estimaciones de velocidad media pueden ser obtenidas colocando la ventana en las paredes del vaso muestreando todas las velocidades de la sección transversal y calculando la velocidad promedio en cada momento. Alternativamente uno puede asumir un perfil de velocidad (por ejemplo: Parabólico) y estimar la velocidad promedio de las medidas de velocidad pico. El diámetro del vaso y el área pueden ser obtenidas a través de la imagen del ultrasonido DUS o de la imagen 3D, pero en este último caso, la localización exacta de las mediciones por ultrasonido es desconocida.

Adicionalmente una limitación del DUS es que está limitado a exponer vasos extracraneales como la arteria carótida común, mientras que la técnica de doppler transcraneal DUS aunque puede medir ondas de flujo de vasos intracraneales la localización exacta de estas medidas es desconocida. Estas limitaciones afectan la cuantificación de las mediciones de rango de velocidad de flujo. Sin embargo, las mediciones de DUS pueden dar estimaciones aproximadas de la división de diferentes ramas del árbol arterial y proporcionar mediciones precisas de las formas de onda de velocidad máxima y su variabilidad en cada ciclo.

### PULSATILIDAD DEL FLUJO

Se usan condiciones de flujo estable asumiendo que representan el promedio de la hemodinamia sobre múltiples ciclos cardiacos.

La gran ventaja de calcular el flujo estable es la velocidad. Muchas técnicas numéricas especializadas han sido usadas para acelerar la convergencia de los cálculos de flujo estable. Las ventajas de computar el flujo estable es que puede ser obtenida en mucho menos tiempo que en condiciones de flujo pulsátiles (alrededor del 5% del tiempo que lleva el computo de flujo pulsátil). Su desventaja es que no proporciona información sobre el patrón de estabilidad de flujo, la variabilidad hemodinámica durante el ciclo cardiaco, sus gradientes temporales o mediciones como el estrés oscilatorio cortante (OSI: Oscilatory Shear Index), que fue propuesta como un factor importante en la evolución de aneurismas.

Las condiciones de flujo pulsátiles son clasificadas en tres categorías 1) Ideales 2) Promedio 3) Personalizadas.

Condiciones idealizadas corresponden a flujos creados analíticamente por ejemplo pulsaciones sinusoidales.

Condiciones de flujo promedio corresponde a la población promedio o condiciones de flujo "típicas" derivadas de medidas realizadas a una población normal.

Cuando no se puede obtener condiciones de flujo específicas del paciente, los patrones de flujo ideales o típicos son usados en el vaso aferente para estimar el flujo promedio y pico usando curvas de flujo empíricas derivados de mediciones de resonancia PC-MR.

Condiciones de flujo personalizadas corresponden a mediciones específicas de pacientes, esta última opción es la elección óptima, las medidas de flujo no son realizadas típicamente como parte del examen clínico rutinario y así esta información no está comúnmente disponible. Más aun, es sabido que las condiciones de flujo fisiológico cambian durante el día, de momento a momento, hay variaciones en el latido cardiaco y en las resistencias vasculares periféricas. Estas variaciones están asociadas con variaciones de edad, cambios estacionales, enfermedad, estado emocional, actividad, etc. Así no se puede esperar que ninguna medida sola represente la condición fisiológica del paciente. Así un rango de condiciones de flujo nos puede dar probablemente una mejor descripción de la hemodinámica de cada individuo. Así desarrollar una serie de cálculos CFD sobre un rango de condiciones de flujos fisiológicos puede proveer un rango de valores hemodinámicos para cada individuo.

#### CONDICIONES AFERENTES (INFLOW)

Típicamente las condiciones frontera de velocidades son prescritas en la entrada. En la mayoría de los modelos esto se logra colocando un perfil de velocidad idealizado en la entrada correspondiente a la velocidad prescrita. Los perfiles de velocidad más comúnmente usados son los perfiles parabólicos para flujos estables y perfiles basados en la solución Womersley para flujos pulsátiles.

Estos perfiles corresponden a la solución analítica de flujo completamente desarrollado de un fluido Newtoniano incompresible en un tubo rígido recto con una sección transversa circular. También se han utilizado perfiles de velocidad uniformes o planos para cálculos de flujos pulsátiles o constantes. Mientras estas opciones son fáciles de implementar y usar, niegan flujos secundarios en las fronteras de entrada. Esto puede tener un importante efecto en la hemodinámica del aneurisma donde los vasos aferentes son cortados cerca del lugar de interés como se comentó anteriormente. Presumiblemente, si los vasos aferentes son lo suficientemente largos, flujos secundarios se desarrollarán a medida que la sangre viaja a través de tortuosidades y segmentos curvos de la arteria. Una posibilidad para resolver este problema es medir tres componentes de velocidad en una sección de vaso transversal donde las condiciones frontera son aplicadas. Las velocidades medias son interpoladas a los puntos del enmallado de entrada. Estas medidas pueden ser obtenidas por técnicas PC-MR. Sin embargo, la limitación de este abordaje son la resolución limitada de estas imágenes lo que puede ser insuficiente para representar un perfil de velocidad intracraneal y los tiempos largos de escaneo requeridos.

#### CONDICIONES DE SALIDA (OUTFLOW)

En la salida del modelo tres tipos de condiciones pueden ser aplicadas 1) Rango de salida prescritos 2) Rangos de salida libres de tracción 3) Condiciones frontera basados en acoplamiento de modelos reducidos.

La primera opción es imponer rango de flujo en todos menos uno de las fronteras de salida y permitir que la solución del algoritmo determine a través de la salida restante, asumiendo flujos incompresibles. Con este abordaje los perfiles de velocidad similares a la entrada son usados, lo que desplazan los flujos secundarios.

La segunda posibilidad consiste en prescribir condiciones de frontera libres de tracción con el mismo nivel de presión en las salidas. Con este abordaje la división de flujo entre los diferentes ramos arteriales está determinado por la geometría del modelo. Sin embargo, es sabido que las divisiones de flujo son determinadas por las resistencias relativas del árbol vascular distal. Modelar flujo 3D en todo el árbol vascular incluyendo capilares es actualmente imposible debido al gran número de ramos arteriales en cada vaso, y al gran número de escalas que se usa. Por esta razón investigadores han tratado de desarrollar condiciones frontera basado en el acoplamiento los modelos 3D con modelos de flujo sanguíneo reducido en los ramos vasculares distales. Estimaciones de la resistencia vascular distal son obtenidas a través de modelos obtenidos de técnicas de optimización y modelos construidos de información morfométrica. Adicionalmente este abordaje permite incorporar modelos de autoregulación, por ejemplo, cambiando las resistencias de los arboles vasculares basado en el rango de flujo o presión en cada árbol.

#### MODELOS DE CIRCULACIÓN MULTIESCALA

Una posibilidad que ha sido propuesta es conectar modelos de flujo 3D con un modelo multiescala de la circulación completa. Estos modelos son basados en modelos 1D o 0D obtenidos por la integración de las ecuaciones Navier Stokes con modelos vasculares cilíndricos.

Modelos unidimensionales del flujo de sangre asumen que los vasos están compuestos por segmentos cilíndricos complacientes. Las ecuaciones gobernantes son derivadas de integrar ecuaciones 3D Navier Stokes sobre una sección transversal de vaso. La ecuación de continuidad de convierte en:

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0$$

Y la ecuación de momento se convierte en:

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \alpha \frac{Q^2}{A} \right) + \frac{A}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + F_r = F$$

Donde

$Q$  es el rango de flujo a través de la sección transversal del vaso

$A$  es el área de sección transversal

$x$  es la dirección a través del eje del vaso

$P$  es la presión promedio sobre la sección transversal

$F_r$  es la fuerza friccional por unidad de longitud que usualmente se asume proporcional a la velocidad promedio y en dirección opuesta al flujo ( $F_r = -k Q/A$ , con  $k$  como constante).

El parámetro  $\alpha$  está relacionado con el perfil de velocidad  $u$  por

$$\alpha = \frac{\int u^2 dA}{Q^2/A}$$

Muchos modelos 1D perfiles de velocidades particulares en orden para derivar el valor de  $\alpha$ , por ejemplo, asumiendo un perfil de velocidad uniforme o plano (también llamado enchufe plano) este parámetro se convierte  $\alpha=1$ . El sistema de ecuaciones es cerrado por la relación presión-área. Asumiendo una pared delgada, elástica y homogénea, esta relación toma forma:

$$P = P_0 + \beta \frac{(\sqrt{A} - \sqrt{A_0})}{\sqrt{A_0}}$$

Donde 0 indica el estado de referencia deformable. El parámetro  $\beta$  está dado por

$$\beta = \frac{\sqrt{\pi h E}}{(1 - \nu^2)}$$

Donde

$h$  es la delgadez de la pared

$E$  es el módulo de Young

$\nu$  es el radio Poisson

El parámetro  $\beta$  está relacionado a la velocidad de propagación de la onda de pulso  $c$  por

$$c^2 = \frac{\beta \sqrt{A}}{2\rho A_0}$$

A nivel de bifurcaciones arteriales la continuidad de  $Q$  y  $P$  es asumida. Modelos unidimensionales han ganado recientemente interés al ser usados para estimación del flujo de sangre y distribución de presiones e una variedad de redes arteriales incluyendo Aortas e injertos bypass arterias periféricas y el polígono de Willis Métodos numéricos de varios grados de sofisticación son usados para resolver estos sistemas de ecuación. En particular modelos del circulo de Willis son usados para la distribución de flujos en diferentes variaciones normales del polígono de Willis y en oclusiones patológicas de vasos. Los primeros modelos del circulo de Willis fueron usados con métodos de diferencia finita. Sin embargo, una propiedad interesante de estos primeros modelos es que utilizaron una aproximación polinomial para el perfil de velocidad y se derivaron

ecuaciones adicionales para encontrar el coeficiente de los polinomios. Esto permitió que los modelos calcularan una estimación de WSS en la red arterial.

Modelos compartamentales o 0D (También llamados modelos de parámetros agrupados) son obtenidos alineando modelos 1D e integrándolos sobre una longitud

$$C \frac{dP}{dt} + Q_2 - Q_1 = 0$$

$$L \frac{dQ}{dt} + RQ + P_2 - P_1 = 0$$

Con:

$$C = \frac{3\pi R_0^3 l}{2Eh}, \quad L = \frac{\rho l}{\pi R_0^2}, \quad R = \frac{8\mu l}{\pi R_0^4}$$

Donde  $R_0$  es el radio no deformable de la arteria. Estas ecuaciones son análogas a las ecuaciones que describen un circuito eléctrico compuesto de Resistores (R), inductores (L) y capacitantes (C). en bifurcaciones arteriales la continuidad de Q y P es aplicada que corresponde a la ley de Kirchoff para circuitos eléctricos. Mientras que los modelos 1D son efectivos para cálculo de la masa de flujo promedio y distribuciones de Presión en los ramos arteriales, modelos 0D son usados para describir el flujo promedio y Presión en todo el árbol arterial.

### 2.3.9. MODELADO DE LA ELASTICIDAD DE PARED

Finalmente, el investigador debe decidir si incorporar los efectos de una pared complaciente o elástica. Esta decisión depende de la aplicación particular de la investigación y el propósito del modelo computacional. Por ejemplo, si se requiere valores biomecánicos de la pared como ser el esfuerzo cíclico, el modelador no tiene otra opción que incluir elasticidad a las paredes. Sin embargo, si uno está interesado en caracterizar el ambiente hemodinámico de arteria y aneurismas, es aceptable evitar dar elasticidad a las paredes.

#### MODELOS DE INTERACCION FLUIDO ESTRUCTURA

Se puede dar elasticidad a la pared en modelos computacionales a través de técnicas de interacción fluido estructura (FSI del inglés Fluid Structure Interactions). Esta técnica requiere 1) Un modelo biomecánico solido de paredes arteriales 2) Determinación de la distribución de propiedades de los materiales de la pared vascular 3) Determinación de la onda pulsátil de presión intra arterial 4) Un modelo de contactos y soporte de estructuras vecinas 5) Un modelo de acoplamiento fluido sólido.

A lo largo de los años fueron usados varios Modelos biomecánicos de diferentes grados de sofisticación. Ellos incluían paredes y membranas solidas con modelos de materiales que van desde vasos elásticos simples a modelos complejos que toman en cuenta los principales constituyentes de la pared de los vasos.

Diferentes modelos materiales requieren de la especificación de cierto número de propiedades de los materiales, lo que es extremadamente difícil e imposible de medir en pacientes vivos con la tecnología de imágenes actual. Incluso los modelos elásticos más simples requieren de la especificación de distribución del grosor de la pared y el módulo elástico. Es un problema difícil especialmente para arteria cerebrales y aneurismas por su tamaño pequeño y su localización en el cráneo. Por esta razón muchos investigadores asumen distribuciones simples o idealizadas del grosor de la pared y de su rigidez. Sin embargo, esta distribución puede influenciar en el cálculo del WSS y de la tensión.

Modelos FSI también requieren la prescripción de presión pulsátil intra arterial que lleva a la deformación de la pared arterial. Estas presiones pueden ser potencialmente medidas con un catéter intra arterial durante la imagen angiográfica. Aunque es probable que estas sondas obtengan buenas estimaciones de la presión arterial media no son fiables para la cuantificación exacta de las formas de onda de presión. Más aún, estas mediciones no son fiables parte de protocolos clínicos de rutina.

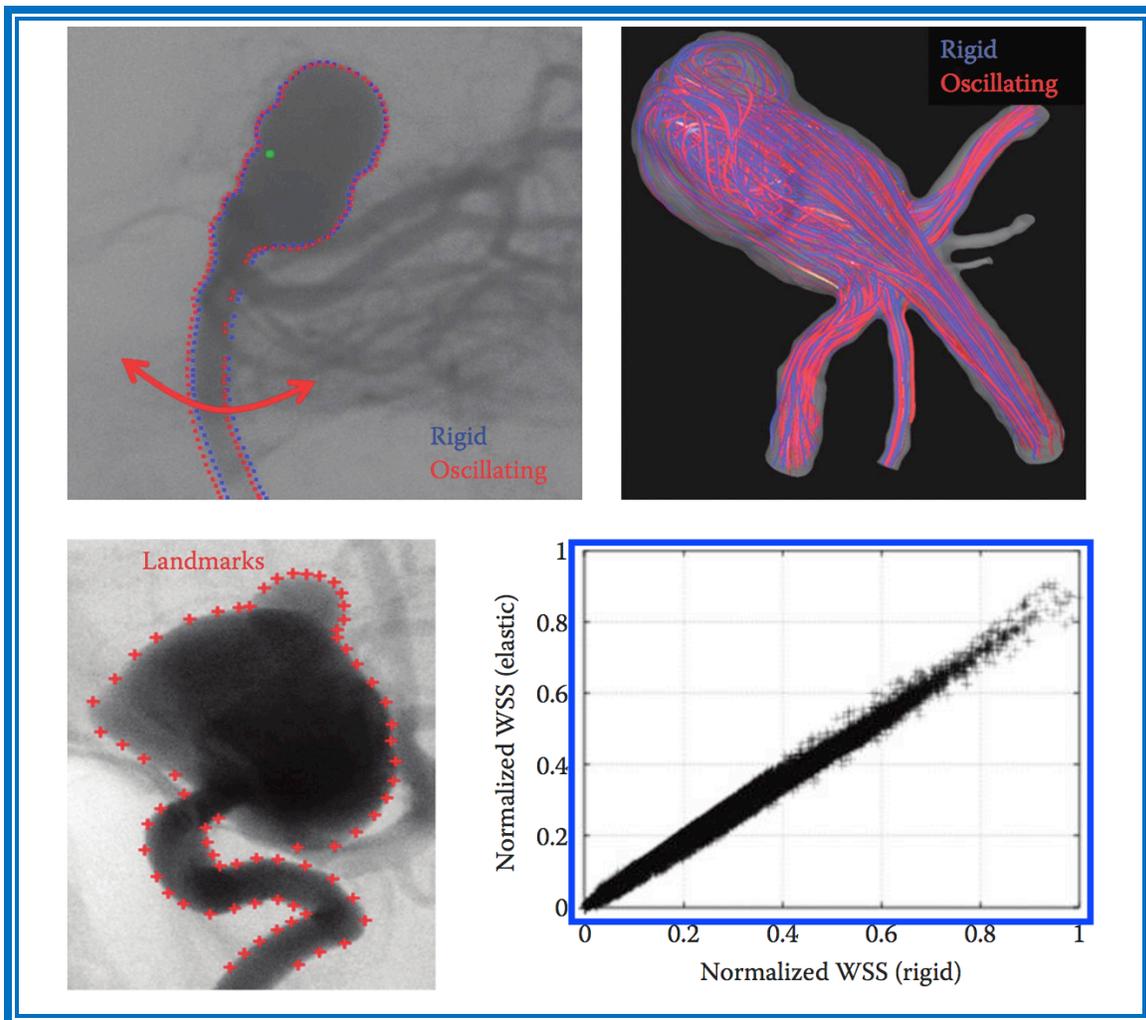
Así que el investigador debe prescribir una onda de presión típica, asegurándose que es compatible con la forma de onda de flujo usada al imponer las condiciones de entrada inflow. De otra manera se podría crear reacciones de ondas falsas.

Algoritmos de acoplamiento fluido estructura pueden ser clasificadas en 2 grupos: acoplamiento suelto o fuerte. Algoritmos de acoplamiento suelto combinan 2 códigos computacionales separados, uno del fluido y otro del sólido que trabajan conjuntamente para resolver el problema acoplado. La información es transferida de un código a otro durante el proceso de solución. Ambos algoritmos de acoplamiento sueltos explícito e implícito han sido desarrollados en el abordaje de acoplamiento fuerte, un simple código es escrito para resolver el código de acoplamiento. La principal ventaja de algoritmos de acoplamiento suelto es que permiten diferentes abordajes de modelado, diferentes estrategias de solución, diferentes discretizaciones tanto para el fluido como para el sólido.

El ambiente extravascular es también importante porque durante el ciclo cardiaco, las paredes del vaso y los aneurismas pueden contactarse con otras estructuras anatómicas como hueso o duramadre. Estas estructuras extravasculares pueden proveer soporte extra a las paredes arteriales. Nuevas técnicas que toman en cuenta el soporte del ambiente extravascular han sido recientemente. En el caso de aneurisma cerebrales se ha demostrado que el contacto con estructuras lisas puede ser protector y con superficies rugosas puede aumentar localmente el estrés cortante de pared y el efecto dañino asociado.

## MODELOS DE PAREDES MOVILES

El movimiento de paredes arteriales puede ser medido usando técnicas de imagen dinámica. Recientes estudios para visualizar el movimiento de paredes de aneurismas han usado técnicas de angiografía con elevados cuadros por segundo, CTA multicorte sincronizado cardiaco. Cuantificaciones del movimiento de pared fueron obtenidas usando una serie de marcas en los límites de la pared y buscándolos con algoritmos de registro de imagen no rígida en las siguientes secuencias. Estimación de la movilidad de pared obtenidas de imágenes dinámicas puede ser usado directamente para la deformación de pared en modelos computacionales (figura 7):



**Figura 7:** Arriba: Ejemplo de un aneurisma con un movimiento oscilatorio de la arteria paterna cuantificado con marcas en las imágenes de substracción digital dinámicas. A la derecha comparación del flujo con paredes rígidas (líneas azules) y paredes elásticas (líneas rojas) que demuestran estructuras de flujo muy similares. Abajo: Ejemplo de la cuantificación de pulsatilidad de un aneurisma de una imagen DSA dinámica mediante el seguimiento de marcas y comparación de WSS en modelos de pared rígida (eje X) con modelos de pared elástica (eje Y) demostrando una pequeña sobreestimación del WSS en modelos de pared rígida

Una ventaja de este abordaje es que no requiere de una aproximación o suposición sobre la biomecánica de la pared o la forma de onda de presión intra arterial o de un ambiente extravascular. Además, el costo computacional de estos modelos es ligeramente más alto que los modelos de paredes rígidas. Más aún es un método atractivo para estudiar los efectos de elasticidad de pared en los patrones hemodinámicos y el estudio de relación de patrones como el WSS a movimientos anormales de pared. Sin embargo, esta técnica no provee cuantificación hemodinámica como WSS o Tensión.

### MODELOS RIGIDOS

Modelos hemodinámicos de pared rígida son usados extensamente para una serie de aplicaciones. La razón principal es que estos modelos son más simples que modelos de pared elástica, no requieren especificación de propiedades de material o formas de onda de presión y computacionalmente es más barato. Estudios en modelos vasculares geométricos ideales han demostrado poca diferencia entre paredes rígidas y complacientes. Más estudios recientes basados en geometrías realistas de aneurismas cerebrales indican que, aunque los modelos rígidos tienden a sobreestimar el WSS comparado con modelos complacientes la apariencia cuantitativa de la distribución del WSS y patrones de flujo no es significativamente diferente. Un ejemplo se demuestra en la figura (parte inferior), el panel izquierdo muestra puntos en imágenes DSA dinámicas 2D usadas para cuantificar el movimiento de pared durante el ciclo cardiaco. El panel derecho muestra el WSS normalizado (normalizado al máximo WSS) obtenido con un modelo rígido (eje X) y con un modelo elástico (eje Y), cada punto corresponde a un punto de cuadrícula y una desviación de 45° indica una sobreestimación del WSS en el modelo rígido con respecto al modelo pulsátil. Similarmente otro modelo sugirió que el movimiento traslacional de una arteria paterna estimada de imágenes DSA no tenía un efecto substancial en la hemodinámica intra aneurismática o en la distribución del WSS. Un ejemplo es presentado en la figura (Parte superior) esta figura muestra marcas usando imágenes dinámicas DSA 2D (puntos rojos), el contorno del modelo rígido (puntos azules), el centro de rotación de la arteria paterna (punto verde) y la dirección de movimiento rotacional oscilatorio. El panel derecho muestra líneas de flujo obtenidas de un modelo rígido (líneas azules) y con modelos de paredes elásticas (líneas rojas), indicando que tales modelos producen patrones de flujo consistentes. De este modo estos estudios sugieren que modelos de pared rígida dan una aproximación razonable a la dinámica de flujos intra aneurismática.

### **2.3.10. VERIFICACION Y VALIDACIÓN**

Antes de proceder a usar modelos computacionales para investigar un problema médico es necesario realizar estudios de verificación y validación.

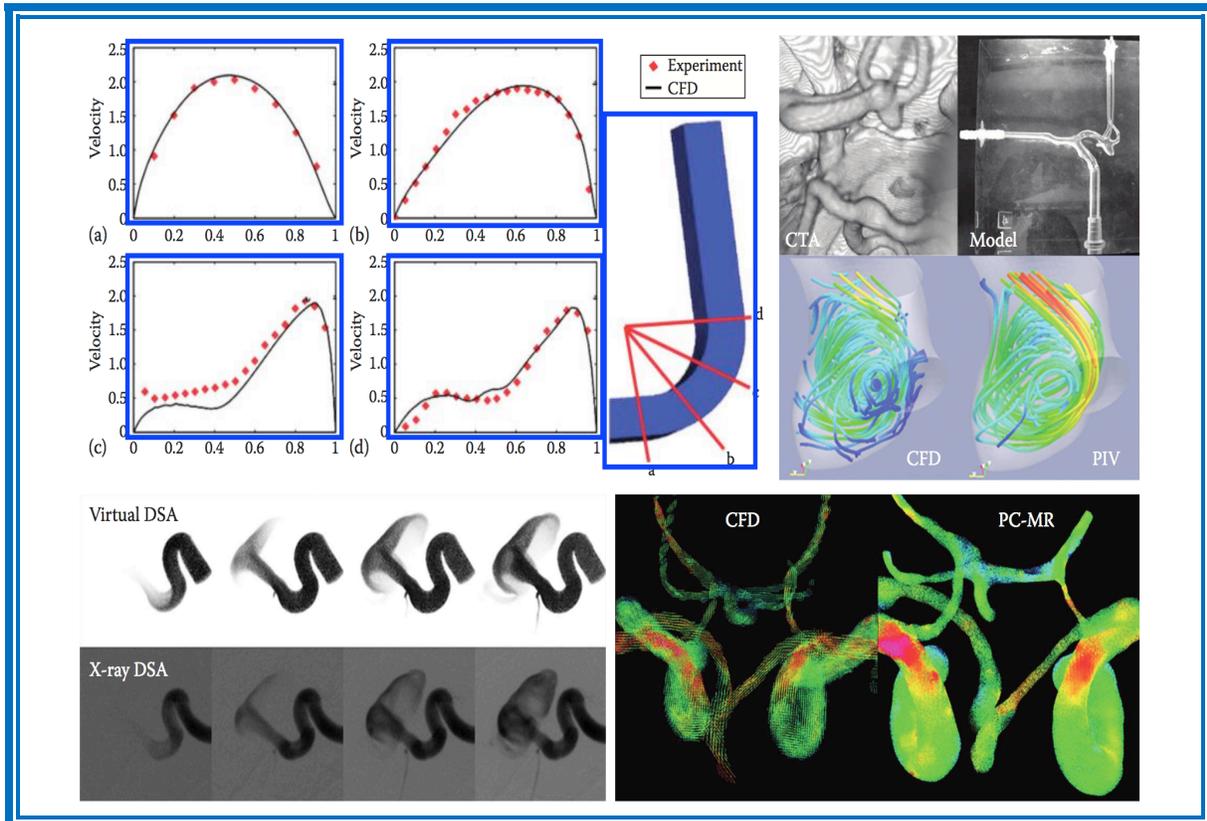
Se define verificación como “El proceso de determinar si la implementación de un modelo representa con exactitud la descripción conceptual del investigador y la solución al modelo en otras palabras la verificación revisa que el modelo numérico y el software den solución correctas a las ecuaciones gobernantes del modelo matemático o simplemente

“resolver correctamente las ecuaciones” Se han propuesto dos aspectos de la verificación: 1) Verificación del código de simulación, busca y remueve errores del código 2) Verificación del cálculo determina la exactitud del cálculo. Así que la verificación busca los errores asociados con la convergencia, discretización, programación (bugs) y uso (inputs). La verificación del código envuelve 1) Probar rutinas individuales, funciones y módulos para verificar que produzcan las salidas deseadas 2) Comparar las soluciones numéricas con las soluciones analíticas 3) Comparar con otros códigos de simulación 4) comparar con soluciones de referencia conocidas.

La verificación del cálculo incluye 1) Examinar la convergencia del algoritmo numérico monitorizando los residuales de las ecuaciones y los valores numéricos de las cantidades de interés 2) Verificar la convergencia del enmallado e independencia que envuelve resolver las ecuaciones con una resolución mayor del enmallado verificando el error de discretización espacial y el orden de convergencia 3) Verificar la convergencia temporal que envuelve examinar la sensibilidad de la solución a la magnitud de cada paso de tiempo y estimar el error de discretización temporal en orden de convergencia 4) Verificar la convergencia del ciclo cardiaco para verificar que la solución numérica es independiente de las condiciones iniciales, esto es típicamente realizado corriendo muchos ciclos cardiacos hasta que las soluciones de dos ciclos subsecuentes son equivalentes. 5) verificar la consistencia de la solución monitorizando cantidades globales como ser conservación de masa. 6) verificando que los resultados son fisiológicamente razonables, examinando las cantidades computadas (ejemplo caídas de presión) son dentro de rangos fisiológicos.

Se define Validación como “un proceso de determinar el grado de exactitud en que el modelo representa al mundo real desde la perspectiva de los objetivos del investigador” en otras palabras, la validación determina si un modelo conceptual representa al mundo real y es similar con las observaciones en el mundo real, en otras palabras “si estamos resolviendo las ecuaciones correctas”. La estrategia es identificar y cuantificar errores comparando resultados de simulación con información experimental y a través de estudios paramétricos y sensibilidad. La validación comparada con información experimental es desafiante, por muchos cálculos obtenidos de interés son difíciles o imposibles de medir directamente en seres humanos. De esta forma modelos numéricos son comparados con información experimental obtenida de modelos animales o in vitro que permite comparar con valores similares. Modelos experimentales in vitro pueden ser usados para comparar los resultados. Ejemplos son presentados en la figura 8 (Parte superior) la imagen superior izquierda muestra comparaciones de CFD (línea negra) con perfiles de velocidad experimental (puntos rojos), perfiles de velocidad en 4 puntos (a, b, c, d) en una curva de 90° con sección transversal cuadrada, demostrando excelente nivel de acoplamiento entre la información numérica y experimental. La imagen derecha del panel muestra un modelo de silicona in vitro de un aneurisma cerebral construido de una imagen de angiotomografía y los patrones de flujo obtenidos con CFD comparados con velocímetro de partículas, demostrando la consistencia de estructuras de flujo obtenidas con ambas técnicas. Debe tenerse en cuenta que la información experimental está sujeta

a errores que debe ser cuantificada y documentada y la exactitud es dependiente de su aplicación particular del modelo y el interés específico de la investigación. Además, al comparar modelos numéricos con modelos in vitro o animales, es importante notar que estos son modelos imperfectos del sistema que se trata de modelar, por ejemplo, la hemodinámica de un ser humano vivo. Modelos experimentales y animales son basados en una serie de suposiciones y aproximaciones que se necesitan ser evaluadas, verificadas y validadas.



**Figura 8:** Ejemplos de estudios de validación: Arriba Izquierda Validación del CFD comparando con medidas de velocidad experimental in vitro en 4 lugares seleccionados en una curva de 90ª con sección transversal cuadrada. Arriba a la derecha: Validación del CFD comparándolo con un modelo de silicona y velocímetro de partículas. Abajo a la izquierda: Comparación del CFD “angiograma virtual” con una angiografía in vivo mostrando imágenes de estructura de flujo consistente. Abajo a la derecha: Comparación del CFD y resonancia magnética 4D en contraste de fase PC-MR a nivel del polígono de Willis de un sujeto sano

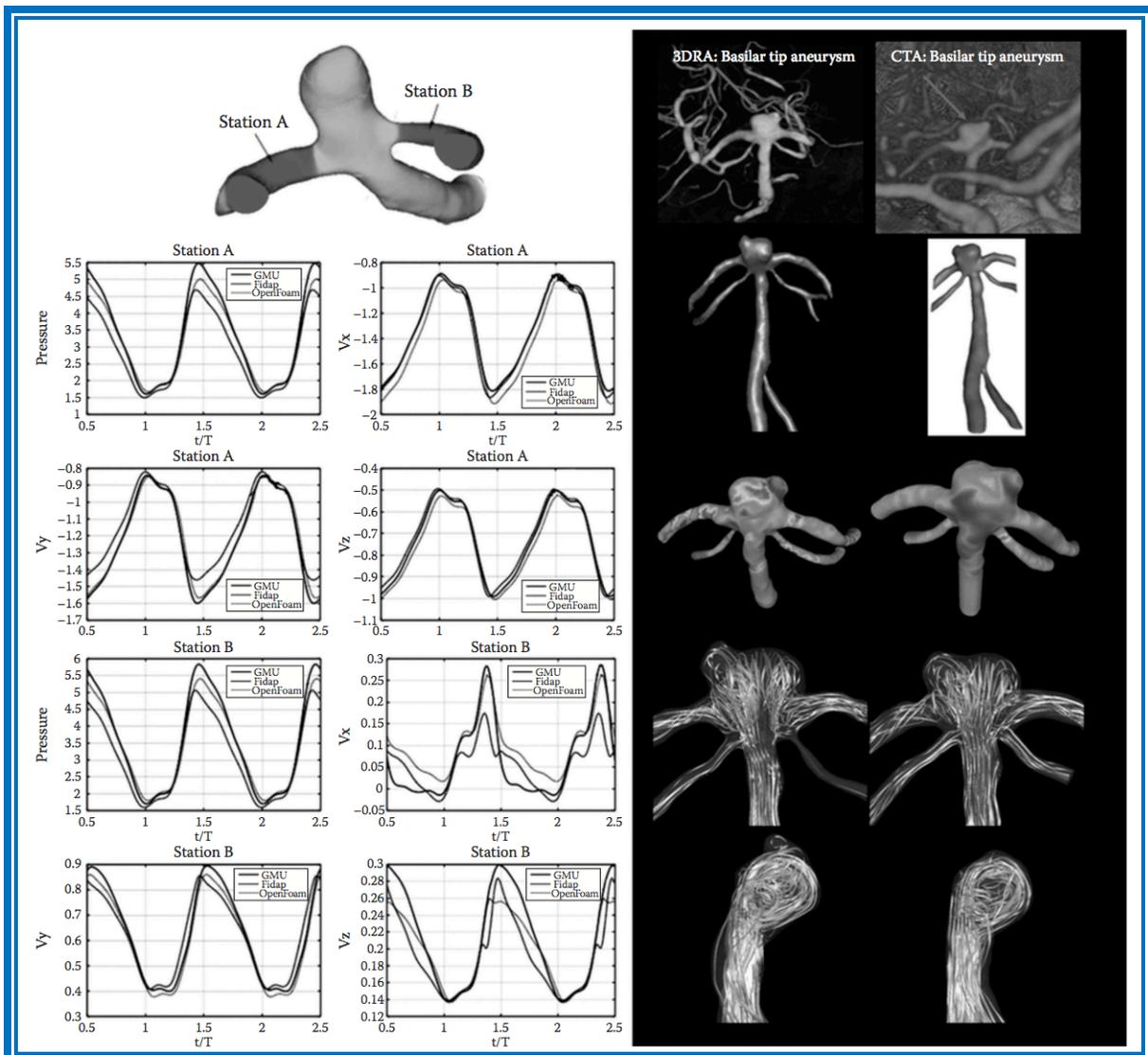
Idealmente los modelos computacionales deben ser evaluados con información obtenida de seres vivos. Esto es posible, pero limitado. Técnicas de imagen que permiten la cuantificación de velocidades de flujo como la Resonancia PC-MR y el ultrasonido doppler son limitadas por resoluciones espaciales y temporales y circunscritas a regiones limitadas (Ejemplo: cortes individuales de 2D PC-MR o la pequeña ventana del DUS, etc). Otras técnicas de imagen pueden proveer información que puede ser usada para validación indirecta, por ejemplo, los “angiogramas virtuales” (simulaciones del transporte de agente

de contraste) pueden ser comparados con información de substracción digital de un sujeto

vivo. Ejemplos son presentados en la figura 8, parte inferior. En la parte inferior izquierda muestra un flujo estructurado de un aneurisma cerebral obtenido con angiograma virtual mediante técnica CFD y su correspondiente angiograma de una persona viva. Estructuras de flujo similares son vistas con ambas técnicas. En la parte inferior derecha se evidencia velocidades de flujo obtenidas por modelos CFD y con Resonancia Magnética con contraste fase 4D en el polígono de Willis de una persona normal. Estas imágenes muestran patrones y magnitudes comparables.

Finalmente, como cualquier técnica experimental, es importante cuantificar los errores de modelos computacionales y proveer un informe de errores. Esto puede ser logrado desarrollando sensibilidad y variabilidad de estudios paramétricos.

Estudios de sensibilidad mide errores que no son debido a conocimiento y que deben ser minimizados como ser errores de aproximación física, errores geométricos, errores de parámetros de modelaje. Estudios de sensibilidad incluyen cuantificación de errores debidos a diferentes elecciones realizadas durante la selección del modelo incluyendo: 1) Uso de diferentes modelados de imágenes 2) Uso de diferentes técnicas de segmentación 3) Inclusión/Exclusión de ramos arteriales 4) Corte y edición de modelos vasculares en diferentes lugares 5) Prescripción de diferentes condiciones frontera (por ejemplo diferentes perfiles de velocidad, o condiciones de salida 6) Uso de condiciones de flujo constante en vez de pulsátil. Ejemplos son presentados en la figura 9, el panel izquierdo muestra la comparación entre tres resolvedores CFD (Un código de investigación, un código de dominio abierto y un código comercial) usados para calcular la hemodinámica de aneurismas cerebrales.



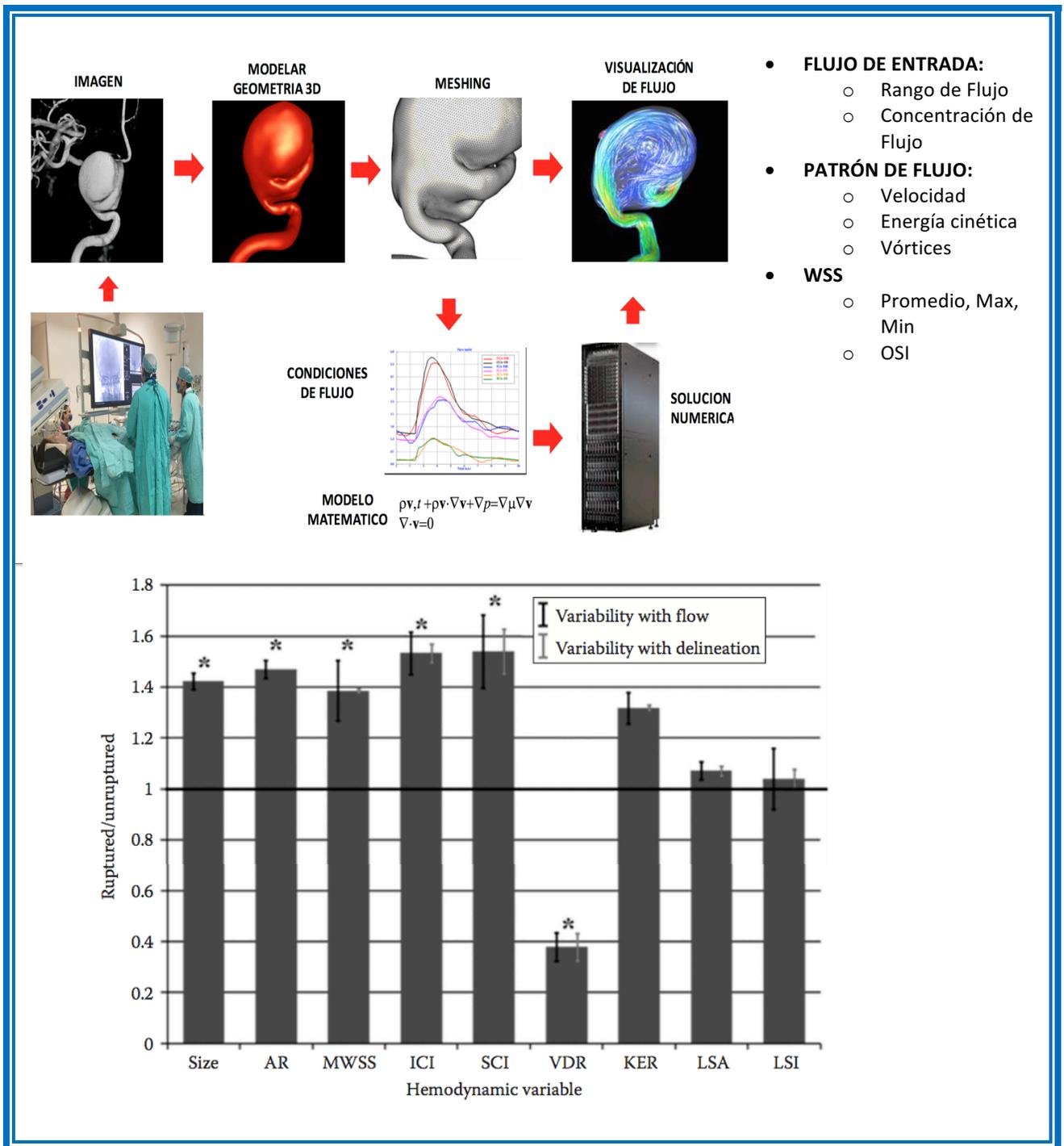
**Figura 9:** Ejemplos de estudios de sensibilidad: Panel Izquierdo: Comparación de tres resolvers CFD: un código de investigación, un código de acceso abierto y un código comercial usados para calcular el flujo en un aneurisma cerebral. La presión tiempo dependiente y las curvas de velocidad obtenidas con software diferentes se ven parecidas en dos lugares seleccionados. Panel derecho: Comparación de distribución del WSS y patrones de flujo obtenidos con dos modelos creados desde 3DRA (angiografía) y CTA (Angiotomografía), distribuciones similares de WSS y estructuras de flujo son obtenidas, pero valores parecidos de WSS no coinciden.

Presiones de tiempo dependientes y componentes de velocidad son mostrados en dos lugares seleccionados para todos los resolvers, demostrando la consistencia de las soluciones obtenidas con diferente software. El panel derecho muestra una comparación del WSS y patrones de flujo obtenidos con dos modelos CFD creados de imágenes 3DRA (columna izquierda) y CTA (columna derecha). Patrones de flujo consistentes y distribuciones de WSS son obtenidas de ambas modalidades de imágenes, sin embargo, la magnitud del WSS no es exactamente la misma debido a que los vasos son un poco más grandes en tomografía que en angiografía.

La variabilidad de estudios paramétricos calcula errores que son debidos a la falta de conocimiento. Esta caracterización incierta típicamente envuelve las condiciones de entrada de los modelos computacionales. Usualmente no se disponen de condiciones de flujo específicas del paciente y las condiciones “típicas” son usadas para programar condiciones fisiológicas. Además, es importante saber la variabilidad de resultados cuando estas condiciones cambian. Esto es especialmente importante debido a que las condiciones fisiológicas no son constantes, pueden cambiar con el sujeto, la postura, estado emocional, etc. Estudios paramétricos que estudian el rango fisiológico de condiciones de flujo, incluyen rangos de flujo promedio, formas de onda de flujo y frecuencias cardiacas que pueden probar con informes de error asociados a variaciones normales de variables relevantes.

### **2.3.11. DESCUBRIR EL CONOCIMIENTO**

La combinación de información clínica, imágenes e imágenes basadas en modelos CFD permite el estudio clínico de la función de la hemodinamia en los mecanismos de enfermedades vasculares y la identificación de condiciones hemodinámicas asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad y progresión. Esto es posible, porque este abordaje permite la formulación de hipótesis que pueden ser probadas a través de experimentación computacional y así generar nuevo conocimiento. Las hipótesis de prueba usan experimentación computacional y otros tipos de experimentos seguido de análisis estadístico. Este abordaje requiere 1) Una hipótesis bien formulada que puede ser probada sin ambigüedades con información disponible 2) Métodos de reducción de información para extraer la información necesaria, variables, etc. de la información de simulación 3) Una muestra (Numero de modelos CFD específicos de pacientes) lo suficiente para extraer resultados significativos 4) Métodos estadísticos para testeo de comprobación de hipótesis, comparando valores medios y proporciones, regresión, correlación, regresión logística multivariada, etc. Así las características esenciales requieren de métodos de imagen CFD y herramientas que incluyan la eficiente reconstrucción de modelos vasculares de imágenes médicas, soluciones numéricas rápidas de las ecuaciones gobernantes y una cuantificación de confianza de variables relevantes. Estas consideraciones deben ser tomadas en cuenta al seleccionar modelos matemáticos y numéricos, así como software y hardware para correr simulaciones numéricas.

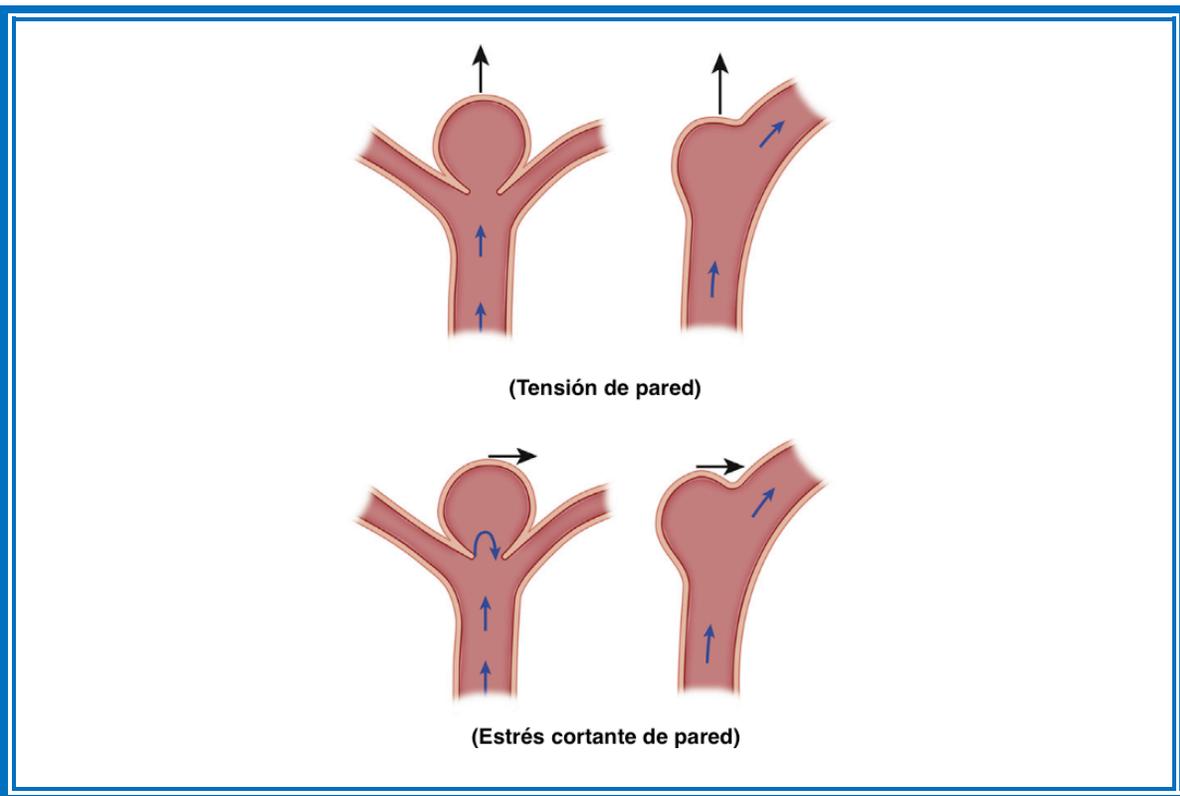


**Figura 10:** Ejemplos de imágenes basadas en modelos CFD para investigar problemas clínicos y biomédicos Arriba los pasos para construir modelos de aneurismas de pacientes específicos y la cuantificación de diferentes parámetros hemodinámicos. En el panel inferior muestra resultados de comparación estadística de variables hemodinámicas entre aneurismas rotos y no rotos. Las barras representan el radio de resultados promedio de aneurismas rotos sobre grupos de aneurismas no rotos. Las barras de error representan la variabilidad de estos radios con respecto a condiciones de flujo fisiológico y delineado manual del cuello del aneurisma.

## 2.4 VALORES HEMODINAMICOS

El desarrollo del aneurisma es un proceso cíclico gobernado por la hemodinamia. En la práctica clínica la geometría aneurismática (especialmente la longitud y el aspect ratio) es el principal parámetro usado para estudiar el riesgo de ruptura de aneurismas. Sin embargo la hemodinamia proporciona desencadenantes mecánicos que se traducen a señales biológicas que conducen a esta evolución geométrica. La geometría aneurismática y la hemodinamia son causas interrelacionadas: La geometría determina las condiciones de flujo, mientras que el flujo conduce al remodelamiento/crecimiento a través de biología de la pared determinando la futura geometría vascular. Mientras este proceso continúe el aneurisma crecerá hasta el equilibrio o hasta que la pared se debilite y se rompa.

Como se ilustra en la figura la hemodinamia interactúa con la pared arterial a través del flujo sanguíneo (WSS y Presión sanguínea).



**Figura 11:** (arriba) Tensión de pared es una fuerza perpendicular inducida por el impacto del flujo en la pared arterial (abajo) El estrés cortante de pared es una fuerza tangencial inducida por el movimiento de la sangre sobre la superficie de la pared, depende de la velocidad del flujo. Flechas negras: dirección de la fuerza. Flechas azules: Dirección del flujo.

La presión es perpendicular a la superficie y representa la energía cinética de la sangre transformado en una fuerza de inercia en el sitio de impacto del flujo. La tensión de pared es una fuerza realizada por la pared de igual magnitud en sentido opuesto. En estudios CFD de aneurismas de bifurcación se reportó una gran magnitud de tensión de pared en el domo del aneurisma<sup>52</sup>.

#### **2.4.1 ESTRÉS CORTANTE DE PARED (WSS) E INDICE OSCILANTE DE CORTE (OSI)**

El termino estrés se refiere a fuerza por unidad de área. Hay dos fuerzas aplicadas a la pared vascular ejercidas por la sangre. La presión sanguínea es una fuerza ejercida perpendicular a la pared y es responsable de la distensión cíclica de la pared del vaso. Así como la presión cambia durante el ciclo cardiaco, la pared del vaso se extiende y distiende. La segunda fuerza es llamada estrés cortante de pared “WSS” (siglas en ingles Wall Shear stress). Es una fuerza que actúa en la luz interna del vaso, a nivel del endotelio, es una fuerza friccional resultado del arrastre viscoso de la sangre en la pared. El WSS cambia a través del ciclo cardiaco de una manera cíclica. Típicamente, el WSS tiene valores normales de 0-20 Pa en una arteria sana, comparada con la presión sanguínea de 10.000 Pa. La unidad Pa se refiere a “Pascal”.

El WSS actúa localmente induciendo la secreción de oxido nítrico (ON) y prostaciclina resultando la dilatación del vaso, activación plaquetaria y disminución de la proliferación de células musculares lisas. También interactúa con la expresión génica endotelial y mantiene un fenotipo ateroprotectivo en parámetros altos de WSS. Es condiciones donde el WSS es bajo, y los cambios del WSS expresados como índice oscilante cortante (OSI) es alto, las lesiones ateroscleróticas se desarrollan.

El estrechamiento de la arteria durante el ciclo cardiaco induce estrés o tensión en la pared arterial. En personas sanas, el estrés elevado ayuda a la pared arterial a volver a su posición de reposo, de la misma manera que un resorte retorna a su posición inicial una vez que la fuerza de tensión disminuye. El estrés producido en la pared arterial será referido como “estrés de tejido”. Como la presión sanguínea el estrés de tejido es una fuerza mayor en comparación que el WSS. En general, para materiales, tanto biológicos como no biológicos, cuando el estrés de tejido excede la fuerza del tejido, el tejido se romperá. Es el estrés alto causado por la presión sanguínea responsable de la eventual ruptura de los aneurismas, no el WSS, que es una fuerza relativamente minúscula incapaz de producir el estrés requerido para la ruptura.

La ausencia de métodos no invasivos para medir el WSS y el OSI en humanos es lo que a prevenido por mucho tiempo la investigación. Solo pocos estudios que usan 2D PC-MRI se animaron a analizar estas fuerzas en seres vivos. Los datos provistos por la resonancia contrastada, contiene la información necesaria para los cálculos de WSS. El radio del vaso puede ser derivado de imágenes de magnitud de adquisición, y la información del flujo sanguíneo de imágenes de adquisición de fase. Solo la viscosidad del flujo tiene que ser aceptada como una constante con cambios mínimos interindividuales.

La resonancia contrastada 4D puede catalizar la investigación del WSS in vivo y utilizar esta tecnología en medicina preventiva. Limitada por su resolución espacial y bajo el concepto de que el flujo en la pared del vaso es conocida, el 4D PC MRI permite cálculos

consistente de WSS y estimaciones de OSI. En comparación con el CFD en el que realizan varios cálculos, 4D PCMRI realiza estimación en una resolución espacial de 1,4 a 2,4mm. El cálculo del WSS y del OSI provee información vital de enfermedades vasculares. Condiciones como la formación de aneurismas, ya sean de naturaleza degenerativa, asociado a desordenes de tejido conectivo, se sospecharon como secundarias a alteraciones hemodinámicas. Por mucho, el CFD es un abordaje que permite estudiar los parámetros de la pared vascular en tales condiciones.

## **WSS Y ANEURISMAS**

El estrés cortante de pared (WSS) es la fuerza friccional dinámica inducida por un fluido viscoso que se mueve sobre la superficie de un material sólido. El WSS es tangencial a la pared e incrementa cuando la velocidad o viscosidad de la sangre aumenta.

La presión provoca tensión de tracción en la pared que son sentidas por las células murales vasculares, las células de musculo liso y los fibroblastos. Bajo desequilibrio tensional estas células murales regulan la dinámica del colágeno, sintetizando nuevo y degradando el viejo colágeno. Mientras tanto, las células endoteliales alineadas en la luz endotelial sienten los cambios en el WSS del flujo sanguíneo y transducen estas señales mecánicas en señales biológicas activando vías para mantener la homeostasis vascular. A través de la biología mediada por el endotelio, el WSS no solo regula el tono vascular, si no también conduce al remodelado vascular bajo desviaciones de sus valores fisiológicos. Un WSS alto o bajo y ciertos patrones hemodinámicos espaciotemporales que potencian respuestas patológicas o aberrantes de células endoteliales. Se sabe que un WSS anormal conlleva a respuestas endoteliales proinflamatorias, activación de metaloproteinasas de matriz, muerte celular, degradación de la matriz extracelular y a remodelado vascular. El efecto del WSS en la iniciación contrasta con el efecto en el crecimiento y ruptura.

La iniciación de aneurismas está relacionada con niveles altos de WSS, la generación de placas ateroscleróticas ocurre en regiones con bajo WSS.

Aunque se acepta que los aneurismas se desarrollan en regiones de WSS alto, existen resultados conflictivos en cuanto al crecimiento y ruptura de aneurismas, porque se demostró persistencia de estas condiciones en regiones de WSS alto o bajo. Existen dos teorías, una de flujo bajo que relaciona la ruptura con áreas de flujo estancado y WSS bajo y la teoría de flujo alto, regiones de alto flujo y WSS alto relacionadas con ruptura. Ambas teorías son válidas y la ruptura puede ocurrir tanto en regiones con WSS alto o bajo.

Cuando un aneurisma está desarrollado completamente, su domo experimenta niveles más bajos que los fisiológicos de WSS (aunque la situación dependa de la forma y características de flujo). Niveles más bajos que los fisiológicos de WSS, está relacionado con estados proinflamatorios y aterosclerosis.

Kadasi et al midieron semicuantitativamente el grosor de la pared de 16 aneurismas durante la cirugía (figura 12). Existen desde este punto de vista quirúrgico dos tipos de aneurismas: El tipo I es un aneurisma pequeño translúcido de paredes delgadas y el tipo II un aneurisma con pared enteramente gruesa y aterosclerótica (Tipo II)<sup>51</sup>, además de varios estadios intermedios. Estos investigadores también desarrollaron simulaciones CFD y reportaron regiones más delgadas en la pared aneurismática relacionadas con WSS bajo y estasis de flujo.

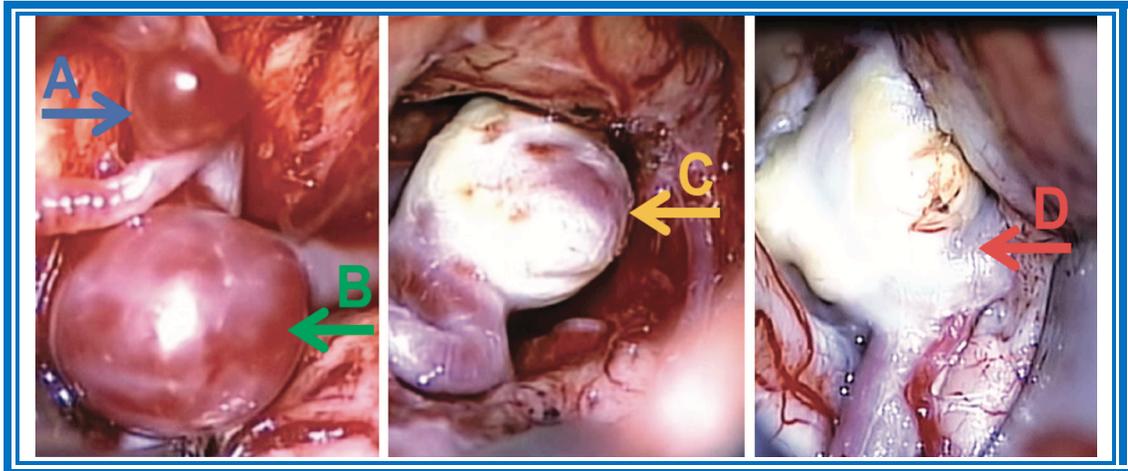


Figura12: Heterogeneidad de aneurismas saculares desde el tipo I al tipo II con varios estadios intermedios a) Aneurisma pequeño translúcido de paredes delgadas (tipo I) b) Aneurisma de paredes delgadas con parches de pared gruesa c) Un aneurisma en su mayor parte de paredes gruesas con parches de paredes delgadas. d) Un aneurisma con pared enteramente gruesa y aterosclerótica (Tipo II) <sup>51</sup>

Los Blebs aneurismáticos o lobulaciones secundarias que presentan algunos aneurismas están relacionados a regiones con WSS alto. Sin embargo en otro estudios los blebs estaban relacionados a regiones con WSS bajo. Más aún reportes recientes relacionaron regiones de WSS alto con regiones de residual que recanaliza en aneurismas parcialmente embolizados

Reportes recientes, analizó el efecto de diversores de flujo en hemodinamias de aneurismas analizando el efecto del divisor con estudios CFD pre y post tratamiento demostrando una correlación entre la reducción de flujo (menor velocidad y menor WSS) y un mayor rango de oclusión

#### 2.4.2 VELOCIDAD DE FLUJO

El término de velocidad de flujo caracteriza a la velocidad en que la onda pulsátil se propaga en el vaso. aunque usualmente, la velocidad de flujo recibe poca atención durante el diagnóstico clínico, es un parámetro bien establecido, que es frecuentemente usado en investigación de patología vascular. Se demostró que la velocidad de flujo correlaciona bien con el grosor vascular, enfermedades coronarias, e infartos.

Más aún, puede ser útil en medicina preventiva en terapias de seguimiento, como en disminución lipídica en niños diabéticos con un grosor aumentado de la pared aortica. En adición, la velocidad de flujo es un mejor marcador de niños hipercolesterolemicos comparado con el grosor de la intima media.

La velocidad de flujo a través de 4D PCMRI en arco aórtico tiene valores normales en jóvenes de  $4,39 \pm 0,32$  m/s y en ancianos de  $7,03 \pm 0,24$  m/s.

Con resolución espaciotemporal mejorada, el análisis de cambios en la velocidad de flujo puede tener una aplicación interesante en diagnóstico clínico. Especialmente en lugares con predisposición a estenosis aterosclerótica como el arco aórtico aórtico, arteria carotideas y arterias renales. El análisis de velocidad de flujo puede extrapolarse a otros territorios vasculares como las arteria pulmonares para la hipertensión pulmonar o fisiología pulmonar alterada. Nueva información puede llevar a detección de nuevos marcadores para severidad de enfermedades vasculares.

### **3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las alteraciones hemodinámicas que produce la rectificación de vasos por la técnica Sole Stenting en pacientes con aneurismas de circulación anterior tratados en el servicio de Terapia Endovascular del Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez en el periodo comprendido enero 2010 a Julio 2017?

#### **4) HIPÓTESIS**

##### **Primaria**

La inserción de un stent produce cambios hemodinámicos a nivel del aneurisma (disminución de la Presión Intra aneurismática, del estrés cortante de pared y de la velocidad de flujo) inmediatos e importantes

##### **Nula**

La inserción de stent no produce cambios significativos en los parámetros hemodinámicos a nivel del aneurisma (presión intra aneurismática, el estrés cortante de pared y la velocidad de flujo)

## 5) OBJETIVOS

1. Demostrar la viabilidad de la simulación de flujos en una población representativa de pacientes.
2. Analizar variables hemodinámicas intra aneurismáticas de los pacientes sometidos a sole stenting de circulación anterior en base a:
  - i. Presión intra aneurismática
  - ii. Estrés cortante de pared
  - iii. Velocidad de flujo intra aneurismático

## **6) JUSTIFICACIÓN**

Hay diversas teorías que tratan de explicar cómo afectan los stents y diversores de flujo, en la resolución de los aneurismas. Las alteraciones hemodinámicas, la alteración de la geometría de los vasos, la porosidad y estructura del dispositivo, son algunas de estas. Muchas se basan en modelos animales y/o modelos plásticos. La desventaja de estos modelos es que no son personalizables al contexto de cada paciente.

Gracias a los avances de la tecnología se realizó la simulación virtual de fluidos y estudio de la hemodinámica de vasos arteriales y aneurismas. La dinámica computacional de fluidos en el campo biomédico es una ciencia joven.

Con el presente trabajo queremos desarrollar esta novedosa técnica en el servicio de Terapia endovascular de nuestro instituto.

## **7) METODOLOGÍA**

### **Diseño:**

Estudio observacional, ambivalente retrospectivo y prospectivo

### **Población de estudio**

Se incluyó a todos los pacientes con aneurismas de circulación anterior de  $\leq 3$  mm sometidos a técnica de Sole Stenting de enero 2010 a julio del 2017.

### **Criterios de inclusión**

- 1) Pacientes con aneurismas tratados mediante técnica de Sole Stenting con dispositivo Stent Neuroform
- 2) Aneurismas de circulación anterior de  $\leq 3$  mm
- 3) Adecuada resolución de las imágenes angiografía rotacional 3D (3DRA) para análisis CFD.

Las indicaciones para la técnica de Sole Stenting en el servicio de Terapia endovascular del Instituto de Neurología y Neurocirugía son: Aneurismas de circulación anterior con longitud domo-cuello  $\leq 3$  milímetros.

La longitud del aneurisma es definida como la longitud desde el centro del cuello al domo del aneurisma, medida por estudios de imagen no invasivos y confirmada durante el procedimiento mediante angiografía con sustracción digital (DSA) preprocedimiento.

### **Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes tratados con otro tipo de Stent
- 2) Calidad insuficiente en las imágenes 3DRA para análisis CFD.

### **Modelado del aneurisma**

Se realizó los procedimientos en un angiografo Artis Zeego (Siemens Healthcare, Erlangen Alemania) con un inyector mecánico con los siguientes parámetros: Caudal 4mL/segundo, Volumen 24cc, Duración: 6 segundos. Se realizó 2 angiografías rotacionales 3D (3DRA) por paciente, uno previo y otro posterior a la inserción del stent.

Se realizó reconstrucción tridimensional en voxeles en la estación de trabajo Leonardo (Siemens Healthcare, Erlangen Germany), se exportó las imágenes 3DRA y reconstrucciones en formato DICOM.

Se realizó la reconstrucción tridimensional y segmentación en el programa VMTKLab (Versión 1.5.4 Orobix, Bergamo Italia)

Se procedió a la edición del modelo, (extracción de líneas centrales, suavizado, inserción de extensiones) en los diferente módulos del programa

Se procedió al enmallado final con una edición de 200.000 a 1.000.000 células por modelo.

## **Modelado CFD**

El modelado de simulación de flujos computacional fue desarrollado resolviendo las ecuaciones de momentum y continuidad Navier Stokes para flujo inestable usando el software MultiDGetto: (Universidad de Baltimore) a través de una plataforma RESCALE HPC (del inglés: High Performance Computer) en la nube. Básicamente el modelo es exportado a través de internet hacia una supercomputadora en San Francisco-California que resuelve las ecuaciones bajo las condiciones frontera impuestas en el software MultiDGetto para luego el resultado final ser descargado en la computadora portátil.

La sangre fue asumida como un fluido Newtoniano incompresible con una densidad de  $1\text{g/cm}^3$  y viscosidad de 3,5 cPoise.

Debido a falta de información hemodinámica específica del paciente, se impuso condición de flujo pulsátil basado en la superposición de formas de onda de flujo sanguíneo de la arteria carótida interna común de la ecografía Doppler de sujetos humanos normales en el análisis transitorio. (Condiciones de flujo ideales)

Rango de flujo 100mL/min, Frecuencia cardiaca 60 latidos/minuto.

Las paredes de los vasos fueron asumidas como rígidas y se realizó enmallado en la pared en capas límite (2 subcapas) con un espesor de 0,2mm.

Las soluciones de flujo inestables fueron resueltas en tiempo usando 100 pasos por ciclo para 2 ciclos. Los resultados del segundo ciclo fueron usadas para caracterizar la hemodinamia del aneurisma.

El estrés cortante de pared (WSS), la presión aneurismática y la velocidad en plano perpendicular del aneurisma fueron tomados en dos tiempos (pre y post inserción del stent) en el momento del pico sistólico.

### Análisis estadístico

La información (antes y después de la inserción del stent) si presentan distribución normal serán resumidos como desviación standard media y analizada como muestras pareadas o muestras independientes T test, si no son de distribución normal se resumirán como medianas (rango intercuantil) y analizadas como pruebas no paramétricas de Wilcoxon.  $P < 0.05$  será designado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico será realizado en SPSS 22.0

### Variables:

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Categoría</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo de vida	Años	Cuantitativa	Expediente clínico
<b>Genero</b>	Registro de identificación	Hombre o mujer	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico
<b>Localización del aneurisma</b>	Segmento de arteria cerebral comprometido	Arteria cerebral anterior Arteria cerebral media Arteria carótida interna, etc.	Cualitativa	Expediente clínico, programa HOROS
<b>Ancho del cuello</b>	Diámetro del orificio del aneurisma	Milímetros	Cuantitativa continua	Programa HOROS
<b>Longitud del aneurisma</b>	Longitud entre en el centro del cuello al domo el aneurisma.	Milímetros	Cuantitativa continua	Programa HOROS
<b>Diámetro del stent</b>	Diámetro del Stent Neuroform	Milímetros 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5	Cualitativa	Siemens, Programa HOROS
<b>Longitud del stent</b>	Longitud del stent Neuroform	Milímetros 15, 20, 30	Cualitativa	Estación de trabajo Siemens, Programa HOROS
<b>Aspect Ratio</b>	División entre la Longitud del aneurisma y diámetro del cuello	Milímetros	Cuantitativa continua	Programa HOROS
<b>WSS (Pa) Wall Shear Stress (Estrés cortante de pared)</b>	Estrés cortante de pared medido en la sístole del segundo ciclo cardiaco virtual	Pascales	Cuantitativa continua	Programa VMTKLab

<b>Velocidad (m/s)</b>	Velocidad del flujo de sangre medida en el domo medido en la sístole del segundo ciclo cardiaco virtual	Metros/segundo	Cuantitativa continua	Programa VMTKLab
<b>Presión (Pa)</b>	Presión del flujo de sangre medida en el domo en la sístole del segundo ciclo cardiaco virtual	Pascales	Cuantitativa continua	Programa VMTKLab

## **8) CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a la simulación virtual de flujos considero un protocolo de investigación sin riesgo para el paciente.

## **9) CONSIDERACIONES FINANCIERAS**

- a) Aporte Financiero
- b) Recursos con los que se cuenta
- c) Recursos a solicitar
- d) Análisis del costo por paciente

Al ser una simulación virtual de fluidos no tiene costo para el paciente.

De acuerdo al desarrollo del proyecto se necesitará mayor inversión en Hardware y Software.

## 10) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2016	Abril 2016	Abril – Julio 2016	Febrero 2017 - Julio 2017	Junio- Agosto 2017
Elección del tema					
Búsqueda y selección de bibliografía					
Elaboración de protocolo					
Revisión y aprobación de protocolo					
Recolección de datos					
Concentración de datos y análisis inicial de la información					
Análisis estadístico					
Elaboración de manuscrito					
Divulgación científica					

## **11. RESULTADOS**

En el periodo comprendido del Enero del 2010 al 23 Julio del 2017, 27 pacientes con aneurismas de circulación anterior fueron sometidos a Sole Stenting

Se procedió a la revisión de imágenes de la angiografía en la base de datos del servicio.

De los 27 pacientes, 25 fueron excluidos por imagen DSA de calidad insuficiente para análisis CFD.

Se incluyó 2 pacientes con aneurismas de circulación anterior a técnica de Sole Stenting bajo los parámetros de este protocolo de investigación.

Ambas pacientes de sexo femenino, con aneurismas saculares de arteria Carótida Interna, Barami IIIa, dependientes de pared medial de segmento Oftálmico (C6 según la clasificación de Bouthillier)

Caso Nº	Sexo/ Edad	Localización	Tipo de aneurisma	Ancho del cuello (mm)	Longitud del aneurisma (mm)	Diámetro del domo (mm)	Aspect Ratio	Diámetro del stent (mm)	Longitud del stent (mm)	Aferente Vaso Paterno (mm)	Eferente Vaso Paterno (mm)
1 22/06/2017	F, 66a	ICA Izq., C6 Barami IIIa	Sacular Medial	2.63	3.12	2,76	1.18	4	20	3,8	3,5
2 11/07/2017	F, 44a	ICA Der, C6 Barami IIIa	Sacular medial	3,78	3.01	4,48	0.79	4,5	20	3,5	4,2

**Tabla 1:** Características de los pacientes sometidos a sole stenting.

Cuello del aneurisma fue definido como el máximo diámetro axial en el orificio del aneurisma. Longitud del aneurisma fue definido como la longitud desde el centro del cuello al domo del aneurisma. Diámetro y longitud del stent fueron definidos por el diámetro y longitud del stent Neuroform. El Aspect Ratio es definido como la división entre la longitud del aneurisma y el ancho del cuello.

### Primer Caso

Paciente de sexo femenino de 66 años, con diagnóstico de aneurisma incidental arteria Carótida Interna izquierda segmento C6, Barami IIIa.

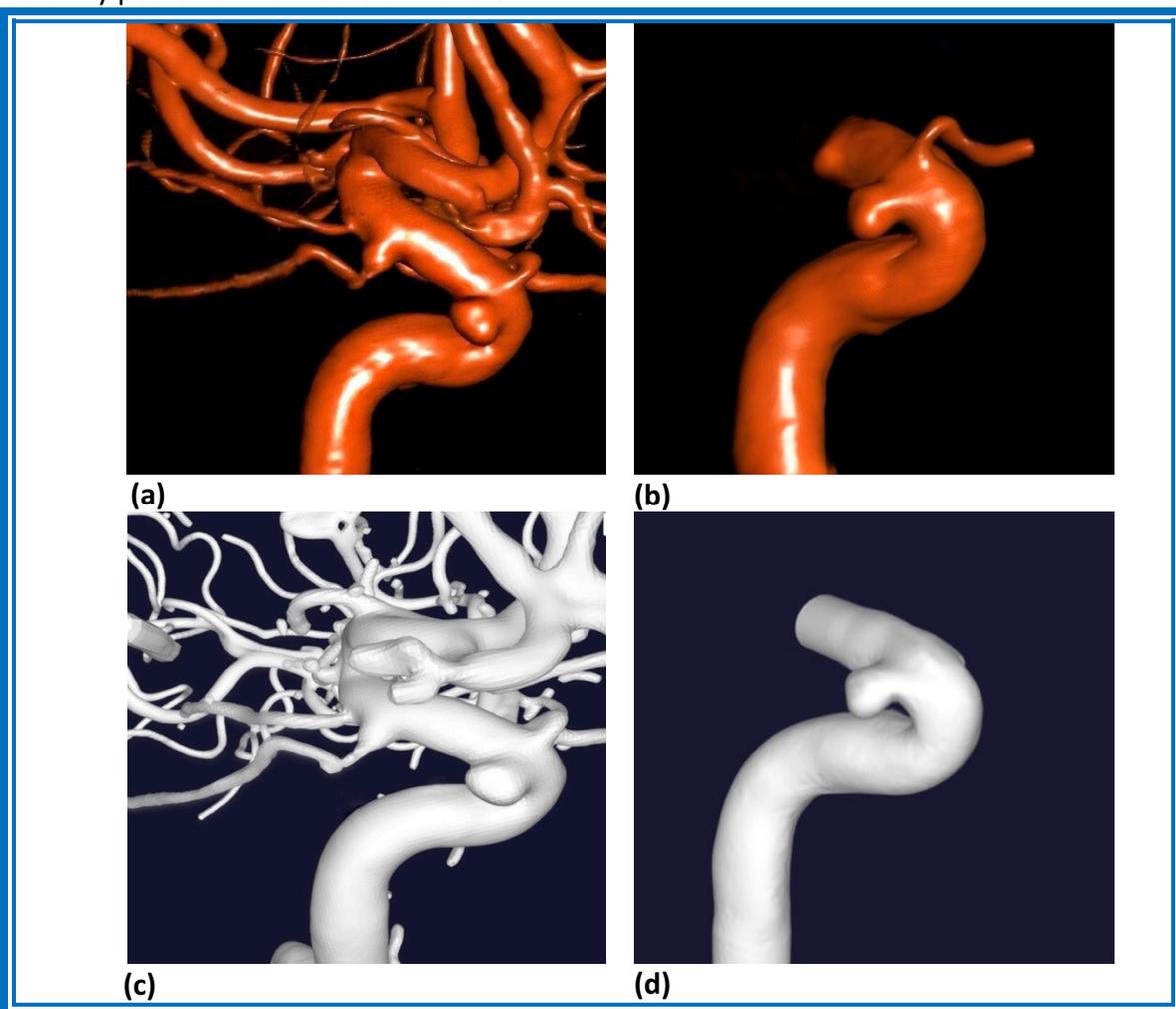
Antecedentes: Diabetes mellitus tipo 2 tratamiento Insulina rápida 10U Subcutáneo, Hipotiroidismo tratamiento Levotiroxina 100ug, trastorno del sueño tratamiento con tratamiento con bromazepam 3mg cada noche.

En fecha 22 de junio del 2017 se realizó procedimiento. La angiografía rotacional 3D (3DRA) evidenció un aneurisma sacular medial, diámetro del cuello 2,63mm; diámetro domo cuello 3,12mm.

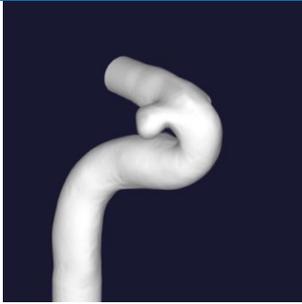
Se realizó procedimiento con Stent Neuroform EZ 4x20mm. Después del stenting no se evidenció cambios en la morfología angiográfica.

El paciente fue externado la mañana siguiente con una escala de Rankin I y con doble antiagregante plaquetario.

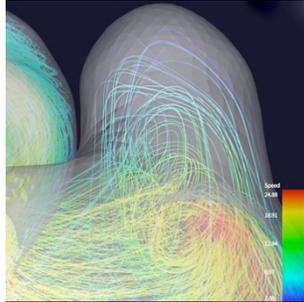
Bajo parámetros del presente protocolo de investigación se realizó durante el procedimiento angiografía rotacional (3DRA) en dos ocasiones, previo a la inserción del stent y posterior a la inserción del stent.



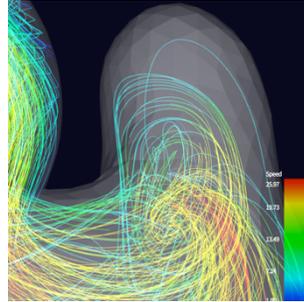
**Figura 11:** Construcción de modelo del primer paciente. (a) y (b) reconstrucción de imagen 3DRA. (c) Imagen segmentada de la vasculatura (d) Imagen editada y enmallada



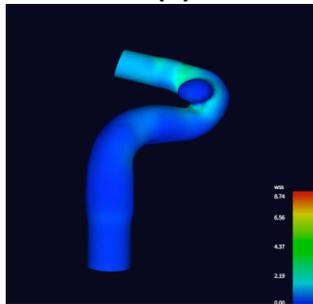
(a)



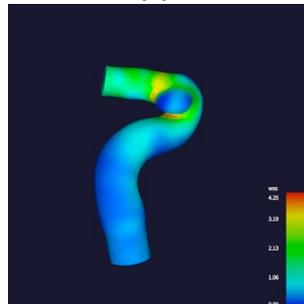
(b)



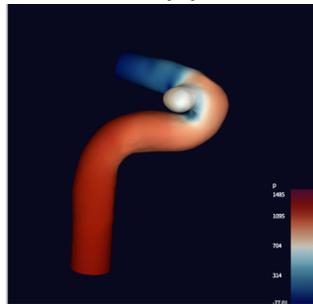
(c)



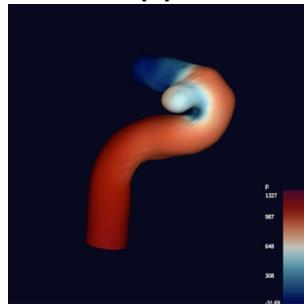
(d)



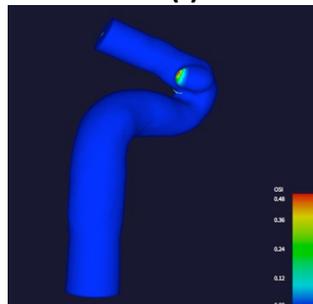
(e)



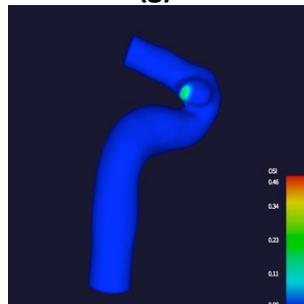
(f)



(g)



(h)



(i)

**Figura 12:** **a)** Caso 1, Aneurisma ACI izquierda segmento oftálmico sometido a sole stenting. La hemodinamia (Líneas de flujo, WSS, Presión, OSI) durante el pico sistólico. **b)** Antes del stenting, líneas de flujo que muestran que la sangre ingresa por la parte distal del cuello. **c)** Después del stenting se evidencian menos líneas de flujo que ingresan al aneurisma. **d)-e)** Después del stenting el WSS del aneurisma aumentó minimamente en comparación con el vaso paterno. **f)-g)** Después del stenting no hubo cambios en la presión. **h)-i)** En el extremo posterior del aneurisma se evidencia una zona con elevado OSI, disminuído después del stenting.

VARIABLES	RANGO DE VALORES	ANEURISMA 1	
		PRE	POST
Presión (Pa)	(771 – 14850)	7593.8 (56.96mmHg)	7323.2 (54.93mmHg)
Velocidad (m/s)	(1-26.1)	6,97	7,24
WSS	(0-8,74)	0,7	1,98
TA WSS (time averaged WSS)	(0,01-6,3)	0,34	0,45
OSI	(0-0,48)	0,00	0,00
		Extremo posterior 0,44	Extremo posterior 0,11
RRT (Tiempo residencia relativo)	(0,16-800)	2,83	2,07
		Extremo posterior 434.67	

**Tabla 2:** Variables hemodinámicas en el aneurisma, antes y después del stenting

### Segundo caso

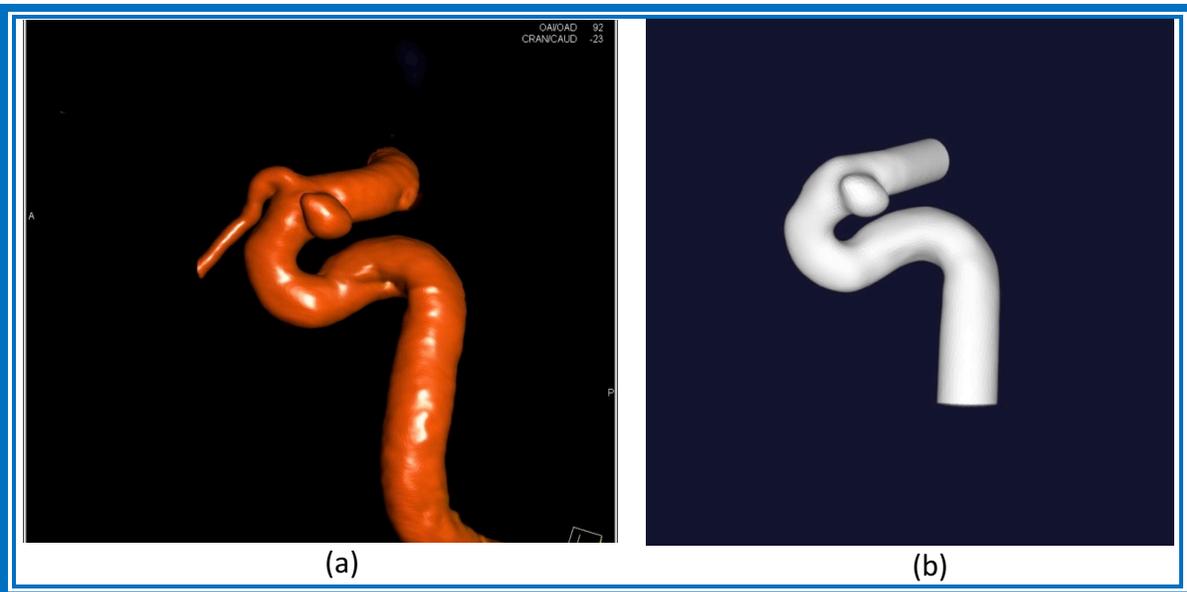
Paciente de sexo femenino de 44 años con diagnóstico de aneurisma incidental arteria Carótida Interna derecha segmento C6, Barami IIIa.

Sin antecedentes de importancia.

En fecha 11 de Julio del 2017 se realizó procedimiento. La angiografía rotacional 3D (3DRA) evidenció un aneurisma sacular medial, diámetro cuello 3,78mm; diámetro fondo cuello: 3,01mm.

Se realizó procedimiento con Stent Neuroform Atlas 4,5x20mm. Después del stenting no se evidenció cambios en la morfología angiográfica.

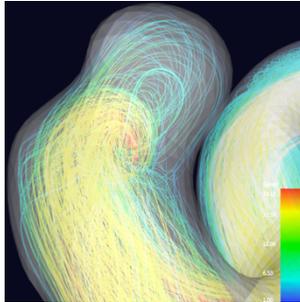
El paciente fue externado la mañana siguiente con una escala de Rankin I y con doble antiagregante plaquetario.



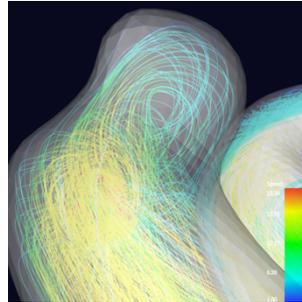
**Figura 13:** Construcción de modelo específico del paciente diseñado de la angiografía rotacional **a)** Imagen 3DRA **b)** Enmallado final



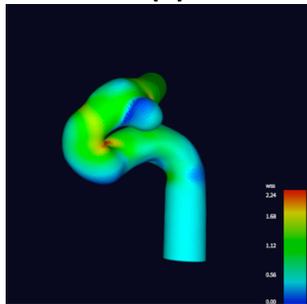
(a)



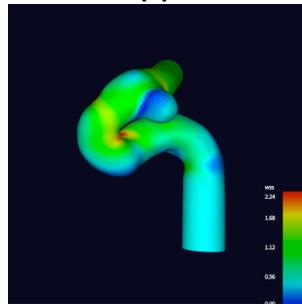
(b)



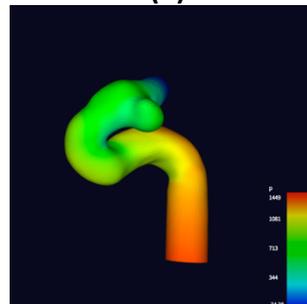
(c)



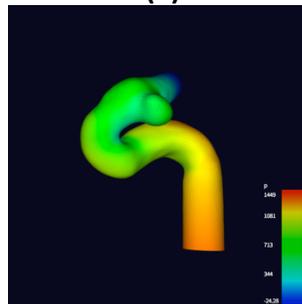
(d)



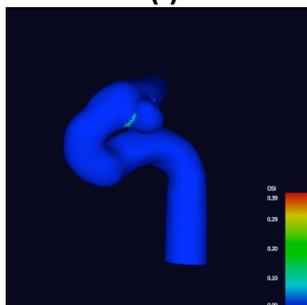
(e)



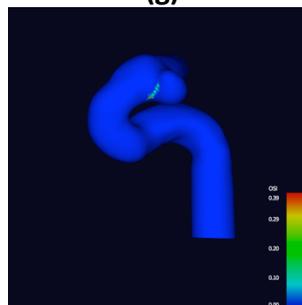
(f)



(g)



(h)



(i)

**Figura 14: a)** Caso 2 aneurisma ACI derecho segmento oftálmico sometido a sole stenting. La hemodinamia (Líneas de flujo, WSS, Presión, OSI) durante el pico sistólico. **b)** Las líneas de flujo antes del stenting evidenció la sangre entrando por la parte distal de cuello, formando un vortice complejo. **c)** Después del stenting el vortex desapareció. **d)-e)** En el extremo anterior del aneurisma se evidencia una zona con un nivel bajo de WSS. No se evidencian cambios después del Stenting. **f)-g)** No hubo cambio significativo en la presión del aneurisma después de la implantación del stent. **h)-i)** En el extremo anterior del aneurisma se evidencia una zona con nivel alto de OSI. No hubo cambios después del stenting.

VARIABLES	RANGO DE VALORES	ANEURISMA 2	
		PRE	POST
Presión (Pa)	248 – 14490	5682 (42,61mmHg)	6331,1 (47,49 mmHg)
Velocidad (m/s)	1 – 23,11	6,53	6,51
WSS (Pa)	0,00-2,24	1,12 Bleb anterior 0,5	0,56 Bleb anterior 0,1
TA WSS (Time averaged WSS)	0,02-1,49	0,58 Bleb anterior 0,22	0,56 Bleb anterior (0,21)
OSI	0-0,39	0,00 Bleb anterior 0,13	0,00 Bleb anterior 0,04
RRT (Tiempo de residencia relativo)	0,67-159	2,1 Bleb anterior 16	1,96 Bleb anterior 16

**Tabla 3:** Variables hemodinámicas del segundo paciente antes y después del stenting

## 12. DISCUSION

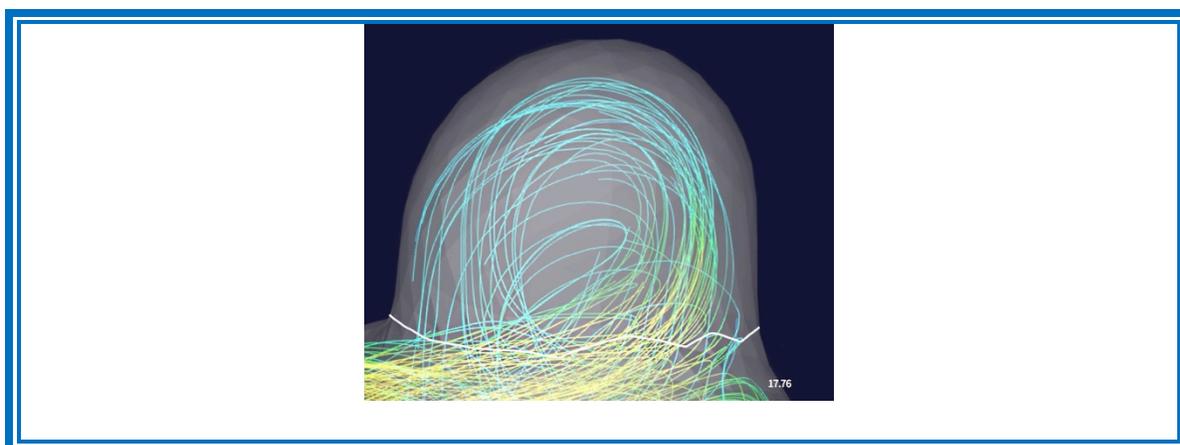
La presente investigación es un estudio piloto de valores hemodinámicos pre y post stenting, que evidenció varios hechos interesantes.

Para empezar las simulación CFD inicial de ambos aneurismas evidenció parámetros hemodinámicos que nos llaman la atención.

La velocidad de flujo intra aneurismática es baja en ambos aneurismas. Valores normales: 7,03m/s. Caso 1: 6,97/Caso 2: 6,51.

Al ser aneurismas de pared medial de carótida interna no se pueden considerar ni concavos ni convexos, son formas intermedias.

Las líneas de flujo evidencian el patrón correspondiente a un aneurisma sacular: el ingreso por la parte distal del cuello y la salida por la parte proximal de este.



**Figura 15:** Líneas de flujo que evidencian un flujo laminar con las características de un aneurisma sacular lateral, ingreso en la parte distal del cuello y salida en la parte proximal

En ambos aneurismas se evidenció valores iniciales bajos de presión intra aneurismática y de WSS.

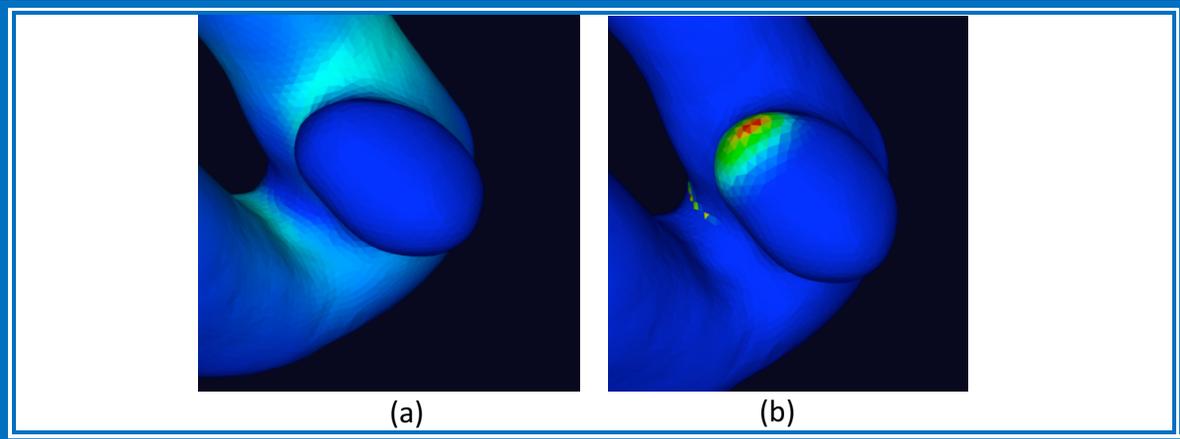
Como son aneurismas saculares laterales, la presión intra aneurismática baja correlaciona con la literatura (Valor normal: 10,000 Pa) obteniéndose valores menores a estos (Caso1: 7593,8 Pa/Caso 2: 5682 Pa).

Nos llama la atención que al ser aneurismas  $\leq 3\text{mm}$  (considerados como aneurismas tipo I) tendría que correlacionar con valores WSS elevados ( $>20\text{Pa}$ ), (Caso 1: 0,7Pa/Caso2: 1,12Pa)

Los aneurismas tipo II correlacionan con WSS bajo y OSI alto. Pero son aneurismas mayores de 10mm de características ateroscleróticas. Lo que nos lleva a pensar que podrían encontrarse en una forma hemodinámica intermedia.

La otra situación a tomar en cuenta, es la fase de desarrollo aneurismático en la que se encuentran. El WSS bajo y alteraciones de OSI se correlacionan como índices predictores de ruptura. El primer aneurisma tiene en su extremo posterior una zona con OSI elevado. El segundo aneurisma tiene una región anterior con OSI alto. Ambos aneurismas tienen WSS bajo. Esto sugieren un riesgo elevado de ruptura para ambos.

Esto confirma hemodinámicamente la correlación entre aneurismas  $\leq 3\text{mm}$  y ruptura, y sobre cuán equivocada es la idea de considerarlas a estas lesiones pequeñas como no dañinas.



**Figura 16:** Aneurisma 1: (a) Aneurisma con valores bajos de WSS b) OSI elevado extremo posterior de aneurisma

### **CAMBIOS POST STENTING**

Luego del stenting se evidenció cambios hemodinámicos que discutimos a continuación.

En el primer caso se evidenció aumento de la velocidad de flujo (PRE:6,97 POST:7,24m/s), así mismo, disminución de las líneas de flujo intra aneurismática. (figura 12 b y c)

En el segundo aneurisma se corrigió el flujo turbulento que se evidenció en el pre stenting (1 Vórtice Figura 14 b) No hubo alteración en la velocidad de flujo ni en el número de líneas de flujo.

En el primer aneurisma al aumentar la velocidad de flujo proporcionalmente aumentó el WSS intra y peri aneurismático (PRE: 0,7, POST:7,24Pa). Se modificó el WSS perianeurismático con zonas calientes en comparación con el estado pre stenting. (figura 12 d y e)

El WSS, la escala de colores fue diferente en el pre y en post, los valores obtenidos muestran modificaciones mínimas. Los cálculos de simulación de fluidos son en tiempo real motivo por las escalas diferentes.

Con esta simulación se verifica que el stenting produce cambios geométricos instantáneos con repercusión hemodinámica inmediata. En la literatura el efecto de el stenting en la modificación geométrica persiste a lo largo de meses<sup>24</sup>, por lo que estos cambios iniciales pueden alterarse de acuerdo a la modificación geométrica que produzca el stent a lo largo del tiempo.

No se modificó la presión intra aneurismática en ambos aneurismas.

En el primer aneurisma se modificó el OSI, la zona caliente en el extremo posterior disminuyó notablemente. Esto nos indica que la alta oscilación del WSS se corrigió por la modificación geométrica.

El presente estudio tiene las siguientes limitaciones.

Se necesita una angiografía rotacional de buena calidad para el desarrollo de CFD. Por esta limitación el presente trabajo de investigación contó solo con dos pacientes que cumplieran con este requisito. Es una muestra pequeña, se debe incluir más pacientes, y de diferentes localizaciones (cerebral media y cerebral anterior). Segundo, de acuerdo a la literatura, los parámetros hemodinámicos fueron establecidos uniformemente, las paredes vasculares fueron dispuestas como rígidas lo que no refleja la fisiología del cuerpo humano y variaciones individuales. Tercero, solo investigamos el efecto hemodinámico de la alteración geométrica producida por los stents. Estamos en desarrollo de diseño computacional de stents y simulación de flujos a través de estructuras porosas.

### **13. CONCLUSIONES**

El presente estudio piloto demostró la viabilidad de la simulación de flujos en modelos vasculares en una población de pacientes.

Se registró los parámetros hemodinámicos deseados (Velocidad de flujo, Presión, Estrés cortante de pared)

Al ser aneurismas  $\leq 3\text{mm}$  (tipo I de acuerdo a Kadasi et al)<sup>51</sup> se esperó encontrar inicialmente WSS y presiones intra aneurismáticas altas (zonas calientes).

Se evidenció patrones hemodinámicos bajos a los esperados, debido a que la técnica de Sole Stenting se realiza en aneurismas incidentales.

Se evidenció una correlación entre el patrón hemodinámico con índice pronóstico de ruptura (WSS bajo, OSI alto). Esto contrasta con el estudio ISUIA que definió a aneurismas pequeños como  $\leq 7\text{mm}$  como lesiones inocuas, con un riesgo de ruptura de 0% en un periodo de 5 años

A pesar de no mostrar oclusión angiográfica inmediata en la simulación post stenting se evidenció cambios en los patrones hemodinámicos

Luego de la inserción del stent se evidenció disminución en la velocidad de flujo y en las líneas de flujo en ambos aneurismas. Se corrigió la turbulencia del segundo caso.

Se evidenció modificación y aumento del WSS en el segundo caso, debido al aumento de diámetro secundario a la inserción del stent.

Se demostró la modificación del OSI en el primer aneurisma, alterando su riesgo pronostico de ruptura.

No se evidenció modificación geométrica inmediata esto debido a que la modificación es progresiva a lo largo de los meses.

En la literatura se considera como segmento inmóvil a la arteria carótida interna cavernosa por estar parcialmente rodeada de huesos, por lo que se esperaba que los patrones hemodinámicos post stenting fueran iguales<sup>24</sup>.

El CFD, es un campo joven con gran futuro. Aunque hay pocos grupos interdisciplinarios (Medicina e Ingeniería) de simulación flujos a nivel mundial, hay un gran interés en desarrollar y aplicar esta herramienta en el campo biomédico.

Se necesita estudios con mayor numero de pacientes para la correcta interpretación de los resultados obtenidos, así como para la correlación con la fase de desarrollo aneurismático (génesis, desarrollo ruptura).

El presente estudio muestra una población pequeña de pacientes. Se necesita registrar más aneurismas de diferentes localizaciones y de diferentes características (terminales).

Al termino del presente trabajo de investigación, nos encontramos en desarrollo de diseño tridimensional de stents y simulación de flujos a través de enmallado de estructuras porosas, esperamos comparar los resultados obtenidos por la modificación geométrica con la modificación producida por el enmallado.

## 14) REFERENCIAS

1. Aenis M, Stancampiano AP, Wakhloo AK, Lieber BB. Modeling of flow in a straight stented and nonstented side wall aneurysm model. *J Biomech Eng* 1997; 119:206-212.
2. Ahn JY, Han IB, Kim TG, Yoon PH, Lee YJ, Lee BH, Seo SH, Kim DI, Hong CK, Joo JY. Endovascular treatment of intracranial vertebral artery dissections with stent placement or stent-assisted coiling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27: 1514-1520.
3. Albuquerque FC, Fiorella DJ, Han PP, Deshmukh VR, Kim LJ, McDougall CG. Endovascular management of intracranial vertebral artery dissecting aneurysms. *Neurosurg Focus* 2005;18(2): E3.
4. Aletich VA, Debrum GM, Misra M, et al. The remodelling technique of balloon-assisted Guglielmi detachable coil placement in wide necked aneurysms: experience At the University of Illinois at Chicago. *J Neurosurg* 2000; 93:388-396.
5. Augsburg L, Reymond P, Rufenacht DA, Stergiopoulos N (2011) Intracranial stents being modeled as a porous medium: flow simulation in stented cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng* 39: 850–863
6. Benndorf G, Herbon U, Sollmann WP, Campi A. Treatment of a ruptured dissecting vertebral artery aneurysm with double stent placement: Case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1844- 1848
7. Cantón G, Levy DI, Lasheras JC. Hemodynamic changes due to stent placement in bifurcating intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2005; 103:146-155.
8. Cavedon C, Rudin S. Cardiovascular and neurovascular imaging. 1Ed CRC Press 2016. Pág. 337 – 373
9. Cebal J, Castro M, Burguess J, Pergolizzi M, Sheridan M, Putman C. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of ruptura by using patient specific computational hemodynamic models. *AJNR* 2005; 26: 2550 – 2559.
10. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292: H1209 –H1224.
11. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, Stolke D, Forsting M. Double-stent method: therapeutic alternative for small wide-necked aneurysms. *J Neurosurg* 2004; 100:150-154.
12. Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, McDougall CG. Preliminary experience using the neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2004; 54:6-17.
13. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall C G. Usefulness of the neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6 mo) follow-up. *Neurosurgery* 2005; 56:1191-1202.
14. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, Woo HH, Rasmussen PA, Masaryk TJ, McDougall CG. Endovascular reconstruction with the neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysms. *Neurosurgery* 2006; 59:291-300.
15. Geremia G, Haklin M, Brenneke L. Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:1223-1231.

16. Geremia G, Brack T, Brennecke L, Haklin M, Falter R. Occlusion of experimentally created fusiform aneurysms with porous metallic stents. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:739-745.
17. Han PP, Albuquerque FC, Ponce FA, MacKay CI, Zabranski JM, Spetzler RF, Mcdougall CG. Percutaneous intracranial stent placement for aneurysms. *J Neurosurg* 2003; 99:23-30.
18. Hanel RA, Boulos AS, Savageau EG, Levy EI, Guterman LR, Hopkins NL. Stent placement for the treatment of nonsaccular aneurysms of the vertebrobasilar system. *Neurosurg Focus* 2005;18(2): E8.
19. Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol.* 1980; 13:41-45.
20. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1997; 87:944-949.
21. Jabbour P, Koebbe C, Veznedaroglu, Benitez RP, Rosenwasser R. Stent assisted coil placement for unruptured cerebral aneurysms. *Neurosurg Focus* 2004; 17(5): 1-4.
22. Janiga J, Berg P, Sugiyama S, Kono K, Steinman D A. The computational fluid Dynamics Challenge 2013 – Phase I: Prediction of Rupture Status in intracranial Aneurysms. *Am J Neuroradiol* 2015, 36:530 –536
23. Kaku Y, Yoshimura S, Yamakawa H, Sakai N. Failure of stent- assisted endovascular treatment for ruptured dissecting aneurysms of the basilar artery. *Neuroradiology* 2003; 45:22-26
24. Kono K, Shintani A, Terada T (2014) Hemodynamic effects of stent struts versus straightening of vessels in stent-assisted coil embolization for sidewall cerebral aneurysms. *PLoS One* 9: e108033
25. Lanzino G, Wakhloo AK, Fessler RD, Hartney ML, Guterman LR, Hopkins N. Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91:538-546
26. Lavine SD, Larsen DW, Giannota SL, Tietelbaum GP. Parent vessel Guglielmi detachable coil herniation during wide-necked aneurysm embolization: Treatment with intracranial stent placement: Two technical case reports. *Neurosurgery* 2000; 46:1013-1017.
27. Lawson MF, Newman WC, Chi YY, Mocco JD, Hoh BL: Stent-associated flow remodeling causes further occlusion of incompletely coiled aneurysms. *Neurosurgery* 69: 598–604, 2011
28. Lieber BB, Stancampiano AP, Wakhloo AK. Alteration of hemodynamics in aneurysms model by stenting: influence of stent porosity. *Ann Biomed Eng* 1997; 25:460-469.
29. Levy EI, Boulos AS, Bendok BR, Kim SH, Qureshi AI, Guterman LR, Hopkins LN: Brainstem infarction after delayed thrombosis of a stented vertebral artery fusiform aneurysm: Case report. *Neurosurgery* 2002; 51:1280–1284.

30. Lylyk P, Ceratto R, Hurvitz D, Basso A. treatment of a vertebral dissecting aneurysm with stents and coils: Technical case report. *Neurosurgery* 1998; 43:385-388.
31. Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, Ferrario A, Miranda C. Combined endovascular treatment of dissecting vertebral artery aneurysms by using stents and coils. *J Neurosurg* 2001; 94:427-432.
32. Lylyk P, Ferrario A, Pasbon B, Miranda C, Doroszuk G. Buenos Aires experience with neuroform self-expanding stent for treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2005; 102:235-41.
33. Mader C. Seguridad en el tratamiento de aneurismas de menos de 7mm de la circulación anterior con técnica de Sole Stenting. *Unam* 2016, 40 Pág. Disponible en: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=149180753>
34. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci A. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg* 2002; 96:474-482.
35. Mehta B, Burke T, Kole M, Bydon A, Seyfried D, Malik G. Stent- within-a-stent technique for the treatment of dissecting vertebral artery aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1814-1818.
36. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Sidiqqi A. High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis. *Am J Neuroradiol* 2014, 35:1254 – 1262
37. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. [Reconstrucción técnica en el tratamiento de wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases.] *J Neuroradiol* 1997; 24:30-44.
38. Munarriz P, Gómez P, Paredes I, Castaño- León A, Cepeda S, Lagares A. Basic principles of hemodynamics and cerebral aneurysms. *World Neurosurg.* (2016) 88:311-319.
39. Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, Moret J: Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke* 41: 110–115, 2010.
40. Sadasivan C, Leber BB, Guonis MJ, Lopes DK, Hopkins LN. Angiographic quantification of contrast medium washout from cerebral aneurysms after stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1214-1221.
41. Sani S, Lopez DK. Treatment of a middle cerebral artery bifurcation aneurysm using a doble neuroform stent “Y” configuration and coil embolization: technical case report. *Neurosurgery* 2005; 57(ONS suppl 1): ONS-E 209
42. Sani S, Jobe KW, Lopes DK. Treatment of wide-necked cerebral aneurysms with the Neuroform2 Treo stent. *Neurosurg Focus* 2005;18(2): E4.
43. Santos J. stent como única estrategia en el manejo de los aneurismas de la circulación posterior. *Unam* 2007. 78 Pág. Disponible en: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=149180753>
44. Sasaki O, Hiroshi O, Koike T, Koizumi T, Tanaya R. A clinicopathological study of dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 1991; 75:874-882.

45. Villalda quezada M. simulación de flujos sanguíneos y deformación de vasos sanguíneos. Unam 2017. 127 paginas. Disponible en: <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=149180753>
46. Wakhloo AK, Scellhammer F, de Vries J, Habestroh J, Schumacher M. Self-expanding and ballon-expandable stents in the treatment of carotid aneurysms: An experimental study in a canine model. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15: 493-502.
47. Wakhloo AK, Scellhammer F, Garf M, Hopkins LN. Self-expanding nitinol stents in canine vertebral arteries: Hemodynamics and tissue response *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:1043-1051.
48. Wells-Roth D, Biondi A, Janardhan V, Chapple K, Gobin YP, Riina HA. Endovascular procedures for treating wide necked aneurysms. *Neurosurg Focus* 2005;18(2): E7.
49. Zenteno MA, Murillo-Bonilla LM, Guinto G, Gomez CR, Martinez SR, Higuera-Calleja J, Lee A, Gomez-Llata S. Sole stenting bypass for the treatment of vertebral artery aneurysms: Technical case report. *Neurosurgery* 2005;57[ONS suppl 1]: ONS-208.
50. Ford MD, Alperin N, Lee SH, Holdsworth DW, Steinman DA. Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas* (2005) 26: 477–488
51. Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intraoperative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions. *J Neurointerv Surg*. 2013; 5:201– 206
52. Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, et al. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke*. 2008;39:3172-3178.

## 15) GLOSARIO

CTA	Angiotomografía (Del inglés Contrast Tomography angiogram)
CFD	Dinámica computacional de Fluidos (Del inglés Computational Fluid Dynamics)
DSA	Angiografía de sustracción digital (Del inglés Digital Substraction Angiography)
DUS	Ultrasonido doppler (Del inglés Doppler ultrasound)
FSI	Interacción fluido estructura (Del inglés Fluid Structure Interaction)
MRA	Angioresonancia (Del inglés: Magnetic Resonance Angiogram)
m/s	Metros sobre segundo
ON	Oxido nítrico (Del inglés Oxid nitric)
OSI	Índice osilante de corte (Del inglés Oscilating Shear Index)
Pa	Pascales
PDE	Ecuaciones parciales diferenciales (Del inglés Partial Differential Equations)
RRT	Tiempo de residencia relativo (Del inglés Relative Residence Time)
WSS	Estrés cortante de pared (Del inglés Wall shear stress)
3DTOF	Secuencia de resonancia magnética 3DTOF: TIEMPO DE VUELO (Del inglés Time of flight)
3DRA	Angiografía rotacional tridimensional (Del inglés 3D rotational Angiography)
3DSA	Angiografía tridimensional con sustracción (Del inglés 3D substraction Angiography)