



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

**FACTORES HEMODINÁMICOS ASOCIADOS A FACTORES
MORFOLÓGICOS DE ANEURISMAS CEREBRALES EN POBLACIÓN
MEXICANA**

**TÉSIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN TERAPIA ENDOVASCULAR
NEUROLÓGICA**

PRESENTA

JUAN JOSÉ RAMÍREZ ANDRADE

CO – AUTORES

DR. JORGE BALDERRAMA BAÑARES

DR. ÁNGEL LEE AGUIRRE

DR. ROBERTO CARLOS ACOSTA FERNÁNDEZ

DR. DANNY MOISES BARRIENTOS IMÁN

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

Ciudad de México, Julio de 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

DR. MARCO ANTONIO ZENTNO CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS

Agradecimientos y Dedicatoria

Soy afortunado y estoy profundamente agradecido con la vida por todo lo que me ha dado. Doy gracias, primero a Dios – por supuesto -, porque siempre me ha llevado a hacer lo correcto (por lo menos lo que creo como tal) y me ha bendecido con todo lo brindado. No podría faltar dentro de mi dedicatoria, pero sobre todo agradecimiento, el motor principal, después de cualquier asunto metafísico, mis padres Juan José Ramírez Jiménez y Marcela Andrade García, artífices de todo lo que soy; gracias a su fortaleza, compromiso, dedicación, amor, entusiasmo y confianza. Agradezco a ustedes todo y tanto. No se olviden de lo mucho que los amo ni de mi gratitud jamás saldable.

A mi querida esposa, Mayra Lorena Lúa Alcázar, por ser mi fiel compañera, por el gran amor que me tienes y por el impulso constante, inquebrantable, tolerante y prudente para yo poder ser mejor cada día y realizarme. Gracias amor de mi vida, eres y seguirás siendo mi inspiración y mi impulso.

Para mi querido y dilecto Emiliano que, a pesar de tú parvedad, solo tu sonrisa, tu cariño, tu inocencia y tu vitalidad, es parte de este intento, de la causa, consecuencia y circunstancia que me tienen hoy aquí agradeciendo tu existencia. Debes saber que toda esta locura y terquedad son por ti y por tus futuros hermanos.

Para Silvia, Marcelo y “Benja”, mis hermanos, que sin ellos no hubiera conocido el liderazgo.

Para mi Profesor Marco Antonio Zenteno Castellanos, a quien le debo la forja para ser mejor cada día, agradezco infinitamente sus enseñanzas, su amistad, su dirigencia y su filosofía. Tiene en mi a un famélico aprendiz. Todo mi respeto y admiración por siempre.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”, por la formación recibida y por ser mi alma mater.

A los profesores que contribuyeron en este arrebato, en especial: Dr. Jorge Balderrama Bañares, Dra. Yolanda Aburto y Dra. Liliana Escobar.

A mis queridos amigos: Edgar, Franklin, Danny, “Kathy” y “Sebas”, cómplices, circunstanciales, bastiones...

*“Defender la alegría como una trinchera
defenderla del escándalo y la rutina
de la miseria y los miserables
de las ausencias transitorias
y las definitivas*

*defender la alegría como un principio
defenderla del pasmo y las pesadillas
de los neutrales y los neutrones
de las dulces infamias
y los graves diagnósticos”*

- Mario Benedetti-

Índice

1. Justificación	Pág. 5
2. Trascendencia	Pág. 7
3. Introducción General	Pág. 9
4. Hipótesis	Pág. 26
5. Objetivos	Pág. 27
6. Metodología	Pág. 28

Justificación

La hemodinámica cerebral se define como aquella parte de la biofísica que se encarga del estudio anatómico y funcional del cerebro en relación con el flujo sanguíneo a través del sistema vascular cerebral, en especial, la dinámica de la sangre dentro de las arterias, venas, vénulas, arteriolas y capilares, así como también, la respuesta mecánica del encéfalo que garantiza la perfusión cerebral.

Resulta fundamental conocer el comportamiento hemodinámico de las arterias cerebrales en las patologías que lo atañen.

Los aneurismas cerebrales son dilataciones vasculares patológicas de los vasos intracraneales causados por debilidad estructural de la pared; esto puede predisponer a la ruptura de los mismos^[2]. La ruptura de los aneurismas intracraneales provoca hemorragias hacia el espacio subaracnoideo y, en un número no despreciable, hacia el parénquima cerebral adyacente.

Actualmente, se estima que los aneurismas intracraneales tienen prevalencia entre 2-3%^[3]. Los aneurismas intracraneales, típicamente se desarrollan después de la segunda década de la vida, más frecuentemente entre la cuarta y la sexta^[4]. Posterior a la ruptura aneurismática, la mortalidad se acerca hasta el 45%. De los pacientes que logran sobrevivir y llegar al hospital, el 27% mueren a pesar de los cuidados en terapias intensivas^[5]. Alrededor del 50% de los enfermos que de los pacientes subsisten, la mitad desarrolla déficit neurológico focal^[6]. El crecimiento de las técnicas neuro-radiológicas ha permitido el aumento en la pericia tanto para diagnosticar la patología en cuestión, como para tratar. En nuestros días, se ha vuelto -cada vez más usual- diagnosticar aneurismas de tipo sacular no rotos, los cuales son tratados con procedimientos invasivos (terapia endovascular neurológica y/o cirugía) antes

de su ruptura, reduciendo significativamente la morbilidad y, en consecuencia, mortalidad [7].

Debido a lo anterior, la simulación de flujos cerebrales computacionales logra ofrecer información importante sobre el comportamiento hemodinámico sobre las arterias. Como resultado de estos proyectos, se han descrito variables hemodinámicas que impactan en el desarrollo, progresión y ruptura de los aneurismas. La aplicación de la simulación de flujos computacionales en los aneurismas cerebrales aporta en la predicción y progresión aneurismática hasta su ruptura o estabilización.

La simulación de flujos puede ayudar al desarrollo de nuevos dispositivos endovasculares (por ejemplo, nuevos tipos de *stents* intracraneales) que pueden aportar en el tratamiento de esta enfermedad.

Trascendencia

En 1979^[9], Rothon^[8] introdujo tres reglas relacionadas con la anatomía de los aneurismas saculares. Primera, los aneurismas se originan en el nacimiento de las ramas divisorias del vaso patente. Segunda, los aneurismas se originan en la curvatura de la arteria patente, desde ese tiempo, el autor mencionó la importancia de las alteraciones locales producidas por la hemodinamia intravascular.

Los aneurismas nacen en la region convexa del vaso patente, y no por la región concava como suele pensarse. Tercera, el domo de los aneurismas saculares apunta hacia el flujo sanguineo. Con base en lo anterior, sustentamos la relación geométrica de la arquitectura vascular con la hemodinámica (Figura 1).

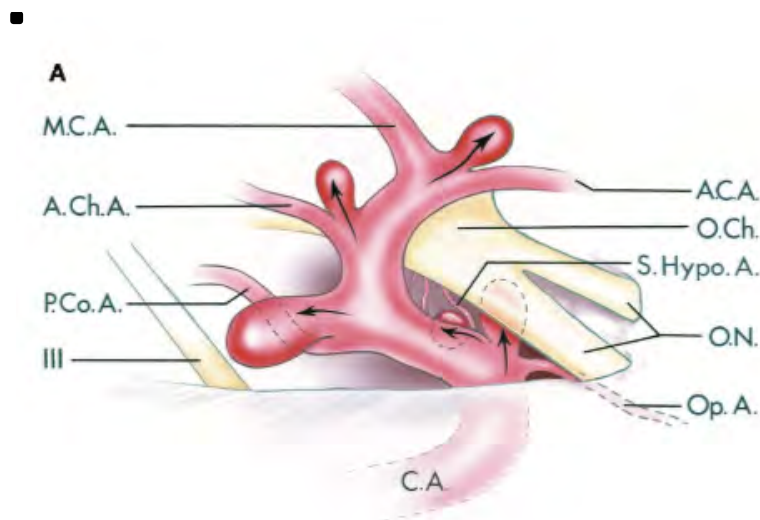


Figura 1.

La simulación de flujos computacionales (SFC), es una variable clínica y hemodinámica que, recientemente, se utiliza en las enfermedades vasculares cerebrales, en especial con los aneurismas intracraneales, ya sean rotos o no rotos.

Al estudiar los aneurismas con esta herramienta, obtenemos información sobre la presión, estrés hemodinámico de la pared, erosión de la pared debido a la viscosidad del fluido hemático y vórtices generados por turbulencias de la sangre. Dichas características hemodinámicas provistas por la SFC no son tema reciente. Originalmente fueron utilizados en la industria aeronáutica, hidráulica y termoeléctrica. Esto resultó en la adopción de esta tecnología para aplicarla en aneurismas cerebrales, teniendo hasta el momento, resultados alentadores, en el comportamiento hemodinámico de los aneurismas.

El desarrollo de nuevos dispositivos endovasculares y el uso de la SFC, resulta preponderante para el estudio del comportamiento con relación en escenarios simulados de flujo arterial, es decir, la estructura de los *stents* intracraneales configurados con celdillas colabora con el cambio de dirección de flujo, con base en, geometría y la postura de la circulación.

Introducción general

Los aneurismas intracraneales detectados en fases asintomáticas (no rotos), tienen riesgo de ruptura con el paso del tiempo. Para el terapeuta endovascular resulta imprescindible conocer o, poder pronosticar, el riesgo de disolución de la patología en cuestión.

Recientemente, el Estudio *PHASES* ha intentado encontrar factores predictores en enfermos con aneurismas. Este análisis comparte características con pacientes mexicanos, sin embargo, el primero no tomó en cuenta la dinámica de flujos computacionales, el cual es el único factor de riesgo específico para vaticinar el riesgo de ruptura.

Este estudio buscó esclarecer y predecir, tomando como eje principal la dinámica computacional de flujos, el brete que tienen los aneurismas de crecimiento, formación, progresión y posible ruptura.

Antecedentes

Los aneurismas intracraneales son dilataciones vasculares patológicas de los vasos con debilidad estructural de la pared esto, eventualmente, predispone a ruptura^[2]. La ruptura de los aneurismas intracraneales condiciona hemorragia subaracnoidea y, no en raras ocasiones, hemorragia parenquimatosa.

Conocemos dos tipos de aneurismas, los saculares y los fusiformes; los primeros tienen como característica estructural la presencia de cuello, ecuador, domo. Son lo que tienen mayor riesgo de sangrado^[2]. Los segundos se definen como dilataciones circunferenciales de una arteria intracraneal sin la presencia de *ostium* o de cuello^[10], estos se localizan habitualmente

en la circulación posterior, con mayor frecuencia en las arterias vertebral, basilar y cerebral posterior^[11].

Los aneurismas intracraneales están clasificados con base en múltiples características, incluyendo etiología (congénito, adquirido, disecante, infeccioso, tumoral), tamaño (cualitativo: microaneurisma, pequeño, mediano, grande, gigante, supergigante; cuantitativo: tamaño [mm]), forma (fusiforme, sacular), o en asociación con alguna rama arterial intracraneal^[12]. Antes de la aparición de Terapia endovascular neurológica como alternativa de la cirugía (craniotomía y/o clipaje) para el tratamiento de los aneurismas intracraneales, la clasificación consistía en la asociación de los vasos arteriales alrededor del aneurisma, además de la proyección del domo.

Con el advenimiento de los estudios angiográficos, las medidas del cuello, ecuador y relación cuello-domo, se empezaron a realizar clasificaciones más sofisticadas de los aneurismas. La reproducción experimental ha aneurismas localizados lateral al vaso patente, en áreas de bifurcaciones o terminales y en sitios sin ramas^[13]. Ante las indagaciones de la angioarquitectura, Pritz et. al^[12] propuso una clasificación tomando en cuenta la relación del binomio *vaso patente: aneurisma*, de acuerdo con la disposición geométrica de esta relación. (Tabla 1 y Figura 2).

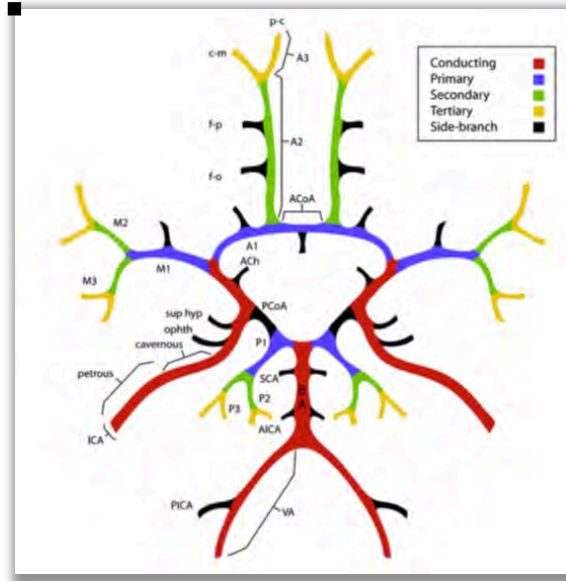


Figura. 2 (Permiso del Dr. Pritz para utilizar dicha imagen de su artículo original)

Tabla 1. Clasificación de los aneurismas basados en la angioarquitectura (Pritz et. al)

I.	Aneurismas fusiformes
	• A. Simples
	1. Vaso mayor conductor (Ej. ACI, AVB).
	2. Arteria Primaria (Ej. M1, A1).
	3. Arteria Secundaria (Ej. M2, A2).
	4. Rama lateral de vaso (Ej. A com Post.)
	• B. Complejos
	1. Vaso mayor conductor (Ej. ACI, AVB).
	2. Arteria Primaria (Ej. M1).
	3. Arteria secundaria (Ej. P2).
II.	Aneurismas saculares
	• A. Vasos sin ramas
	1. Arteria conductora mayor (Ej. ACI, AVB).
	2. Arteria primaria (Ej. P1).
	3. Arteria secundaria (Ej. P2).
	4. Rama lateral de vaso principal
	a) Proximal (Ej. A com Post.)
	b) Distal (Ej. PICA)
	• B. Rama arteria lateral
	1. Arteria conductora mayor
	a) ACI (Ej. A. Oftálmica, hipofisaria superior, A Com Post, A Coroidea).
	b) Complejo VB (Ej. PICA, AICA, SCA)
	2. Arteria primaria (Ej. A1, M1, P1)
	3. Arteria secundaria (Ej. A2, M2).
	• C. Bifurcación
	1. Arteria conductora mayor (Ej. Unión vertebrobasilar, bifurcación de ACI, tope de la basilar)
	2. Arteria Primaria (Bifurcación de ACM, región de AcomA).
	3. Arteria distal (Ej. ACA, [A2/A3])

Uno de los estudios iniciales que describieron los factores hemodinámicos que impactaban en la tendencia del crecimiento y/o trombosis de los aneurismas intracraneales fue descrito en 1995^[14]. Desde entonces, se han identificado factores de riesgo para ruptura aneurismática como el tamaño, forma, morfología, y localización (circulación anterior o posterior)^[15-19], así como, factores no morfológicos como la exposición al humo del tabaco, hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis (factores de riesgo independientes)^[6].

La formación de los aneurismas intracraneales se desconoce en su totalidad; los estudios que toman en cuenta factores hemodinámicos, como el estrés y comorbilidades con riesgo vascular alto (incluyendo hipertensión, dislipidemia, arterioesclerosis y tabaquismo), además de predisposición genética, están implicados en el proceso de formación de aneurismas^[20, 21].

Objetivo

Esclarecer conceptos básicos en la fisiopatogénesis de la enfermedad aneurismática desde el punto de vista de la dinámica de flujos en las arterias intracerebrales.

Factores biológicos

Las paredes de las arterias intracraneales son estructuralmente distintas a las extracraneales, estas tienen escasa túnica adventicia y menor proporción de fibras elásticas^[4]. Sin embargo, las arterias están inmersas en el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo en lugar de tejido conectivo. Estos factores estructurales hacen pensar que las arterias cerebrales son más susceptibles de la formación aneurismática.

Como otras enfermedades, los aneurismas intracraneales son de origen multifactorial, englobándolos en 2 grandes grupos: genético – moleculares y biofísicos.

Factores genético-moleculares. La formación de aneurismas intracraneales está influido por una compleja interrelación entre la genética y los factores de riesgo ambiental, que al interactuar se refuerzan el uno con el otro^[22]. Por ejemplo, entre los individuos con antecedentes familiares de enfermedad aneurismática cerebral, aquellos que son fumadores triplican el riesgo de presentar aneurismas que en los no fumadores^[22]. Actualmente, no se han identificado genes que se asocien de manera contundente con la formación de aneurismas. Un metanálisis, identificó tres polimorfismos nucleótidos simples que fueron asociados con la presencia de aneurismas intracraneales esporádicos. Estas variantes residen en un locus que comparte polimorfismos comunes relacionados con el incremento de enfermedades cardiovasculares. Los polimorfismos nucleótidos, fueron localizados en el cromosoma 9 en el CDKN2B-AS1; En el cromosoma 8, cerca del gen regulador de transcripción SOX17 y sobre el cromosoma 4 cerca del gen receptor de endotelina^[23]. La evidencia con mayor peso para la asociación con los aneurismas intracraneales se encontró en el locus 7q 11 cerca del gen que codifica elastina, proteína que involucrada en la preservación de la integridad de la pared del vaso^[24, 25].

Factores biofísicos. Relacionados con la formación aneurismática, inician en las paredes de las arterias cerebrales, las cuales son distintas que las arterias extracraneales. Las arterias intracraneales presentan escasa túnica adventicia y menor proporción de fibras elásticas^[4]. Además, las arterias cerebrales están inmersas en líquido cefalorraquídeo en comparación con las extracraneales que están embebidas en tejido conectivo^[26]. Estos factores biofísicos estructurales hacen pensar que, las arterias cerebrales, son susceptibles para la enfermedad aneurismática.

En una pared arterial cerebral normal, la lamina interna mantiene la elasticidad e integridad estructural de la pared del vaso en una bifurcación. La degeneración y/o disrupción de la lamina interna elástica en una bifurcación, es el evento clave de la formación en los aneurismas intracraneales. La causa definitiva de la degeneración sigue siendo poco clara^[4].

Algunos investigadores concluyeron como factor de riesgo las alteraciones anatómicas del polígono de Willis, las cuales afectan las condiciones hemodinámicas del flujo, así como, la trayectoria del mismo a través del aneurisma y su comportamiento dentro del saco, contribuyendo de manera importante al desarrollo aneurismático y su progresión estructural^[27].

De acuerdo a un estudio de cohorte en personas con predominancia familiar para la formación de aneurismas saculares intracraneales, se reportó que, en las bifurcaciones arteriales con ramas arteriales hipoplásicas o bifurcaciones arteriales con ángulos agudos, son factores de riesgo para el desarrollo e la patología. Los investigadores concluyeron que el incremento del riesgo puede atribuirse a una alteración de las condiciones en el flujo hemodinámico causado por variantes anatómicas^[27].

Factores Morfológicos

La predicción de la ruptura aneurismática incidental podría ser de gran ayuda clínica. La interrogante para esto se ha enfocado principalmente en el tamaño del aneurisma^[28-32], localización^[30] y forma^[18]. *Aneurysm aspect ratio (AR)*^[18] y *height-width ratio (H/W)*^[33] se encontraron incrementados en los aneurismas rotos. Estos estudios incluyeron todos los tipos de aneurismas sin hacer diferencia entre los aneurismas laterales y los terminales de bifurcación.

Técnicas en la evaluación hemodinámica de los aneurismas

Estudios radiológicos brindan información importante acerca de la geometría y disposición de los aneurismas (información estática)^[34], pero también tiene desventajas como no poder medir la velocidad del flujo sanguíneo, así como, la medición de presión intraluminal de los vasos sanguíneos^[35, 36]. Las técnicas radiológicas más usadas incluyen la angiografía con sustracción digital tridimensional o angiografía rotacional 3D, angiorresonancia magnética y angiotomografía computada^[37]. Modelos de aneurismas *in vitro* han sido utilizados como replica de los aneurismas reales^[38, 39], estos modelos pueden ser de acrílico o de silicón; en modelos *in vivo* se han realizado en ratones, conejos y perros. Por ejemplo, se desarrollaron aneurismas en ratas hipertensas con la ligadura de 1 o ambas arterias carótidas comunes, provocando un incremento del estrés hemodinámico^[40]. Estos hallazgos sugieren una relación causal entre las condiciones de flujo hiperdinámico y la formación de aneurismas.

La dinámica de fluidos analiza el estrés hemodinámico de la pared vascular del aneurisma, el cual ayuda para entender el comportamiento de los aneurismas rotos como no rotos^[41, 42]. La dinámica de flujos computacionales (DFC) es viable para investigar el estrés vascular dentro de los sacos aneurismáticos^[43]. DFC es una técnica en la cual, se pueden realizar vectores virtuales también conocidos como aerodinámicos (“*streamlines*”), utilizando el análisis de tomografía computada, angiorresonancia o angiografía con sustracción digital^[44, 45]. Para poder realizar la simulación de flujos se debe utilizar un programa especial^[46], rutinariamente no se utiliza como factor determinante para tomar decisiones en el tratamiento de los aneurismas. Nuestro grupo de trabajo utilizó el *software VMTKLab Version 1.6.0* de la empresa *Orobix*, donde se realizó la simulación mediante el uso de archivos DICOM de las reconstrucciones en 3D de los aneurismas intracraneales, en los cuales se realiza

segmentación del sitio de interés y enmallado del modelo tridimensional para después establecer el sitio de entrada y salida de los flujos. Por último, se establecieron las condiciones fronterizas para la simulación de los flujos.

La pared del vaso sanguíneo esta expuesta a fuerzas físicas, las paredes vasculares reaccionan a nivel molecular incrementando la síntesis proteica, haciendo variaciones de expresión genética o actuando en el ciclo celular, causando proliferación celular o apoptosis^[1, 47-50]. Se ha incrementado el interés en determinar cómo la fuerza física puede transformarse en una respuesta biológica sobre las paredes de las arterias.

Formación aneurismática

Actualmente, es poco conocida la causa de la formación de un aneurisma. La interacción de las fuerzas hemodinámicas sobre la pared del vaso sanguíneo genera estrés cortante, el cual produce un desbalance de las condiciones homeostáticas locales de la capa endotelial^[42]. Varios estudios han demostrado que la iniciación de los aneurismas esta relacionado a la aceleración del flujo, en estas áreas, el remodelado vascular ocurre como resultado de un alto WSS y un gradiente positivo del WSSG^[1].

Sejkorova et al.^[51] identificó 3 sitios distintos localizados en la cúspide de la bifurcación de las arterias. En el área 1, también conocida como zona de impacto de flujo, el WSS es normal ($< 2 Pa$), mientras que el WSSG presenta valores positivos (con rango de $1 - 10 Pa/mm$) con tendencia de rápido incremento; esta condición puede ocasionar hiperplasia de la intima^[1]. Adyacente al área 1 (cúspide de la bifurcación de la arteria), se encuentra el área 2 (zona de aceleración); tanto WSS como WSSG tienen un incremento considerable, el WSS llega a alcanzar su máximo valor hasta $13 Pa$. En esta área, la formación del aneurisma puede ser

causada por interacción de varios fenómenos locales como degradación de matriz endotelial, adelgazamiento de la media y pérdida de la lamina elástica interna. La entrada del vaso eferente (área 3, zona de desaceleración de flujo) es caracterizado por WSSG y por WSS que disminuyen lentamente^[1, 51] (Ver figura 3).

Crecimiento aneurismático

El mecanismo de crecimiento aneurismático aún no es conocido^[37, 42]. Dos teorías han tratado de esclarecer este mecanismo: modificación del flujo y resultado del incremento o reducción en el WSS^[2, 37, 42, 52].

De acuerdo con la teoría donde el WSS es alto, el estrés cortante puede causar daño endotelial, cambios pro-inflamatorios y remodelación vascular^[42, 53, 54]. Por otro lado, la teoría del estrés cortante, bajo ha sido apoyada por varios estudios^[1, 55, 56]. En respuesta de la disrupción de lamina interna elástica y la sobrecarga mecánica subsecuente y el cambio de las fuerzas tensiles, células de musculo liso vascular y fibroblastos sintetizan colágeno tipo I y V, los cuales son las constituyentes moleculares principales de los aneurismas intracraneales^[21, 57]. Las células musculares lisas vasculares, realizan funciones contráctiles en la pared vascular, que migran inicialmente a la túnica intima en respuesta a la lesión endotelial. El estrés cortante hemodinámico sostenido en la pared vascular lleva a la reconstitución y degradación de la matriz extracelular, disfunción de las células endoteliales, apoptosis y modulación, fenotipificación de las células musculares lisas hacia células pro-inflamatorias.

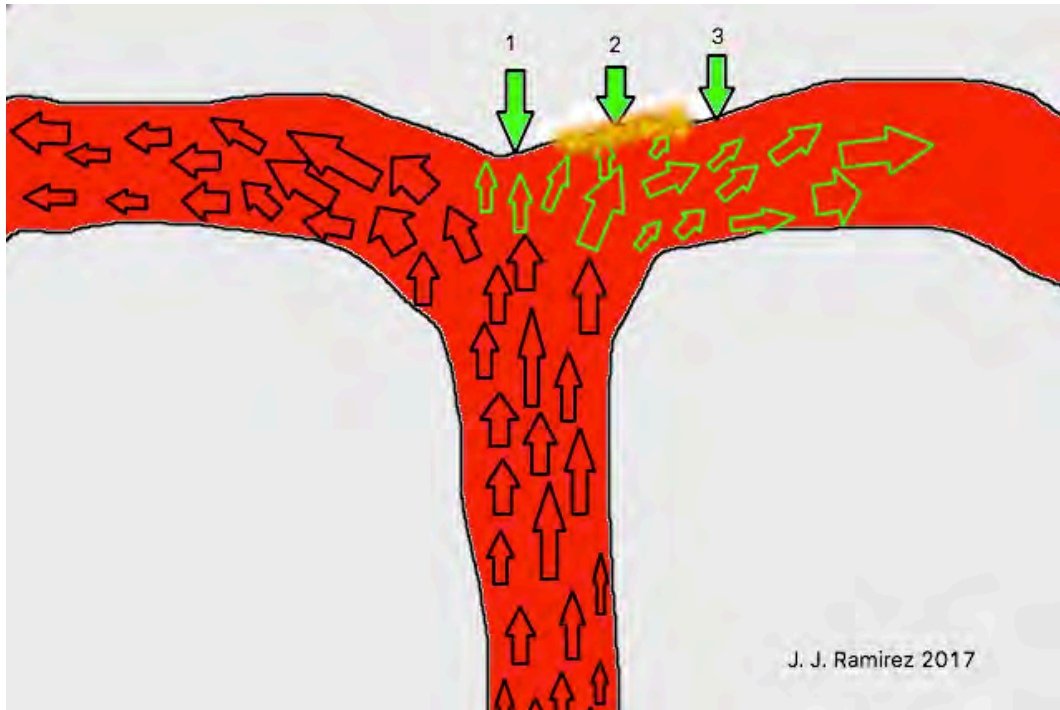


Figura 3. Modelo grafico de una bifurcación arterial, con las tres zonas de impacto, de acuerdo a lo descrito por Meng et al. En el área 1, también conocida como zona de impacto de flujo; el WSS es normal (< 2 Pa), mientras el WSSG presenta valores positivos (con rango de $1 - 10$ Pa/mm) con una tendencia de incremento rápido; esta condición puede resultar en la hiperplasia de la intima[1]. Adyacente al área 1 (cúspide de la bifurcación de la arteria) se encuentra el área 2 (zona de aceleración), tanto WSS y WSSG tienen un incremento considerable, el WSS llega a alcanzar su máximo valor, hasta 13 Pa. En esta área, la formación del aneurisma puede ser causada por la interacción de varios fenómenos locales como degradación de matriz endotelial, adelgazamiento de la media y la pérdida de la lamina elástica interna (zona marcada en amarillo sobre la pared vascular). La entrada del vaso eferente (área 3, zona de desaceleración de flujo) que es caracterizado por bajo WSSG y un WSS que disminuye lentamente.

La infiltración de células inflamatorias de la capa endotelial, inducido por óxido nítrico y esto incrementa la permeabilidad, esto secundario al efecto bien conocido del bajo WSS^[58, 59]. Bajo WSS, se asume como un resultado destructivo el remodelamiento de la pared mediante procesos proinflamatorios debido a la recirculación o flujo alterado intra aneurismático, lo cual sugiere que provoca crecimiento de los aneurismas y aneurismas de pared gruesa ateroscleróticos^[1].

Progresión aneurismática:

Miura et al^[60] en una serie de 106 aneurismas de la arteria cerebral media (63 no rotos, 43 rotos), reporto que un bajo WSS se asocio a un alto riesgo de ruptura.

Valores bajos de WSS asociados con niveles elevados de OSI en los aneurismas intracraneales pueden romperse. Estos hallazgos fueron reportados en estudios dinámicos de fluidos realizados después de la intervención quirúrgica^[55, 61], mostrando que en el punto de sangrado tuvo menor WSS y un alto valor de OSI. Así mismo, aneurismas grandes y valores bajos de WSS fueron asociados como factor independiente a la ruptura aneurismática^[62]. Cebal et al^[63], en un estudio dinámico de fluidos computacionales de 210 aneurismas cerebrales con diferentes condiciones de flujos, observando que la ruptura ocurrió en concentraciones altas del flujo, valores máximos del WSS.

Por lo antes mencionado, actualmente hay dos hipótesis en relación a la ruptura de los aneurismas: valores bajos WSS y valores altos de OSI pueden estar asociados con el crecimiento y ruptura de aneurismas grandes y aterosclerosis mediante la vía celular proinflamatoria, y por otro lado, altos niveles de WSS, con un gradiente de WSS positivo, puede ser responsable del crecimiento y ruptura de aneurismas chicos y de pared delgada, mediante la vía celular mural^[11].

La dirección del flujo sanguíneo también puede jugar un papel importante para la progresión del crecimiento y ruptura aneurismática por lo cual, Cebal et al[35] clasificaron el flujo sanguíneo intraluminal de los aneurismas de acuerdo con su patrón de flujo y sus vórtices.

Tipo 1: Dirección del flujo sanguíneo que no cambia dentro del aneurisma, asociado con un simple vórtice; **tipo 2:** Dirección no cambiate del flujo sanguíneo intraluminal asociado a

múltiples vórtices sin cambios del número de vórtices durante el ciclo cardíaco; **tipo 3:** Dirección cambiante del flujo sanguíneo creando un único vórtice, y **tipo 4:** Dirección cambiante del flujo sanguíneo con generación y disrupción de múltiples vórtices. Dicho autor encontró que en los aneurismas no rotos predomina un patrón tipo 1 y 2; mientras que en los aneurismas rotos prevalece un patrón tipo 3 y 4.

WSS regula, tanto el tono vascular, como la influencia en la geometría del vaso y la forma del aneurisma^[1, 41]. Tanto la estructura geométrica, como la longitud del cuello, la curvatura de la arteria patente, angulación de las ramas y el grosor de la pared vascular, son variables que impactan en el estrés cortante de pared, así como, en la tensión de pared^[17, 41].

Ruptura aneurismática

El meta análisis más extenso que estudió el riesgo de ruptura de aneurismas incidentales, incluyó 6 estudios de cohorte, donde incluyó 8, 382 pacientes de un total de 10, 272 con aneurismas no rotos. Este estudio identificó 6 factores de riesgo independientes para la ruptura aneurismática: a) Personas mayores de 70 años, b) antecedente de hipertensión arterial sistémica, c) hemorragia subaracnoidea previa de otro aneurisma, d) el tamaño, e) el sitio del aneurisma y, f) localización geográfica del paciente. Posterior a realizar este meta análisis, se desarrolló la escala PHASES para predecir ruptura aneurismática, la cual está basada en los 6 factores previos y proporcionan un riesgo absoluto estimado a los 5 años a partir de su ruptura con un rango de 0.3% a >15%^[64]. Sin embargo, esta escala toma en cuenta el tamaño del aneurisma; aquellos pacientes con aneurismas pequeños (<5 mm) tienen bajo riesgo de sangrado y se ha demostrado que, en el seguimiento, presentan sangrado provocando desenlaces fatales para los pacientes, por lo que los factores hemodinámicos juegan un papel importante, por ejemplo, la presencia de índice de estrés cortante de pared

(WSS), el cual provoca adelgazamiento de la pared de los aneurismas asociado a trastornos de los factores de riesgo ya descritos.

Parámetros hemodinámicos

A lo largo del estudio de hemodinamia cerebral, en los aneurismas se han descrito múltiples parámetros que están relacionados con el comportamiento de los aneurismas intracraneales^[65]. A continuación, realizaremos una descripción del principal parámetro hemodinámico en el estudio de los aneurismas (*Wall Shear Stress*).

Wall Shear Stress

Fuerza que actúa sobre las paredes de los vasos sanguíneos. Ciertos niveles de estrés sobre las paredes de los vasos son necesarios y benéficos para un funcionamiento normal^[47, 48, 62]. Niveles fisiológicos de WSS promueven supervivencia de células endoteliales, su correcto alineamiento en la dirección del flujo sanguíneo, secreción de vasodilatadores y elementos anticoagulantes, y fenotipos protectores de aterosclerosis^[62]. A la inversa, niveles bajos de WSS y niveles constantemente altos de WSS se han implicado en la patogénesis de varias enfermedades vasculares. Los niveles bajos de WSS liberan factores pro-inflamatorios y protrombóticos, como interleucina – 1 e interferón gamma; factores quimiotácticos que atraen células inflamatorias y que resultan en fenotipos aterogénicos de las células endoteliales^[62].

El estrés cortante es una fuerza dinámica inducida por la viscosidad de un fluido en movimiento a través de la superficie de un material sólido, dicho estrés cortante ya ha sido estudiado en la formación, crecimiento y ruptura de los aneurismas no rotos^[1, 41, 55, 66-69], en este caso se describe para los vasos sanguíneos como “*Wall Shear Stress*” (WSS)^[1],

representando la fricción dinámica y fuerza tangencial ejercida por la viscosidad del flujo sanguíneo sobre la pared del vaso sanguíneo, teniendo como valor normal entre 1.0 – 2.0 N/m² (Pa). Su caracterización a través del tiempo es evaluado por el tiempo-promedio WSS, el cual es definido como el tiempo promedio de la magnitud de cada vector nodal del WSS sobre la pared del vaso sanguíneo sobre el ciclo cardíaco (Se mide en Pascales y su valor normal oscila entre 1.5 – 10)^[70]. WSS es una fuerza friccional dinámica inducida por un fluido viscoso moviéndose a través de la superficie de un material sólido^[71]. WSS es tangencial a la pared e incrementa cuando la velocidad y/o la viscosidad de la sangre incrementa^[47, 62]. Sin embargo, el mecanismo en el cual el WSS influye sobre la pared del vaso sanguíneo es todavía poco entendida, pero se acepta que el WSS juega un rol central en la patogénesis de los aneurismas cerebrales^[35, 53, 62, 72].

Considerando la incidencia de aterosclerosis y aneurismas cerebrales en la población general, algunos factores de riesgo relevantes pueden establecerse por medio de investigaciones epidemiológicas, como la exposición al tabaco y la hipertensión. La historia natural de los aneurismas cerebrales incluye 3 fases: Origen, crecimiento y ruptura. Es aceptado que las regiones de iniciación aneurismática están relacionadas con áreas de altos niveles de WSS^[53, 73, 74], mientras que, las placas ateroscleróticas, ocurren en regiones con bajo WSS.^[48, 58, 59] Gao et al.^[75] realizó un trabajo aneurismático en un modelo animal en donde ocluyó ambas arterias carótidas comunes, incrementando el flujo sanguíneo en la arteria basilar para estudiar su comportamiento. Los altos niveles de WSS fueron inducidos en la bifurcación de la arteria basilar, lo que resultó en la formación de aneurismas. Sin embargo, es generalmente aceptado que los aneurismas se desarrollan en las regiones altas de WSS. Existe disparidad de estos hallazgos y se consideran conflictivos con relación al

crecimiento y la ruptura, por que estas condiciones se han encontrado persistentes en ambas regiones, tanto en bajos niveles, como en altos niveles de WSS. ^[54, 62, 76].

Los niveles bajos de WSS han sido relacionados con el crecimiento ^[77] y ruptura^[78] aneurismática, promoviendo varios mecanismos causantes de remodelación de la pared arterial. Un nivel bajo de WSS (menos de $0.4 Pa$) genera proliferación endotelial^[79] y apoptosis^[79]. También está involucrado con los cambios en la secreción de las células endoteliales, como la producción anormal desmedida de agentes vasoconstrictores ^[80] y mediadores inflamatorios -proadhesivos y protrombóticos- ^[81]. A su vez, disminuye la producción de vasodilatadores^[82] y enzimas antioxidantes^[83].

Después de la lesión inicial, puede aparecer un excesivo WSS sobre las células endoteliales (causados por el *jet*) y cambios progresivos en la forma del aneurisma. Esto predispone a una sección transversal, haciéndola mas elíptica. Estos cambios generan disminución progresiva del WSS^[84, 85], llevando a una disfunción endotelial, remodelamiento de la pared vascular y crecimiento del aneurisma.

Durante el ciclo cardiaco, el WSS presenta movimiento oscilatorio sobre la pared del vaso sanguíneo - su valor normal oscila entre 0 - 0.5 - conocido también como índice de ruptura oscilatoria (OSI); este se define como la magnitud de fluctuaciones del WSS en función al ciclo cardiaco^[70, 86]. El bajo flujo cerca del aneurisma es cuantificable por un parámetro llamado tiempo de residencia relativo (RRT), el cual indica el tiempo de estancia de la sangre cerca de pared y deriva de la combinación del WSS y del OSI ^[72]. El tiempo promedio del WSS (WSSTA) representa el promedio de la intensidad del estímulo actuando sobre las células endoteliales sobre el ciclo cardiaco^[62]. Los parámetros hemodinámicos relacionados con el WSS son 6. 1) WSS normalizado (NWSS). Se define como la proporción del WSS

sobre la magnitud de este de la arteria patente; 2) *oscillatory shear index* (OSI). Definido como los cambios direccionales del WSS; 3) *WSS gradient* (WSSG). Es el gradiente espacial del WSS; 4) *gradient oscillatory number* (GON), se definió como las fluctuaciones del gradiente integrado del WSS sobre 1 ciclo cardiaco y, 5) *aneurysm formation indicator* (AFI). Índice para detectar las zonas de estancamiento del flujo^[87].

Todos estos parámetros están entrelazados entre sí y, si se utilizan juntos, describen la condición de flujo sobre la pared del vaso sobre un ciclo cardiaco^[1, 41, 42]. Así mismo, se utilizan otros parámetros hemodinámicos como el número de gradiente oscilatorio, indicador potencial de formación aneurismática, promedio de velocidad oscilatoria, promedio de concentración en el *inflow* (afluencia), promedio de concentración de ruptura, energía cinética, región de turbulencia. (ver tabla 2)^[53, 88].

Tabla 2. Lista de los parámetros hemodinámicos mas usados en el flujo sanguíneo y evaluación de los aneurismas.

<i>Time-averaged Wall shear stress (TAWSS)</i>	Promedio de tiempo estándar del estrés cortante de pared (magnitud). Medido en <i>Pa</i> .
<i>Wall Shear stress gradient (WSSG)</i>	Medida derivada espacial a lo largo de la dirección del flujo. Usado en aneurismas no rotos con geometrías complejas y/o que nacen de vasos. Es medido en <i>Pa/mm</i> .
<i>Temporal Wall shear stress gradient (TWSSG)</i>	Rango de cambio en la magnitud del vector WSS sobre el ciclo cardiaco.
<i>Oscillatory Shear index (OSI)</i>	Indica la magnitud de fluctuación de WSS y describe la fuerza tangencial oscilatoria en función al ciclo cardiaco. Es un parámetro no dimensional que tiene un rango de 0 (WSS sin dirección) a 0.5 (WSS sin dirección preferente).
<i>Relative residence time (RRT)</i>	Evalúa la posibilidad de activación plaquetaria, basado en la oscilación del WSS. El RRT es un parámetro tanto métrico robusto, como simple, de bajo o alto estrés oscilante de pared. Se mide en <i>1/Pa</i> .

<i>Gradient oscillatory number (GON)</i>	Cuantifica el disturbio del flujo sanguíneo inducido por fuerzas tangenciales, actuando sobre la superficie de pared arterial en el flujo pulsátil. Es un parámetro no dimensional. Depende del grado de fluctuaciones temporales de los vectores espaciales del WSSG durante el ciclo cardiaco.
<i>Aneurysm formation indicator (AFI)</i>	Detecta las zonas de estancamiento del flujo. Calcula la dirección del vector de la sangre en el WSS sobre la pared, sobre el curso del ciclo cardiaco. Puede correlacionarse con las posiciones de la formación aneurismática.
<i>Oscillation Velocity index (OVI)</i>	Cuantifica las variaciones del patrón de flujo durante el ciclo cardiaco.
<i>Inflow concentration index (ICI)</i>	Mide el grado de concentración de la corriente del flujo entrando al aneurisma. Se define como el porcentaje del flujo de la arteria patente que entra al aneurisma dividido entre el porcentaje del área del ostium del aneurisma que corresponde a la velocidad positiva de la afluencia.
<i>Shear concentration index (SCI)</i>	Mide el grado de concentración de la distribución del WSS.
<i>Low shear index (LSI)</i>	Mide la cantidad relativa de la fuerza cortante total aplicada en las regiones anómalas de bajo WSS.
<i>Low Wall shear stress area (LSA)</i>	Indica las áreas de la pared del aneurisma expuesta a un valor de WSS < 10% del principal vaso patente. Es medida en mm ² .
<i>Low Wall shear area ratio (LSAR)</i>	Es el área de la pared del aneurisma expuesta a un WSS < 10% del principal vaso patente normalizado por la área del domo.
<i>Invariant Q</i>	Invariant Q (o región central del vórtice), identifica zonas de movimiento giratorio y se basa en el tensor de gradiente de la velocidad local. Altos valores de invariant Q indican que proporción del aneurisma es ocupado por el dominio del torbellino. Es medido en 10 ⁻² /segundo ² .
<i>Turbulent kinetic energy (TKE)</i>	Es la energía cinética por unidad de masa de las fluctuaciones turbulentas en flujo turbulento. Es medido en m ² /s ² .

<i>Fluctuating kinetic energy (FKE)</i>	Mide las variaciones de ciclo por ciclo en un flujo turbulento y también su actividad turbulenta.
<i>Kinetic energy ratio (KER)</i>	Mide la cantidad de energía cinética en un aneurisma relacionado a una estructura vascular contigua.
<i>Viscous dissipation ration (VDR)</i>	Cuantifica la cantidad de disipación de la energía mecánica por el efecto viscoso del fluido sobre el aneurisma relacionado a la arteria patente.

Hipotesis:

Hipótesis nula-H₀:

1. Los parámetros hemodinámicos de los aneurismas cerebrales no se asocian a los parámetros hemodinámicos.

Hipótesis alterna-H₁:

1. Asociación de los parámetros hemodinámicos de los aneurismas cerebrales se asocian a los parámetros hemodinámicos.

Objetivos:

Objetivo Primario:

1. Correlacionar los factores hemodinámicos con factores morfológicos de aneurismas intracraneales en una población mexicana.

Objetivos Secundarios:

1. Correlacionar los parámetros morfológicos de los aneurismas intracraneales con los factores hemodinámicos medidos por modelos computacionales.
2. Valorar los factores hemodinámicos de aneurismas intracraneales medidos por modelos computacionales se relacionan con el crecimiento aneurismático.
3. Correlacionar los factores hemodinámicos con el tipo de aneurisma (terminal y/o lateral)
4. Valorar los factores hemodinámicos de aneurismas intracraneales rotos y no rotos en una población mexicana.

Metodología:

a) Diseño.

Es un estudio piloto, longitudinal, prospectivo y comparativo.

b) Población y muestra

Se incluyeron un grupo de pacientes con aneurismas intracraneales que fueron sometidos a angiografía diagnóstica y simulación de flujos computacionales, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”.

Los pacientes sometidos a tratamiento endovascular y/o quirúrgico, en los cuales se realizó simulación de flujos computacionales.

Criterios de selección del estudio

Inclusión:

- Pacientes ingresados a hospitalización que fueron sometidos a embolización de aneurisma cerebral con técnica de *Sole Stenting* y que completaron el protocolo de simulación de flujos computacionales.
- Pacientes que presentaron aneurismas incidentales o hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurismática.
- Pacientes con aneurismas saculares y/o fusiformes sin importar la dimensión.
- Pacientes sin contraindicación para realizarse embolización.

- Carta de consentimiento informado aceptando ser el tratamiento con embolización del aneurisma.

Exclusión:

- Pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico o endovascular en sitio del aneurisma.
 - Pacientes con alguna contraindicación para el procedimiento quirúrgico.
- c) Pacientes que no aceptaran ser incluidos en el actual protocolo de estudio.

Análisis hemodinámico de flujos de arterias cerebrales patentes del aneurisma

Se utilizó el software VMTKLab Version 1.6.1 de la empresa Orobix (Figura 4), donde se realizó la simulación de flujos mediante el uso de archivos DICOM de las reconstrucciones 3D de los aneurismas intracraneales, a los cuales se les realizó segmentación del sitio de interés.

Se realizó enmallado del modelo tridimensional para después establecer el sitio de entrada y salida de los flujos, y por último se establecieron las condiciones fronteras para la simulación de lo flujos.



Figura. 4

A continuación, mostramos un esquema ilustrativo en donde explicamos detalladamente la metodología para realizar la simulación de flujos.

Inicialmente, se realiza angiografía cerebral diagnóstica con donde reconstrucción tridimensional del cual se extra el archivo DICOM nativo (Figura 5).



Figura. 5

Posteriormente, se exporta el archivo en DICOM para importarse en el programa VMTKLab Version 1.6.1 de la empresa Orobix. Luego hacemos segmentación del archivo 3D (Figura 6). Una vez que se obtiene la reconstrucción tridimensional del modelo, damos paso a elegir el segmento vascular a estudiar, lo remodelamos mejorando los defectos y añadimos extensiones vasculares, tanto proximales como distales. Realizamos enmallado de la superficie (finesa de la superficie del segmento vascular) (Figura 7).



Se importa archivo tipo DICOM de la angiografía cerebral 3D, en el apartado de la segmentación de las imágenes vasculares, cabe mencionar que dicha segmentación, arroja archivo tipo .slt, el cual tiene la capacidad de ser utilizado para realizar modelos tridimensionales en impresoras 3D.

Figura. 6

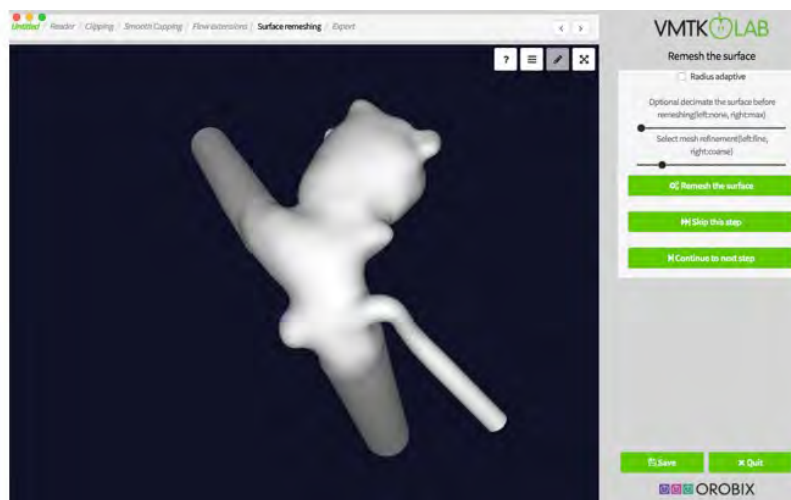


Figura. 7

Posteriormente, se efectúa la simulación de las líneas de flujo llamadas “*centerlines*”, las cuales tienen como función, simular la dirección del flujo sanguíneo a través del modelo tridimensional del segmento vascular que se está estudiando (Figura. 8).

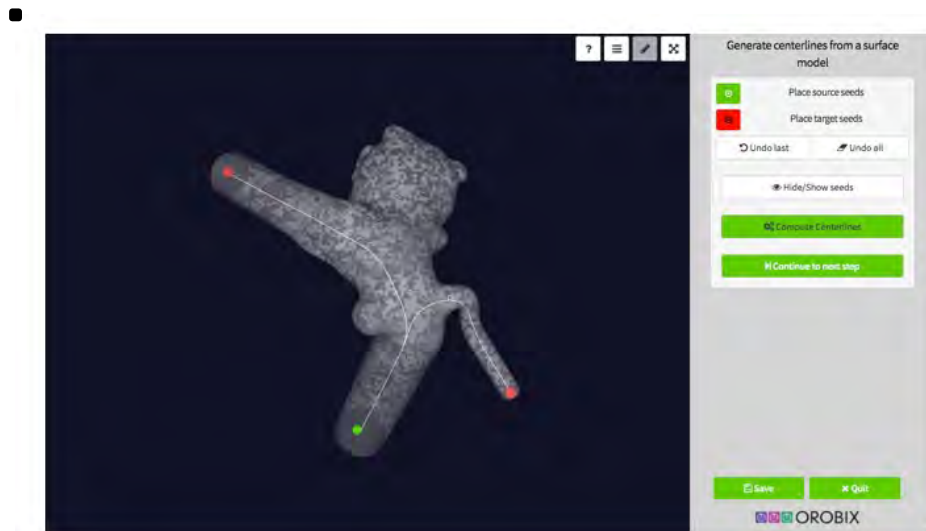


Figura. 8

El siguiente paso a realizar es la generación del enmallado del modelo tridimensional, importando las líneas de flujo previamente generadas. (Figura. 9)

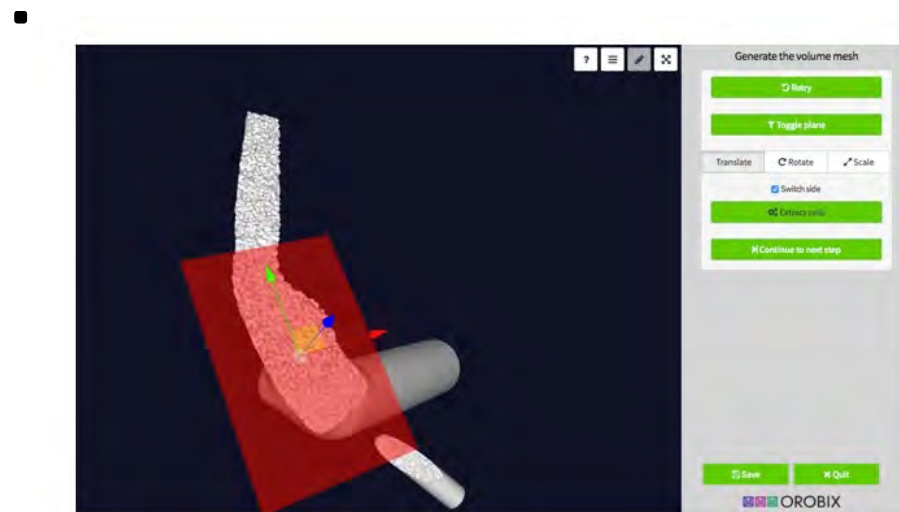


Figura. 9

Después de realizar enmallado fino, se procede a establecer las condiciones frontera de la simulacion de flujos para iniciar la simulacion, se establece el *inflow* y *outflow*, con un rango pulsatil de 100 a 60 latidos por minuto (frecuencia cardiaca), viscosidad de sangre: 3.5 cPoise, densidad de la sangre: 1 g/cm³, numero de ciclos: 2, paso de tiempos por ciclo: 100 (Figura. 10).

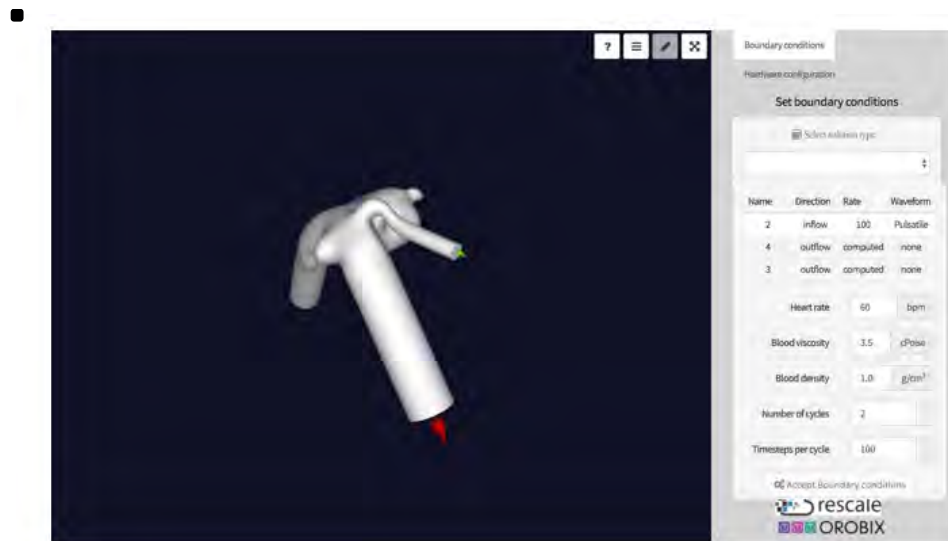


Figura. 10

Al terminar de establecer las condiciones fronteras, empezamos con la simulacion de flujos, donde se pueden obtener resultados de las variables hemodinamicas a estudiar. Esto se obtiene con la colocacion del ROI (*region of interest*) en el cúspide del domo del aneurisma. Se obtienen mediciones morfológicas del aneurisma (cuello, ecuador, cuello-domo) y angulación de la arteria patente en relacion con la proyección del domo.

Protocolo de técnica de imagen

Realizamos angiografía cerebral con angiógrafo *Siemens Artis Zeego*, ejecutando estudios diagnósticos y terapéuticos, obteniendo adquisición digital angiográfica y reconstrucción tridimensional de los segmentos vasculares con aneurisma. Se utilizó contraste Iomeron→ 300, para realizar las reconstrucciones tridimensionales. Empleamos inyector con los siguientes parámetros: Volumen caudal: 5 ml, volumen total: 25 ml, duración de la inyección: 5 segundos de duración, presión: 150 o 180 psi/in (dependiendo del tamaño del aneurisma en su diámetro máximo, a mayor diámetro mayor presión de inyección) y retraso de disparo en rayos x: 1 segundo.

Conseguimos los estudios en formato DICOM y los procesamos en el programa de simulación de flujos.

d) Conceptualización y operacionalización de variables:

Variable	Descripción conceptual	Categoría	Tipo de variable	Medición
Edad	Dato cuantitativo continuo, determina el tiempo de vida	Sí o No	Cuantitativa	Expediente clínico
Registro	Registro de identificación	Numero	Cualitativa	Expediente clínico
Genero	Hombre o mujer	Hombre o mujer	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico
Hemorragia Subaracnoidea	Presentación de la enfermedad	Si o No	Cuantitativa	Expediente clínico
Aneurisma incidental	Hallazgo radiográfico sin evidencia de sangrado	Si o No	Cuantitativa	Expediente clínico
Localización	Localización	Bifurcación de carótida interna, bifurcación	Cualitativa	angiógrafo ZEEGO, marca Siemens

		de arteria cerebral media, arteria comunicante anterior, pericalloso, oftálmico, cavernoso, etc.		
Tipo de aneurisma	Proyección del domo de aneurisma con respecto a la arteria patente	Terminal y lateral	Cualitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Cuello	Medición de cuello del aneurisma	Milímetros	Cuantitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens
Ecuador	Medición del ecuador (diámetro máximo) del aneurisma	Milímetros	Cuantitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Ángulo del aneurisma	Medición del ángulo de la proyección del domo del aneurisma	Grados	Cuantitativa	Expediente clínico angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Relación de Cuello-Domo	División entre la medida del cuello, entre la distancia del cuello y el domo. La finalidad es encontrar una relación de 1:2, si la relación es mayor a esto se define que es un aneurisma de cuello ancho	Numérico	Cuantitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
<i>Wall Shear Stress (WSS)</i> (Estrés de	Es la fuerza hemodinámica de la sangre que actúa sobre las paredes de los vasos sanguíneos	Numérico	Cuantitativa	VMTKLab Version 1.6.1

arrastre de pared)				
Presión	Es la magnitud escalar que relaciona la fuerza con la superficie sobre la cual actúa, es decir, equivale a la fuerza que actúa sobre la superficie	Numérica	Cuantitativa	VMTKLab Version 1.6.1
<i>Flow Complexity</i>	Simple: Indica el patrón del flujo consistente en una simple zona de recirculación o vórtice dentro del aneurisma. Complejo: Indica el patrón del flujo consistente divisorio y/o múltiples zona de recirculación o vórtice dentro del aneurisma	Simple y complejo	Cualitativa	VMTKLab Version 1.6.1
<i>Flow Stability</i>	Estable: Indica el patrón de flujo que persiste (que no se mueve o cambia) durante el ciclo cardiaco. Inestable: Indica el patrón de flujo en el cual hay división de flujos y vórtices que se crean o se destruyen durante el ciclo cardiaco	Estable e Inestable	Cualitativa	VMTKLab Version 1.6.1
<i>Inflow Concentration</i>	Concentrado: El <i>inflow</i> o el <i>jet</i> del flujo sanguíneo penetra profundo dentro del saco aneurismático, dicho flujo de ingreso es delgado. Difuso: Indica el flujo grueso comparado con el cuello del aneurisma y el <i>jet</i> que se dispersa rápidamente una vez que penetra dentro del saco aneurismáticas.	Concetrado y Difuso	Cualitativo	VMTKLab Version 1.6.1
<i>Flow Impingement</i>	Pequeño: La zona de instrucción es pequeña	Pequeño y largo	Cualitativo	VMTKLab Version 1.6.1

	comparada con la superficie del saco aneurismático (< 50%). Largo: La zona de instrucción es grande comparada con el área del aneurisma (> 50%).			
<i>Time Average Wall Shear Stress</i> (Tiempo promedio de estrés de arrastre de pared)	Es el tiempo promedio de la fuerza hemodinámica de la sangre que actúa sobre las paredes de los vasos sanguíneos	Numérico	Cuantitativa	VMTKLab Version 1.6.1
MAXWSS (<i>Maximun Wall Shear Stress</i>)	Es el tiempo máximo de la fuerza hemodinámica de la sangre que actúa sobre las paredes de los vasos sanguíneos.	Numérico	Cuantitativa	VMTKLab Version 1.6.1
OSI (Índice de ruptura oscilatoria)	Durante el ciclo cardíaco, el estrés de arrastre de pared del vaso sanguíneo.	Numérico	Cuantitativa	VMTKLab Version 1.6.1
RRT (Tiempo de residencia relativo)	El bajo flujo cerca del aneurisma es cuantificable por un parámetro llamado tiempo de residencia relativo (RRT), el cual indica el tiempo de residencia de la sangre cerca de pared y deriva de la combinación del WSS y del OSI	Numérico	Cuantitativa	VMTKLab Version 1.6.1
Clasificación de Cerebral	Clasificación de los tipos de vórtices del flujo sanguíneo dentro del aneurisma	Dirección del flujo sanguíneo que no cambia dentro del aneurisma, asociado con un	Cualitativa	VMTKLab Version 1.6.1

		<p>simple vórtice.</p> <p>Dirección no cámbiate del flujo sanguíneo intraluminal asociado a múltiples vórtices</p> <p>Dirección cambiante del flujo sanguíneo creando un único vórtice</p> <p>Dirección cambiante del flujo sanguíneo con generación y disrupción de múltiples</p>		
Residual	Presencia de aneurisma residual al terminar procedimiento y/o en estudios de seguimiento por consulta externa	Si No	Cualitativa	Expediente clínic

e) Consideraciones éticas:

El presente protocolo se realizó con estricto apego a la **Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su título quinto**. Previamente, el protocolo se sometió a evaluación por el Comité de Ética de nuestra Institución.

Valoración Riesgo/Beneficio: A los pacientes no se les sometió a ningún riesgo adicional de los incluidos en la realización de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas necesarias para el manejo de su condición médica de base. El beneficio será aportar conocimiento científico acerca de la enfermedad que beneficiará a pacientes que en un futuro presenten circunstancias similares.

f) Consideraciones financieras:

Este protocolo de estudio requirió el programa VMTKLab Version 1.6.1, el cual fue adquirido por el investigador principal, además, que las simulaciones de cada participante fueron sufragadas por el mismo investigador. Ningún paciente aportó dinero para las simulaciones computacionales de flujos.

El tratamiento al que fueron sometidos los pacientes fue pagado por él o miembros de su familia de acuerdo al marco legal administrativo dictado por el **Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suarez”**.

El estudio, por otro lado, no tiene ningún tipo de financiamiento ni interés económico de terceros.

h) Análisis estadístico:

Se realizó estadística descriptiva en términos de media, mediana y desviación estándar para las variables numéricas, así como, porcentajes para las variables nominales. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las variables numéricas. Para la comparación, se usaron pruebas de Chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher, t de student o U de Mann-Whitney para la comparación de variables numéricas. Para analizar la asociación entre las variables presión y tipo de aneurisma, se realizó regresión logística evaluando el OR y sus intervalos de confianza. Las variables entre el OSI (*Oscillatory Shear index*) y la distancia cuello-domo, utilizamos regresión lineal con valores de coeficientes y valor de p. Teniendo como valores de $p = < 0.05$, con significancia estadística.

i) Cronograma de actividades:

	Marzo 2017	Abril 2017	Abril – Julio 2018	Octubre 2017 - Junio 2018	Junio- Agosto 2018
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					

j) Resultados que se esperan obtener y su posible impacto en la investigación biomédica (contribución de la investigación en el avance del conocimiento científico).

Posterior a realizar esta investigación, esperamos que este trabajo proporcione información importante en el conocimiento de la dinámica de flujos en los aneurismas intracraneales tratados con técnica de *Sole Stenting*. Actualmente, en México y América latina no existe registro de investigación acerca de simulación de flujos de los vasos intracraneales y mucho menos, de los aneurismas cerebrales. Los resultados de esta investigación, serán prometedores para la implementación de esta técnica endovascular (*Sole Stenting*)^[89]. Así como, el diseño de dispositivos endovasculares.

k) Satisfacción de una necesidad de salud con el desarrollo de este trabajo

Habitualmente, para realizar embolización de los aneurismas intracraneales se requiere la colocación de *coils* y/o *stent*, lo cual, continúa siendo un tratamiento poco asequible. Al realizar este estudio podemos acreditar que el uso de un solo stent en ciertos aneurismas puede ser suficiente para redireccionar el flujo sanguíneo y, consecuentemente, disminuir el gasto de los materiales a utilizar.

i) Aportación al desarrollo del trabajo a la comprensión, prevención, diagnóstico y tratamiento a las afecciones del sistema nervioso

Científico: Este estudio será el primero en realizarse a población mexicana, proporcionando información objetiva de la técnica de embolización para los aneurismas y tratamiento de aneurismas cerebrales.

Social: La información obtenida permitirá diseñar protocolos efectivos de tratamiento de los aneurismas cerebrales, además de revelar el comportamiento hemodinámico. Esto impacta en la caída del costo en los materiales.

Económico: Disminución de costos derivados de estancia hospitalaria prolongada, cuidados intensivos, procedimientos endovasculares o quirúrgicos indicados, secuelas neurológicas, pérdida laboral y pensión por discapacidad permanente.

Resultados:

Se evaluaron 21 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión antes descritos entre el periodo de abril del 2017 a julio del 2018, dentro de los cuales realizamos simulación de flujos computacionales de los aneurismas rotos o no rotos.

En nuestro estudio, los resultados demográficos fueron los siguientes: el 81% de los pacientes fueron mujeres, el promedio de edad de la población fue de 59.3 años, el porcentaje de presentación con hemorragia subaracnoidea fue de 38.1%, el resto fue de manera incidental.

En relación con los hallazgos morfológicos del aneurisma, fueron: localización de los aneurismas (carotideo 47.6%, arteria cerebral anterior 38.1%, arteria cerebral media 9.5%, sistema vertebrobasilar 4.7%). Tipo de aneurisma (42.8% terminales), promedio de la medida del cuello (2.6 mm), diámetro o ecuador del aneurisma (3.9 mm), distancia entre cuello y domo (4.5 mm) y angulación del aneurisma en relación con el vaso patente (115.12°).

Dentro de las variables hemodinámicas, encontramos la mediana de WSS (*wall shear stress*) 0.5, la mediana de presión es de 1534.3 Pa, el flujo complejo del aneurisma se encontró en el 19.1%, flujo estable del aneurisma 19.1%, flujo concentrado intra aneurismático 42.8%, flujo de introducción grande del aneurisma 71.4%, mediana del tiempo promedio de WSS 0.34, mediana del máximo de WSS 0.02, mediana del índice de oscilación de arrastre (OSI) fue 0.02, mediana el tiempo de residencia relativa 2.83.

En relación con la clasificación de Cebral, el porcentaje del tipo 1 se encontró el 52.38%, en el tipo 2, 4.76%, tipo 3 28.57% y tipo 4 14.29%.

Dentro del tratamiento que recibieron los pacientes, encontramos que fueron tratados por terapia endovascular el 90.4%, (*coiling* 28.57%, *stent mas coil* 33.33%, *sole stenting* 28.57%) y quirúrgico 9.52% (clipaje). El porcentaje de residual se encontró en 28.5%. (Ver tabla 3).

Al realizar regresión logística para valorar la asociación entre el tipo de aneurisma terminal y las variables hemodinámicas; aneurisma terminal y WSS OR crudo 1.13 ($p = 0.79$), aneurisma terminal y presión OR crudo 1.48 ($p = 0.045$), aneurisma terminal y flujo concentrado OR crudo 4.9 ($p = 0.10$), aneurisma terminal y flujo de introducción grande OR crudo 0.66 ($p = 0.67$), aneurisma terminal y TAWSS (*Time average Wall Shear Stress*) OR crudo 1.10 ($p = 0.75$), aneurisma terminal y MAXWSS (*Maximum Wall Shear Stress*) OR crudo 1.09 ($p = 0.90$), aneurisma terminal y OSI (*Oscillatory Shear index*) OR crudo 1.65 ($p = 0.89$) y aneurisma terminal y RRT (*Relative residence time*) OR crudo 1.01 ($p = 0.42$). Se ajustó la regresión logística tomando en cuenta solo la relación entre el aneurisma terminal y la presión, teniendo un OR ajustado de 1.76 ($p = 0.05$), por lo tanto, se puede decir que por cada aumento de 1000 unidades de presión se tiene .76 veces más probabilidad de tener un aneurisma terminal con un resultado marginal para p valor. (Ver tabla 4) (Ver figura 11).

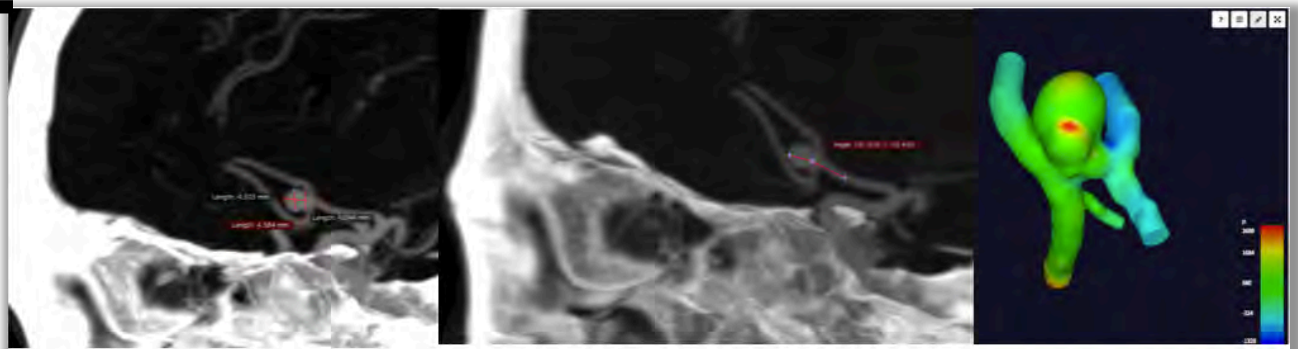


Figura 11. Se ajusta la regresión logística tomando en cuenta solo la relación entre el aneurisma terminal y la presión teniendo un OR ajustado de 1.76 ($p = 0.05$), por lo tanto, se puede decir que por cada aumento de 1000 unidades de presión se tiene 1.76 más de probabilidad de tener un aneurisma terminal, con un resultado marginal para p valor.

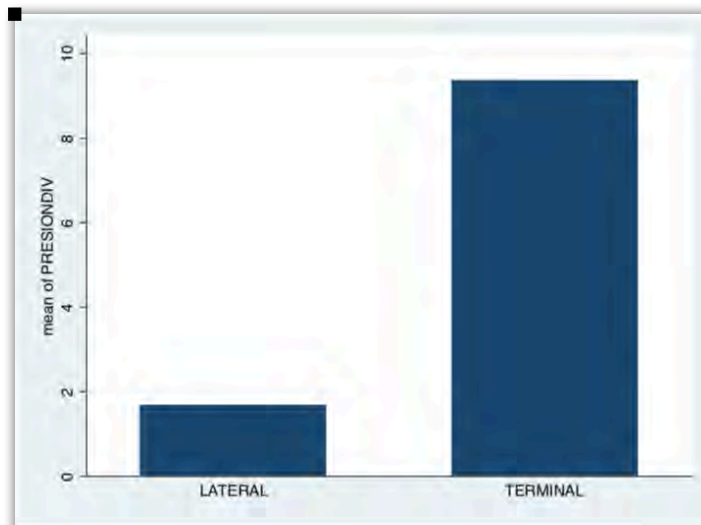
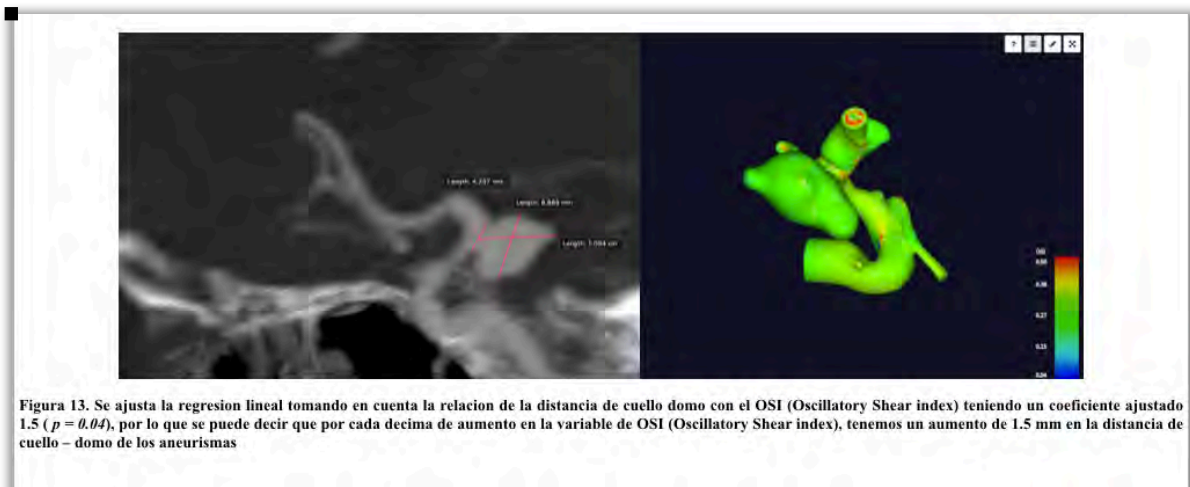


Figura. 12. Media de la presión en relación con el tipo de aneurisma.

Se realizó regresión lineal de las variables morfológicas en específico, la distancia cuello-domo con las variables hemodinámicas; encontrando la distancia cuello-domo del aneurisma con WSS coeficiente crudo 0.43 ($p = 0.45$), distancia cuello-domo del aneurisma con presión coeficiente crudo -0.01 ($p = 0.81$), distancia cuello-domo del aneurisma con flujo complejo coeficiente crudo 0.97 ($p = 0.47$), distancia cuello-domo del aneurisma con flujo estable coeficiente crudo 0.97 ($p = 0.47$), distancia cuello-domo del aneurisma con flujo concentrado coeficiente crudo 0.45 ($p = 0.67$), distancia cuello-domo del aneurisma con flujo de

introducción grande coeficiente crudo -1.03 ($p = 0.38$), distancia cuello-domo del aneurisma con TAWSS coeficiente crudo 0.43 ($p = 0.24$), distancia cuello-domo del aneurisma con MAXWSS coeficiente crudo 1.90 ($p = 0.11$), distancia cuello-domo del aneurisma con OSI coeficiente crudo 0.96 ($p = 0.023$). Se ajustó la regresión lineal tomando en cuenta la relación de la distancia del cuello domo con el OSI, teniendo un coeficiente ajustado 1.5 ($p = 0.04$), por lo que se puede decir que, por cada decima de aumento en la variable de OSI tenemos aumento de 1.5 mm en la distancia de cuello – domo de los aneurismas. (Ver tabla 5) (Ver figura 13).



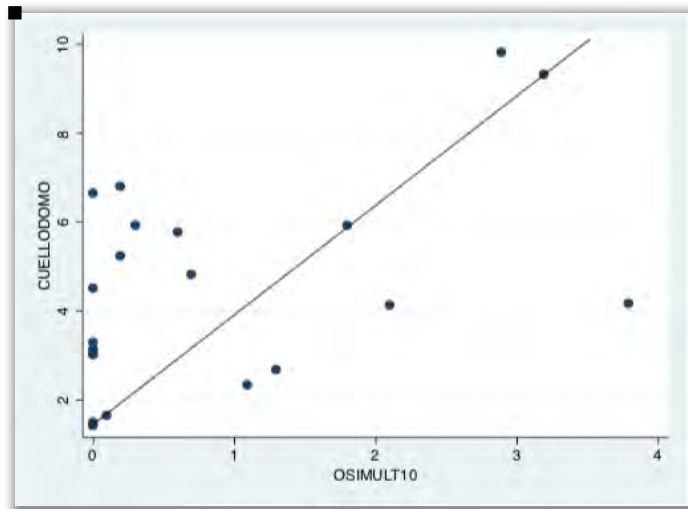


Figura 14. Grafica de regresion lineal, entre la variable cuello – domo y OSI (*Oscillatory Shear index*)

Tabla 3. Resultados descriptivos.

Variables	Medidas de tendencia central
Sexo (% mujer)	80.9%
Edad (media)	59.3
HSA (%)	38.1%
Aneurisma Incidental (%)	66.67
Localización (N, %):	
Carotídeo	10 (47.6)
Arteria cerebral anterior	8 (38.1)
Arteria cerebral media	2 (9.52)
Vertebrobasilar	1 (4.76)
Aneurisma terminal (%)	42.86%
Cuello (mediana, mm)	2.6
Ecuador (media, mm)	3.9
Ángulo (media, grados)	115.12
Cuello Domo (media, mm)	4.5
WSS (mediana, N/m ² (Pa))	0.5
Presión (mediana, Pa)	1534.3
Presión / 1000 (mediana, Pa)	1.534
Flujo complejo (%)	19.1
Flujo estable (%)	19.1
Flujo concentrado (%)	42.86
Flujo de introducción grande (%)	71.43
TAWSS (mediana, Pa)	0.34
MAXWSS (mediana, Pa)	0.02

OSI (mediana, 1/Pa)	0.02
RRT (mediana)	2.83
CEBRAL (N, %):	
1. Dirección que no cambia dentro del aneurisma, asociado a un simple vórtice	11 (52.38)
2. Dirección que no cambiante del flujo sanguíneo intraluminal asociado a múltiples vórtices	1 (4.76)
3. Dirección cambiante del flujo sanguíneo creando un único vórtice	6 (28.57)
4. Dirección cambiante del flujo sanguíneo con generación y disrupción de múltiples vórtices	3 (14.29)
Tratamiento (%)	90.5%
Tecnica (N, %):	
<i>Coil</i>	6 (28.57)
<i>Clip</i>	2 (9.52)
<i>Stent y coil</i>	7 (33.33)
<i>Sole stenting</i>	6 (28.57)
Residual (N, %)	28.57

Tabla 4. Asociación entre tipo de aneurisma y variables hemodinamicas.

Variables	OR crudo	p	OR ajustado	p
WSS	1.13	0.79	-	-
Presion	1.48	0.045	1.76	0.05
Flujo concentrado	4.9	0.10	-	-
Flujo de introduccion grande	0.66	0.67	-	-
TAWSS	1.10	0.75	-	-
MAXWSS	1.09	0.90	-	-
OSI	1.65	0.89	-	-
RRT	1.01	0.42	-	-

Tabla 5. Asociación entre cuello-domo y variables hemodinamicas

Variables	Coefficiente crudo	<i>p</i>	Coefficiente ajustado	<i>p</i>
WSS	0.43	0.45	-	-
Presión	-0.01	0.81	-	-
Flujo complejo	0.97	0.47	-	-
Flujo estable	0.97	0.47	-	-
Flujo concentrado	0.45	0.67	-	-
Flujo de introducción grande	-1.03	0.38	-	-
TAWSS	0.43	0.24	-	-
MAXWSS	1.90	0.11	-	-
OSI	0.96	0.023	1.5	0.04
RRT	0.02	0.29	-	-

Se realizó regresión logística entre el ángulo y las variables hemodinámicas encontrando el coeficiente crudo con WSS 9.54 ($p = 0.13$), presión 1.33 ($p = 0.012$), flujo complejo 32.04 ($p = 0.019$), flujo estable 32.04 ($p = 0.15$), flujo introducción grande -1.2 ($p = 0.92$), TAWSS 5.5 ($p = 0.92$), MAXWSS 17.85 ($p = 0.18$), OSI 5.8 ($p = 0.23$) y RRT 0.07 ($p = 0.8$). Se ajustó el coeficiente de los valores con significancia estadística, teniendo la relación entre el ángulo y la presión, encontrando el ajuste del coeficiente 1.6 con un valor $p = 0.007$, el ángulo y flujo complejo, el ajuste del coeficiente 55 con un valor $p = 0.001$ y el ángulo y flujo estable, el ajuste del coeficiente 55 con un valor $p = 0.001$. Ante los resultados, podemos concluir que por cada 1000 unidades de presión, aumenta 1.6° el ángulo del aneurisma con un valor estadísticamente significativo, así como también, se puede decir que si un aneurisma tiene flujo complejo y estable, puede aumentar 55° en relación con el vaso patente, teniendo valor estadísticamente significativo. (Ver tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre ángulo y variables hemodinámicas

Variables	Coefficiente crudo	p	Coefficiente ajustado	p
WSS	9.54	0.13	-	-
Presion	1.33	0.012	1.6	0.007
Flujo complejo	32.04	0.019	55	0.001
Flujo estable	32.04	0.019	55	0.001
Flujo concentrado	16.04	0.15	-	-
Flujo de introduccion grande	-1.2	0.92	-	-
TAWSS	5.5	0.17	-	-
MAXWSS	17.85	0.18	-	-
OSI	5.8	0.23	-	-
RRT	0.07	0.8	-	-

Discusion

En nuestro estudio encontramos que la edad media de pacientes fue de 59.3 años, lo cual se relaciona con lo antes reportado, donde se menciona que los aneurismas intracraneales son diagnosticados entre la cuarta y la sexta decada de la vida^[4], así mismo, los aneurismas intracraneales se gestan y se desarrollan en la segunda decada de la vida^[4], en relacion con el sexo de los pacientes, encontramos que el sexo femenino fue del 80.9%, en un estudio epidemiológico de la asociación del uso del tabaco con la ruptura de aneurismas mencionan que de los 4701 pacientes con aneurismas intracraneales - en un periodo de estudio de 1990 – 2016 -, el 78% fueron mujeres^[90], por lo que se comprueba que dicha enfermedad es más prevalente en mujeres, dato que se corrobora en esta subvención.

El porcentaje de aneurismas no rotos que se presentaron en nuestra serie fue del 66.67%, en relación con lo reportado en las guías de la Asociación Americana del Corazón e Infarto, se estima que los aneurismas intracraneales no rotos son relativamente común en la población general, encontrando 3.2% (95% intervalo de confianza [IC], 1.9%-5.2%) de la población adulta (edad promedio 50 años) a nivel mundial^[91]; En este momento, no existe evidencia donde se demuestren datos de incidencia aneurismática incidental porque requiere estudios retrospectivos, de seguimiento a largo plazo en poblaciones de alto riesgo de aneurismas.

En un estudio de revisión sistemática y meta análisis que incluyó 68 estudios, la prevalencia de aneurismas no rotos tuvo un rango de 0.0 a 41.8%, con un promedio global de prevalencia de 2.8% (95% IC, 2.0% - 3.9%)^[3]. En nuestra serie presentamos 66.67%, porcentaje alto debido a que en nuestro Centro Hospitalario se realizan estudios rutinarios de neurorradiología, por lo que el diagnóstico de aneurismas es más prevalente por la aparición de nuevas tecnologías en el diagnóstico^[7].

El porcentaje de hemorragia subaracnoidea que encontramos en nuestro estudio fue del 38.1% de los casos, la misma serie de 4701 pacientes reportó 27.6% de pacientes con hemorragia subaracnoidea^[90], sin embargo, la Asociación Americana de Corazón y de Infarto (AHA) publicada en el 2015, estableció que la mayoría de los aneurismas intracraneales no rotos nunca se romperán^[91], el único estudio de seguimiento de aneurismas no rotos (con un seguimiento de 18.5 años promedio), sugirió que cerca de un tercio de las personas con aneurismas no rotos pueden presentar ruptura aneurismática en algún momento de su vida^[92].

Nosotros clasificamos la localización de los aneurismas en 4 grupos: **1. Carotídeos** (incluyendo segmento oftálmico, segmento comunicante posterior y segmento coroideo), **2.**

Arteria cerebral anterior, 3. Arteria cerebral media y 4. Vertebrobasilar; de los cuales, 47.6% fueron localizados en la arteria carótida interna, arteria cerebral anterior 38.1%, arteria cerebral media 9.52% y vertebrobasilar 4.76%. Un estudio descriptivo, donde se propuso una clasificación de los aneurismas basado en la angioarquitectura cerebral, estudiaron 313 aneurismas, mostrando la siguiente incidencia: aneurismas de carótida interna 38%, arteria cerebral anterior 18.5%, arteria cerebral media 27.47% y vertebrobasilar 13.7%^[12].

En relación con los tipos de aneurismas, clasificamos los aneurismas en 2 tipos: terminales y laterales; 42.86% fueron aneurismas terminales y 57.14% fueron aneurismas laterales. en el estudio de clasificación de los aneurismas con base en angioarquitectura^[12] encontraron aneurismas laterales 39.9%, aneurismas terminales 50.1%. tomando en cuenta lo anterior, nuestra con nuestra muestra de 21 pacientes, creemos que las condiciones hemodinámicas (presión y ángulo de la arteria patente, relación domo – cuello), fueron las que determinaron el tipo de aneurisma, fuera lateral o terminal.

La mediana del cuello del aneurisma fue de 2.6 mm, promedio de ecuador: 3.9 mm, cuello – domo: 4.5 mm y ángulo 115.12°. En una serie de estudio angioarquitectónico de 329 aneurismas, se encontraron aneurismas pequeños (<10 mm) en el 68%, grandes (10-25 mm) 26% y gigantes (>25 mm) 6%^[12]. En nuestra serie, la mayoría de los aneurismas fueron pequeños, teniendo relación con esta serie donde se demostró que el 68% de los aneurismas estudiados son pequeños. Podemos determinar que la mayoría de los aneurismas se diagnostican de manera incidental por la gran aportación y crecimiento de las técnicas de neurorradiología.

Las variables hemodinámicas evaluadas fueron: WSS (*Wall Shear Stress*), presión, flujo complejo, flujo estable, flujo concentrado, flujo de introducción grande, TAWSS (*Time*

average wall shear stress), MAXWSS (*maximum wall shear stress*), OSI (*Oscillatory shear index*), RRT (*relative residence time*), clasificación de Cebral (la cual evaluó el tipo de vórtice y tipo de flujo intra aneurismático). La mediana de WSS fue de $0.5 Pa$, esta variable es una fuerza tangencial producida por el movimiento de sangre a través de la superficie endotelial, la cual ha sido asunto de estudio por la importancia que cobra en la evolución de la enfermedad^[62]. Valores altos de WSS han demostrado que inician la formación aneurismática^[93], mientras que valores bajos de WSS conlleva a desorganización de las células endoteliales y una disregulación de los mediadores anti inflamatorios y antioxidantes, provocando remodelamiento de la pared arterial^[58]. Este factor puede contribuir al crecimiento aneurismático por el bajo flujo de circulación, creando regiones grandes de bajo WSS que se observan en la mayoría de los aneurismas^[78, 94, 95]. El promedio de WSS fue de $0.5 Pa$, en un estudio reportado en el 2005 se estudiaron 26 aneurismas intracraneales de 25 pacientes, de los cuales 8 estaban rotos y 18 no rotos. Se encontró que el promedio de WSS en los aneurismas rotos fue de $1.9 Pa$ y para los aneurismas no rotos $2.6 Pa$ ^[68], teniendo un valor $p= 0.50$ aunque no es significativo estadísticamente. Se observó una tendencia a determinar que un WSS bajo se relaciona con aneurismas rotos, en nuestra serie de 21 aneurismas estudiados, el 38.1% (8) eran aneurismas rotos, se obtuvo una mediana de WSS de 0.5, sin significancia estadística cuando se relacionó con los aneurismas rotos y los no rotos.

Las fuerzas de arrastre oscilan con el ciclo cardíaco, por lo que el OSI indica la extensión de dichas fluctuaciones^[96]. Niveles bajos de WSS, combinados con niveles altos de OSI son factores importantes que contribuyen a la ruptura de los aneurismas intracraneales^[72, 97-99]. En el presente estudio, demostramos - mediante un ajuste de regresión lineal - tomando en

cuenta la relación de la distancia de cuello – domo con el OSI un coeficiente ajustado 1.5 ($p = 0.04$), por lo que se puede decir que, por cada décima de aumento en la variable OSI, tenemos un aumento de 1.5 mm en la distancia de cuello – domo de los aneurismas. El OSI es un parámetro no dimensional, el cual tiene un rango de 0 a 0.5, lo que indica la magnitud de fluctuaciones de WSS durante el ciclo cardiaco^[86]. WSS tiene un rango entre 1.0 – 7.0 Pa en la red vascular arterial, considerándola como parámetros normales^[58, 93, 100], y los valores fisiológicos de OSI que mantienen la función endotelial, han sido reportados por debajo de 0.20^[101, 102]; por lo que se define como bajo WSS y alto OSI, < 1.0 Pa y > 0.20 , respectivamente^[86]. En nuestro trabajo, encontramos que en los 21 aneurismas, la mediana del WSS fue de 0.5 Pa, con una mediana de OSI de 0.02. No encontramos diferencia entre los aneurismas rotos y no rotos con los valores de OSI y de WSS atribuible a la pequeña muestra, sin embargo, pensamos que si se aumenta la muestra, probablemente tengamos resultados similares a lo reportado con los parámetros hemodinámicos; por otro lado, encontramos valores estadísticamente significativos entre el OSI y el tamaño del aneurisma.

Existen dos tipos fundamentales de aneurismas saculares: Laterales y terminales. Los aneurismas laterales están localizados sobre las paredes laterales de las arterias; el flujo aferente y eferente recae en el mismo vaso arterial patente de estos tipos de aneurismas^[72, 103]. El flujo aferente, típicamente contacta de manera inicial el cuello del aneurisma, y rara vez, sobre el domo del aneurisma^[104]. Los segmentos cavernoso y supraclinoideo son claros ejemplos de aneurismas laterales. Los aneurismas terminales, en los cuales el flujo de entrada al aneurisma es por el aferente, el cual, generalmente, se divide en 2 o más ramas^[103]; el flujo aferente contacta directamente sobre el domo del aneurisma^[104, 105]; los ejemplos de aneurismas terminales están localizados en la arteria cerebral media y arteria basilar. Al

comparar el tipo de aneurisma terminal y las variables hemodinámicas, encontramos aneurismas terminales y WSS OR crudo 1.13 ($p = 0.79$), aneurismas terminales y presión OR crudo 1.48 ($p = 0.045$), aneurismas terminales y flujo concentrado OR crudo 4.9 ($p = 0.10$), aneurismas terminales y flujo de introducción grande OR crudo 0.66 ($p = 0.67$), aneurismas terminales y TAWSS OR crudo 1.10 ($p = 0.75$), aneurismas terminales y MAXWSS OR crudo 1.09 ($p = 0.90$), aneurismas terminales y OSI OR crudo 1.65 ($p = 0.89$) y aneurismas terminales y RRT OR crudo 1.01 ($p = 0.42$). Se ajusta la regresión logística tomando en cuenta solo la relación entre el aneurisma terminal y la presión, teniendo un OR ajustado de 1.76 ($p = 0.05$), por lo tanto, se puede decir que por cada aumento de 1000 unidades de presión se tienen .76 más probabilidades de tener un aneurisma terminal, con un resultado marginal para p valor. Un estudio parecido estableció^[103] que el incremento del ángulo del flujo de introducción llevó a un alto pico de flujo en las velocidades intra aneurismática y un aumento de la transmisión de la energía cinética dentro de la porción distal del domo. Nuestros resultados aportan información sobre la probabilidad de tener aneurismas que se comportan morfológicamente como aneurismas terminales.

Un estudio reportado en 2010, mencionó la importancia de las características morfológicas con los aneurismas rotos y no rotos, en los cuales, se demostró mediante un análisis univariado, que el ángulo del flujo aferente al aneurisma fue más obtuso en un escenario de aneurisma roto ($124.9^\circ \pm 26.5^\circ$ versus $105.8^\circ \pm 18.5^\circ$, $p = 0.0001$); en la regresión logística multivariada se identificó que solo el ángulo del flujo aferente al aneurisma y el radio del alto y ancho del aneurisma ($p = 0.0017$) son factores determinantes^[103]. Se demostró que al incrementar el ángulo aferente al aneurisma, resultó en un aumento de la velocidad del flujo interno y mayor *Wall Shear Stress*, sobretodo en las zonas del ingreso al aneurisma y en el

domo; en relación con nuestros resultados, se ajustó el coeficiente de los valores con significancia estadística, teniendo la relación entre el ángulo y la presión, encontrando el ajuste del coeficiente 1.6 con un valor $p = 0.007$, el ángulo y flujo complejo del ajuste del coeficiente 55 con un valor $p = 0.001$ y el ángulo y flujo estable, el ajuste del coeficiente 55 con un valor $p = 0.001$. Podemos resolver que por cada 1000 unidades de presión aumenta 1.6° el ángulo del aneurisma con un valor estadísticamente significativo, así también, se puede decir que si un aneurisma tiene flujo complejo y estable, tiene aumento de 55° en relación con el vaso patente, teniendo valor estadísticamente significativo.

Conclusiones:

El presente estudio es precursor de la demostración en una población mexicana con aneurismas intracraenales, la relación entre las variables hemodinámicas con variables morfológicas, con resultados estadísticamente significativos.

Teniendo como resultados principales, con ajuste de regresión logística, la relación entre el aneurisma terminal y la presión, con OR (razón de momios) ajustado de 1.76 ($p = 0.05$), por lo tanto, determinamos que por cada aumento de 1000 unidades de presión se tiene 1.76 veces mayor probabilidad de tener un aneurisma terminal, con un resultado marginal para p valor.

El segundo resultado trascendental es que, al ajustar la regresión lineal y tomando en cuenta la relación de la distancia de cuello - domo con el OSI, logramos un coeficiente ajustado de 1.5 ($p = 0.04$), por lo que se puede decir que por cada décima de aumento en la variable de OSI, tenemos crecimiento de 1.5 mm de la distancia de cuello – domo de los aneurismas.

Los estudios de las variables hemodinámicas han demostrado su importancia para realizar una planeación del tratamiento a emplear en el caso de los aneurismas cerebrales, es decir, la tendencia es individualizar el estudio de los aneurismas desde un punto de vista hemodinámico más que estructural, comprendiendo que esta patología es resultado de un desajuste en el equilibrio de la hemodinamia cerebral.

En un futuro se deberán estandarizar los estudios de hemodinamia cerebral en los aneurismas como parte manejo integral de esta entidad nosológica.

La siguiente línea de investigación será implementar la simulación de flujos computacionales de los aneurismas, en relación con el comportamiento y el desarrollo de nuevos dispositivos endovasculares.

Bibliografia

1. Meng, H., et al., *High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1254-62.
2. Frosen, J., et al., *Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms*. Acta Neuropathol, 2012. **123**(6): p. 773-86.
3. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 626-36.
4. Etminan, N. and G.J. Rinkel, *Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management*. Nat Rev Neurol, 2016. **12**(12): p. 699-713.
5. Karamanakos, P.N., et al., *Risk factors for three phases of 12-month mortality in 1657 patients from a defined population after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. World Neurosurg, 2012. **78**(6): p. 631-9.
6. Villablanca, J.P., et al., *Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors*. Radiology, 2013. **269**(1): p. 258-65.
7. Bederson, J.B., et al., *Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association*. Stroke, 2000. **31**(11): p. 2742-50.
8. Rhoton, A.L., Jr., *Aneurysms*. Neurosurgery, 2002. **51**(4 Suppl): p. S121-58.
9. Rhoton, A.L., Jr., *Anatomy of saccular aneurysms*. Surg Neurol, 1980. **14**(1): p. 59-66.
10. Flemming, K.D., et al., *The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms*. Cerebrovasc Dis, 2005. **20**(4): p. 270-9.
11. Flemming, K.D., et al., *Prospective risk of hemorrhage in patients with vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysm*. J Neurosurg, 2004. **101**(1): p. 82-7.
12. Pritz, M.B., *Cerebral aneurysm classification based on angioarchitecture*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011. **20**(2): p. 162-7.
13. Steiger, H.J., et al., *Basic flow structure in saccular aneurysms: a flow visualization study*. Heart Vessels, 1987. **3**(2): p. 55-65.
14. Burleson, A.C., C.M. Strother, and V.T. Turitto, *Computer modeling of intracranial saccular and lateral aneurysms for the study of their hemodynamics*. Neurosurgery, 1995. **37**(4): p. 774-82; discussion 782-4.
15. White, P.M. and J.M. Wardlaw, *Unruptured intracranial aneurysms*. J Neuroradiol, 2003. **30**(5): p. 336-50.
16. Nishioka, H., et al., *Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study. II. Ruptured intracranial aneurysms managed conservatively*. Arch Neurol, 1984. **41**(11): p. 1142-6.
17. Ujiie, H., et al., *Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms*. Neurosurgery, 1999. **45**(1): p. 119-29; discussion 129-30.
18. Ujiie, H., et al., *Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm?* Neurosurgery, 2001. **48**(3): p. 495-502; discussion 502-3.
19. Chien, A., et al., *Quantitative hemodynamic analysis of brain aneurysms at different locations*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(8): p. 1507-12.

20. Kassam, A.B., et al., *Altered arterial homeostasis and cerebral aneurysms: a molecular epidemiology study*. Neurosurgery, 2004. **54**(6): p. 1450-60; discussion 1460-2.
21. Frosen, J., et al., *Lipid accumulation, lipid oxidation, and low plasma levels of acquired antibodies against oxidized lipids associate with degeneration and rupture of the intracranial aneurysm wall*. Acta Neuropathol Commun, 2013. **1**: p. 71.
22. Vlak, M.H., et al., *Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study*. Stroke, 2013. **44**(4): p. 984-7.
23. Alg, V.S., et al., *Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals*. Neurology, 2013. **80**(23): p. 2154-65.
24. Onda, H., et al., *Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11*. Am J Hum Genet, 2001. **69**(4): p. 804-19.
25. Ruigrok, Y.M., et al., *Genomewide linkage in a large Dutch family with intracranial aneurysms: replication of 2 loci for intracranial aneurysms to chromosome 1p36.11-p36.13 and Xp22.2-p22.32*. Stroke, 2008. **39**(4): p. 1096-102.
26. Etminan, N., et al., *Age of collagen in intracranial saccular aneurysms*. Stroke, 2014. **45**(6): p. 1757-63.
27. Bor, A.S., et al., *Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: a follow-up study*. Neurology, 2008. **70**(9): p. 700-5.
28. Juvola, S., M. Porras, and K. Poussa, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture*. Neurosurg Focus, 2000. **8**(5): p. Preview 1.
29. Yasui, N., et al., *Subarachnoid hemorrhage caused by previously diagnosed, previously unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis of 25 cases*. Neurosurgery, 1996. **39**(6): p. 1096-100; discussion 1100-1.
30. Wiebers, D.O., et al., *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. Lancet, 2003. **362**(9378): p. 103-10.
31. Wiebers, D.O., J.P. Whisnant, and W.M. O'Fallon, *The natural history of unruptured intracranial aneurysms*. N Engl J Med, 1981. **304**(12): p. 696-8.
32. Prestigiacomo, C.J., et al., *Predicting aneurysm rupture probabilities through the application of a computed tomography angiography-derived binary logistic regression model*. J Neurosurg, 2009. **110**(1): p. 1-6.
33. Hoh, B.L., et al., *Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms*. Neurosurgery, 2007. **61**(4): p. 716-22; discussion 722-3.
34. Castro, M.A., C.M. Putman, and J.R. Cebral, *Patient-specific computational fluid dynamics modeling of anterior communicating artery aneurysms: a study of the sensitivity of intra-aneurysmal flow patterns to flow conditions in the carotid arteries*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(10): p. 2061-8.
35. Cebral, J.R., et al., *Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(10): p. 2550-9.
36. Cebral, J.R., R.S. Pergolizzi, Jr., and C.M. Putman, *Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: qualitative comparison with cerebral angiography*. Acad Radiol, 2007. **14**(7): p. 804-13.
37. Castro, M.A., et al., *Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(2): p. 297-302.
38. Acevedo-Bolton, G., et al., *Estimating the hemodynamic impact of interventional treatments of aneurysms: numerical simulation with experimental validation: technical case report*. Neurosurgery, 2006. **59**(2): p. E429-30; author reply E429-30.

39. Tateshima, S., et al., *In vitro measurement of fluid-induced wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms harboring blebs*. Stroke, 2003. **34**(1): p. 187-92.
40. Hashimoto, N., et al., *Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms*. Surg Neurol, 1980. **13**(1): p. 41-5.
41. Munarriz, P.M., et al., *Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms*. World Neurosurg, 2016. **88**: p. 311-9.
42. Sforza, D.M., C.M. Putman, and J.R. Cebral, *Hemodynamics of Cerebral Aneurysms*. Annu Rev Fluid Mech, 2009. **41**: p. 91-107.
43. Lu, G., et al., *Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(7): p. 1255-61.
44. Cebral, J.R. and M. Raschi, *Suggested connections between risk factors of intracranial aneurysms: a review*. Ann Biomed Eng, 2013. **41**(7): p. 1366-83.
45. Cebral, J.R., et al., *Wall Mechanical Properties and Hemodynamics of Unruptured Intracranial Aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(9): p. 1695-703.
46. Bai-Nan, X., et al., *Hemodynamics model of fluid-solid interaction in internal carotid artery aneurysms*. Neurosurg Rev, 2011. **34**(1): p. 39-47.
47. Chien, S., *Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(3): p. H1209-24.
48. Davies, P.F., et al., *Hemodynamics and the focal origin of atherosclerosis: a spatial approach to endothelial structure, gene expression, and function*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **947**: p. 7-16; discussion 16-7.
49. Kadirvel, R., et al., *The influence of hemodynamic forces on biomarkers in the walls of elastase-induced aneurysms in rabbits*. Neuroradiology, 2007. **49**(12): p. 1041-53.
50. Kadasi, L.M., W.C. Dent, and A.M. Malek, *Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intraoperative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions*. J Neurointerv Surg, 2013. **5**(3): p. 201-6.
51. Sejkorova, A., et al., *Hemodynamic changes in a middle cerebral artery aneurysm at follow-up times before and after its rupture: a case report and a review of the literature*. Neurosurg Rev, 2017. **40**(2): p. 329-338.
52. Juvola, S., *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture*. Acta Neurochir Suppl, 2002. **82**: p. 27-30.
53. Cebral, J.R., et al., *Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 145-51.
54. Cebral, J.R., et al., *Analysis of hemodynamics and wall mechanics at sites of cerebral aneurysm rupture*. J Neurointerv Surg, 2015. **7**(7): p. 530-6.
55. Zhang, Y., et al., *Low wall shear stress is associated with the rupture of intracranial aneurysm with known rupture point: case report and literature review*. BMC Neurol, 2016. **16**(1): p. 231.
56. Zhang, Y., et al., *Clinical, morphological, and hemodynamic independent characteristic factors for rupture of posterior communicating artery aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2016. **8**(8): p. 808-12.
57. Kilic, T., et al., *Expression of structural proteins and angiogenic factors in normal arterial and unruptured and ruptured aneurysm walls*. Neurosurgery, 2005. **57**(5): p. 997-1007; discussion 997-1007.
58. Malek, A.M., S.L. Alper, and S. Izumo, *Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis*. JAMA, 1999. **282**(21): p. 2035-42.

59. Nixon, A.M., M. Gunel, and B.E. Sumpio, *The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease*. J Neurosurg, 2010. **112**(6): p. 1240-53.
60. Miura, Y., et al., *Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms*. Stroke, 2013. **44**(2): p. 519-21.
61. Sano, T., et al., *Hemodynamic Differences Between Ruptured and Unruptured Cerebral Aneurysms Simultaneously Existing in the Same Location: 2 Case Reports and Proposal of a Novel Parameter Oscillatory Velocity Index*. World Neurosurg, 2017. **98**: p. 868 e5-868 e10.
62. Boussel, L., et al., *Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study*. Stroke, 2008. **39**(11): p. 2997-3002.
63. Cebal, J.R., et al., *Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(2): p. 264-70.
64. Greving, J.P., et al., *Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 59-66.
65. Longo, M., et al., *Role of Hemodynamic Forces in Unruptured Intracranial Aneurysms: An Overview of a Complex Scenario*. World Neurosurg, 2017. **105**: p. 632-642.
66. Pereira, V.M., et al., *Wall shear stress distribution of small aneurysms prone to rupture: a case-control study*. Stroke, 2014. **45**(1): p. 261-4.
67. Kono, K., et al., *Changes in wall shear stress magnitude after aneurysm rupture*. Acta Neurochir (Wien), 2013. **155**(8): p. 1559-63.
68. Jou, L.D., et al., *Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(9): p. 1761-7.
69. Evju, O., K. Valen-Sendstad, and K.A. Mardal, *A study of wall shear stress in 12 aneurysms with respect to different viscosity models and flow conditions*. J Biomech, 2013. **46**(16): p. 2802-8.
70. Omodaka, S., et al., *Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis*. Cerebrovasc Dis, 2012. **34**(2): p. 121-9.
71. Hassan, T., et al., *A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture*. J Neurosurg, 2005. **103**(4): p. 662-80.
72. Xiang, J., et al., *Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture*. Stroke, 2011. **42**(1): p. 144-52.
73. Meng, H., et al., *A model system for mapping vascular responses to complex hemodynamics at arterial bifurcations in vivo*. Neurosurgery, 2006. **59**(5): p. 1094-100; discussion 1100-1.
74. Alfano, J.M., et al., *Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses*. Neurosurgery, 2013. **73**(3): p. 497-505.
75. Gao, L., et al., *Nascent aneurysm formation at the basilar terminus induced by hemodynamics*. Stroke, 2008. **39**(7): p. 2085-90.
76. Sugiyama, S.I., et al., *Daughter Sac Formation Related to Blood Inflow Jet in an Intracranial Aneurysm*. World Neurosurg, 2016. **96**: p. 396-402.
77. Jou, L.D., et al., *Computational approach to quantifying hemodynamic forces in giant cerebral aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(9): p. 1804-10.
78. Shojima, M., et al., *Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms*. Stroke, 2004. **35**(11): p. 2500-5.

79. Kaiser, D., M.A. Freyberg, and P. Friedl, *Lack of hemodynamic forces triggers apoptosis in vascular endothelial cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. **231**(3): p. 586-90.
80. Rieder, M.J., et al., *Suppression of angiotensin-converting enzyme expression and activity by shear stress*. *Circ Res*, 1997. **80**(3): p. 312-9.
81. Korenaga, R., et al., *Negative transcriptional regulation of the VCAM-1 gene by fluid shear stress in murine endothelial cells*. *Am J Physiol*, 1997. **273**(5 Pt 1): p. C1506-15.
82. Rubanyi, G.M., J.C. Romero, and P.M. Vanhoutte, *Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor*. *Am J Physiol*, 1986. **250**(6 Pt 2): p. H1145-9.
83. Topper, J.N., et al., *Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. **93**(19): p. 10417-22.
84. Feng, Y., et al., *A Model-based Numerical Analysis in the Early Development of Intracranial Aneurysms*. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2005. **1**: p. 607-10.
85. Utter, B. and J.S. Rossmann, *Numerical simulation of saccular aneurysm hemodynamics: influence of morphology on rupture risk*. *J Biomech*, 2007. **40**(12): p. 2716-22.
86. Kawaguchi, T., et al., *Distinctive flow pattern of wall shear stress and oscillatory shear index: similarity and dissimilarity in ruptured and unruptured cerebral aneurysm blebs*. *J Neurosurg*, 2012. **117**(4): p. 774-80.
87. Tsuji, M., et al., *Stagnation and complex flow in ruptured cerebral aneurysms: a possible association with hemostatic pattern*. *J Neurosurg*, 2017. **126**(5): p. 1566-1572.
88. Brinjikji, W., et al., *Hemodynamic differences between unstable and stable unruptured aneurysms independent of size and location: a pilot study*. *J Neurointerv Surg*, 2017. **9**(4): p. 376-380.
89. Zenteno, M., et al., *Superior cerebellar artery aneurysms treated using the sole stenting approach. Technical note*. *J Neurosurg*, 2007. **107**(4): p. 860-4.
90. Can, A., et al., *Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation*. *Neurology*, 2017. **89**(13): p. 1408-1415.
91. Thompson, B.G., et al., *Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*, 2015. **46**(8): p. 2368-400.
92. Korja, M., H. Lehto, and S. Juvela, *Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study*. *Stroke*, 2014. **45**(7): p. 1958-63.
93. Meng, H., et al., *Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation*. *Stroke*, 2007. **38**(6): p. 1924-31.
94. Ahn, S., et al., *Fluid-induced wall shear stress in anthropomorphic brain aneurysm models: MR phase-contrast study at 3 T*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **25**(6): p. 1120-30.
95. Valencia, A.A., et al., *Blood flow dynamics in saccular aneurysm models of the basilar artery*. *J Biomech Eng*, 2006. **128**(4): p. 516-26.
96. He, X. and D.N. Ku, *Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions*. *J Biomech Eng*, 1996. **118**(1): p. 74-82.
97. Isoda, H., et al., *Visualization of hemodynamics in a silicon aneurysm model using time-resolved, 3D, phase-contrast MRI*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. **27**(5): p. 1119-22.
98. Isoda, H., et al., *Comparison of hemodynamics of intracranial aneurysms between MR fluid dynamics using 3D cine phase-contrast MRI and MR-based computational fluid dynamics*. *Neuroradiology*, 2010. **52**(10): p. 913-20.

99. Isoda, H., et al., *In vivo hemodynamic analysis of intracranial aneurysms obtained by magnetic resonance fluid dynamics (MRFD) based on time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI*. *Neuroradiology*, 2010. **52**(10): p. 921-8.
100. Zeng, Z., et al., *Sensitivity of CFD based hemodynamic results in rabbit aneurysm models to idealizations in surrounding vasculature*. *J Biomech Eng*, 2010. **132**(9): p. 091009.
101. Glor, F.P., et al., *Image-based carotid flow reconstruction: a comparison between MRI and ultrasound*. *Physiol Meas*, 2004. **25**(6): p. 1495-509.
102. Glor, F.P., et al., *Reproducibility study of magnetic resonance image-based computational fluid dynamics prediction of carotid bifurcation flow*. *Ann Biomed Eng*, 2003. **31**(2): p. 142-51.
103. Baharoglu, M.I., et al., *Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis*. *Stroke*, 2010. **41**(7): p. 1423-30.
104. Szikora, I., et al., *Impact of aneurysmal geometry on intraaneurysmal flow: a computerized flow simulation study*. *Neuroradiology*, 2008. **50**(5): p. 411-21.
105. Castro, M., et al., *Hemodynamics and rupture of terminal cerebral aneurysms*. *Acad Radiol*, 2009. **16**(10): p. 1201-7.