



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con
medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Gasca Pérez, Maider

Tutor/a: Rodrigo Bort, Miguel

CURSO ACADÉMICO: 2025/2026

AGRADECIMIENTOS

“En primer lugar, quiero agradecer a mi familia y en especial a mis abuelos y a mi padre por haberme apoyado y confiado en mí durante toda esta trayectoria. A mis amigos: Maria, Roshni, Jaime, Marta y Raquel por compartir los buenos momentos y animarme cuando más lo necesitaba. Aquí quiero mencionar a Daniel y a Jaime que me ayudaron en los problemas técnicos que he tenido durante este trabajo. A Andrea por su sabiduría, por enseñarme tantas cosas y ser una gran compañera de trabajo y amiga. A Gianmarco, simplemente por estar ahí y hacer que las cosas se sientan más fáciles.

Por último, agradecer a mi tutor, Miguel, por toda su dedicación en la tutorización de este TFM, su paciencia y sus enseñanzas. También a Giada, Duna y Maria por los grandes momentos durante el desarrollo de este TFM y por explicarme cualquier duda siempre con una sonrisa.”

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y se asocia a un incremento del riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad. Su mantenimiento depende de una interacción compleja entre la anatomía auricular, el remodelado electrofisiológico y la presencia de regiones capaces de sostener actividad reentrante o focal. Esta complejidad, junto con la elevada variabilidad interindividual, limita la eficacia de estrategias terapéuticas convencionales como la ablación, especialmente en pacientes con FA persistente o crónica.

Los gemelos digitales (DT) cardíacos personalizados constituyen una herramienta prometedora para estudiar la dinámica eléctrica auricular de forma específica para cada paciente. El objetivo de este Trabajo Fin de Máster es desarrollar y analizar DTs anatómicos y electrofisiológicos de la aurícula izquierda en pacientes con FA, integrando información anatómica obtenida mediante tomografía computarizada y datos de la dinámica de activación auricular no invasivos derivados de electrocardiografía de imagen (ECGI).

A partir de las imágenes de tomografía computarizada (TC) se generaron modelos tridimensionales personalizados de la aurícula izquierda. Posteriormente, se incorporó información estructural relativa a la orientación de fibras y tipos de tejido auricular, obteniendo un modelo anatómico completo para la simulación electrofisiológica. Sobre estos modelos se realizaron simulaciones de FA empleando un modelo celular auricular humano y diferentes configuraciones de remodelado eléctrico.

Para cada paciente se compararon simulaciones con remodelado homogéneo, representativo de FA crónica, frente a simulaciones personalizadas en las que el grado de remodelado se adaptó espacialmente en función del *cycle length* estimado mediante ECGI. Los resultados simulados se compararon con los mapas experimentales obtenidos de forma no invasiva, evaluando la capacidad del modelo personalizado para reproducir la distribución espacial de la dinámica auricular. Finalmente, el DT personalizado se empleó para analizar el efecto de distintas estrategias de ablación sobre la inducibilidad arrítmica, comparando una aproximación anatómica convencional con una estrategia guiada por marcadores eléctricos obtenidos de forma no invasiva.

Palabras Clave: fibrilación auricular, gemelos digitales, electrocardiografía de imagen, remodelado, *cycle length*, frecuencia dominante, ablación

RESUM

La fibril·lació auricular (FA) és l'arítmia cardíaca sostinguda més freqüent i s'associa a un increment del risc d'ictus, insuficiència cardíaca i mortalitat. El seu manteniment depén d'una interacció complexa entre l'anatomia auricular, el remodelatge electrofisiològic i la presència de regions capaces de sostindre activitat reentrant o focal. Aquesta complexitat, juntament amb l'elevada variabilitat interindividual, limita l'eficàcia d'estratègies terapèutiques convencionals com l'ablació, especialment en pacients amb FA persistent o crònica.

Els bessons digitals (DT) cardíacs personalitzats constitueixen una eina prometedora per a estudiar la dinàmica elèctrica auricular de manera específica per a cada pacient. L'objectiu d'aquest Treball Fi de Màster és desenvolupar i analitzar DTs anatòmics i electrofisiològics de l'aurícula esquerra en pacients amb FA, integrant informació anatòmica obtinguda mitjançant tomografia computada i dades de la dinàmica d'activació auricular no invasives derivades de l'electrocardiografia d'imatge (ECGI).

A partir de les imatges de tomografia computada (TC) es van generar models tridimensionals personalitzats de l'aurícula esquerra. Posteriorment, s'hi va incorporar informació estructural relativa a l'orientació de fibres i als tipus de teixit auricular, obtenint un model anatòmic complet per a la simulació electrofisiològica. Sobre aquests models es van realitzar simulacions de FA emprant un model cel·lular auricular humà i diferents configuracions de remodelatge elèctric.

Per a cada pacient es van comparar simulacions amb remodelatge homogeni, representatiu de FA crònica, amb simulacions personalitzades en què el grau de remodelatge es va adaptar espacialment en funció del *cycle length* estimat mitjançant ECGI. Els resultats simulats es van comparar amb els mapes experimentals obtinguts de manera no invasiva, avaluant la capacitat del model personalitzat per a reproduir la distribució espacial de la dinàmica auricular. Finalment, el DT personalitzat es va emprar per a analitzar l'efecte de diferents estratègies d'ablació sobre la induïbilitat arrítmica, comparant una aproximació anatòmica convencional amb una estratègia guiada per marcadors elèctrics obtinguts de manera no invasiva.

Paraules clau: fibril·lació auricular, bessons digitals, electrocardiografia d'imatge, remodelatge, *cycle length*, freqüència dominant, ablació.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke, heart failure, and mortality. Its maintenance depends on a complex interaction between atrial anatomy, electrophysiological remodeling, and the presence of regions capable of sustaining reentrant or focal activity. This complexity, together with high interindividual variability, limits the effectiveness of conventional therapeutic strategies such as ablation, particularly in patients with persistent or chronic AF.

Personalized cardiac digital twins (DTs) represent a promising tool for studying atrial electrical dynamics in a patient-specific manner. The aim of this Master's Thesis is to develop and analyze anatomical and electrophysiological DTs of the left atrium in patients with AF, integrating anatomical information obtained from computed tomography and non-invasive data on atrial activation dynamics derived from electrocardiographic imaging (ECGI).

Based on computed tomography (CT) images, personalized three-dimensional models of the left atrium were generated. Subsequently, structural information related to fiber orientation and atrial tissue types was incorporated, resulting in a complete anatomical model for electrophysiological simulation. AF simulations were then performed on these models using a human atrial cell model and different electrical remodeling configurations.

For each patient, simulations with homogeneous remodeling, representative of chronic AF, were compared with personalized simulations in which the degree of remodeling was spatially adapted according to the cycle length estimated from ECGI. The simulated results were compared with non-invasively obtained experimental maps, evaluating the ability of the personalized model to reproduce the spatial distribution of atrial dynamics. Finally, the personalized DT was used to analyze the effect of different ablation strategies on arrhythmia inducibility, comparing a conventional anatomical approach with a strategy guided by non-invasively obtained electrical markers.

Keywords: atrial fibrillation, digital twins, electrocardiographic imaging, remodeling, cycle length, dominant frequency, ablation.

ÍNDICE

1	Introducción	9
1.1	Funcionamiento cardíaco	9
1.2	Fibrilación auricular	10
1.3	Mecanismos de la FA	12
1.4	Tratamientos.....	14
1.5	Simulaciones matemáticas en cardiología.....	17
1.6	Electrocardiografía de imagen (ECGI).....	19
2	Motivación y objetivos	22
2.1	Objetivo general	22
2.2	Objetivos específicos	23
3	Estado del arte	24
3.1	Modelos celulares.....	24
3.2	Simuladores	26
3.3	Remodelado eléctrico	28
3.4	Caracterización de la FA mediante CL y DF.....	31
3.5	Estimación no invasiva de DF mediante ECGI.....	33
4	Materiales y métodos	35
4.1	Fuente de los datos.....	35
4.2	Anatomía.....	36
4.3	Modelado celular y remodelado.....	39
4.4	Simulador	42
4.5	Protocolo de estimulación	43
4.6	Simulaciones	44
4.7	Detección de instantes de activación y cálculo de CL.....	45
4.8	Cálculo de Dominant Frequency Ablation Stability Index (DFASI).....	46
5	Resultados	48

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

5.1	Mapeo no invasivo y personalización de modelo.....	48
5.2	Resultados de los protocolos de estimulación	50
5.3	Análisis de CLs de los patrones simulados	51
5.4	Comparación entre modelos basales y modelos adaptados mediante ECGI	52
5.5	Comparación de las terapias de ablación	56
6	Discusión	58
6.1	Principales hallazgos	58
6.2	Justificación de los hallazgos encontrados	59
6.3	Aplicaciones clínicas.....	61
6.4	Limitaciones y trabajo futuro.....	61
6.5	Contribución con los Objetivos de Desarrollo Sostenible	62
7	Conclusiones.....	64
8	Bibliografía	66
1	Necesidad del presupuesto	79
2	Contenido del presupuesto	80
2.1	Recursos humanos.....	80
2.2	Recursos materiales.....	80
2.3	Licencias de software.....	81
2.4	Servicios externos y desplazamientos	81
2.5	Resumen del presupuesto	82

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

MEMORIA

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Funcionamiento cardíaco

El corazón es un órgano vital que funciona como una bomba doble formada por aurículas y ventrículos. La aurícula derecha recibe sangre venosa procedente de la circulación sistémica y la izquierda recibe sangre oxigenada procedente de los pulmones; ambas la transfieren a sus respectivos ventrículos. A su vez, los ventrículos eyectan la sangre hacia la circulación pulmonar (ventrículo derecho) y hacia la circulación sistémica (ventrículo izquierdo). Esta función mecánica depende de la activación eléctrica del miocardio, resultado de la autorritmicidad celular, una propiedad que permite convertir un cambio de potencial eléctrico en una contracción mecánica coordinada (Gordon Betts et al., 2022)

La base de este proceso es el potencial de acción (PA) cardíaco, una variación transitoria del potencial de membrana causada por la apertura secuencial de canales de Na^+ , Ca^{2+} y K^+ , cuyas corrientes se activan y desactivan según sus gradientes electroquímicos (ITACA, n.d.). En los miocitos auriculares y ventriculares este PA consta de cinco fases características que se muestran en la Figura 1.

- Fase 0: despolarización rápida debida a la entrada masiva de Na^+ a través de canales voltaje-dependientes (I_{Na}) (ITACA, n.d.)
- Fase 1: repolarización inicial mediada por la corriente transitoria de K^+ (I_{to}) y la activación del componente ultrarrápido de la corriente rectificadora tardía (I_{Kur}), especialmente relevante en aurícula (ITACA, n.d.; Wahler, 2011).
- Fase 2: meseta generada por el equilibrio entre la entrada de Ca^{2+} (I_{CaL}) y Na^+ lento (I_{NaL}) y la salida de K^+ (I_{Kr} , I_{KS} , I_{Kur}). La entrada de Ca^{2+} a través de I_{CaL} desencadena la contracción celular, constituyendo la base del acoplamiento excitación-contracción (ITACA, n.d.).
- Fase 3: repolarización final dominada por las corrientes de K^+ (I_{Kr} , I_{KS} , I_{Kur}), que restauran el potencial de membrana (ITACA, n.d.; Wahler, 2011).
- Fase 4: potencial de reposo, estabilizado principalmente por I_{K1} , cuya rectificación interna previene la despolarización espontánea (ITACA, n.d.; Wahler, 2011).

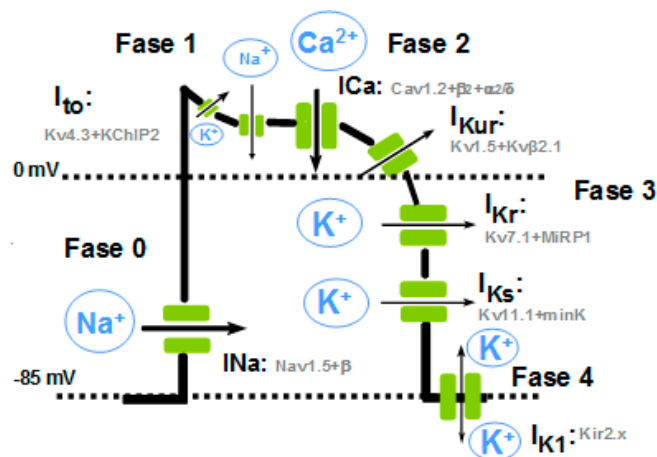


Figura 1. Fases del PA cardíaco y principales corrientes iónicas implicadas (ITACA, n.d.).

La propagación del impulso eléctrico se realiza célula a célula mediante acoplamiento intercelular, de forma que la despolarización de una célula vecina puede activar a la siguiente a través de las uniones gap (Rohr, 2004). La actividad eléctrica global del corazón se inicia de manera fisiológica en el nodo sinoauricular (SA), desde donde se propaga por el miocardio auricular, alcanza el nodo auriculoventricular (AV) y se transmite a través del haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje, activando finalmente al miocardio ventricular. Cada región genera un PA con características propias, reflejándose en el electrocardiograma (ECG) como onda P, segmento PR, complejo QRS, segmento ST y onda T. Dicha relación se representa en la Figura 2. y asegura una contracción ordenada: primero las aurículas, permitiendo el llenado ventricular, y después los ventrículos, que eyectan la sangre antes de su relajación y nuevo llenado (Gordon Betts et al., 2022). Además, las propiedades electrofisiológicas de cada región están moduladas por factores como la orientación de las fibras miocárdicas y la anisotropía de conducción, el grado de acoplamiento intercelular a través de uniones gap y los procesos de remodelado estructural asociados a distintas patologías (Kléber & Rudy, 2004; Rohr, 2004; Sánchez & Loewe, 2022).

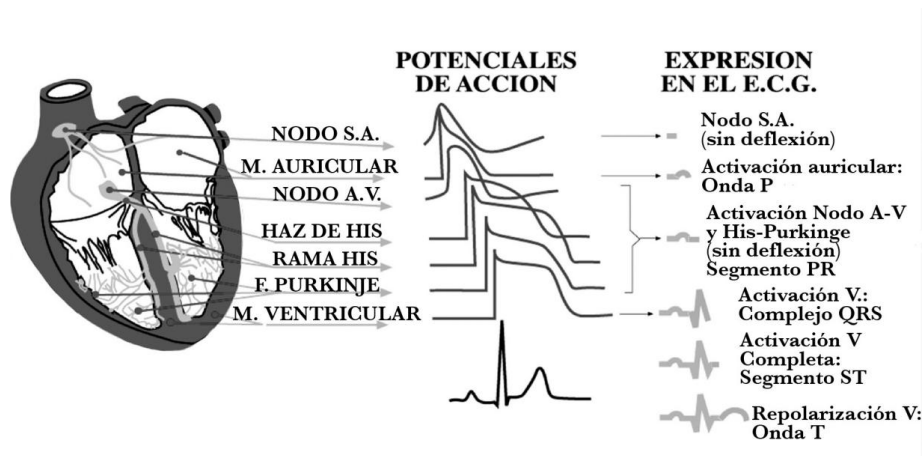


Figura 2. Secuencia de activación eléctrica cardíaca y su correspondencia con el electrocardiograma (Bellón Lata et al., 2013).

1.2 Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más prevalente, afectando al 1-2% de la población general y constituyendo una causa importante de morbilidad y mortalidad (Pellman & Sheikh, 2015). Su incidencia continúa en aumento y se espera un crecimiento superior al 60% en los países desarrollados para 2050, impulsado por el envejecimiento poblacional y una mayor supervivencia en pacientes con cardiopatías (Staerk et al., 2017; Zhang & Wang, 2020). La prevalencia crece de manera exponencial con la edad y se asocia a un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares, como cardiopatía isquémica, valvulopatías, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión, aunque también puede aparecer en ausencia de daño estructural evidente ("FA aislada") (Nattel, 2002). Además, otros factores como obesidad, apnea obstructiva del sueño, diabetes o sedentarismo contribuyen a su desarrollo y progresión (Kornej et al., 2020).

La FA se caracteriza por una activación auricular rápida y desorganizada que sustituye el ritmo sinusal y genera una actividad fibrilatoria de 400–600 activaciones por minuto, produciendo la

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

pérdida de contracción mecánica efectiva. En la Figura 3 se puede apreciar la diferencia entre un ECG de un paciente con ritmo sinusal normal y otro con FA, mostrando la ausencia de ondas P definidas, la desorganización de la actividad auricular y la irregularidad de los intervalos R-R. Esto conlleva consecuencias clínicas relevantes, como insuficiencia cardíaca, deterioro funcional, depresión asociada a una reducción de la calidad de vida, incremento de la mortalidad y especialmente un elevado riesgo de ictus isquémico, que constituye la principal causa de accidente cerebrovascular en mayores de 75 años y se asocia a una mayor discapacidad y mortalidad que los ictus de otras etiologías (Hindricks et al., 2021; Lin et al., 1996).



Figura 3. Registro ECG representativo de ritmo sinusal normal (a) y FA (b) (Carrara et al., 2015).

El aumento del riesgo de ictus isquémico se debe a que la pérdida de contracción auricular coordinada provoca un vaciamiento incompleto de la aurícula izquierda y de la orejuela auricular izquierda, favoreciendo la estasis sanguínea caracterizada por bajas velocidades de flujo y tiempos de residencia prolongados. Estas condiciones hemodinámicas promueven la formación de trombos intracavitarios, principalmente en la orejuela auricular izquierda (Aarnink et al., 2023; Yaghi et al., 2015). Una vez formados, dichos trombos pueden embolizarse hacia la circulación arterial sistémica, ocluir arterias cerebrales y dar lugar a un ictus isquémico de origen cardioembólico (Aarnink et al., 2023).

La presentación clínica es heterogénea, desde formas asintomáticas hasta síntomas incapacitantes como palpitaciones, disnea, fatiga o síncope (Hindricks et al., 2021). Además, la FA supone una carga económica sustancial por hospitalizaciones, procedimientos de ablación, tratamiento anticoagulante y manejo de complicaciones (Kim et al., 2011).

La FA se clasifica según su patrón temporal en: primer diagnóstico, paroxística (episodios autolimitados <7 días), persistente (>7 días o con necesidad de cardioversión), persistente de larga duración (>1 año con intención de control de ritmo) y permanente (cuando no se persigue restaurar el ritmo sinusal). También puede clasificarse según la presencia de síntomas en asintomática o sintomática, tal y como se detalla en la Figura 4 (Hindricks et al., 2021; Saleh & Haldar, 2023a).

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

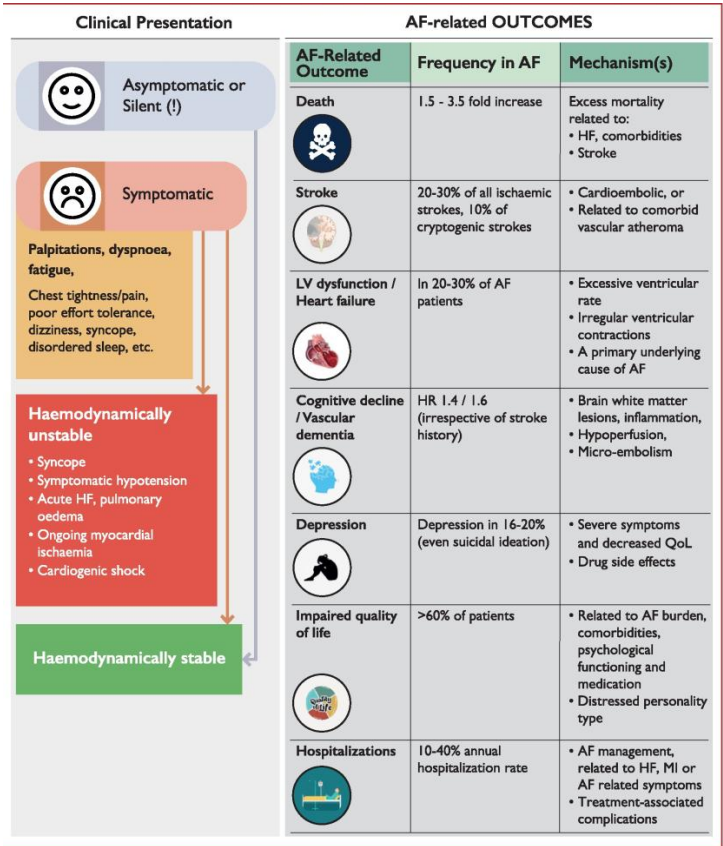


Figura 4. Presentación clínica y principales consecuencias asociadas a la fibrilación auricular (Hindricks et al., 2021).

La historia natural de la FA suele mostrar una progresión desde formas paroxísticas hacia persistentes y permanentes, impulsada por fenómenos de remodelado auricular. No obstante, esta progresión no siempre se cumple, ya que esta enfermedad presenta una elevada heterogeneidad clínica (Staerk et al., 2017). Entre los factores de riesgo para la progresión se incluyen edad avanzada, insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, patología pulmonar crónica, historia de ictus y dilatación auricular izquierda (Hindricks et al., 2021).

La distinción entre FA paroxística y persistente es compleja en la práctica clínica, ya que en muchos casos se desconoce si el ritmo sinusal se hubiera restaurado espontáneamente. Esta incertidumbre afecta a la clasificación y a la interpretación de resultados de ensayos clínicos (Iwasaki et al., 2011). En conjunto, la FA es una patología dinámica y progresiva que requiere diagnóstico precoz, estratificación precisa del riesgo y estrategias individualizadas para optimizar el pronóstico y reducir su impacto clínico y socioeconómico.

1.3 Mecanismos de la FA

El origen y el mantenimiento de la FA responden a una compleja interacción entre focos ectópicos, entendidos como puntos donde se inicia la actividad eléctrica diferentes al nodo SA, y sustratos de reentrada, es decir, características electrofisiológicas, anatómicas o estructurales que sostienen la FA (Nattel, 2002). Aunque la arritmia suele iniciarse por actividad ectópica en

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

las venas pulmonares (Haïssaguerre et al., 1998; Iwasaki et al., 2011), su persistencia depende de mecanismos de reentrada. Históricamente, Mines describió la reentrada por “movimiento circular” como un mecanismo de macroreentrada en el que un impulso eléctrico puede autosostenerse al propagarse de forma continua alrededor de un circuito cerrado. Para que esta reentrada ocurra, la longitud de onda, determinada por el producto de la velocidad de conducción y el periodo refractario, debe ser menor que la longitud del trayecto anatómico (Mines, 1913).

La hipótesis de los múltiples frentes de onda de Moe propuso que la FA no depende de un único circuito reentrante estable, sino de múltiples ondas o wavelets que se propagan, se fragmentan y se extinguen de forma aparentemente aleatoria en el tejido auricular (Moe et al., 1964). El estudio experimental de Allesie et al. complementó esta teoría mediante la descripción del concepto de *leading circle* (círculo líder). A diferencia de los circuitos de macroreentrada, en los que el impulso gira alrededor de un obstáculo anatómico fijo, el modelo de *leading circle* plantea que la actividad reentrante puede mantenerse en ausencia de una barrera anatómica. En este caso, el frente de activación circula siguiendo el menor circuito funcional posible, mientras que el centro del circuito permanece refractario debido a la llegada de frentes de onda de forma ininterrumpida (M. A. Allesie et al., 1977). Esta distinción permite diferenciar entre reentradas anatómicas, que requieren un obstáculo estructural no excitable, como una cicatriz, una zona de fibrosis o un orificio anatómico, y reentradas funcionales, que no dependen de un obstáculo fijo, sino de propiedades dinámicas del tejido (Wijesurendra & Casadei, 2019).

Sin embargo, esta teoría no explicaba el desplazamiento de la actividad reentrante que se había observado, por ello, se introdujo el modelo de rotores espirales. A diferencia del *leading circle*, el núcleo de un rotor es tejido excitable pero no activado debido a la extrema curvatura del frente de onda y la lentitud de conducción en la singularidad de fase (Jalife, 2009). Estos rotores pueden ser dinámicos, presentando desplazamientos denominados *meandering* (deambulación) o *drift* (deriva), donde el centro del rotor se mueve linealmente por la aurícula (Jalife, 2009).

Además, estudios mediante mapeo óptico han evidenciado diferencias de activación entre endocardio y epicardio y fenómenos de activación transmural emergente, sugiriendo que la FA puede mantenerse también por microreentradas anatómicas favorecidas por la arquitectura tridimensional del tejido (Hansen et al., 2015; Schuessler et al., 1993). Así, la fibrosis y la heterogeneidad en la orientación de las fibras contribuyen a estabilizar circuitos reentrantes, aumentar la complejidad de la propagación eléctrica y reducir la eficacia de las terapias de control del ritmo (Nattel, 2002; Saleh & Haldar, 2023). En la Figura 5 se representa de forma más visual las diferentes teorías relacionadas con el inicio y mantenimiento de la FA.

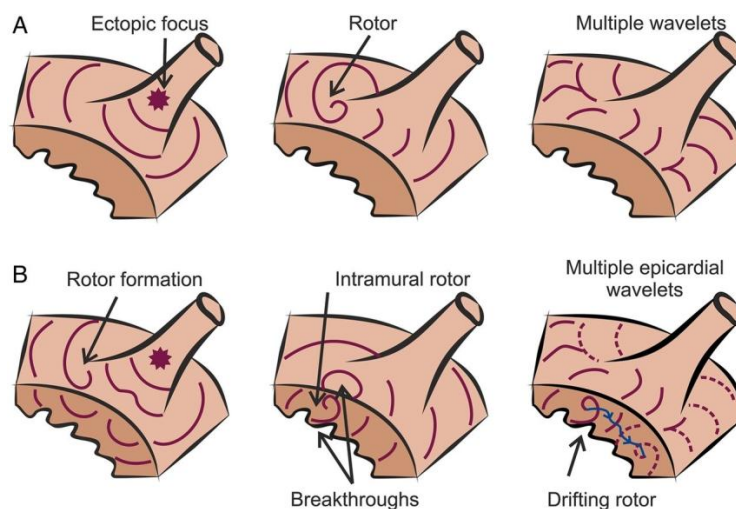


Figura 5. A) Representación esquemática de mecanismos bidimensionales de activación auricular, incluyendo la actividad ectópica focal, la reentrada organizada en forma de rotor y la propagación de múltiples frentes de onda. B) Representación de mecanismos tridimensionales favorecidos por la estructura transmural del tejido auricular, donde pueden observarse la formación de rotores, rotores intramurales, fenómenos de activación transmural emergente y rotores con desplazamiento espacial.

La comprensión moderna de la FA integra la complejidad del tejido auricular y la interacción entre alteraciones electrofisiológicas, estructurales, tisulares y del sistema nervioso autónomo que favorecen su inicio y perpetuación (Nattel & Harada, 2014). Una vez iniciada, la propia FA promueve un remodelado progresivo del sustrato auricular, caracterizado por acortamiento del PA y del periodo refractario efectivo, alteraciones de la conducción, fibrosis y aumento de la heterogeneidad tisular. Este fenómeno fue resumido por Wijffels et al. mediante la expresión *AF begets AF* (la FA sostiene a la FA), indicando que la arritmia induce cambios que facilitan su mantenimiento y progresión hacia formas más persistentes (Wijffels et al., 1995).

1.4 Tratamientos

De acuerdo con la guía para el manejo de FA, el tratamiento se fundamenta en cuatro principios definidos por el modelo AF-CARE: control de comorbilidades y factores de riesgo, prevención del ictus y del tromboembolismo, reducción de síntomas y mejora de la calidad de vida, y evaluación continua para prevenir la progresión de la arritmia (Van Gelder et al., 2024).

El cumplimiento de estos principios se apoya tres ejes terapéuticos: control de la frecuencia cardíaca, control del ritmo y prevención del tromboembolismo (January et al., 2019). La elección de una estrategia depende de factores como la sintomatología, la duración del episodio, el grado de remodelado auricular y la presencia de cardiopatía estructural. Aunque el control de la frecuencia resulta adecuado en pacientes asintomáticos o de edad avanzada, las estrategias de del ritmo buscan restaurar y mantener el ritmo sinusal para mejorar la función auricular y limitar la progresión del remodelado (Hindricks et al., 2021).

La cardioversión farmacológica, eléctrica y la ablación son terapias destinadas a restaurar de forma aguda el ritmo sinusal.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

La cardioversión eléctrica consiste en la aplicación sincronizada de una descarga de corriente continua que produce una despolarización masiva y uniforme de las células miocárdicas auriculares. Esta descarga obliga al tejido auricular a reiniciar su actividad desde un estado eléctricamente neutral y permite que el nodo sinusal recupere el control del ritmo. (Khan, 2003).

En la cardioversión farmacológica se utilizan fármacos antiarrítmicos capaces de modificar la excitabilidad y refractariedad auricular mediante el bloqueo de canales de sodio o de potasio (Camm et al., 2012). La eficacia de este tratamiento disminuye a medida que aumenta la duración de la FA o existe remodelado eléctrico avanzado.

En el caso de pacientes con FA sintomática y una respuesta desfavorable al tratamiento farmacológico, la opción recomendada es la ablación con catéter (Hindricks et al., 2021). La ablación modifica el sustrato anatómico y electrofisiológico a través de lesiones permanentes generadas por la aplicación de una fuente de energía: radiofrecuencia (RF), crioablación o campo pulsado (PFA), representadas en la Figura 6.

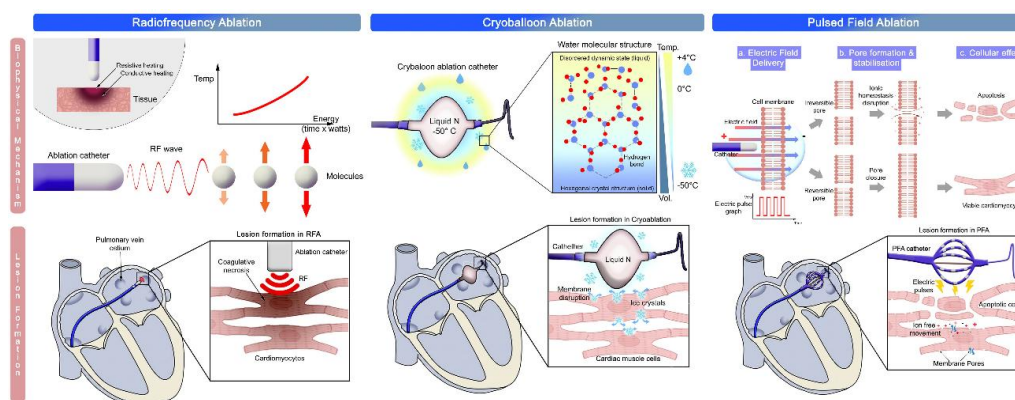


Figura 6. Mecanismos biofísicos de lesión tisular en ablación con catéter para fibrilación auricular (Mihordea et al., 2026).

La RF produce lesiones mediante calor por corriente resistiva en el miocardio, lo que induce necrosis coagulativa y permite crear lesiones profundas y precisas en un patrón punto a punto (Rottner & Metzner, 2023). La crioablación, induce daño tisular mediante la congelación; el enfriamiento rápido y sostenido genera zonas de necrosis y apoptosis diferida, obteniéndose lesiones más homogéneas y circunferenciales alrededor de las venas pulmonares (Rottner & Metzner, 2023). En cuanto a la PFA, se trata de una fuente de energía no térmica basada en la aplicación de campos eléctricos pulsados de alta intensidad y corta duración que inducen electroporación irreversible de la membrana de los cardiomiocitos, provocando su muerte sin depender del aumento de temperatura. Mediante este tipo de energía, las lesiones son transmuralmente efectivas, más anchas y simétricas que las de RF para una misma profundidad (Mihordea et al., 2026).

La principal estrategia de ablación consiste en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, dada la evidencia de que la mayoría de los focos ectópicos originan su actividad en las venas pulmonares (Haïssaguerre et al., 1998). Esta técnica se realiza generando lesiones circulares alrededor de las venas pulmonares mediante la aplicación de energía, con el objetivo de bloquear la conducción eléctrica entre las venas y la aurícula izquierda (Rottner & Metzner, 2023). Al aislar eléctricamente las venas pulmonares, se suprime la transmisión de impulsos

desencadenantes hacia la aurícula, ya que presentan heterogeneidad estructural y cambios en la orientación de las fibras que favorecen conducción lenta y actividad reentrante (Calkins et al., 2017; Cheniti et al., 2018).

Sin embargo, en casos de FA persistente, el remodelado auricular es más extenso y existen mecanismos de mantenimiento adicionales a los focos en venas pulmonares. Por ello, se emplean estrategias complementarias: líneas de ablación en techo y pared posterior, ablación de potenciales fraccionados, y modificación de zonas de conducción lenta (Verma et al., 2015). En la Figura 7 se muestran algunas de las estrategias de ablación más utilizadas.

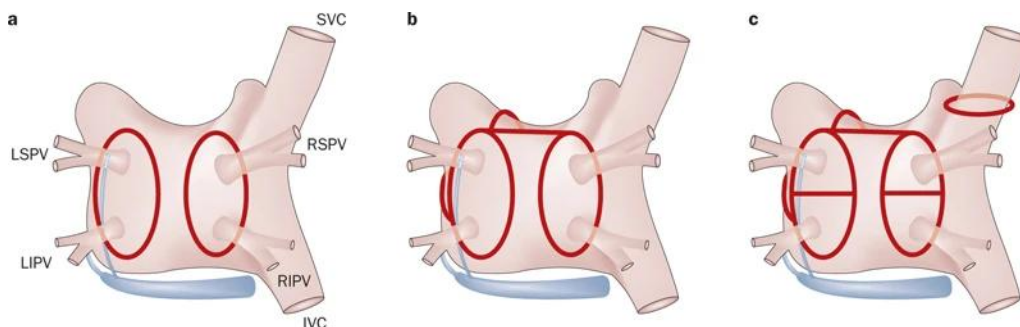


Figura 7. Estrategias anatómicas de ablación en la aurícula izquierda para el tratamiento de la fibrilación auricular. (a) Aislamiento de las venas pulmonares; (b) aislamiento de venas pulmonares combinado con líneas adicionales en el techo y la pared posterior de la aurícula izquierda; y (c) estrategia extendida con líneas complementarias de aislamiento de la vena cava superior. LSPV: vena pulmonar superior izquierda; LIPV: vena pulmonar inferior izquierda; RSPV: vena pulmonar superior derecha; RIPV: vena pulmonar inferior derecha; SVC: vena cava superior; IVC: vena cava inferior (Dewire & Calkins, 2010).

Además de las estrategias de ablación guiadas anatómicamente, se han desarrollado enfoques de ablación dirigida por señales invasivas, basadas en el análisis de electrogramas auriculares adquiridos mediante catéteres intracavitarios durante el procedimiento (Orozco-Duque et al., 2018). El mapeo electroanatómico permite integrar la información eléctrica local con la reconstrucción tridimensional de la aurícula, combinando la localización espacial de los electrogramas con parámetros electrofisiológicos como la amplitud, la fragmentación y la secuencia de activación, lo que posibilita la identificación de regiones con propiedades de conducción anómalas o actividad arrítmica compleja (Orozco-Duque et al., 2018).

En esta línea, estudios recientes han introducido estrategias de ablación individualizadas basadas en inteligencia artificial, que utilizan electrogramas intracardíacos procedentes de mapeo electroanatómico invasivo de alta densidad para identificar patrones eléctricos específicos del paciente (Deisenhofer et al., 2025; Duque et al., 2017). Un ensayo clínico aleatorizado sobre tratamiento individualizado de la FA persistente demostró que el uso de algoritmos de IA aplicados a la detección de la dispersión espaciotemporal de señales intracardíacas permitía definir objetivos de ablación personalizados, optimizando la selección de regiones críticas del sustrato auricular y mejorando los resultados clínicos en comparación con el procedimiento estándar de aislamiento de venas pulmonares (Deisenhofer et al., 2025).

Sin embargo, también se han desarrollado estrategias de ablación cardíaca dirigidas por señales no invasivas, cuyo objetivo es identificar los mecanismos de mantenimiento de la FA de manera previa al procedimiento (Haissaguerre et al., 2014; Honarbakhsh et al., 2022). Para ello, una de

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

las técnicas más destacadas es la electrocardiografía de imagen (ECGI), que permite obtener mapas biauriculares simultáneos de activación y fase durante FA mediante la reconstrucción de señales epicárdicas, identificando regiones con actividad focal o rotacional repetitiva, denominadas drivers, que pueden actuar como fuentes organizadoras de arritmia (Haissaguerre et al., 2014). De hecho, el estudio de Haissaguerre et al. identificó, mediante ECGI, un número limitado de regiones dominantes responsables de la generación y mantenimiento de los frentes de activación fibrilatorios en la FA persistente. La localización de estos dominios permitió dirigir la ablación de forma focal, reduciendo la extensión de las lesiones y el tiempo de aplicación de radiofrecuencia, con tasas favorables de terminación aguda de la arritmia (Haissaguerre et al., 2014).

Otro de los tratamientos de FA es el de control de la frecuencia cardíaca, fundamentado en moderar la respuesta ventricular durante los episodios de FA mediante fármacos que reducen la conducción a través del nodo auriculoventricular (Alobaida & Alrumayh, 2021).

Debido al mayor riesgo de ictus en los pacientes con FA, se pautan terapias de prevención tromboembólica independientemente del tratamiento aplicado y del patrón arrítmico. El tratamiento se basa en el uso de anticoagulación oral o, en algunos casos, del cierre de la orejuela izquierda mediante una intervención para reducir el riesgo de ictus y embolia sistémica (Hindricks et al., 2021; Landmesser et al., 2024).

1.5 Simulaciones matemáticas en cardiología

Las simulaciones matemáticas permiten estudiar la actividad eléctrica cardíaca desde una perspectiva multiescala, integrando fenómenos que van desde la dinámica de los canales iónicos hasta la propagación del impulso eléctrico en modelos anatómicos tridimensionales del corazón (Trayanova & Prakosa, 2024). En este sentido, la FA se ha convertido en uno de los principales campos de aplicación para la simulación computacional debido a la heterogeneidad anatómica, estructural y electrofisiológica del sustrato auricular (Trayanova & Prakosa, 2024).

Las simulaciones cardíacas se basan en la construcción de modelos matemáticos que describen el comportamiento electrofisiológico del miocardio mediante formulaciones deterministas basadas en ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales que representan tanto la dinámica celular como la propagación del impulso a escala tisular y orgánica (Clayton et al., 2011; Trayanova & Prakosa, 2024). En los modelos monodominio, el resultado de estas simulaciones es la evolución temporal del potencial transmembrana, originando la señal de PA.

A nivel celular, los modelos de PA se formulan típicamente como sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de tipo Hodgkin-Huxley o derivados, donde el potencial transmembrana evoluciona en el tiempo en función de corrientes iónicas individuales descritas por conductancias, voltajes de equilibrio y variables de compuerta dependientes del tiempo (Hodgkin & Huxley, 1952; Jaffery et al., 2024; Noble, 1962).

La transición del nivel celular al tejido requiere incorporar la propagación espacial del PA. En el tejido auricular, los miocitos están eléctricamente acoplados mediante uniones gap, permitiendo el flujo de corriente entre células además del intercambio transmembrana descrito por el modelo iónico. Esta propagación se modela habitualmente mediante ecuaciones continuas de reacción-difusión, como la formulación monodominio, en la que el término de reacción representa la dinámica celular y el término difusivo describe la conducción tisular

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

mediante tensores de conductividad. Estos tensores recogen el efecto conjunto del acoplamiento intercelular, la distribución de uniones gap, la orientación de fibras y la organización microestructural del tejido auricular (Trayanova, 2014). Así, la resolución acoplada del modelo iónico y de la ecuación tisular permite simular la propagación del PA, cuya velocidad y curvatura dependen de la anisotropía del sustrato y condicionan fenómenos como conducción lenta, bloqueo unidireccional, reentrada y fragmentación de ondas, relevantes en la FA (Kléber & Rudy, 2004; Trayanova, 2014).

Actualmente, las simulaciones cardíacas han evolucionado hacia modelos estructurales tridimensionales derivados de técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM) o la TC, y de técnicas invasivas, como el mapeo electroanatómico (Jaffery et al., 2024). Esta evolución ha permitido el desarrollo de modelos cardíacos específicos de paciente y, más recientemente, de Gemelos Digitales o *Digital Twin* (DT) cardíacos. Los DT son representaciones virtuales de la actividad eléctrica del paciente que permiten integrar la geometría auricular, las propiedades electrofisiológicas, la distribución de fibrosis y la microestructura del tejido específicas del paciente (Lim et al., 2020; McDowell et al., 2015; Trayanova et al., 2024).

La aparición del concepto de DT cardíaco ha permitido la evolución de las simulaciones cardíacas hacia metodologías de modelado personalizado para estudiar mecanismos específicos de FA. Por ejemplo, McDowell et al. desarrollaron un modelo auricular específico de paciente a partir de RM cardíaca con realce tardío de gadolinio (LGE-MRI) incorporando la geometría auricular del paciente y la distribución individual de fibrosis, que resultó en la asociación de lesiones fibróticas con la iniciación de arritmias procedentes de focos ectópicos de las venas pulmonares (McDowell et al., 2012). Zahid et al. extendieron esta aproximación a 20 pacientes con FA persistente, demostrando que los drivers reentrantes se localizaban preferentemente en zonas de borde entre tejido fibrótico y no fibrótico, caracterizadas por alta densidad y entropía de fibrosis (Zahid et al., 2016). Más recientemente, Pikunov et al. combinaron DTs auriculares basados en LGE-MRI con modelos celulares específicos de distintas condiciones electrofisiológicas: ritmo sinusal, FA paroxística, FA postoperatoria y FA persistente. Estos modelos celulares fueron ajustados a partir de registros de PA obtenidos mediante *patch-clamp*, permitiendo evaluar cómo diferentes grados de remodelado funcional modifican la dinámica arrítmica. El estudio mostró que la localización y estabilidad de los drivers no dependen únicamente de la distribución de fibrosis, sino también del remodelado electrofisiológico celular (Pikunov et al., 2025).

Estas simulaciones podrían ser de gran utilidad en entornos de planificación de ablación guiados por modelos, donde la anatomía, la distribución de fibrosis y los parámetros electrofisiológicos específicos del paciente se integran para ensayar virtualmente diferentes estrategias de líneas y lesiones antes del procedimiento real (Trayanova et al., 2024). Estudios de simulación *in situ* han demostrado que es posible generar modelos realistas durante el propio procedimiento de ablación, utilizando mapas electroanatómicos de alta densidad para ajustar la conducción y la refractariedad, y proporcionar en tiempo casi real información sobre las posibles localizaciones de drivers (Lim et al., 2020). A su vez, revisiones recientes subrayan el potencial de estos enfoques para estratificar el riesgo de recurrencia de FA y optimizar la selección de candidatos a estrategias más extensas de ablación basadas en el sustrato (Jaffery et al., 2024; Trayanova & Prakosa, 2024). En la Figura 8, se muestra el proceso de construcción de un DT biauricular para la planificación de una ablación.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

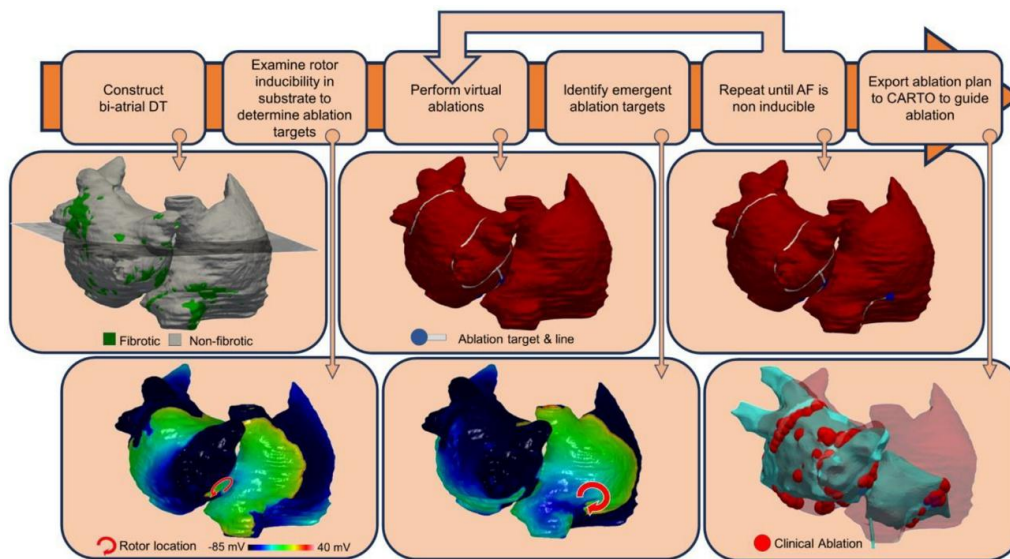


Figura 8. Esquema de un DT biauricular para la planificación personalizada de ablación en FA (Trayanova & Prakosa, 2024).

1.6 Electrocardiografía de imagen (ECGI)

El ECGI emerge como una técnica capaz de reconstruir la actividad eléctrica epicárdica a partir de potenciales registrados en la superficie del torso (Pereira et al., 2020; Rudy, 2021; Salinet et al., 2021). Su principal interés radica en que ofrece una mayor resolución espacial respecto al ECG convencional de 12 derivaciones, sin requerir la invasividad asociada al mapeo electroanatómico intracavitario (Meng et al., 2022; Pereira et al., 2020; Salinet et al., 2021).

El ECGI se fundamenta en asumir que la actividad eléctrica cardíaca puede describirse como un fenómeno de conducción eléctrica en el torso, de modo que los potenciales medidos en la superficie corporal se relacionan linealmente con las fuentes cardíacas (Geselowitz, 1989; Rudy, 2021). Como se esquematiza en la Figura 9, el ECGI se implementa mediante tres pasos fundamentales.

En primer lugar, se adquieren señales electrocardiográficas de alta densidad en la superficie corporal mediante un chaleco multielectrodo, permitiendo capturar la complejidad espacial de la actividad eléctrica auricular durante la FA (Rudy, 2021; Salinet et al., 2021).

En segundo lugar, se obtiene la geometría tridimensional del torso y del corazón a partir de técnicas de imagen como la TC o la RM, registrando la posición precisa de los electrodos y segmentando las cavidades auriculares para construir un modelo geométrico personalizado (Ramanathan et al., 2004; Rudy, 2021). Finalmente, se formula y resuelve el problema inverso electrocardiográfico, estimando los potenciales eléctricos sobre la malla epicárdica auricular a partir de los potenciales registrados en la superficie corporal (Ramanathan et al., 2004; Rudy, 2021; Salinet et al., 2021).

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

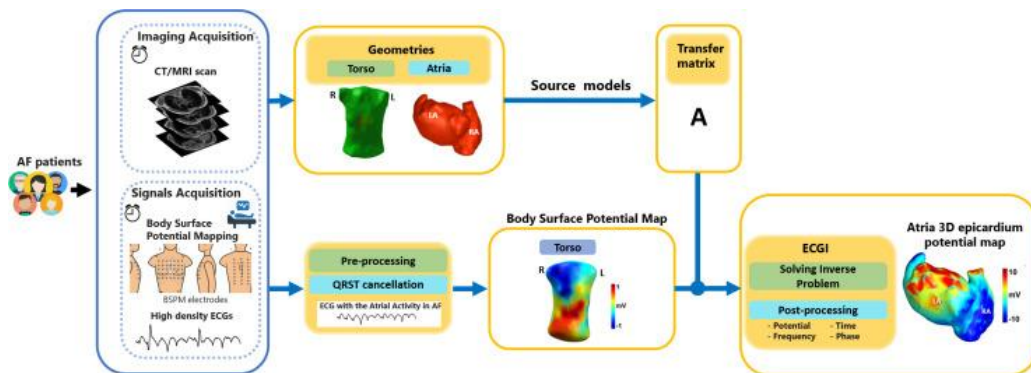


Figura 9. Procedimiento para determinar los potenciales eléctricos en la superficie auricular epicárdica (Salinet et al., 2021).

Dada la naturaleza intrínseca mal condicionada y altamente sensible al ruido y a errores en el modelo geométrico del problema inverso, se aplican técnicas de regularización que establecen la solución (Figuera et al., 2016; Rodrigo et al., 2014). La regularización consiste en la introducción de un término adicional en la ecuación que resuelve el problema inverso, de forma que se penalizan soluciones no físicas o excesivamente ruidosas, estabilizando la reconstrucción frente a errores en los datos y en el modelo geométrico (Caulier-Cisterna et al., 2018; Salinet et al., 2021). Aunque se emplean diferentes métodos, el más utilizado es la regularización de Tikhonov de orden cero, fundamentándose en asumir que los potenciales eléctricos deberían cambiar suavemente a lo largo de la superficie epicárdica (Salinet et al., 2021).

El ECGI permite recuperar información local sobre la actividad intracardíaca y generar imágenes de los campos de potencial instantáneos a lo largo del tiempo, proporcionando una caracterización espacio-temporal más completa de la activación auricular y de sus alteraciones durante la FA (Kléber & Rudy, 2004; Pereira et al., 2020). Además, esta técnica no invasiva facilita la reconstrucción de mapas de activación auricular durante FA en ambas aurículas, permitiendo la visualización de frentes de propagación, colisiones de ondas y líneas de bloqueo funcional que no pueden detectarse con precisión mediante el ECG convencional o mapeo intracavitario (Cluitmans et al., 2018; Salinet et al., 2021).

Esta técnica puede utilizarse para la reconstrucción de potenciales epicárdicos, secuencias de activación, sustrato arritmogénico o regiones de alta frecuencia dominante (DF) (Figuera et al., 2016). No obstante, la capacidad del ECGI para reconstruir la actividad eléctrica auricular no es homogénea para todos los dominios de la señal, ya que la información en el dominio de la frecuencia se preserva con mayor precisión, destacando la DF como un parámetro robusto para la caracterización del sustrato auricular durante la FA, en comparación con la estimación del voltaje o de los mapas de fase (Pedrón-Torrecilla et al., 2016; Rodrigo et al., 2017a). A pesar de ello, la combinación de información espectral y de fase mejora la precisión en la localización del mecanismo dominante responsable del mantenimiento de la FA. Esta idea se ha consolidado con otros estudios experimentales y clínicos que han mostrado que el análisis de mapas de fase, DF y estabilidad temporal de patrones de activación permite identificar regiones con actividad focal o reentrante sostenida, que podrían corresponder a drivers susceptibles de estrategias de ablación dirigida (Haissaguerre et al., 2014; Marques et al., 2020; Rodrigo et al., 2017; Salinet et al., 2021).

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

Además, el ECGI permite evaluar parámetros relacionados con la heterogeneidad de la conducción, como la presencia de áreas de conducción lenta o bloqueos funcionales, asociados a la complejidad del remodelado eléctrico auricular (Ho et al., 2020; Salinet et al., 2021).

En el contexto clínico, el ECGI podría utilizarse en la planificación de estrategias de ablación personalizadas y la caracterización previa del sustrato auricular (Cluitmans et al., 2018; Haissaguerre et al., 2014; Rodrigo et al., 2014, 2017)

La identificación de regiones con drivers reentrantes (Rodrigo et al., 2014), zonas de conducción lenta o áreas de bajo voltaje podría guiar una ablación más focal y eficiente, reduciendo la extensión de lesiones y mejorando los resultados clínicos (Haissaguerre et al., 2014; Salinet et al., 2021) Asimismo, el ECGI puede emplearse como herramienta de seguimiento para evaluar cambios en el sustrato auricular tras la ablación y monitorizar la progresión del remodelado, contribuyendo a la estratificación de pacientes y al estudio de fenotipos de FA con diferente riesgo de recurrencia (Cluitmans et al., 2018).

2 MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

La FA es una patología altamente heterogénea, tanto desde el punto de vista clínico como electrofisiológico. Aunque el aislamiento de venas pulmonares constituye la estrategia de ablación más extendida, su eficacia puede verse limitada en pacientes con sustratos auriculares complejos, especialmente en casos de FA persistente, donde la arritmia puede mantenerse por mecanismos adicionales como reentradas, zonas de conducción lenta o regiones con actividad eléctrica rápida y estable. Esta variabilidad dificulta la aplicación de estrategias terapéuticas estándares y destaca la necesidad de avanzar hacia enfoques más personalizados.

En este sentido, las técnicas de mapeo no invasivo, como el ECGI, permiten reconstruir la actividad eléctrica auricular a partir de potenciales registrados en la superficie corporal y geometrías anatómicas obtenidas mediante TC o RM. En particular, los mapas de DF y los mapas derivados de ciclo de activación local (CL) ofrecen información funcional sobre la dinámica de activación auricular, pudiendo actuar como biomarcadores del grado de remodelado electrofisiológico del tejido. En el presente trabajo, esta información se utiliza como base para adaptar espacialmente el remodelado eléctrico en modelos auriculares personalizados.

El uso de modelos computacionales y DTs cardíacos representa una herramienta prometedora para integrar información anatómica y electrofisiológica característica de cada paciente. Estos modelos permiten simular la propagación eléctrica auricular, inducir patrones arrítmicos bajo condiciones controladas y evaluar virtualmente el efecto de diferentes estrategias de ablación antes de su aplicación clínica. Sin embargo, una de las principales dificultades sigue siendo la personalización adecuada de las propiedades electrofisiológicas del tejido, ya que los modelos actuales no contemplan el grado de afectación específico inducido por el remodelado, lo que dificulta la correcta reproducción de los patrones de activación de cada paciente.

La motivación principal de este trabajo surge de la necesidad de mejorar la caracterización específica del paciente del sustrato auricular mediante la incorporación de información funcional no invasiva. Para ello, se propone adaptar el grado de remodelado electrofisiológico de modelos auriculares tridimensionales a partir del CL estimado mediante ECGI, comparando posteriormente su comportamiento frente a modelos basales con remodelado homogéneo. Además, se explora la utilidad de estos modelos personalizados como plataforma de simulación para analizar estrategias de ablación, incluyendo el aislamiento de venas pulmonares y una estrategia guiada por el índice DFASI.

2.1 Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es crear DTs que integren el remodelado eléctrico específico del paciente mediante la integración de medidas no invasivas en la calibración de las simulaciones, así como su comparación con los DTs de FA crónica ya presentes en la literatura. Con ello, se pretende evaluar si el grado de remodelado electrofisiológico puede personalizarse en función del CL, tomando como referencia los mapas de DF derivados de ECGI. Adicionalmente se pretende evaluar en el DT personalizado los efectos de tres escenarios diferentes: ausencia de ablación, aislamiento de venas pulmonares y ablación guiada por Dominant Frequency Adenosine Stability Index (DFASI), un índice obtenido a través de mapas derivados de ECGI.

2.2 Objetivos específicos

aurícula y de los biomarcadores más robustos relacionados con la FA obtenidos a través Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Revisión del estado del arte actual de la integración del remodelado en modelos computacionales de de ECGI.
- Construir modelos anatómicos tridimensionales personalizados de aurícula izquierda a partir de imágenes de TC de pacientes con FA, incorporando información tisular y dirección de fibras mediante un método basado en atlas.
- Integrar el CL calculado a partir de los mapas de DF, obtenidos a partir de electrogramas auriculares reconstruidos en la superficie epicárdica.
- Asignar un grado de remodelado electrofisiológico adaptado a partir del CL local, utilizando curvas de calibración entre CL y porcentaje de remodelado.
- Comparar el comportamiento de modelos basales y modelos personalizados, evaluando la capacidad de ambos enfoques para reproducir los mapas de CL obtenidos mediante ECGI.
- Analizar la inducibilidad arrítmica de los modelos personalizados mediante un protocolo de estimulación S1–S2 aplicado en diferentes regiones anatómicas de la aurícula.
- Analizar los mapas de DF derivados de ECGI para el cálculo de DFASI y definir las estrategias de ablación en los DT.
- Delimitar las regiones del DT en las que se producirán las lesiones de ablación según el índice de DFASI y según el procedimiento de aislamiento de venas pulmonares.
- Evaluar virtualmente diferentes estrategias de ablación, simulando escenarios sin ablación, aislamiento de venas pulmonares y ablación guiada por DFASI en términos de reducción de la inducibilidad arrítmica.
- Valorar el potencial de los modelos auriculares personalizados como herramienta de apoyo a la planificación de ablación, identificando sus ventajas, limitaciones y posibles líneas futuras de mejora.

3 ESTADO DEL ARTE

3.1 Modelos celulares

Los modelos celulares auriculares permiten estudiar detalladamente el PA de los miocitos auriculares y sus alteraciones durante condiciones patológicas como la FA (Wilhelms et al., 2013). La mayoría de los modelos celulares cardíacos existentes siguen la aproximación de Hodgkin-Huxley. Su trabajo sentó las bases al demostrar que el PA se podía reproducir cuantitativamente a través de un circuito equivalente como el que se representa en la Figura 10, que incluye una capacidad de membrana y un conjunto de corrientes iónicas dependientes de voltaje y tiempo descritas por sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (Hodgkin & Huxley, 1952)

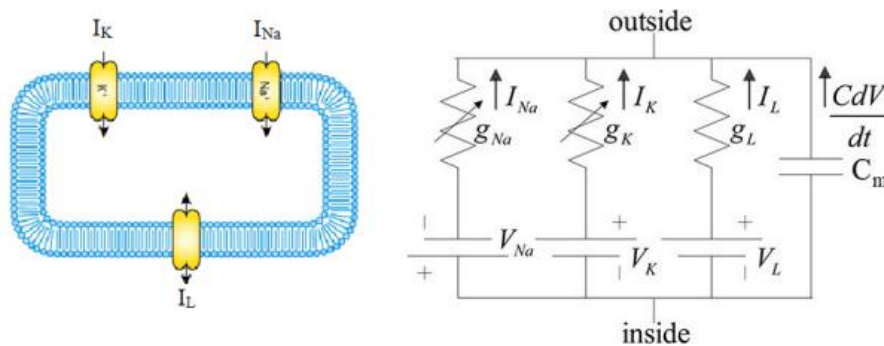


Figura 10. A la izquierda: modelo de Hodgkin y Huxley mostrando las corrientes iónicas consideradas. A la derecha: circuito equivalente del modelo de Hodgkin y Huxley con las corrientes de sodio, potasio y de fuga (Esther Pueyo, 2021).

Partiendo de esta descripción, Denis Noble et al. adaptaron el modelo celular para reproducir el PA de las fibras de Purkinje (Noble, 1962). Más adelante, ampliaron esta aproximación mediante un modelo de cardiomiocito auricular de conejo, incorporando una descripción más detallada de corrientes iónicas, transporte de calcio y mecanismos de intercambio iónico, lo que supuso un avance hacia modelos celulares cardíacos más fisiológicamente completos (D. W. Hilgemann & Denis Noble, 1987). A partir de la década de 1990, la disponibilidad de registros en miocitos auriculares humanos aislados permitió caracterizar corrientes iónicas específicas auriculares, lo que facilitó el desarrollo de los primeros modelos celulares auriculares humanos detallados (Courtemanche et al., 1998; Nygren et al., 1998; VARRÓ et al., 1993; Wang et al., 1993, 1994).

En 1998, Courtemanche et al. adaptaron el modelo ventricular propuesto por Rudy et al. para construir un modelo auricular basado en datos auriculares humanos obtenidos experimentalmente, aunque también utilizaron datos de ventrículo de cobaya y aurícula de conejo cuando los datos humanos no estaban disponibles (Courtemanche et al., 1998)

En el mismo año, Nygren et al (1998) publicaron un modelo basado en datos de aurícula humana y en su experiencia previa con un modelo de aurícula de conejo (Nygren et al., 1998) En su modelo auricular incluyeron corrientes similares a las de Courtemanche, con la diferencia de que introdujeron la corriente sostenida $I_{sus} K^+$ durante la meseta, una equivalente funcional a I_{Kur} . Además, este modelo estableció el rol crítico de I_{sus} e I_{Kur} modulable por el estado

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

fisiológico/patológico de la célula y también utilizaron un compartimento de Ca^{2+} único y simplificado (Nygren et al., 1998).

Durante la primera década de los 2000, diversos grupos realizaron variaciones de los modelos ya existentes, por ejemplo, Courtemanche et al. realizaron modificaciones en su modelo ya existente para incluir remodelado crónico por FA (Courtemanche et al., 1999), o la extensión del mismo modelo de incluyendo $I_{K(Ach)}$ para estudiar la FA inducida por tono vagal en modelos de aurícula canina (Kneller et al., 2002).

Posteriormente, fundamentándose en el modelo de Nygren et al., Maleckar et al. (2009) introdujeron un modelo revisado incorporando nuevos datos y ajustando la dinámica de repolarización. Estas modificaciones se centraron en las corrientes de K^+ , concretamente, Maleckar ajustó las conductancias y cinéticas de I_{Kur} , I_{to} e I_{Ks} para reflejar observaciones de que la respuesta del PA a cambios de frecuencia depende en gran medida de corrientes K^+ (Maleckar et al., 2008). En su modelo, demostraron que cambios en corrientes K^+ explican la adaptación de la duración del PA al ritmo cardíaco, destacando la importancia de I_{Kur} e I_{K1} en la aurícula humana. Además, incluyeron la corriente de acetilcolina $I_{K(Ach)}$ como modulador (inactiva en ausencia de acetilcolina, pero parametrizable para simulaciones del efecto vagal) y modificaron la magnitud de I_{Na} para reproducir la velocidad máxima de ascenso del PA observada experimentalmente (Dawodu et al., 1996; Maleckar et al., 2008).

Grandi et al., en 2011 construyeron un modelo auricular derivado de un modelo previo de célula ventricular humana de su grupo, integrando la información disponible sobre el manejo de Ca^{2+} y las diferencias atrio-ventriculares conocidas, además de las modificaciones en K^+ del modelo de Maleckar. En su modelo redujeron la densidad de I_{K1} para reflejar el RMP más positivo en aurícula, aumentaron I_{to} (sólo componente rápido, eliminando la componente lenta ausente en aurícula humana), añadieron I_{Kur} , y disminuyeron las densidades de I_{NaK} e I_{NaCa} acorde a mediciones auriculares. Ajustaron también la función de SERCA y liberación de Ca^{2+} para reproducir transitorios de Ca^{2+} observados en células auriculares humanas (Grandi et al., 2011). Una de las grandes aportaciones de este modelo fue la inclusión de parametrizaciones para condiciones de FA crónica basándose en datos experimentales de pacientes con FA: reducción de ~50% en I_{CaL} , ~50% en I_{to} e I_{Kur} en aurícula izquierda, incremento de I_{K1} , I_{Ks} y de la actividad de NCX, junto con disminución de la captación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplasmático (RS) (Grandi et al., 2011).

Por su parte, Koivumäki et al., también en 2011 enfatizó la descripción detallada del manejo de Ca^{2+} intracelular en la aurícula (Koivumäki et al., 2011). Reconociendo que las propiedades de liberación de Ca^{2+} en aurícula difieren de las ventriculares, introdujo un esquema de liberación de Ca^{2+} con dos regiones: periférica y central. Modelaron el RS con múltiples compartimentos en serie, de modo que la activación de Receptores de Rianodina periféricos por I_{CaL} desencadena un frente de liberación que se propaga hacia el interior celular. Esto permitió reproducir la característica elevación bifásica del Ca^{2+} transitorio observada experimentalmente en aurícula humana (Koivumäki et al., 2011). El modelo también incluyó la modulación de la liberación de Ca^{2+} por acumulación local de Na^+ (afectando al intercambio NCX), aportando información sobre cómo la frecuencia cardíaca elevada conduce a acumulación de Na^+ subsarcolemal que acorta el PA (Koivumäki et al., 2011).

La variabilidad en aspectos clave como la formulación de las corrientes iónicas y del manejo del Ca^{2+} hace que los modelos auriculares existentes diverjan en la forma del PA, la variación del calcio intracelular y su respuesta al remodelado eléctrico inducido por FA. Comparaciones realizadas por Dössel et al., 2012, Heijman et al., 2016 y Wilhelms et al., 2013 muestran que Courtemanche (Courtemanche et al., 1998) y Grandi (Grandi et al., 2011) generan potenciales más prolongados y complejos, con mayor susceptibilidad a alternancias, mientras que Nygren (Nygren et al., 1998), Maleckar (Maleckar et al., 2008) y Koivumäki (Koivumäki et al., 2011) ofrecen morfologías más triangulares, mayor estabilidad numérica y un manejo de Ca^{2+} más eficiente en condiciones fisiológicas y patológicas. Al aplicar un protocolo de remodelado por FA, todos los modelos reproducen el acortamiento del APD, aunque con magnitudes distintas: Grandi muestra mayor sensibilidad, y Koivumäki destaca por su acoplamiento detallado entre Ca^{2+} y PA (Wilhelms et al., 2013). Estas diferencias se reflejan en la comparación visual de los potenciales de acción generados por cada modelo de la Figura 11.

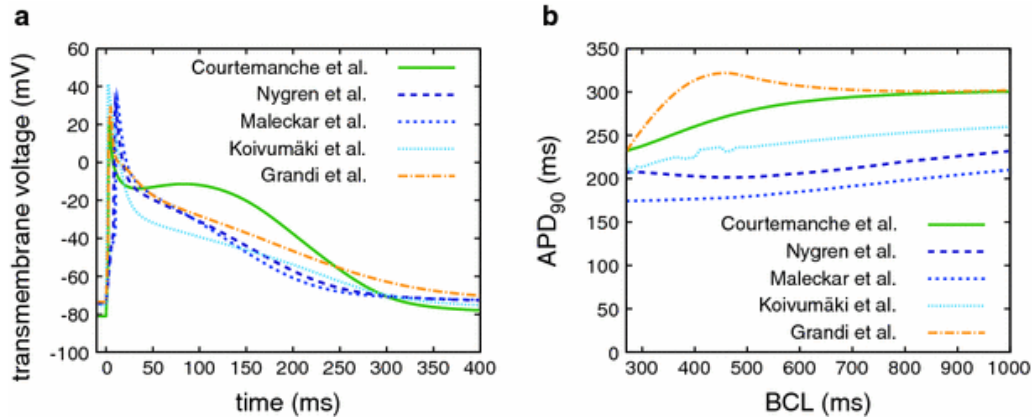


Figura 11. Comparación de potenciales de acción (a) y restitución del APD90 en los diferentes modelos auriculares (b) Figura obtenida de (Dössel et al., 2012).

3.2 Simuladores

La emergencia de los DT está estrechamente relacionada con la computación de alto rendimiento, ya que los simuladores cardíacos implementan modelos matemáticos y métodos numéricos para reproducir con precisión la generación y propagación de la actividad eléctrica mediante la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO).

Estas ecuaciones son las descritas por Hodgkin y Huxley en 1952 y el coste computacional de resolverlas varía dependiendo del modelo que se utilice para calcular el potencial de membrana (Hodgkin & Huxley, 1952).

El modelo bidominio fue descrito por Schmitt y formulado matemáticamente por Tung, considerando el miocardio como dos dominios continuos interpenetrados: el espacio intracelular y el espacio extracelular, acoplados a través de la membrana celular (Schmitt, 1969; Tung, 1978). A partir de esta formulación modelada por las ecuaciones (1) y (2) se obtiene una descripción de la evolución del potencial transmembrana y del potencial extracelular (Jæger & Tveito, 2022).

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) + \nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = \chi \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (1)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V_m) + \nabla \cdot [(\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e] = 0 \quad (2)$$

Donde V_m representa el potencial transmembrana, definido como la diferencia entre el potencial intracelular y el potencial extracelular; ϕ_e es el potencial extracelular; σ_i y σ_e son los tensores de conductividad de los dominios intracelular y extracelular, respectivamente; χ es la relación superficie-volumen de membrana; C_m representa la capacitancia de la membrana celular; e I_{ion} agrupa las corrientes iónicas transmembrana descritas por el modelo celular.

Aunque esta formulación propone una representación biofísica más realista, su resolución implica un elevado coste computacional, al requerir resolver EDO celulares acopladas a ecuaciones diferenciales parciales (EDP) espaciales en mallas anatómicas de alta resolución.

Por ello, un modelo ampliamente utilizado es el monodominio, que se obtiene como una simplificación del modelo bidominio. Esta simplificación asume que la anisotropía de los espacios intracelular y extracelular es equivalente, es decir, que la conductividad extracelular es proporcional a la conductividad intracelular. Bajo esta condición, el modelo bidominio puede reducirse a la ecuación (3) de reacción-difusión en la que la variable principal es el potencial transmembrana V_m , eliminando la necesidad de resolver explícitamente el potencial extracelular (Clayton et al., 2011).

$$\nabla \cdot (\sigma_m \nabla V_m) = \chi \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{ion} \right) \quad (3)$$

Esta simplificación hace que el modelo monodominio sea priorizado en simulaciones tridimensionales de gran escala, como las utilizadas en modelos anatómicos auriculares en las que esta ecuación se debe resolver para cientos de miles a millones de nodos (Niederer et al., 2011).

Además de estos modelos, existen formulaciones más simplificadas orientadas a estimar la secuencia de activación sin resolver toda la dinámica del PA. Entre ellas destaca el modelo eikonal, que describe la propagación del frente de activación a partir del tiempo de llegada de la onda eléctrica a cada punto del tejido mediante la estimación de los tiempos de activación en función de la velocidad local de conducción y de la anisotropía del tejido (Wallman et al., 2012).

Las ecuaciones de los modelos de tejido cardíaco suelen discretizarse espacialmente mediante métodos como diferencias finitas, volúmenes finitos o elementos finitos, dependiendo de la geometría considerada, del tipo de malla y del grado de detalle anatómico requerido. Los métodos de elementos finitos y volúmenes finitos permiten representar mejor geometrías complejas y mallas no estructuradas, como las derivadas de imágenes anatómicas (Clayton et al., 2011).

Inicialmente, las simulaciones estaban limitadas por cálculos secuenciales y recursos computacionales reducidos, pero posteriormente la incorporación de unidades centrales de procesamiento (CPU) permitió automatizar la resolución numérica de los modelos. Las CPU son procesadores generales, adecuados para ejecutar instrucciones complejas y tareas secuenciales, aunque su rendimiento puede ser limitado en simulaciones tridimensionales de gran escala.

Frente a ello, las unidades de procesamiento gráfico o Graphics Processing Units (GPU) han adquirido una gran relevancia en simulación cardíaca (Sato et al., 2009). Además, se han desarrollado arquitecturas de programación como CUDA, desarrollada por NVIDIA que permite

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

utilizar las GPU para cálculo científico de alto rendimiento. Gracias a este tipo de implementación, las simulaciones cardíacas pueden aprovechar el paralelismo masivo y reducir de forma significativa el tiempo de cálculo.

Kwon et al. compararon el rendimiento de simulaciones de FA en distintos entornos computacionales y destacaron que la aceleración mediante GPU y computación paralela ha sido clave para acercar los modelos computacionales a la práctica clínica. En particular, describen que el software CUVIA, implementado sobre una arquitectura paralela basada en CUDA, mostró un rendimiento superior frente a entornos más tradicionales, simulando 1 s de FA en 1,8 minutos. En la Figura 12 se muestra los tiempos de simulación en las distintas arquitecturas en las que se realizaron las simulaciones (Kwon et al., 2021).

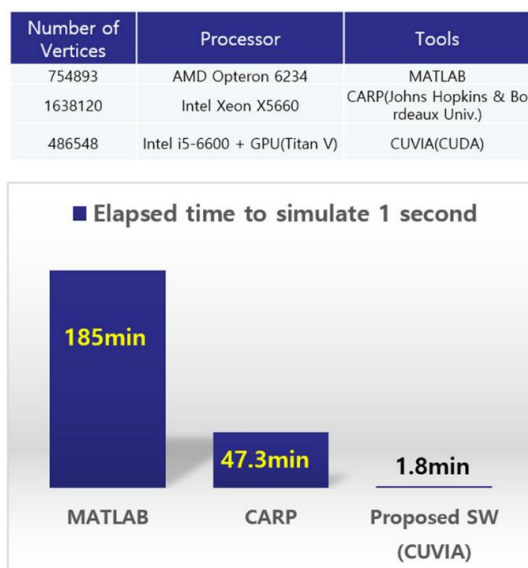


Figura 12. Comparación del tiempo de simulación para reproducir 1 s de actividad eléctrica cardíaca en distintos entornos computacionales (MATLAB, CARP y CUVIA). Adaptado de Kwon et al., 2021.

3.3 Remodelado eléctrico

El concepto de remodelado eléctrico en FA surgió inicialmente a partir de observaciones clínicas sobre la adaptación del período refractario auricular a la frecuencia. En 1982, Attuel et al. documentaron que pacientes con taquiarritmias auriculares presentaban una marcada reducción de la adaptación del período refractario auricular al ciclo de estimulación, identificando una alteración funcional que predisponía selectivamente al mantenimiento de FA y sugiriendo la existencia de un sustrato eléctrico latente previo a la arritmia (Attuel et al., 1982). Estas observaciones clínicas fueron posteriormente corroboradas por estudios experimentales que establecieron una relación causal entre taquicardia auricular sostenida y alteraciones electrofisiológicas auriculares. En modelos caninos, Morillo et al., demostraron que el pacing auricular rápido crónico inducía una reducción significativa de la refractariedad auricular y aumentaba de forma progresiva la inducibilidad de FA, evidenciando que la frecuencia de activación por sí sola es capaz de modificar las propiedades eléctricas del miocardio auricular (Morillo et al., 1995). De manera complementaria, en el modelo de cabra de FA mantenida,

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

Wijffels et al. observaron un acortamiento progresivo del período refractario auricular y una pérdida de su adaptación a la frecuencia, que se correlacionaban temporalmente con la transición desde FA paroxística a persistente, formulando el principio fundamental de que *la FA sostiene a la FA* (Wijffels et al., 1995). En la Figura 13 se muestra el efecto de la reducción del periodo refractario efectivo en el ciclo de activación local durante FA.

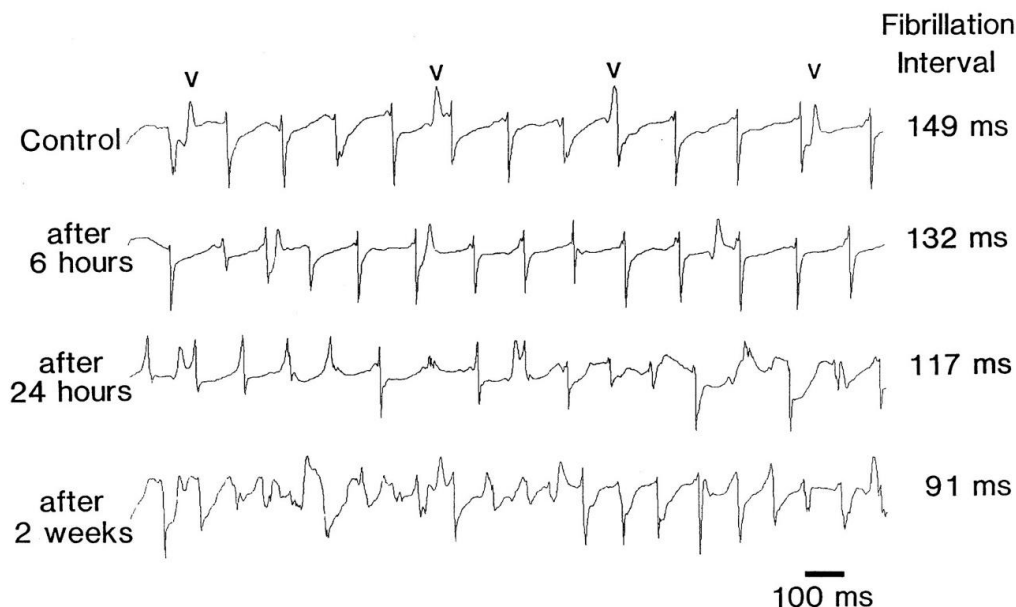


Figura 13. Registro de electrograma auricular unipolar obtenido en la orejuela izquierda de cabra durante diferentes estadios de FA. Se muestra la reducción progresiva del intervalo de fibrilación, siendo el ciclo de activación local entre activaciones auriculares consecutivas, desde la situación control hasta dos semanas de FA (Wijffels et al., 1995).

La integración del concepto de longitud de onda de activación permitió un mejor entendimiento de estos hallazgos. Gaspo et al. relacionaron el acortamiento de la refractariedad inducido por el remodelado eléctrico con una reducción de la longitud de onda, proponiendo que este acortamiento permite la coexistencia de múltiples circuitos reentrantes en el mismo sustrato anatómico, incrementando la estabilidad de la FA y reduciendo su probabilidad de terminación espontánea (Gaspo et al., 1997). Franz et al. trasladaron estos conceptos a humanos y confirmaron que pacientes con FA crónica presentan un acortamiento significativo de la duración del PA y del período refractario tras cardioversión, validando la traslación clínica de los mecanismos identificados en modelos animales y demostrando además la reversibilidad parcial del remodelado eléctrico tras la restauración del ritmo sinusal (Franz et al., 1997).

En el mismo año, Yue et al. realizaron estudios celulares y de *patch-clamp* en modelos caninos con el objetivo de medir los cambios en las corrientes iónicas durante FA crónica, observando una reducción de la corriente transitoria de potasio, I_{to} , y de la corriente de calcio tipo L, I_{CaL} . Sin embargo, señalaron la reducción de I_{CaL} como el determinante principal del acortamiento de la duración del APD y de la pérdida de adaptación a la frecuencia en FA, proporcionando un vínculo directo entre los cambios funcionales observados y una alteración molecular específica (Yue et al., 1997). Estudios posteriores como el de Bosch et al. y Van Wagoner et al. en tejido humano apoyaron las reducciones en I_{CaL} e I_{to} observadas en modelos animales, confirmando

que, si bien la disminución de I_{CaL} constituye el factor dominante en el acortamiento del APD, la reducción de I_{to} actúa como un modulador de la repolarización temprana y contribuye a la alteración de la adaptación del PA a la frecuencia, favoreciendo el avance del remodelado eléctrico (Bosch et al., 1999; Van Wagoner et al., 1997).

En su trabajo, Allesie et al integraron los conocimientos existentes sobre el remodelado auricular durante la FA que se esquematizan en la Figura 14, describiendo como los cambios eléctricos interactúan con la estructura y función de la aurícula para favorecer la perpetuación de la arritmia. La disminución de la refractariedad auricular y la consiguiente reducción de la longitud de onda facilitan la aparición y estabilización de circuitos reentrantes funcionales, mientras que cambios estructurales más lentos, como la dilatación auricular y el aumento de la anisotropía de conducción, contribuyen a la consolidación del sustrato arritmico (Allesie et al., 2002).

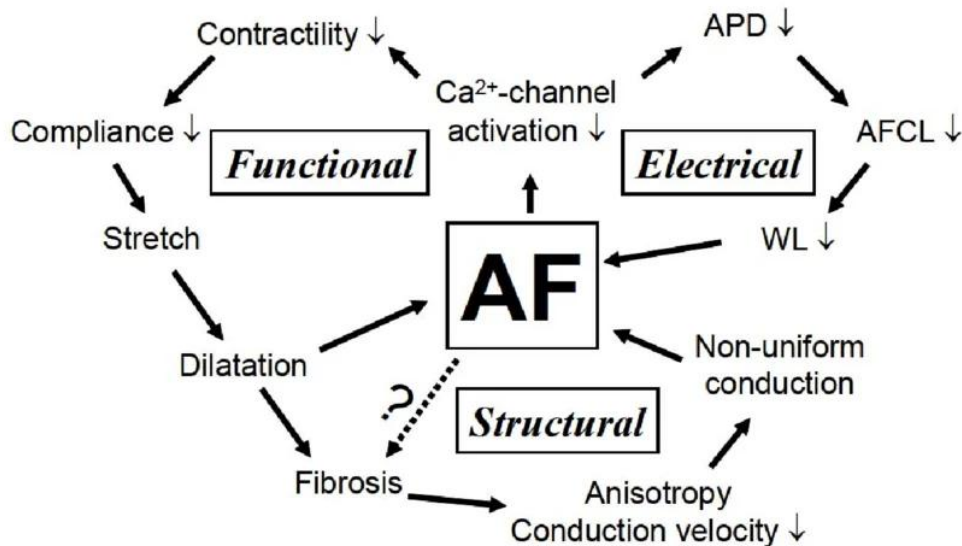


Figura 14. Esquema de los mecanismos eléctricos, estructurales y funcionales que favorecen la perpetuación de la FA. APD: duración del PA; AFCL: ciclo de activación local durante FA; WL: WaveLength (Lehto, 2009).

En la incorporación del remodelado eléctrico en modelos *in silico*, se introducen modificaciones en las corrientes iónicas con el objetivo de representar cambios en la expresión funcional de los canales iónicos y reproducir el acortamiento de la duración del PA. De este modo y con los datos experimentales existentes, Courtemanche, Ramirez & Nattel incorporaron en su modelo celular humano el remodelado eléctrico mediante la modificación de las conductancias máximas de corrientes iónicas clave, en particular la reducción de I_{CaL} , I_{to} , e I_{Kur} . Como resultado, obtuvieron un modelo celular que reproducía la reducción de la duración del PA y la pérdida de adaptación del APD a la frecuencia durante FA (Courtemanche et al., 1999).

Por su parte, Koivumäki et al. ampliaron este enfoque incorporando un remodelado eléctrico y del manejo intracelular de calcio más detallado, basándose en una evidencia más extensa de los datos experimentales disponibles. En su modelo, además de considerar el aumento de I_{K1} , se

incluyeron alteraciones en el intercambiador sodio-calcio (I_{NCX}) y modificaciones en la homeostasis del RS, introduciendo cambios en la relación entre fosfolamban y SERCA. Estas modificaciones permitieron reproducir de forma más realista las alteraciones del acoplamiento excitación-contracción y de la dinámica del calcio observadas experimentalmente en FA (Figura 15), integrando el remodelado eléctrico con el remodelado del manejo de Ca^{2+} a nivel celular (Koivumäki et al., 2014).

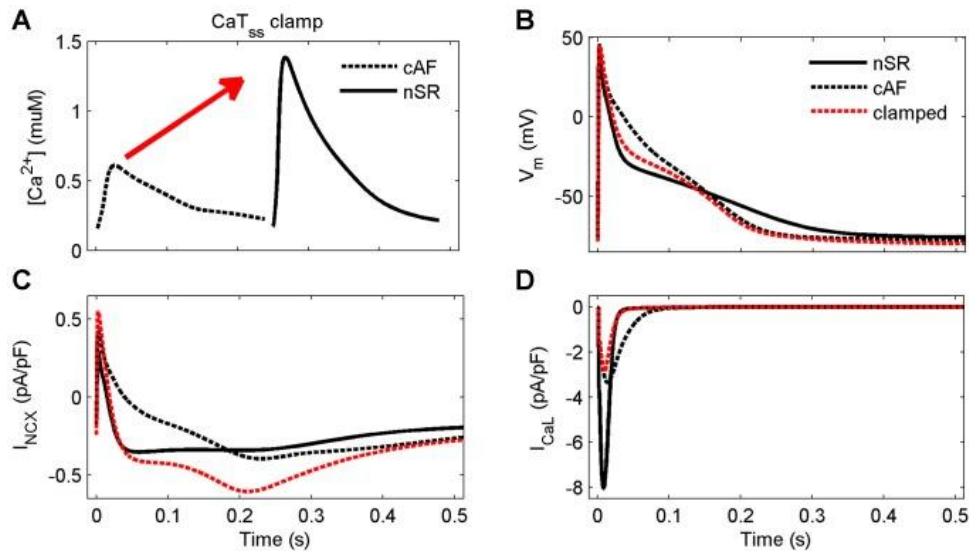


Figura 15. Efecto del remodelado asociado a FA crónica sobre la dinámica intracelular de Ca^{2+} y el PA en el modelo de Koivumäki et al. A) Comparación del Ca^{2+} transitorio intracelular en ritmo sinusal normal y FA crónica, mostrando la reducción del transitorio en FA; la condición *clamp* permite evaluar el efecto de imponer una dinámica de Ca^{2+} . (B–D) Muestran el impacto de estas alteraciones sobre el potencial transmembrana, el intercambiador sodio-calcio I_{NCX} y la corriente I_{CaL} , mostrando la interacción entre el remodelado eléctrico y las alteraciones del manejo intracelular de Ca^{2+} durante la FA crónica

Los modelos celulares de PA han evolucionado progresivamente hacia modelos tridimensionales de la aurícula humana, capaces de integrar el remodelado eléctrico a nivel celular y analizar su impacto a escala tisular. Un ejemplo es el trabajo de Colman et al., quienes, basándose en el modelo de Courtemanche, Ramirez & Nattel, desarrollaron un modelo tridimensional anatómicamente realista de la aurícula humana en el que incorporaron múltiples datasets experimentales de FA crónica. En dicho modelo, el remodelado eléctrico se implementó mediante el ajuste de las densidades de corrientes iónicas clave (I_{CaL} , I_{to} , I_{Kur} , I_{K1} , I_{Ks} , I_{NaCa}). Las simulaciones mostraron que la heterogeneidad eléctrica inducida por el remodelado incrementa la vulnerabilidad a la reentrada y favorece la degeneración de ondas reentrantes en múltiples wavelets (Colman et al., 2013).

3.4 Caracterización de la FA mediante CL y DF

El ciclo de activación local, o *cycle length* (CL), se considera un marcador indirecto de la refractariedad local auricular, ya que representa el intervalo entre activaciones sucesivas en una región auricular determinada (Haissaguerre et al., 2007). Su análisis permite caracterizar la frecuencia local de activación del tejido y evaluar el grado de organización de la arritmia. Los primeros estudios demostraron que la FA induce un acortamiento progresivo del CL como

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

consecuencia del remodelado eléctrico auricular, principalmente asociado a una reducción de la refractariedad efectiva, lo que favorece la estabilización y perpetuación de la arritmia (Wijffels et al., 1995). Además, Allesie et al. evidenciaron que la disminución de la refractoriedad constituye un mecanismo central del remodelado eléctrico auricular y contribuye al mantenimiento de la FA (Allesie et al., 2002).

Según esta relación, una reducción del CL implica una activación más rápida del tejido auricular y viceversa. A medida que el CL disminuye, la propagación eléctrica puede volverse más inestable, favoreciendo conducción irregular, fragmentación de frentes de onda y patrones fibrilatorios más complejos. En este sentido, Berenfeld et al. demostraron que la reducción del CL por debajo de un umbral crítico conduce a una fragmentación dependiente de la frecuencia, facilitando la transición hacia dinámicas fibrilatorias complejas (Berenfeld et al., 2002). De esta forma, el CL no solo describe la rapidez de activación local, sino que también se relaciona con la vulnerabilidad del tejido a mantener patrones de FA más desorganizados.

En esta misma línea, Haïssaguerre et al. analizaron el *atrial fibrillatory cycle length* (AFCL), entendido como el CL medido durante FA, combinando un modelo computacional de aurículas humanas con datos clínicos de pacientes sometidos a ablación. Los resultados de las simulaciones mostraron una relación inversa entre el número de fuentes implicadas en el mantenimiento de la arritmia y el AFCL. Clínicamente, los pacientes con AFCL más corto presentaron FA más persistente, mayor necesidad de ablación y menor probabilidad de terminación, mientras que el incremento progresivo del AFCL se asoció a la organización o terminación de la arritmia (Haïssaguerre et al., 2007).

Fundamentándose en estas observaciones teóricas, Termenón-Rivas et al. utilizaron el CL como biomarcador funcional para relacionar la progresión del remodelado electrofisiológico con la dinámica de activación en modelos computacionales de aurícula. En su estudio, el CL se obtuvo a partir de registros intracavitarios y mostró que existe una relación matemática entre un mayor grado de remodelado eléctrico y una disminución progresiva del CL (Termenón-Rivas et al., 2023).

El CL puede calcularse de forma directa en el dominio temporal, mediante la detección de activaciones locales, o de forma indirecta en el dominio frecuencial a través de la DF. La DF representa la frecuencia con mayor potencia espectral de la señal y mantiene una relación inversa con el CL medio local. Por ello, regiones con mayor DF se corresponden con zonas de menor CL y, por tanto, con áreas de activación más rápida. En esta línea, Mansour et al. identificaron gradientes espaciales de frecuencia durante FA, sugiriendo la existencia de regiones con frecuencias elevadas que podían actuar como fuentes organizadoras de la activación (Mansour et al., 2001). Posteriormente, Sanders et al. consolidaron el uso clínico del análisis espectral al demostrar que los mapas de DF permiten identificar regiones de alta frecuencia asociadas al mantenimiento de la FA en humanos, con diferencias entre FA paroxística y persistente (Sanders et al., 2005). En la Figura 16, se muestran algunos de los mapas resultantes de su estudio.

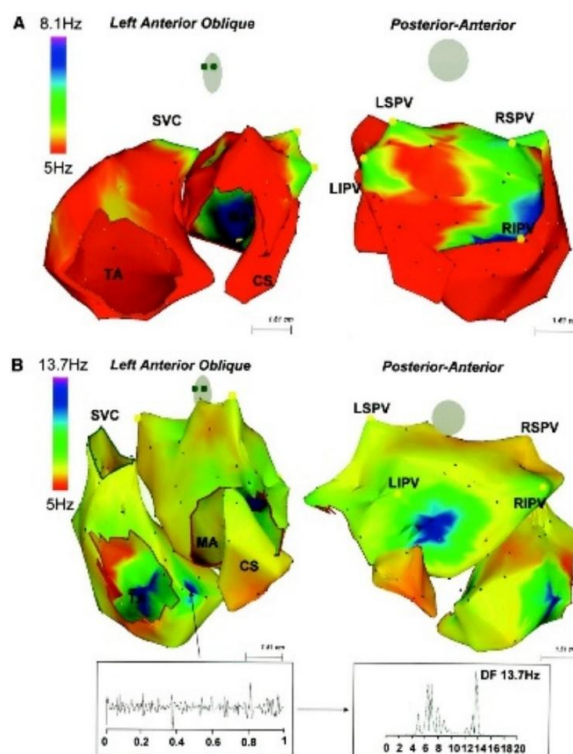


Figura 16. Mapas de DF durante FA en pacientes con distinto grado de progresión de la arritmia. A) Paciente con FA paroxística, en el que las regiones de mayor DF se localizan principalmente en torno a las venas pulmonares. B) Paciente con FA permanente, con una DF máxima superior y una distribución más extensa de zonas de alta DF fuera de las venas pulmonares. En la parte inferior se muestra un electrograma y su correspondiente espectro de potencia, donde la DF se identifica como el pico principal (Sanders et al., 2005). SVC: vena cava superior; LSPV: vena pulmonar superior izquierda; RSPV: vena pulmonar superior derecha; LIPV: vena pulmonar inferior izquierda; RIPV: vena pulmonar inferior derecha; TA: anillo tricuspídeo; MA: anillo mitral; CS: seno coronario.

A pesar de su utilidad, la estimación de la DF depende tanto de las características del electrograma como del procesado aplicado. Ng et al. demostraron que la relación entre la DF y la tasa real de activación auricular puede verse afectada por la variabilidad de los intervalos de activación, los cambios de amplitud y la presencia de morfologías complejas o dobles potenciales, pudiendo incluso favorecer la selección de armónicos como DF (Ng et al., 2006). No obstante, Fischer et al. demostraron que el pico de DF está determinado principalmente por el timing de las activaciones locales y no únicamente por la morfología de la señal, aunque su fiabilidad depende de decisiones de procesado como la rectificación del electrograma y la selección adecuada de la banda espectral de análisis (Fischer et al., 2007).

3.5 Estimación no invasiva de DF mediante ECGI

El desarrollo del ECGI supuso un gran avance al posibilitar la caracterización no invasiva de la actividad auricular. Cuculich et al. demostraron que el ECGI permite reconstruir mapas de activación epicárdica durante FA, posibilitando la estimación espacial del CL a partir de tiempos de activación no invasivos (Cuculich et al., 2010). Paralelamente, Pedrón-Torrecilla et al. estudiaron la viabilidad de identificar regiones epicárdicas de alta DF mediante ECGI,

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

trasladando el análisis frecuencial de la FA desde el mapeo invasivo hacia una aproximación no invasiva (Pedrón-Torrecilla et al., 2016). Por su parte, Rodrigo et al. validaron el uso de ECGI frente a mapeo de contacto para la estimación de la DF, mostrando una concordancia moderada con registros intracavitarios cuando se restringe el análisis a señales con alta organización espectral, alcanzando diferencias del orden de 0,1 Hz en casos como el que se muestra en la Figura 17 (Rodrigo et al., 2021).

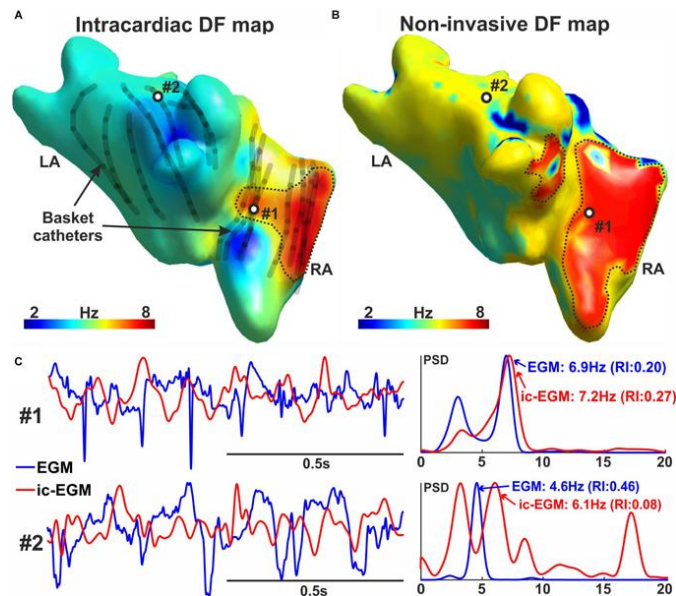


Figura 17. Comparación entre la estimación invasiva y no invasiva de la DF durante FA. A) Mapa de DF obtenido mediante registros intracavitarios con catéter basket. B) Mapa de DF reconstruido de forma no invasiva mediante ECGI. C) Comparación de electrogramas intracavitarios (EGM) y señales reconstruidas no invasivamente (ic-EGM), junto con sus correspondientes espectros de potencia (PSD) en los puntos señalados en los mapas. La DF se identifica como el pico principal del espectro (Rodrigo et al., 2021). LA: aurícula izquierda; RD: aurícula derecha.

Como ya se ha visto anteriormente, la naturaleza inversa y mal condicionada del problema inverso en ECGI introduce incertidumbre en las métricas reconstruidas, especialmente en aquellas basadas en tiempos de activación locales (Pedrón-Torrecilla et al., 2016). Además, existen otros factores, como la geometría del paciente, las dimensiones torácicas, la distancia aurícula-torso y la visibilidad de los electrodos, que influyen de forma significativa en la precisión de los marcadores de FA obtenidos mediante ECGI (Hernández-Romero et al., 2023).

A pesar de estas limitaciones, estudios de simulación adicionales han evidenciado que las regiones de máxima DF presentan una mayor robustez frente al ruido y a errores de modelado geométrico que los mapas basados exclusivamente en activación y CL, situando la DF como un marcador potencialmente más estable para la caracterización no invasiva de la FA (Rodrigo et al., 2014, 2017). Además, la combinación de información espectral y de fase puede mejorar la precisión en la localización de mecanismos dominantes responsables del mantenimiento de la FA, como regiones con actividad focal o reentrante sostenida susceptibles de estrategias de ablación dirigida (Rodrigo et al., 2017).

4 MATERIALES Y MÉTODOS

En esta sección se describe el origen de los datos clínicos utilizados en este trabajo, su procesamiento y la metodología para obtener un DT anatómico de cada paciente; el modelo celular utilizado para las simulaciones y sus modificaciones para calibrarlas en función del CL medido experimentalmente a través de ECGI. Así, en la Figura 18 se detalla el proceso seguido para construir un DT electrofisiológico personalizado en función del CL adquirido de forma no invasiva. Finalmente, el DT propuesto en esta metodología se utiliza para la evaluación de diferentes estrategias de ablación en uno de los pacientes.

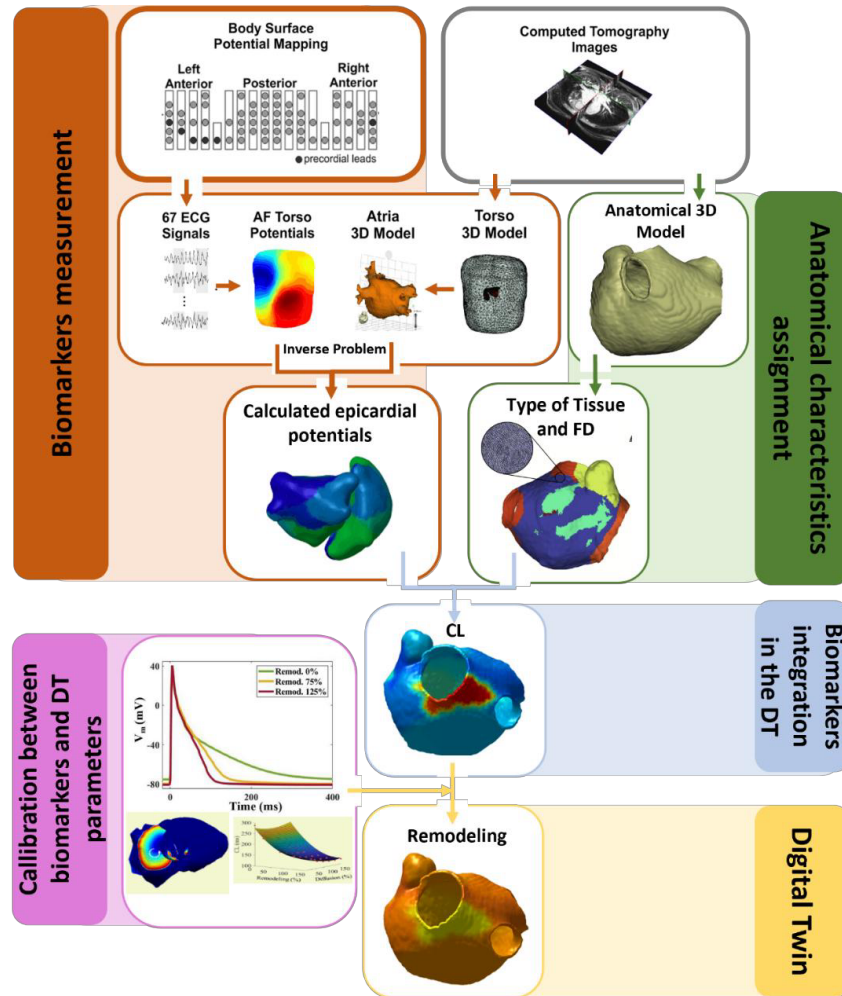


Figura 18. Procedimiento seguido para la obtención del DT personalizado.

4.1 Fuente de los datos

En este trabajo se utilizaron series de tomografía computarizada (TC) de tórax y registros de ECGI de cinco pacientes con FA. Estos pacientes forman parte de un estudio doble ciego desarrollado en el Hospital Clínico San Carlos. Tanto las series de TC como los registros no invasivos de ECGI se obtuvieron previamente al procedimiento de ablación.

A partir de las imágenes de TC se obtuvieron las geometrías anatómicas específicas de cada paciente, incluyendo el torso y las dos aurículas. Estas geometrías fueron empleadas

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

posteriormente para la reconstrucción no invasiva de la actividad eléctrica auricular epicárdica mediante ECGI. Para ello, se registraron los potenciales eléctricos en la superficie corporal utilizando 60 electrodos distribuidos sobre el torso, permitiendo la estimación de los electrogramas auriculares epicárdicos mediante la resolución del problema inverso.

A partir de los electrogramas reconstruidos se generaron mapas biauriculares de DF de baja resolución, mediante análisis espectral en cada nodo epicárdico auricular. Para cada señal, se calculó la densidad espectral de potencia y se definió la DF como la frecuencia asociada al máximo contenido de potencia espectral.

Para cada uno de los cuatro pacientes se dispuso de tres registros ECGI adquiridos durante la intervención: (i) un primer registro basal, (ii) un segundo registro basal separado aproximadamente un minuto del anterior y (iii) un registro durante la administración de adenosina.

4.2 Anatomía

La anatomía de la aurícula izquierda de los pacientes simulados se obtuvo a partir de series DICOM de TC de tórax mediante segmentación con el software SimpleITK. Para ello, se identificó la aurícula izquierda en la serie, se aplicó un umbralizado para distinguirla de las demás estructuras seguido de un algoritmo de crecimiento de semillas en la región de interés para reconstruir el modelo tridimensional de la aurícula izquierda.

A partir del volumen obtenido, con el software Meshmixer, se corrigieron irregularidades superficiales correspondientes al crecimiento de semillas, se realizaron los orificios de las venas pulmonares y válvula mitral y se generó una superficie epicárdica a una distancia de 2 mm del endocardio. Finalmente, el modelo fue remallado para homogeneizar la discretización espacial, estableciendo una resolución de 0,3 mm. El resultado de este procedimiento fue un modelo voxel de malla tetraédrica basado en el trabajo de Krueger et al (Krueger et al., 2013). El número de nodos resultantes del modelo varió en función del paciente y se detallan en la Tabla 1.

Paciente	Número de nodos
LA012	986.003
LA013	295.027
LA014	876.296
LA017	397.699
LA055	770.648

Tabla 1. Número de nodos presentes en las geometrías auriculares construidas para cada paciente.

La información relativa a la dirección de fibras y el tipo de tejido se incorporó utilizando el método de Romitti et al., un método semi automático que asigna la dirección de fibras y tipo celular en la aurícula mediante coordenadas baricéntricas (Romitti et al., 2024). Se trata de un método basado en Atlas, de forma que la información del tipo de tejido y la dirección de fibras

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

de un modelo ya conocido se proyecta en una anatomía en la que esta información se desconoce.

El atlas que se ha utilizado como referencia corresponde a una geometría tridimensional de la aurícula basada en un mallado hexaédrico multicapa, cuyo espesor se mantiene prácticamente constante entre 600 y 900 μm (Ferrer et al., 2015). El modelo presenta una resolución espacial uniforme de 300 μm e integra un total de 754 893 nodos y 515 010 elementos. La segmentación anatómica comprende 21 regiones delineadas manualmente a partir de información histológica, que posteriormente se subdividen en 53 áreas más específicas en función de la dirección de las fibras, tal y como se ilustra en la Figura 19.

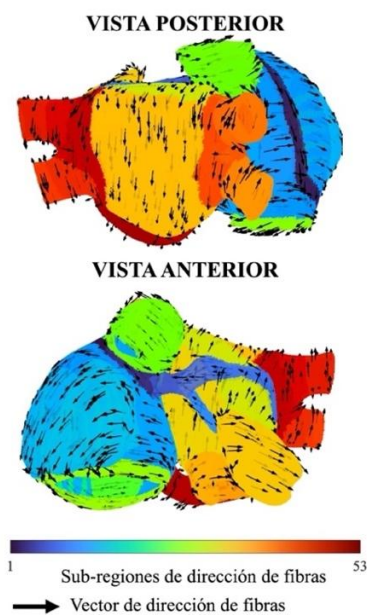


Figura 19. Geometría de ambas aurículas obtenida a partir de resonancia magnética, con regiones diferenciadas según su dirección de fibras, junto con los vectores que describen la dirección local de las fibras (Romitti et al., 2024).

Para la aurícula izquierda el proceso comienza seleccionando con el software Blender 96 puntos o *landmarks* de interés distribuidos en diferentes partes de la aurícula: se seleccionan cuatro puntos para cada vena pulmonar, situados simétricamente respecto a los diámetros longitudinal y transversal de sus orificios; nueve puntos en las paredes posterior y anterior, organizados en matrices de 3x3 entre las paredes superior e inferior delimitadas por las venas pulmonares; y doce puntos en la zona septal formando una matriz de 4x3. En el suelo auricular se incluyen once puntos, también en disposición matricial (3x3 con dos puntos adicionales), mientras que en la pared lateral se incorporan siete puntos igualmente espaciados, incluyendo uno situado en la región de la válvula mitral. En el apéndice auricular izquierdo (AAI) se seleccionan nueve puntos en una matriz de 3x3 orientada hacia la pared anterior y otros doce en una matriz de 3x4 en la cara opuesta, además de dos puntos adicionales en los apéndices opuestos del AAI y dos puntos centrales situados entre las venas pulmonares derecha e izquierda.

A medida que los *landmarks* se seleccionan, un *script* de Python personalizado almacena la posición en la aurícula del punto seleccionado en un archivo "csv" de forma ordenada.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

A partir del fichero con los puntos seleccionados en la aurícula, se proyecta la información de la dirección de fibras y el tipo de tejido mediante un proceso automatizado con un *script* en Matlab. Este proceso se organiza en dos etapas principales. En primer lugar, la superficie de la aurícula del paciente se subdivide en secciones triangulares a partir de los *landmarks* seleccionados. Cada nodo de la malla del paciente se asigna a una de estas secciones en función de su proximidad al centroide y a los vértices del triángulo correspondiente, de forma que cada punto de la geometría queda asociado a una sección definida.

En segundo lugar, para cada nodo de la malla se calculan sus coordenadas baricéntricas dentro del triángulo al que ha sido asignado. Estas coordenadas expresan la posición del nodo como combinación ponderada de los tres vértices de la sección (α, β, γ , con $\alpha + \beta + \gamma = 1$), lo que permite definir un mapeo uno a uno entre el triángulo de la aurícula del paciente y el triángulo homólogo del atlas. Mediante este mapeo baricéntrico, cada nodo de la geometría personalizada se asocia a un punto en el espacio del atlas, y se localiza el nodo más próximo del atlas para transferir sus propiedades tisulares y la dirección de fibras correspondiente.

Finalmente, para garantizar que la orientación de las fibras se conserva correctamente en el espacio tridimensional de la geometría, se calcula una transformación rígida entre cada triángulo de la aurícula del paciente y su sección equivalente en el atlas. Esta transformación se aplica a los vectores de dirección de fibra del atlas antes de asignarlos a la malla personalizada, asegurando que las fibras mantienen una orientación anatómicamente coherente con la geometría del paciente. De este modo, se obtiene un campo de fibras y una distribución de tipos de tejido que incluye las siguientes estructuras: músculos pectíneos; haz de Bachmann; orejuela izquierda; válvula mitral; venas pulmonares superiores; venas pulmonares inferiores; y fosa oval en la aurícula personalizada. En la Figura 20 se puede observar cada una de las estructuras con más detalle.

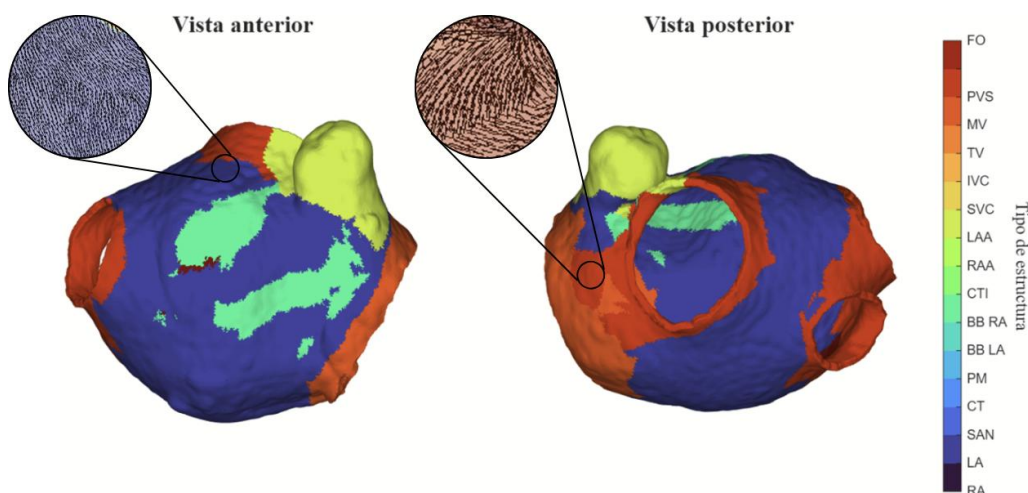


Figura 20. Vista anterior y posterior de la geometría volumétrica de la aurícula LA017 incorporando la información tisular y la dirección de fibras. Se muestran ampliaciones en determinadas zonas para resaltar la dirección de fibras. Al: aurícula izquierda; SAN: nodo sino auricular; CT: crista terminalis; PM: músculos pectíneos; BB LA: haz de Bachmann de la aurícula izquierda; BB RA: haz de Bachmann de la aurícula derecha; CTI: istmo cavo tricúspideo; RAA:

orejuela derecha; LAA: orejuela izquierda; SVC: vena cava superior; IVC: vena cava inferior; TV: válvula tricúspide; MV: válvula mitral; PVS: venas pulmonares superiores; FO: fosa oval.

4.3 Modelado celular y remodelado

El comportamiento eléctrico a nivel celular se describió mediante el modelo auricular humano de Koivumäki, que incluye una formulación detallada de las corrientes iónicas transmembrana y de la dinámica intracelular del calcio. A partir de este modelo se definieron dos aproximaciones: un modelo basal con un porcentaje de remodelado homogéneo, representativo de FA crónica, y un modelo personalizado en el que el grado de remodelado electrofisiológico se adaptó en función del CL estimado mediante ECGI.

El modelo basal se construyó considerando un grado de remodelado del 100%, correspondiente a la condición de FA crónica descrita en el modelo de Koivumäki. Para ello, se realizaron variaciones sobre parámetros iónicos clave: incremento del 100% en la conductancia de I_{K1} , aumento del 50% en el valor máximo del intercambiador sodio-calcio (I_{NCX}), incremento del 18% en la razón PLB/SERCA y aumento del 100% en la sensibilidad del receptor de rianodina al calcio almacenado en el retículo sarcoplasmático. Además, se redujo la expresión de la bomba SERCA en un 18%, así como las conductancias de I_{to} en un 44%, de I_{Kur} en un 22%, de I_{CaL} en un 59% y de la relación SLN/SERCA en un 40%.

En cuanto al modelo personalizado, el grado de remodelado electrofisiológico asignado a cada nodo se ajustó en función del CL medio local, obtenido mediante el análisis de DF de las señales auriculares reconstruidas por ECGI.

El CL está estrechamente relacionado con el remodelado eléctrico del tejido, ya que se trata de un biomarcador electrofisiológico que caracteriza la activación local auricular. Al aumentar el remodelado, disminuye la refractariedad efectiva de la célula, favoreciendo patrones reentrantes que hacen que el tejido se active con mayor frecuencia, induciendo un acortamiento del CL.

De hecho, Termenón-Rivas modeló la relación entre CL y remodelado estableciendo una curva y tabla de calibración del porcentaje de remodelado en función del CL medido (Termenón-Rivas et al., 2023). De acuerdo con esta curva de calibración y como se observa en la Figura 21, el CL y el remodelado presentan una relación inversa.

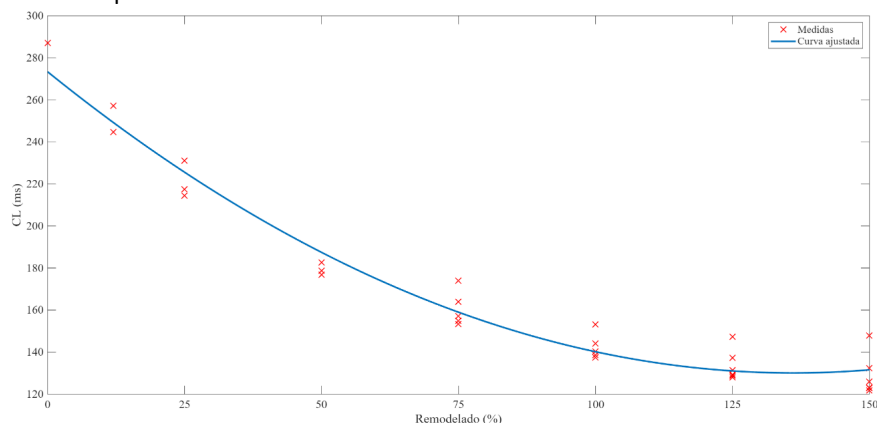


Figura 21. Relación entre el CL y el grado de remodelado electrofisiológico. Los puntos rojos representan los valores de CL obtenidos para distintos porcentajes de remodelado, mientras que la curva azul muestra el ajuste utilizado para describir la relación inversa entre ambas variables (Termenón-Rivas et al., 2023).

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

Según esta parametrización, las condiciones de un cardiomiocito sano se representan mediante un 0% de remodelado y una difusión del 100%, siendo la difusión un parámetro efectivo asociado a la conductividad eléctrica del tejido en el modelo de propagación. El incremento progresivo del porcentaje de remodelado representa el avance de la FA, considerándose el 100% como condición equivalente a FA crónica y valores superiores como estados de FA de larga duración, con un porcentaje máximo de 135% de remodelado. Además, el avance de la FA también se asocia a una disminución de la difusión, que en este trabajo se asignó globalmente al 50%, tanto en los modelos basales como en los de remodelado adaptado.

Para los valores de remodelado comprendidos entre el 0% y el 100%, los parámetros iónicos se calcularon mediante interpolación lineal entre la condición sana y la condición de FA crónica. Para porcentajes de remodelado superiores al 100% e inferiores o iguales al 135%, los parámetros se obtuvieron mediante extrapolación lineal a partir de las tendencias definidas en el intervalo 0–100%.

El CL empleado para adaptar el remodelado fue obtenido a partir de modelos superficiales biauriculares de baja resolución que integraban mapas de DF adquiridos mediante ECGI. La DF se obtuvo mediante un análisis espectral de las señales auriculares en el dominio de la frecuencia. Tras un preprocesado consistente en un filtrado en banda para aislar la actividad auricular y minimizar artefactos, se calculó la densidad espectral de potencia (PSD). Una vez calculada la PSD, la DF se define como el máximo espectral dentro del rango fisiológico de activación auricular (entre 3–8 Hz), descartando posibles picos armónicos o subarmónicos que puedan inducir errores en la identificación del ritmo principal.

Los valores de DF del modelo de baja resolución se transfirieron al modelo de alta resolución mediante una interpolación por inverso de la distancia (IDW). Para cada nodo del modelo se identificaron sus cinco nodos más próximos en el modelo biauricular y se calculó un valor interpolado de DF utilizando la ecuación (4)

$$DF_i = \frac{\sum_{m=1}^5 \frac{DF_{j_m}}{\|x_i - y_{j_m}\|}}{\sum_{m=1}^5 \frac{1}{\|x_i - y_{j_m}\|}} \quad (4)$$

donde x_i son los vértices del modelo de alta resolución y y_{j_m} los cinco vértices vecinos seleccionados según distancia euclídea.

Una vez integrados los valores de DF en el modelo, se proyectaron a la superficie epicárdica, ya que fueron obtenidos a partir de un modelo superficial. Considerando que la CL es la inversa de la DF, se obtuvieron los valores de CL para cada nodo aplicando la ecuación (5)

$$CL = \frac{1000}{DF} \quad (5)$$

lo que permite expresar directamente la CL en milisegundos. La Figura 22 muestra los mapas de CL obtenidos tanto en el modelo biauricular como en el de alta resolución.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

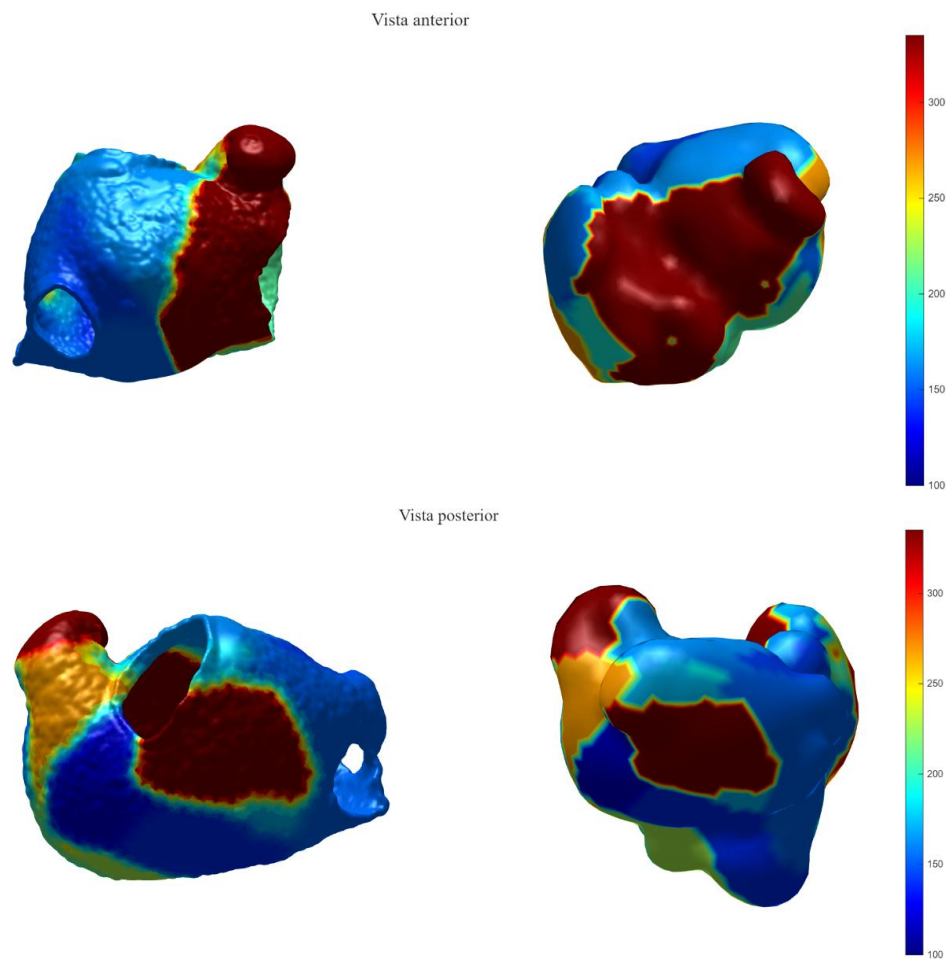
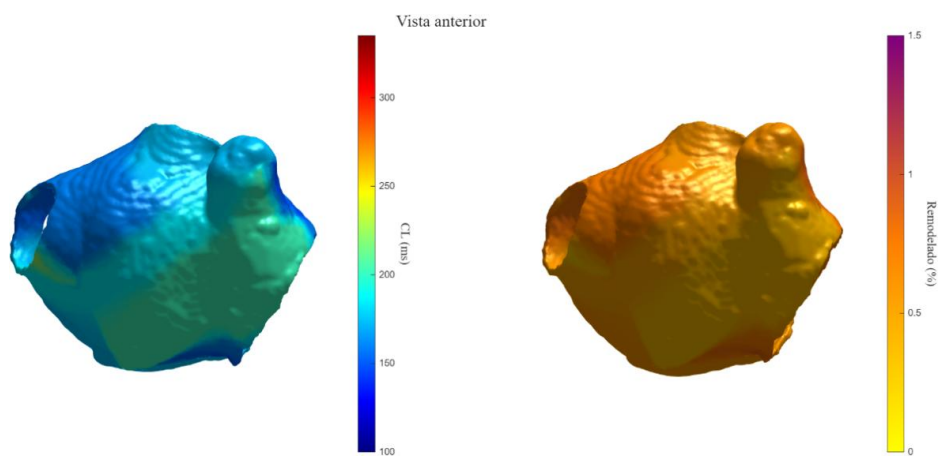


Figura 22. Mapa biauricular de CL medio obtenido a través de ECGI (derecha) y su proyección en el modelo anatómico de aurícula izquierda (izquierda).

Basándose en las curvas de calibración CL-remodelado de Termenón-Rivas et al, se estimó el porcentaje de remodelado correspondiente al CL obtenido a través de ECGI mediante interpolación. En la Figura 23, se puede observar los mapas de remodelado resultantes de este proceso que indican el grado de remodelado para cada nodo.



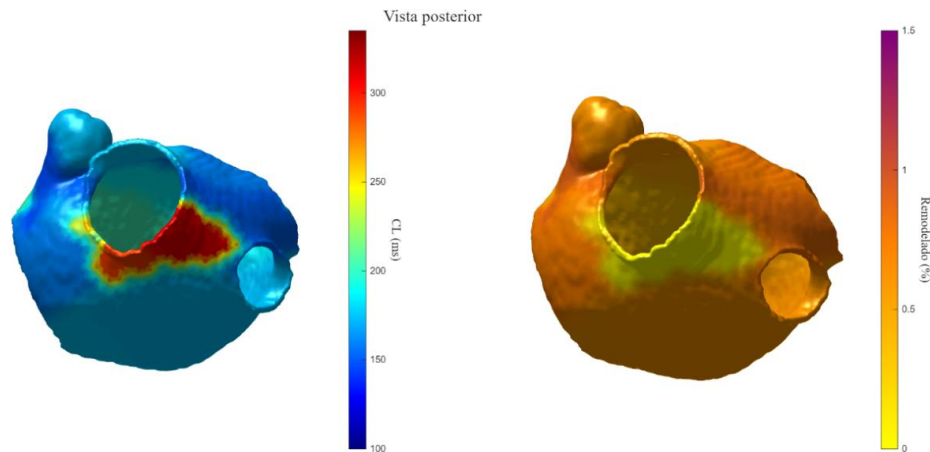


Figura 23. Mapa de CL medio obtenido a través de ECGI (izquierda) y su remodelado asociado (derecha).

4.4 Simulador

Las simulaciones fueron ejecutadas utilizando un solver personalizado optimizado para GPU (modelo de GPU: QUADRO P6000). El solver requiere una serie de archivos de entrada en formato de texto, cada uno con información específica sobre la geometría, las propiedades tisulares y las condiciones de estimulación:

- Init: contiene las condiciones iniciales del modelo auricular.
- Vec: lista de nodos vecinos para cada nodo de la malla.
- Remod: valor de remodelado asociado al grado de progresión de la FA en cada nodo. Para las simulaciones con remodelado adaptado, este valor se ajustó en función del CL medido, variando entre 0 y 1,35. En las simulaciones basales se fijó un remodelado uniforme del 100% (1.0).
- Cond: conductividades entre nodo, reducidas al 50% para todas las simulaciones. En el paciente en el que se simularon diferentes procedimientos de ablación, a los nodos pertenecientes a las regiones seleccionadas como objetivo de ablación se les asignó una conductividad de 0,00.
- Het: heterogeneidades iónicas por nodo. En las simulaciones realizadas en este trabajo las heterogeneidades no varían entre nodos, siendo un fichero con valores "1".
- S1: nodos seleccionados para el estímulo S1, definidos siguiendo el protocolo de estimulación establecido.
- S2: instantes temporales en los que se realiza el estímulo S1.
- GPU_config: describe las rutas a los archivos de entrada y salida del simulador, así como los parámetros de la simulación.

Los ficheros Vec, Remod, Cond y Het se generan mediante un *script* de Matlab a partir de la geometría de la aurícula y de la información sobre el tipo y anisotropía del tejido asignada. Las condiciones iniciales fueron las mismas en cada simulación. En GPU_config se incluye información sobre el tamaño de la malla, el número de nodos estimulados en S1 y el número de veces que se repite el estímulo, además de las rutas relativas a todos los ficheros de entrada y a los directorios donde se almacenan los resultados.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

Una vez definidos los archivos de entrada, la simulación se ejecuta mediante un archivo ejecutable generado mediante la creación de un proyecto en Visual Studio que contiene el solver y recibe como parámetro el archivo GPU_config. Este programa resuelve la dinámica electrofisiológica de la aurícula aplicando un esquema numérico de paso fijo, con un tamaño de integración de 0,02 ms, por lo que el potencial transmembrana, las variables de compuerta y las concentraciones iónicas se recalculan cada 0,02 ms de tiempo simulado.

Para la integración temporal de las EDO que describen la actividad celular, el solver implementa una combinación de esquemas numéricos. Por un lado, utiliza Forward Euler, que aproxima el valor de una variable en el siguiente instante temporal a partir de su valor actual y de su derivada. Por otro lado, las compuertas de activación e inactivación de las corrientes iónicas se integran mediante un esquema de tipo Rush-Larsen, que permite representar de forma estable y eficiente la dinámica exponencial de apertura y cierre de las compuertas. Cada nodo de la malla posee asociadas sus variables de estado, incluyendo el potencial transmembrana, las concentraciones iónicas intracelulares y las compuertas del modelo iónico seleccionado.

Además, en cada nodo se almacenan las conductividades hacia sus nodos vecinos, lo que permite resolver el término de difusión de la ecuación monodominio. De esta forma, la propagación de la actividad eléctrica surge del acoplamiento resistivo entre nodos, de manera que el frente de activación avanza según la anisotropía y las propiedades tisulares asignadas previamente. Durante la ejecución, el solver escribe ficheros de salida con la evolución temporal del potencial y del resto de variables de estado, que posteriormente se convierten a formato “.mat” para su análisis y visualización en Matlab.

4.5 Protocolo de estimulación

Se utilizó un protocolo de estimulación rápida S1–S2 con intervalos de acoplamiento decrecientes con el objetivo de inducir reentradas funcionales en el modelo auricular para su posterior evaluación (Azzolin et al., 2021). Para ello, se seleccionaron las 12 regiones anatómicas de la Figura 24 en el modelo auricular mediante un *script* de Matlab. A cada región se aplicó un tren básico de estímulos S1 con periodo fijo de 1 s durante toda la duración de la simulación. Cada pulso S1 se modeló con una anchura de 2 ms y una amplitud de 3 mA.

Sobre este tren se superpuso una serie de 29 extraestímulos S2, cuyos instantes de aplicación fueron los siguientes:

$$S2 = \{100, 500, 900, 1300, 1700, 2090 \dots 7190, 7400, 7600, 7790, 7970, 8140, 8300\}$$

Donde el intervalo de acoplamiento se redujo progresivamente desde 400 ms a 160 ms en el último estímulo.

Cada estímulo S2 presentó una anchura de 1.1 ms y una amplitud de 5 mA. La secuencia de tiempos S2 permitió explorar diferentes estados de recuperación tisular y evaluar la propagación, posible bloqueo o alteraciones en la conducción en función del momento exacto de aplicación del extraestímulo.

Este protocolo se repitió para cada punto de estimulación seleccionado, generando 12 simulaciones en cada modelo.

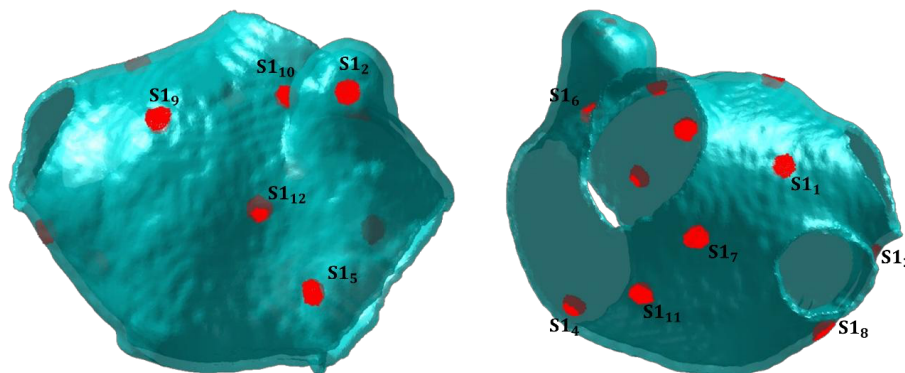


Figura 24. Puntos de estimulación S1 seleccionados para realizar las simulaciones.

4.6 Simulaciones

En este trabajo se compararon en cuatro pacientes las simulaciones calibradas utilizando el modelo celular de FA crónica presente en el estado del arte, frente a las obtenidas tras realizar una calibración personalizada en función del CL obtenido a través de medidas no invasivas. Se realizaron un total de 24 simulaciones por paciente: 12 simulaciones basales, correspondientes al modelo que presentaba un remodelado homogéneo del 100%; y 12 simulaciones pertenecientes al modelo con remodelado personalizado al CL obtenido a partir de los mapas de DF.

Por otro lado, se simularon diferentes procedimientos de ablación en el modelo con remodelado adaptado del quinto paciente. Para cada escenario de ablación se realizaron 12 simulaciones, obteniendo un total de 36 simulaciones de este paciente.

Cada simulación tuvo una duración total de 8,4 s cuando no se generaba una arritmia autosostenida, ampliándose hasta 15 s en los casos en los que se observaba actividad reentrante sostenida. En términos computacionales, esto supuso un tiempo de ejecución aproximado de 30 minutos por simulación sobre una malla tridimensional de 397.699 nodos.

El resultado de cada simulación consistía en ficheros de texto cada 20 ms que contenían la evolución temporal del potencial transmembrana en cada nodo del modelo. Las simulaciones en las que se produjo una reentrada sostenida contenían hasta 751 ficheros en comparación con aquellas en las que no se produjo reentrada, que producían 440 ficheros. Esta diferencia se debe a la activación auricular mantenida por la arritmia, que es capaz de mantener la actividad eléctrica en ausencia de un estímulo. Por ello, estas simulaciones fueron almacenadas para su posterior análisis y se descartaron las restantes.

De los ficheros de texto resultantes de las simulaciones, se seleccionaron los dos últimos segundos de la simulación y se convirtieron a formato “.mat” mediante un *script* de Matlab.

Una vez almacenadas, se tuvieron en cuenta tres posibles escenarios: ausencia de reentrada, reentrada funcional y reentrada anatómica. Las reentradas funcionales se definen como aquellas que se mantenían sin necesidad de un obstáculo anatómico fijo, mientras que las reentradas anatómicas fueron aquellas que se propagaban alrededor de obstáculos anatómicos, vena o válvula del modelo, como los orificios de las venas pulmonares o el anillo de la válvula mitral. Este planteamiento se debe a que en los modelos se ha adaptado el sustrato eléctrico auricular, por lo que el tipo de reentrada esperada es funcional.

Para cada simulación con actividad autosostenida se calculó el CL medio a partir de los dos últimos segundos simulados. Este valor se comparó con el CL estimado mediante ECGI, con el objetivo de evaluar la capacidad de cada modelo para reproducir la dinámica de activación auricular observada de forma no invasiva.

4.7 Detección de instantes de activación y cálculo de CL

Para calcular el CL obtenido tanto en las simulaciones basales como en aquellas con el remodelado adaptado, se implementó un algoritmo de detección de instantes de activación en el que posteriormente se calculaba el CL medio en cada nodo.

El algoritmo cargaba la señal de potencial transmembrana $V_m(t)$ resultante de la simulación y calculaba su derivada temporal dV_m/dt mediante diferencias finitas, descartándose la primera muestra de V_m para mantener la coherencia temporal entre ambas señales. Se identificaron máximos locales tanto en $V_m(t)$ como en dV_m/dt , asociados respectivamente al pico del PA y a la fase de despolarización rápida. Para identificar activaciones verdaderas se definió para cada nodo un umbral dinámico en la derivada temporal descrito en la ecuación (5)

$$\frac{dV}{dt}_{thr} = \mu + k\sigma \quad (5)$$

donde μ y σ representan la media y la desviación estándar de dV_i/dt para cada nodo, y k es un factor de ajuste empírico asignado a 1,8 a partir de ensayo y error. Adicionalmente, se impuso un umbral fisiológico fijo sobre el potencial transmembrana, considerando únicamente aquellos máximos locales de V_m que superaron -30 mV como candidatos a instante de activación, garantizando que las activaciones detectadas correspondieran a despolarizaciones completas. Para cada máximo candidato se evaluó una ventana temporal local de ± 10 muestras, dentro de la cual se comprobó la presencia de al menos un valor de dV_m/dt superior al umbral dinámico. Cuando esta condición se cumplía, el instante de activación se asignó al máximo local de dV_m/dt dentro de la ventana, al representar de forma más precisa el inicio de la despolarización rápida del PA. Posteriormente, se aplicó un filtrado temporal para eliminar detecciones múltiples de un mismo evento, descartándose aquellas activaciones separadas por menos de 40 ms. A partir de los instantes de activación validados, el CL medio de cada nodo se calculó como el valor medio del intervalo entre activaciones consecutivas, convirtiendo los índices muestrales a milisegundos mediante la frecuencia de muestreo de la simulación ($f_s = 500$ Hz) según la ecuación (6)

$$CL_i = \frac{1}{N_i - 1} \sum_{j=1}^{N_i-1} \left(\frac{t_{j+1} - t_j}{f_s} \right) \cdot 1000 \quad (6)$$

donde t_j son los índices temporales de las activaciones detectadas, f_s es la frecuencia de muestreo de la simulación y el factor 1000 convierte el resultado a milisegundos. En la Figura 25 se muestra la detección de instantes de activación en una de las simulaciones y el CL medio calculado en ese nodo.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

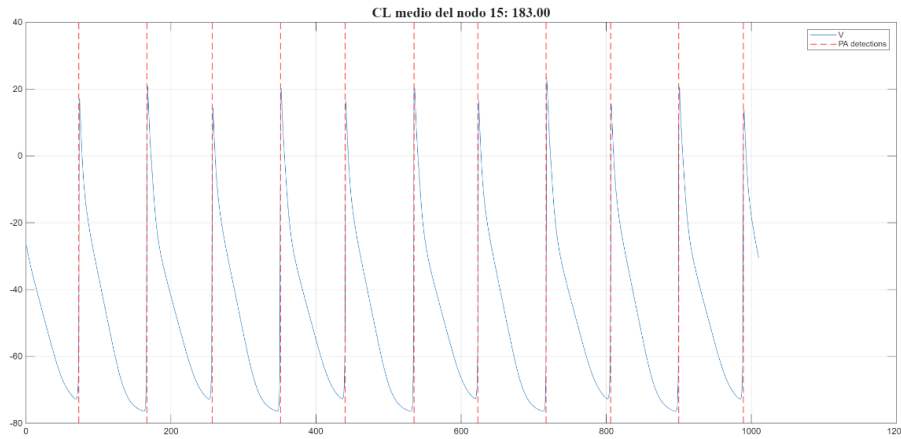


Figura 25. Instantes de activación detectados por el algoritmo implementado en el nodo 15 de uno de los pacientes simulados, con un CL de 183,00 ms.

4.8 Cálculo de Dominant Frequency Ablation Stability Index (DFASI)

La simulación de procedimientos de ablación se realizó sobre la aurícula del quinto paciente, del cual se generó un modelo con remodelado adaptado siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. Sobre este modelo se evaluaron tres escenarios: ausencia de ablación, aislamiento de venas pulmonares y ablación guiada por DFASI, un índice obtenido a partir de mapas de DF derivados de ECGI.

La estrategia DFASI se basa en la identificación de regiones auriculares potencialmente implicadas en el mantenimiento de la FA, combinando dos criterios: la estabilidad espacial de la DF en condiciones basales y el incremento de la DF tras la administración de adenosina (Calvo et al., 2025). Para ello, se utilizaron los dos mapas basales de DF y el mapa obtenido durante el efecto de la adenosina que se muestran en la Figura 26.

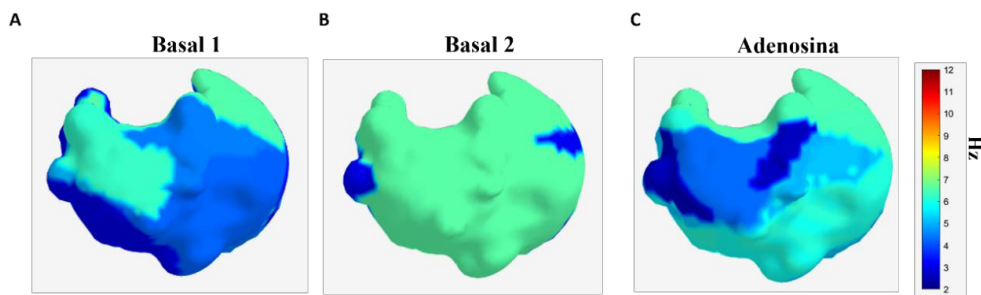


Figura 26. Cálculo del índice DFASI a partir de mapas de DF obtenidos mediante ECGI del paciente “LA052”. A) Mapa de DF correspondiente al primer registro basal. B) Mapa de DF correspondiente al segundo registro basal. C) Mapa de DF durante la administración de adenosina.

Para obtener el índice, se comenzó calculando la variabilidad local de la DF entre los registros basales (Figura 26 A y B), mediante el valor absoluto de la diferencia entre los mapas de DF obtenidos siguiendo la ecuación (7)

$$|\Delta DF| = |DF_{B2} - DF_{B1}| \quad (7)$$

Donde valores bajos de $|\Delta DF|$ indican regiones con mayor estabilidad basal. Posteriormente, tanto el mapa de DF_{Ado} (Figura 26 C) como el mapa de $|\Delta DF|$ se normalizaron entre 0 y 1 mediante la ecuación (8). A partir de esta normalización, se definió un factor de estabilidad.

$$\text{Stability} = 1 - |\Delta DF|_{norm} \quad (8)$$

De esta forma, las regiones más estables presentan valores próximos a 1, mientras que las más variables presentan valores próximos a 0. Finalmente, el índice DFASI se calculó mediante el producto entre el mapa normalizado de DF durante adenosina y el factor de estabilidad basal, expresado en la ecuación (9)

$$DFASI = DF_{Ado,norm} \cdot (1 - |\Delta DF|_{norm}) \quad (9)$$

Por tanto, los valores más altos de DFASI corresponden a regiones que combinan una elevada DF bajo adenosina con una baja variabilidad entre registros basales, lo que las convierte en regiones susceptibles de ablación.

Para generar la lesión de la ablación en el modelo, tanto en la ablación guiada por DFASI como en el aislamiento de venas pulmonares, la conductividad de los nodos correspondientes a las áreas objetivo se asignó a 0 en el fichero de simulación.

Se obtuvieron tres modelos del mismo paciente: un primer modelo con únicamente el remodelado electrofisiológico adaptado; un segundo modelo con ablación alrededor de las venas pulmonares; y un tercer modelo con lesión de ablación localizada en la región identificada mediante DFASI. En los tres modelos se simuló la actividad eléctrica utilizando el mismo protocolo de estimulación de 12 puntos para la inducción de arritmias, generando un total de 36 simulaciones que posteriormente fueron analizadas.

5 RESULTADOS

5.1 Mapeo no invasivo y personalización de modelo

Dado que la correcta relación entre el CL medio y el valor de remodelado asignado a cada nodo del modelo es un aspecto fundamental en la personalización, se evaluó su correspondencia espacial. Uno de los mapas de CL obtenidos a través de ECGI se representa en la Figura 27.

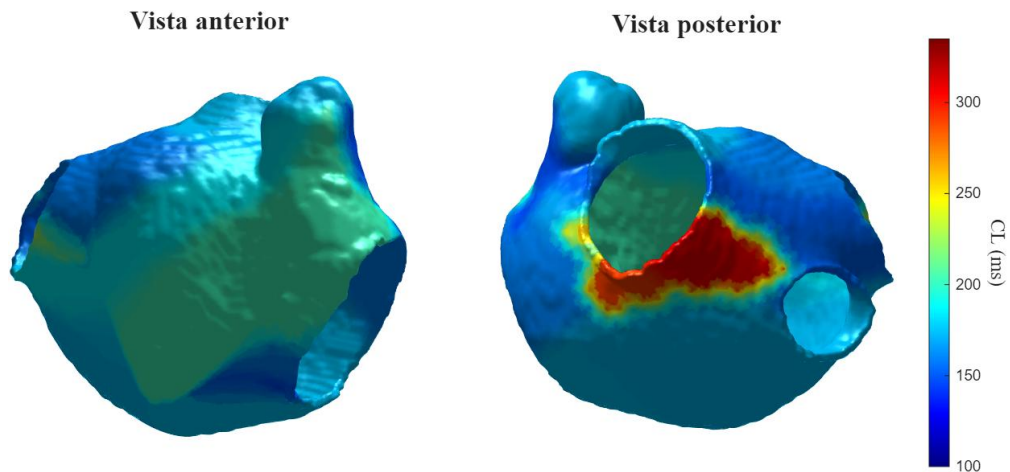


Figura 27. Vista anterior y posterior del mapa de CL obtenido de ECGI del paciente “LA017”.

En el mapa se observa un predominio de regiones con activación de carácter intermedio, caracterizadas con un CL de aproximadamente 175 ms, que coincide con regiones de alta frecuencia del histograma representado en la Figura 28 A. Estas regiones se localizan principalmente en la pared inferior y en la zona inferoposterior de la aurícula izquierda, incluyendo áreas próximas a la vena pulmonar derecha inferior. Desde la pared inferior, se prolongan de forma continua formando una banda que se extiende hacia la pared anterior auricular y alcanza parcialmente la orejuela y la región adyacente a la vena pulmonar superior. Asimismo, se identifica una segunda región relevante de activación intermedia localizada en la pared anterior de la aurícula izquierda, incluyendo parte de la orejuela izquierda, asociada al segundo valor más frecuente del histograma de la Figura 28 A, con un CL medio cercano a 200 ms. Por otro lado, se detectan regiones con activación más rápida, caracterizadas por valores de CL inferiores a 150 ms, correspondientes a otro máximo de frecuencia del histograma. Estas áreas se localizan principalmente en la región central de la pared posterior auricular, en la sección medial de la pared anterior y en sectores adyacentes a la vena pulmonar derecha superior. Finalmente, destaca una región de activación lenta claramente diferenciada, con un CL medio superior a 300 ms, que rodea la vena pulmonar izquierda inferior, sugiriendo la presencia de un sustrato con conducción enlentecida o elevada refractariedad local.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

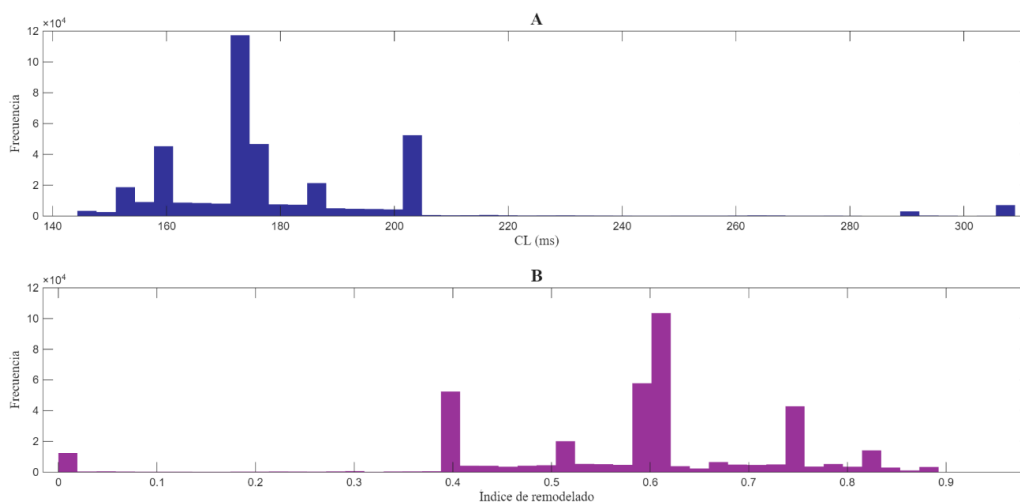


Figura 28. A) Distribución de valores de CL obtenidos mediante ECGI en “LA017”. B) Distribución de valores de remodelado obtenidos de la curva de calibración CL-remodelado de “LA017”.

De acuerdo con la curva de calibración CL medio-remodelado, valores inferiores de CL corresponden a valores de remodelado superiores, asociado a un mayor avance de la FA. Es por ello por lo que en la Figura 28 B la distribución de los valores de remodelados asignados al modelo presenta una morfología similar pero invertida. La forma varía ligeramente, ya que, tras aplicar la función de calibración a los valores de CL, a aquellos valores similares se les asignó un único valor de remodelado.

Los mapas de remodelado resultantes para este paciente se muestran en la Figura 29, representando un patrón de regiones diferenciadas prácticamente idéntico al de la Figura 27. De esta manera, el valor de remodelado más frecuente en la Figura 28.B y por consiguiente predominante en la Figura 29 es cercano a 0,60 (60 % de remodelado) correspondiéndose con la zona de activación intermedia representada por un CL de 175 ms. También se aprecia la región que en la Figura 27 correspondía a valores de CL superiores a 200 ms, presentando un valor de remodelado en torno a 0,40. La zona de activación más rápida de la aurícula corresponde aproximadamente con un 75% de afectación, indicando un mayor grado de FA. Análogamente, a la región de activación más lenta se le ha asignado un valor de remodelado de 0,00, es decir, nodos con ausencia de FA.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

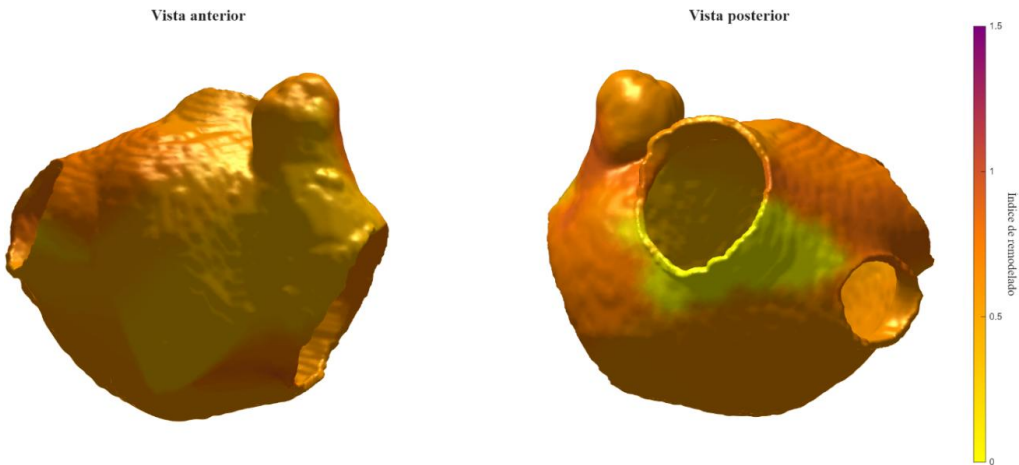


Figura 29. Vista anterior y posterior del mapa de remodelado del paciente “LA017”.

5.2 Resultados de los protocolos de estimulación

Se realizaron 24 simulaciones por paciente. Las primeras 12 correspondían a las simulaciones basales, aquellas cuyo remodelado se había establecido al 100%, mientras que, las 12 siguientes a aquellas con remodelado personalizado. En ambos casos, se consiguió que las simulaciones produjeran patrones característicos de la FA, generándose arritmias de diferentes características. En la Figura 30 se detallan los puntos de estimulación con los que se consiguió generar una arritmia para los dos tipos de simulaciones en este paciente.



Figura 30. Simulaciones basales y de remodelado adaptado que han inducido arritmias en el paciente "LA017".

Todas las simulaciones que generaron arritmias completaron los 15 s de la simulación, por lo que la actividad reentrante se mantuvo durante 6,7 s, ya que el último estímulo se produce a los 8,3 s en todas las simulaciones.

5.3 Análisis de CLs de los patrones simulados

La actividad eléctrica reproducida en cada simulación varía ampliamente entre simulaciones de un mismo paciente dependiendo del punto de la aurícula donde se genera el estímulo. Por lo tanto, los mapas de CL obtenidos mediante las simulaciones también difieren, siendo capaces de reproducir el CL medido a través de ECGI en diferentes grados.

De forma general, las simulaciones basales se caracterizaron por presentar mapas de CL más homogéneos. Este comportamiento se explica por la asignación de un grado de remodelado uniforme en todos los nodos del modelo, lo que implica una afectación homogénea del tejido auricular y, por tanto, patrones de activación similares en toda la aurícula. Este fenómeno puede observarse en la Figura 31, correspondiente a una simulación basal que generó arritmia, en la que la moda del CL medio es de 252,29 ms.

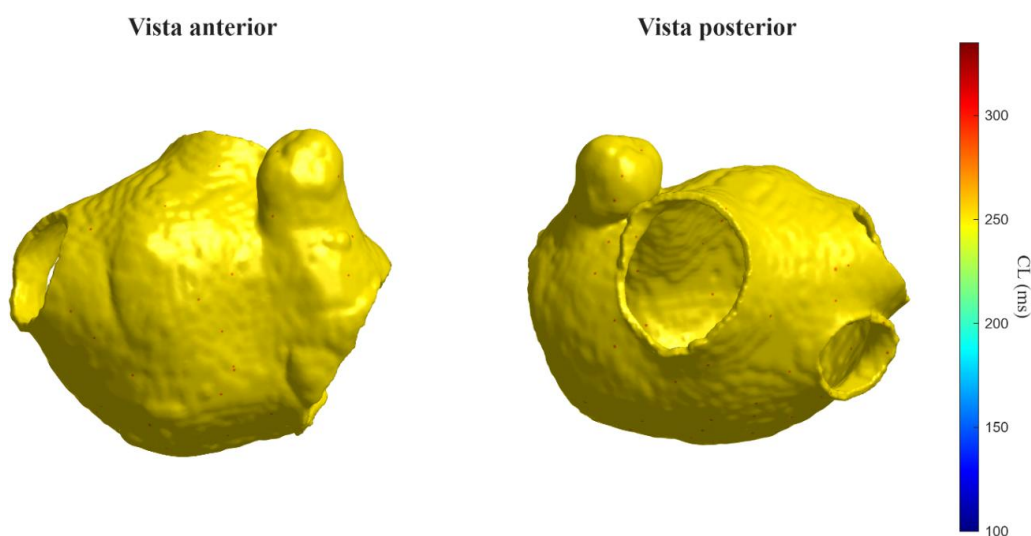


Figura 31. Vista anterior y posterior del mapa de CL medio de la simulación basal del punto de estimulación $S1_6$ para el paciente "LA017".

Las simulaciones con remodelado adaptado mostraron una mayor heterogeneidad espacial en los valores de CL. Estos mapas presentaron una mayor correspondencia visual con el mapa de CL de referencia obtenido mediante ECGI (Figura 27). La Figura 32 muestra una simulación con remodelado adaptado en la que predominan regiones de activación intermedia, con valores de CL en torno a 180 ms, así como una zona de activación lenta localizada alrededor de la vena pulmonar inferior izquierda, donde el CL es mayor de 350 ms, en concordancia con los patrones observados en el mapa de referencia. Los mapas de CL resultantes de las simulaciones con remodelado adaptado son consistentes con la relación existente entre el porcentaje de remodelado establecido y el CL obtenido: las áreas con un porcentaje de remodelado más elevado presentan un CL inferior y viceversa.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

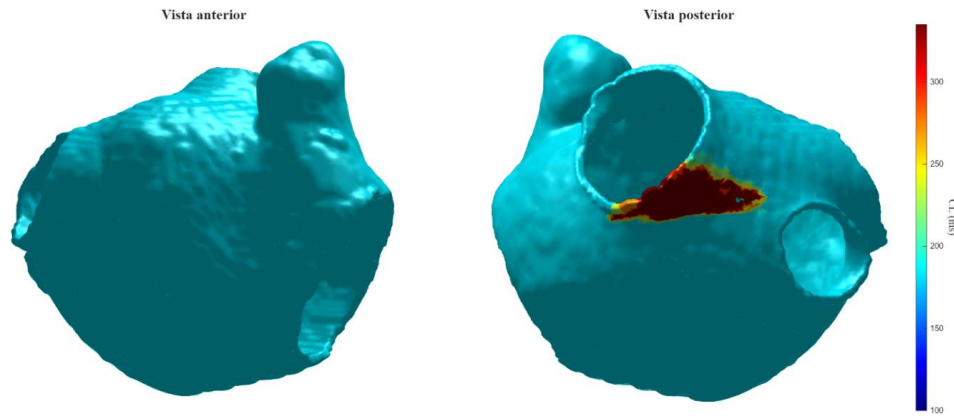


Figura 32. Vista anterior y posterior del mapa de CL medio de la simulación con remodelado adaptado del punto de estimulación $S1_1$ para el paciente "LA017".

Estos resultados sugieren que la calibración personalizada del grado de remodelado permite reproducir de manera más realista los patrones de activación auricular observados experimentalmente, resultando en DT capaces de capturar el fenotipo específico de FA del paciente.

5.4 Comparación entre modelos basales y modelos adaptados mediante ECGI

La correspondencia entre los mapas de CL extraídos de las simulaciones y el mapa de CL de referencia se midió mediante diferentes métricas: (i) error relativo medio, definido como la media del error relativo entre el CL simulado y el CL de referencia en cada nodo; (ii) error absoluto medio; y (iii) porcentaje de nodos con error absoluto inferior a 50 ms. Además, se calculó el valor más frecuente de CL de los mapas obtenidos de forma no invasiva y de las simulaciones realizadas.

En la Tabla 2 se resumen los valores obtenidos para estas métricas de los pacientes.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

		Simulacio- nes	Moda CL	ϵ_r medio	ϵ_{abs} medio	$\epsilon_{abs} < 50$ ms
LA012 CL=142,72	B	S1 ₄	202,89	34,39	73,87	16,12
		S1 ₇	165,09	28,93	74,57	51,66
		S1 ₁₁	202,89	34,39	73,87	16,13
	R	S1 ₂	290,00	55,86	89,10	41,63
		S1 ₄	291	56,17	89,49	41,81
		S1 ₆	287,33	55,45	89,00	41,56
		S1 ₇	284,67	54,58	88,12	43,23
		S1 ₁₀	185,00	20,02	38,53	85,01
		S1 ₁₁	291,67	56,52	89,99	41,75
LA013 CL=182,28	B	S1 ₂	217,25	20,87	44,20	79,85
		S1 ₆	217,25	20,87	44,20	79,86
	R	S1 ₄	240,57	28,96	57,15	17,68
		S1 ₇	234,25	25,81	50,84	18,92
		S1 ₁₀	227,71	23,70	48,06	73,69
		S1 ₁₁	237,50	28,10	55,97	15,63
LA014 CL=175,60	B	S1 ₁₀	180,00	3,65	6,30	99,99
	R	S1 ₁₀	168,00	4,48	7,89	99,96
LA017 CL=174,23	B	S1 ₂	252,29	42,69	74,24	12,60
		S1 ₆	252,29	42,70	68,90	18,00
	R	S1 ₁	183,20	9,22	17,43	96,42
		S1 ₁₀	258,00	45,35	42,73	3,88

Tabla 2. Métricas de error entre los mapas de CL simulados y los mapas de referencia obtenidos mediante ECGI, incluyendo la moda del CL en cada simulación. En color se resaltan las simulaciones con una mayor correspondencia con el CL de referencia para ambos modos de cada paciente. B: Simulaciones basales; R: Simulaciones con remodelado personalizado.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

En el paciente “LA012”, cuyo CL de referencia fue de 142,72 ms, las simulaciones basales presentaron errores relativos medios comprendidos entre el 28,93% y el 34,39%, con errores absolutos medios cercanos a 74 ms. En este caso, la mayoría de las simulaciones con remodelado adaptado no mejoraron la correspondencia con el mapa de referencia, mostrando errores relativos medios superiores al 54% y errores absolutos medios próximos a 89 ms. No obstante, la simulación adaptada correspondiente al punto de estimulación $S1_{10}$ presentó una mayor precisión, con un error relativo medio del 20,02%, un error medio absoluto de 38,53 ms y un 85,01% de nodos con error absoluto inferior a 50 ms.

Las simulaciones basales del “LA013” mostraron un rendimiento muy similar entre sí. Ambas simulaciones, para un CL de referencia de 182,28 ms, presentaron un error relativo medio de 20,87%, un error absoluto medio de 44,20 ms y hasta un 79,86% de nodos con error absoluto inferior a 50 ms. En el modelo con remodelado adaptado, la simulación con mayor precisión fue $S1_{10}$, con un error relativo medio de 23,70%, un error absoluto medio de 48,06 ms y un 73,69% de nodos con error absoluto inferior a 50 ms. Por tanto, en este paciente, el modelo basal presentó una correspondencia ligeramente superior al modelo adaptado.

En las simulaciones del paciente “LA014”, que presentó un CL de referencia de 175,60 ms, tanto el modelo basal como el modelo adaptado reprodujeron adecuadamente el CL obtenido mediante ECGI en la simulación $S1_{10}$: el modelo basal destacó con un error relativo medio de 3,65%, un error absoluto medio de 6,30 ms y un 99,99% de nodos con error absoluto inferior a 50 ms. El modelo personalizado resultó en un error relativo medio de 4,48%, un error absoluto medio de 7,89 ms y un 99,96% de nodos con error absoluto inferior a 50 ms, presentando ambos modelos una elevada correspondencia con el mapa de referencia.

El paciente “LA017” destacó por mostrar una simulación con remodelado adaptado con una mayor precisión respecto a las simulaciones basales. Estas últimas, correspondientes a los puntos $S1_2$ y $S1_6$, presentaron errores relativos medios de 42,69% y 42,70%, respectivamente, junto con porcentajes muy reducidos de nodos con error absoluto inferior a 50 ms de 12,60 y 18,00 ms y errores absolutos medios de 74,24 ms y 68,90 ms, respectivamente.

En contraste, la simulación calibrada generada por el punto $S1_1$ sobresalió con un error relativo medio de 9,22%. El 96,42% de los nodos del modelo presentaban un error absoluto medio inferior a 50 ms, con un valor medio de 17,43 ms. Estos resultados evidenciaron una mejora significativa en la correspondencia entre el modelo simulado y el mapa de CL obtenido mediante ECGI, en comparación con las simulaciones basales.

Además, se representaron los mapas de error relativo medio, que permitieron visualizar las regiones donde los DT presentaban una mayor variabilidad en la representación de los CL de referencia. En la Figura 33, se comparan los mapas de error relativo medio obtenidos en una de las simulaciones basales y en otra correspondiente a las de remodelado adaptado del paciente “LA017”.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

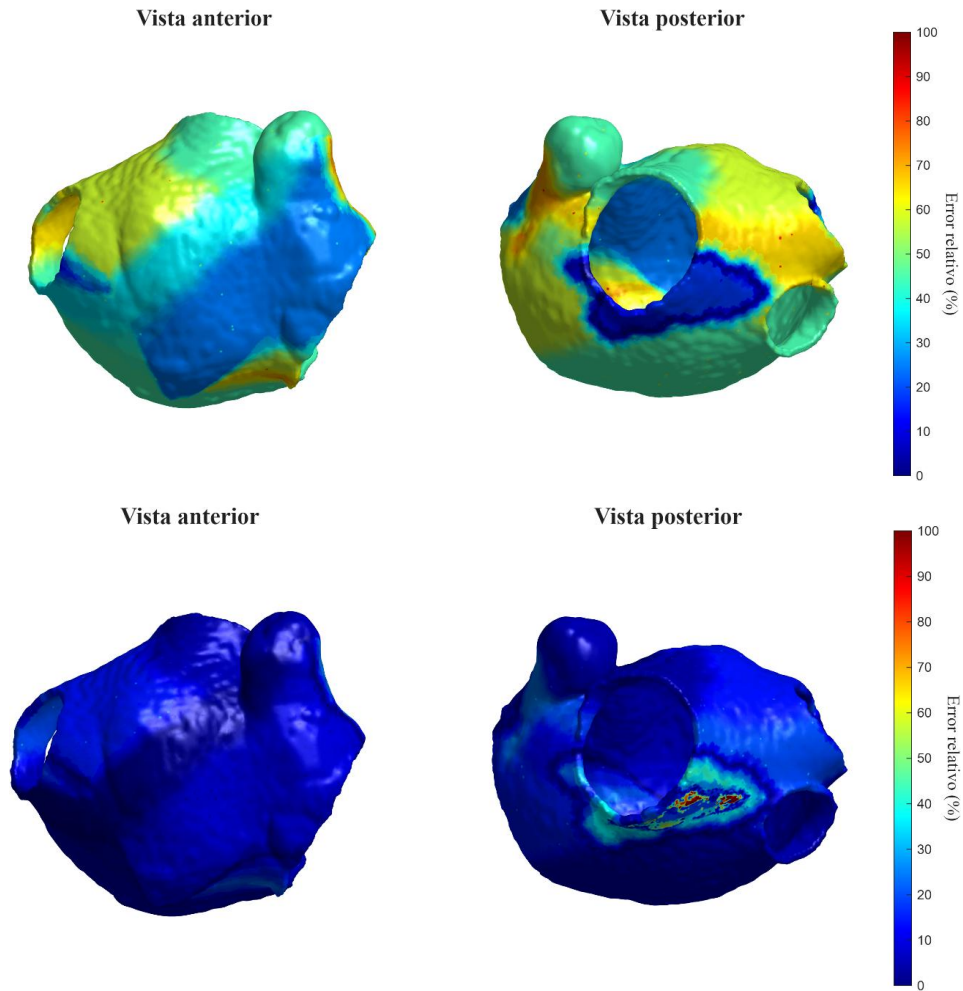


Figura 33. Mapas del error relativo medio medido en cada nodo del modelo basal de la simulación S1₂ (superior) y de remodelado adaptado de la simulación S1₁ (inferior) del paciente "LA017".

Los mapas de error relativo del CL reproducido por el modelo basal destacaron una marcada heterogeneidad espacial del error. Las mayores discrepancias se localizan en una franja horizontal que atraviesa la pared posterior auricular, desde la región inferior de la orejuela hasta la bifurcación de las venas pulmonares derechas, donde el error relativo alcanza valores máximos del orden del 65-70%. Estas regiones coinciden con las zonas de conducción rápida identificadas previamente en el mapa de CL de referencia (Figura 27).

Por el contrario, los valores mínimos de error relativo ($\approx 5\%$) se aprecian en el contorno que rodea la región de activación lenta situada bajo las venas pulmonares izquierdas. No obstante, en el interior de dicha región el error se incrementa hasta valores cercanos al 20%.

En los mapas de error relativo correspondientes a los modelos personalizados el error se concentra en el rango 5-20%. Aquellas regiones que presentaban una activación rápida presentaban un error relativo medio en torno al 20%, mientras que, el error relativo medio alcanzaba valores mínimos cercanos al 5% en las áreas de activación intermedia, que

predominaban en este modelo. No obstante, se observa un incremento local hasta valores aproximados al 40% en el contorno que rodea la región de conducción lenta. En el interior de dicha región aparecen nodos dispersos donde el error relativo alcanza valores máximos del orden del 80%, asociados a una sobreestimación local del enlentecimiento de la activación.

5.5 Comparación de las terapias de ablación

A partir del índice DFASI se extrajeron las regiones candidatas a ablación, indicadas por las regiones donde el índice alcanza sus máximos. En la Figura 34. A se muestra el mapa resultante del cálculo de DFASI y en la Figura 34 B se destaca el área con mayor probabilidad de mantener reentradas según el índice. En el paciente simulado, estas regiones se localizaron principalmente a lo largo de la pared auricular superior-anterior, extendiéndose alrededor de las venas pulmonares y estrechándose en dirección a la válvula mitral.

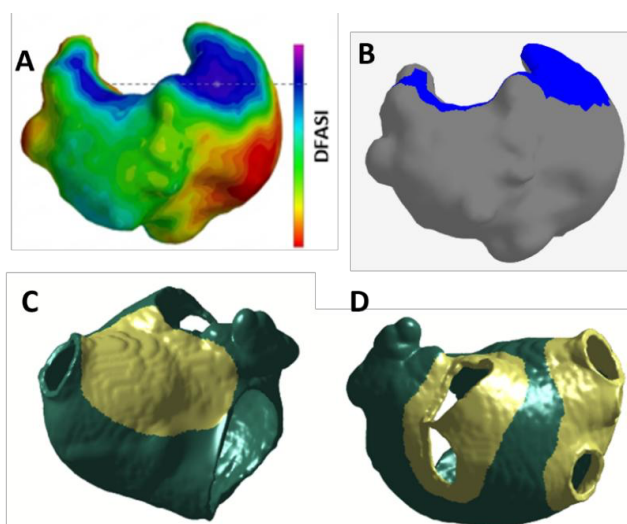


Figura 34. A) Mapa del índice DFASI. B) Región seleccionada para la ablación guiada por DFASI, correspondiente a los valores más elevados de del índice. C) Lesión de ablación guiada por DFASI. D) Lesión correspondiente al aislamiento de venas pulmonares.

Esta información se utilizó para definir una estrategia de ablación personalizada guiada por DFASI, representada en la Figura 34 C. Para simular el efecto de las lesiones de ablación, los nodos incluidos en las regiones objetivo, representados en amarillo, se modelaron como tejido eléctricamente no conductor, asignándoles una conductividad igual a 0,00. El escenario correspondiente a la ablación de venas pulmonares se muestra en la Figura 34 D.

El análisis de los tres escenarios simulados se realizó mediante el cálculo de la tasa de inducibilidad arrítmica, considerando tanto FA como taquicardia auricular. Esta tasa se definió como el cociente entre el número de simulaciones en las que se produjo una reentrada sostenida y el número total de simulaciones realizadas.

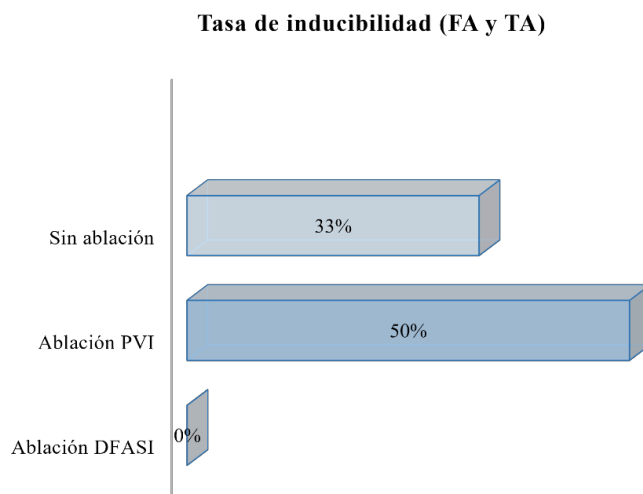


Figura 35. Tasa de inducibilidad de FA y taquicardia auricular (TA) de los tres escenarios simulados.

En la Figura 35 se muestran los resultados obtenidos. En el escenario sin ablación, se indujeron reentradas en 4 de las 12 simulaciones, lo que correspondió a una tasa de inducibilidad del 33%. Tras el aislamiento de venas pulmonares, la inducibilidad aumentó hasta el 50%, con reentrada en 6 de las 12 simulaciones, indicando que la estrategia anatómica convencional no fue suficiente para reducir la vulnerabilidad arrítmica del modelo. Por el contrario, en el escenario de ablación guiada por DFASI no se indujeron reentradas en ninguna de las 12 simulaciones, obteniéndose una tasa de inducibilidad del 0%, indicando la terminación de la FA y el retorno a ritmo sinusal del paciente, como se indica la Figura 36.

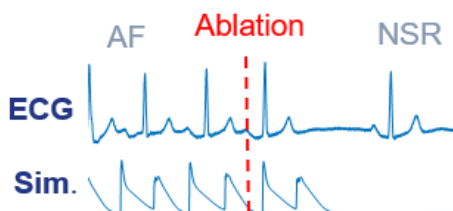


Figura 36. Evolución temporal del ECG y señales simuladas antes y después de la ablación, mostrando la transición de FA a ritmo sinusal (NSR).

Estos resultados sugieren que la ablación guiada por DFASI permitió reducir de forma completa la inducibilidad arrítmica bajo el protocolo de estimulación aplicado. La ausencia de reentradas sostenidas tras la ablación indica que las regiones seleccionadas mediante el índice DFASI podrían desempeñar un papel relevante en el mantenimiento de la actividad arrítmica del modelo. Además, la comparación con el aislamiento de venas pulmonares sugiere que una estrategia funcional y personalizada, basada en la identificación de regiones de alta actividad dominante y estable, podría ser más efectiva que una estrategia exclusivamente anatómica en este caso simulado.

6 DISCUSIÓN

6.1 Principales hallazgos

En este trabajo se ha evaluado la capacidad de modelos auriculares personalizados para reproducir la dinámica de activación estimada mediante ECGI y para analizar diferentes estrategias de ablación en FA. Los resultados destacan tres hallazgos principales: i) los mapas de CL derivados de ECGI permitieron generar distribuciones heterogéneas de remodelado electrofisiológico; ii) los modelos personalizados mostraron una mejor correspondencia entre el modelo simulado y el mapa de CL de referencia en aquellos casos en los que el patrón reentrante inducido reprodujo un moda de CL próxima a la observado mediante ECGI; y iii) la ablación guiada por DFASI suprimió la inducibilidad arrítmica en el modelo analizado, en comparación con los escenarios sin ablación y con aislamiento de venas pulmonares.

La información obtenida mediante ECGI permitió caracterizar la heterogeneidad espacial del sustrato auricular. Este hecho se observó en los cuatro pacientes simulados, ya que las regiones con diferentes dinámicas de activación obtenidas a través de ECGI se diferenciaron en los mapas de CL simulados. Destaca el paciente “LA017”, en el que el mapa de CL simulado presentó regiones diferenciadas de activación intermedia y lenta que se habían observado previamente en los mapas de CL obtenidos mediante ECGI. Esta correspondencia es consecuencia directa de la relación inversa entre CL y remodelado: las regiones con menor CL fueron asociadas a mayor grado de remodelado y viceversa. La correcta simulación de las dinámicas de activación capturadas a través del ECGI refuerza el uso del CL derivado de mapas de DF como biomarcador funcional para adaptar las propiedades electrofisiológicas del modelo ya estudiado por (Rodrigo et al., 2017).

Las simulaciones con remodelado adaptado también evidenciaron una mejor reproducción del CL de referencia respecto a las simulaciones basales, aunque esta mejora no fue uniforme en todos los pacientes ni en todos los puntos de estimulación. El caso más representativo fue el paciente “LA017”, donde las simulaciones basales generaron mapas de CL más homogéneos y alejados del valor de referencia, mientras que la simulación personalizada $S1_1$ presentó una distribución de CL más próxima a la obtenida mediante ECGI. En este caso, la adaptación del remodelado redujo el error relativo medio a un 9,22% y aumentó a un 96,42% el porcentaje de nodos con error absoluto inferior a 50 ms, indicando una mejor correspondencia espacial entre el DT y la dinámica auricular estimada de forma no invasiva.

La mejora del modelo personalizado no dependió únicamente de la asignación espacial del remodelado, sino también del patrón reentrante inducido durante la simulación. Las simulaciones que generaron valores de CL más próximos al CL de referencia fueron las que presentaban una moda de CL inferior, lo que sugiere la presencia de patrones de activación más rápidos, potencialmente compatibles con mecanismos reentrantes funcionales (Jalife, 2002). Por lo tanto, la evaluación de un DT no debe basarse en la inducibilidad de arritmias y en la capacidad del patrón inducido para reproducir la frecuencia de activación del paciente.

Este hecho se observa en el paciente “LA012”, para el que la adaptación del modelo mejoró de forma global las métricas de error en el caso de la simulación correspondiente al punto de estimulación $S1_{10}$, que presentaba una moda de CL inferior y más cercana a la de referencia respecto a las demás simulaciones. Sin embargo, en el paciente “LA014” no se observaron

mejoras en el modelo personalizado. Tanto el modelo basal como el de remodelado adaptado reprodujeron de forma precisa el CL obtenido mediante ECGI debido a la homogeneidad de la dinámica de activación auricular y por consiguiente de remodelado. En el paciente “LA013” ocurre un suceso similar, la simulación $S1_6$ correspondiente al modelo basal presenta una ligera superioridad, mostrando una diferencia de error relativo medio de 2,83% respecto a la simulación calibrada $S1_{10}$. En este caso el mapa de CL de referencia sí presentaba dos regiones de remodelado diferenciadas, pero la moda de CL de las simulaciones con remodelado adaptado era notablemente superior respecto a la de referencia, sugiriendo la presencia de reentradas anatómicas en las simulaciones.

Estos hallazgos evidencian que la personalización electrofisiológica mediante ECGI puede aportar mayor valor en aquellos casos en los que el modelo basal no reproduce adecuadamente el CL observado, pero que su efecto final depende de la interacción entre el sustrato personalizado, el punto de estimulación y el tipo de reentrada inducida.

En el análisis de terapias de ablación, la estrategia guiada por DFASI mostró una reducción completa de la inducibilidad arrítmica en el modelo evaluado. Mientras que el escenario sin ablación presentó una tasa de inducibilidad del 33% y el aislamiento de venas pulmonares aumentó dicha tasa hasta el 50%, la ablación guiada por DFASI redujo la inducibilidad al 0%. El éxito de la ablación de regiones objetivo identificadas a partir de la respuesta en DF indica que podría ser más efectiva para suprimir el mantenimiento de reentradas que una estrategia basada en el aislamiento de venas pulmonares en determinados pacientes (Calvo et al., 2025).

6.2 Justificación de los hallazgos encontrados

Los resultados obtenidos pueden explicarse a partir de la relación entre el remodelado electrofisiológico, el CL local y el tipo de patrón reentrante inducido en cada simulación. En FA, el remodelado eléctrico modifica de forma progresiva las propiedades iónicas del cardiomiocito, alterando la duración del PA, la refractariedad efectiva y la velocidad de recuperación del tejido. Estos cambios favorecen la aparición de activaciones más rápidas y facilitan el mantenimiento de patrones reentrantes, lo que se traduce en un acortamiento del CL (Nattel, 2002). Por ello, la utilización del CL como biomarcador funcional para adaptar el remodelado local del modelo resulta fisiológicamente coherente (Termenón-Rivas et al., 2025).

La personalización realizada en este trabajo se basa en la relación inversa entre CL y grado de remodelado. Las regiones con CL más corto, obtenidas a partir de los mapas de DF derivados de ECGI, fueron interpretadas como zonas con mayor afectación electrofisiológica, mientras que las regiones con CL más prolongado se asociaron a un menor grado de remodelado. Esta aproximación está en línea con la parametrización propuesta por Termenón-Rivas, en la que se establecen curvas de calibración entre el CL medido y el porcentaje de remodelado asignado al tejido (Termenón-Rivas et al., 2023).

La mejora observada en el paciente “LA017” puede justificarse por la mayor concordancia entre el sustrato electrofisiológico asignado en el modelo personalizado y la dinámica de activación estimada mediante ECGI. En el modelo basal, todos los nodos presentaban un remodelado homogéneo del 100%, lo que generó una distribución de CL uniforme y una moda claramente superior a la moda de CL de referencia. Esta homogeneidad limita la capacidad del modelo para reproducir regiones con activación rápida y lenta coexistiendo en una misma aurícula. En

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

cambio, el modelo personalizado incorporó diferencias en el grado de remodelado, permitiendo reproducir una distribución de CL más heterogénea y próxima al mapa de referencia. Esto explica la reducción del error relativo y absoluto observada en la simulación $S1_1$ del modelo personalizado.

Sin embargo, los resultados también muestran que la personalización del remodelado no garantiza una mejora en todas las simulaciones. Esto se debe a que el CL reproducido por el modelo no depende únicamente de las propiedades locales del tejido, sino también del patrón de activación inducido. El mismo sustrato electrofisiológico puede dar lugar a dinámicas diferentes en función del punto de estimulación, de la interacción entre frentes de onda, de la aparición de bloqueos funcionales y del mecanismo de mantenimiento de la reentrada. Por tanto, la correspondencia entre el modelo y el mapa ECGI debe interpretarse considerando tanto el sustrato personalizado como la dinámica reentrante inducida durante la simulación.

Este aspecto presenta especial relevancia para interpretar las diferencias entre reentradas funcionales y anatómicas. Las reentradas funcionales se mantienen sin necesidad de un obstáculo anatómico fijo, dependiendo de las propiedades electrofisiológicas locales del tejido, como refractariedad, conducción y curvatura del frente de onda. Al estar menos condicionadas por una trayectoria anatómica definida, pueden presentar circuitos de activación más dinámicos y, en determinados casos, CL más reducidos. Por el contrario, las reentradas anatómicas se organizan alrededor de estructuras fijas, como los orificios de las venas pulmonares o la válvula mitral, de modo que el CL queda condicionado por la longitud efectiva del circuito y por la velocidad de conducción alrededor de dicha estructura (Jalife, 2002). Esto puede explicar que algunas simulaciones adaptadas no reproduzcan adecuadamente el CL de referencia cuando el patrón inducido corresponde a una reentrada anatómica con un CL más prolongado.

Los resultados de ablación pueden justificarse por la diferencia de enfoque entre las estrategias de ablación simuladas. El aislamiento de venas pulmonares constituye una estrategia ampliamente utilizada en el tratamiento de la FA, especialmente por el papel de las venas pulmonares como focos iniciadores de la arritmia (Haïssaguerre et al., 1998). Sin embargo, en pacientes con sustratos más complejos o FA persistente, la arritmia puede mantenerse por patrones reentrantes en otras áreas del tejido auricular. En estos casos, el aislamiento de las venas pulmonares puede no ser suficiente para eliminar todos los mecanismos de mantenimiento de la FA (Calkins et al., 2017).

La adenosina actúa como agonista de los canales rectificadores de potasio Kir3.x, produciendo un acortamiento de la refractariedad auricular y favoreciendo la aceleración de la actividad reentrante. Las regiones que experimentan un incremento marcado de la DF durante la administración de adenosina pueden interpretarse como zonas con actividad eléctrica rápida y potencialmente implicadas en la perpetuación de la arritmia. Sin embargo, la variabilidad temporal y espacial de la FA hacen que una DF elevada aislada no sea suficiente. Por ello, Calvo et al. proponen el índice DFASI, calculado a partir de la DF durante adenosina normalizada y ponderada por la estabilidad basal de la DF entre dos registros consecutivos en situación basal. De esta forma, el índice permite priorizar aquellas regiones que, además de presentar una elevada aceleración durante adenosina, muestran una baja variabilidad entre los mapas basales, reduciendo la probabilidad de seleccionar zonas de activación rápida transitoria o no reproducible.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

La ablación guiada por DFASI es una estrategia personalizada al fenotipo de la FA del paciente, lo que se manifestó en una reducción completa de la inducibilidad en el modelo evaluado. Las zonas con DF elevada, especialmente aquellas que modifican su comportamiento tras la administración de adenosina, pueden estar asociadas a regiones con mayor capacidad de sostener activación rápida o reentrada. Al eliminar estas áreas, el modelo reduce la probabilidad de mantener patrones autosostenidos tras el protocolo de estimulación. Por tanto, los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que la información derivada de DFASI puede aportar valor adicional frente a una estrategia exclusivamente anatómica (Calvo et al., 2025).

Estos resultados deben interpretarse como una prueba preliminar del potencial de los DT personalizados para comparar estrategias de ablación, más que como una validación definitiva de la superioridad de una estrategia terapéutica.

6.3 Aplicaciones clínicas

Una potencial aplicación clínica de la metodología propuesta es la planificación personalizada de estrategias de ablación en FA. La integración de mapas de CL derivados de ECGI en DTs auriculares permite incorporar información no invasiva al modelo, generando una representación más específica del sustrato electrofisiológico del paciente. Esto podría ayudar a identificar regiones de activación rápida que pueden estar implicadas en el mantenimiento de la arritmia.

Además, los DT personalizados podrían emplearse como una plataforma de simulación previa al procedimiento para comparar diferentes estrategias terapéuticas. En este trabajo, la comparación entre ausencia de ablación, aislamiento de venas pulmonares y ablación guiada por DFASI permitió evaluar el efecto de cada intervención sobre la inducibilidad arrítmica del modelo. Este enfoque podría complementar la planificación clínica convencional, permitiendo explorar virtualmente qué regiones de ablación reducen en mayor medida la capacidad del tejido auricular para sostener reentradas.

Esta metodología podría facilitar una medicina más personalizada en el tratamiento de la FA, al integrar anatomía, información electrofisiológica no invasiva y simulación computacional. Aunque todavía no sustituye a la evaluación clínica ni a la cartografía invasiva, los DT personalizados mediante ECGI podrían actuar como una herramienta de apoyo a la decisión, orientada a seleccionar estrategias de ablación más adaptadas al sustrato específico de cada paciente.

6.4 Limitaciones y trabajo futuro

Este trabajo presenta varias limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes analizados fue reducido, por lo que los resultados deben interpretarse como una validación preliminar de la metodología. Aunque los casos estudiados permitieron evaluar la viabilidad de adaptar el remodelado electrofisiológico mediante mapas de CL procedentes de ECGI, será necesario ampliar el análisis a una cohorte mayor para comprobar la reproducibilidad del método y su capacidad de generalización a distintos fenotipos de FA.

En segundo lugar, la personalización del modelo dependió de mapas de DF obtenidos mediante ECGI. Aunque el ECGI permite caracterizar la activación auricular de forma no invasiva, está sujeto a incertidumbres asociadas al problema inverso, al preprocesado de las señales y a la

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

resolución espacial de los mapas reconstruidos. Estas incertidumbres pueden afectar al cálculo del CL y, por tanto, a la asignación del grado de remodelado en cada nodo. En futuros trabajos sería conveniente realizar análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de estas fuentes de variabilidad sobre los mapas de remodelado resultantes.

Además, los valores de CL de los mapas de referencia son transferidos desde modelos biauriculares de baja resolución mediante interpolación espacial. Este proceso puede introducir errores locales, especialmente en regiones con dinámicas de activación complejas. Por ello, futuras investigaciones deberían comparar diferentes métodos de interpolación y registro.

Otra limitación es que en este trabajo la difusión se asignó de forma global al 50%, sin incorporar heterogeneidades estructurales específicas del paciente. Sin embargo, la conducción auricular puede estar influida por fibrosis, anisotropía, espesor de pared y zonas de bloqueo local. La incorporación de información estructural podría mejorar la representación del sustrato arritmico y permitir una calibración más completa del DT.

También debe tenerse en cuenta que los patrones reentrantes simulados dependen del protocolo de estimulación empleado. Una simulación que no reproduzca el CL de referencia no implica necesariamente que el sustrato personalizado sea incorrecto, sino que el patrón inducido puede no coincidir con la dinámica dominante observada mediante ECGI. En trabajos futuros sería recomendable evaluar diferentes protocolos de inducción y desarrollar criterios automáticos para seleccionar las simulaciones más representativas del comportamiento del paciente.

En relación con las terapias de ablación, la comparación entre escenarios se realizó en un único paciente adicional. Aunque la estrategia guiada por DFASI mostró resultados prometedores resultando en la terminación de FA, este resultado debe considerarse preliminar. Será necesario incluir a más pacientes en futuras simulaciones y comparar los resultados del DT con resultados clínicos postablación, como recurrencia de FA, terminación aguda de la arritmia o inducibilidad residual.

Como líneas futuras, se propone ampliar el número de pacientes, incorporar información estructural específica del paciente, realizar una calibración multiparamétrica que incluya remodelado iónico y propiedades de conducción, automatizar la clasificación de patrones reentrantes y optimizar el flujo computacional para facilitar una posible traslación clínica. Asimismo, la validación frente a cartografía invasiva y resultados clínicos será esencial para determinar el verdadero valor de los DT personalizados mediante ECGI como herramienta de apoyo a la planificación de ablación en FA.

6.5 Contribución con los Objetivos de Desarrollo Sostenible

Este TFM contribuye principalmente al ODS 3: Salud y bienestar, ya que se centra en el estudio de la FA mediante simulaciones cardíacas y modelos personalizados. La FA es una arritmia con un impacto clínico importante, asociada a mayor riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y pérdida de calidad de vida. Por ello, el desarrollo de herramientas que permitan comprender mejor sus mecanismos y evaluar estrategias de ablación de forma virtual puede contribuir a largo plazo a una planificación terapéutica más precisa y personalizada.

Además, el trabajo también se relaciona con el ODS 9: Industria, innovación e infraestructura, al proponer un nuevo modelo de personalización de simulaciones y evaluar estrategias

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

terapéuticas innovadoras. En este sentido, el TFM se enmarca dentro de una línea de innovación orientada a integrar datos clínicos, modelos matemáticos y herramientas digitales para apoyar la toma de decisiones en el ámbito sanitario.

Este trabajo contribuye complementariamente al ODS 4: Educación de calidad, ya que me ha permitido adquirir y aplicar conocimientos especializados en electrofisiología cardíaca, modelado matemático, procesamiento de datos clínicos y simulación computacional.

Aunque el impacto directo del TFM es principalmente académico y científico, el trabajo se alinea con los ODS al avanzar hacia una medicina más personalizada, tecnológica y centrada en mejorar el abordaje de la FA.

7 CONCLUSIONES

En este Trabajo Fin de Máster se ha desarrollado y evaluado una metodología de personalización electrofisiológica de modelos auriculares computacionales basada en la dinámica de activación obtenida mediante ECGI. Para ello, se utilizaron mapas de DF derivados de electrogramas auriculares reconstruidos, a partir de los cuales se calcularon mapas de CL que permitieron adaptar el grado de remodelado eléctrico en las simulaciones.

La comparación entre modelos basales, aquellos presentes en la literatura, y modelos con remodelado adaptado, demostró que la personalización de simulaciones puede mejorar la correspondencia entre los mapas de CL simulados y los mapas de referencia obtenidos mediante ECGI, aunque esta mejora no fue uniforme en todos los pacientes ni en todas sus simulaciones. El caso más representativo fue el del paciente "LA017", en el que el modelo personalizado permitió reducir el error relativo medio hasta el 9,22%, con un error absoluto medio de 17,43 ms y un 96,42% de los nodos con error absoluto inferior a 50 ms. Estos resultados contrastan con las simulaciones basales del mismo paciente, que presentaron mapas de CL más homogéneos y errores considerablemente superiores.

Sin embargo, los resultados también destacan que la capacidad de los DT personalizados de reproducir el CL específico del paciente no depende únicamente de la asignación espacial del remodelado, sino también del patrón de activación inducido durante la simulación. En algunos casos, la misma distribución de remodelado pudo generar comportamientos diferentes en función del punto de estimulación y del tipo de actividad reentrante producida. Por ello, para la evaluación del DT se debe analizar también si el patrón simulado reproduce adecuadamente la dinámica de activación observada en el paciente.

En relación con la simulación de terapias de ablación, se utilizó el modelo de remodelado adaptado para comparar virtualmente diferentes escenarios de intervención. En el DT del paciente analizado, la estrategia sin ablación presentó una inducibilidad arrítmica del 33%, mientras que el aislamiento de venas pulmonares aumentó la inducibilidad hasta el 50%. Por el contrario, la ablación guiada por DFASI redujo la inducibilidad al 0%, lo que sugiere que la identificación de objetivos de ablación de forma no invasiva mediante mapas de DF y respuesta a adenosina podría mejorar los resultados clínicos de ablación frente al aislamiento de venas pulmonares.

Estos resultados resaltan el potencial de los DT personalizados como herramientas de apoyo a la planificación de ablación en FA. La integración de anatomía específica del paciente, el uso de biomarcadores como el CL obtenidos de forma no invasiva para asignar el grado de remodelado en las simulaciones permite explorar de forma controlada diferentes estrategias terapéuticas y evaluar su impacto sobre la inducibilidad arrítmica antes de una posible aplicación clínica.

No obstante, este trabajo presenta diversas limitaciones, entre las que destacan el reducido número de pacientes analizados, la incertidumbre asociada a la reconstrucción ECGI, la interpolación entre modelos de diferente resolución, la asignación global de la difusión y la ausencia de información estructural específica del paciente, como fibrosis o zonas de bloqueo anatómico. Además, la comparación de estrategias de ablación se realizó en un único paciente, por lo que los resultados no permiten establecer conclusiones clínicas definitivas sobre la superioridad de una estrategia frente a otra.

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

Como líneas futuras, sería necesario ampliar la cohorte de pacientes, incorporar información estructural como fibrosis, realizar una calibración multiparamétrica que incluya tanto remodelado iónico como propiedades de conducción, automatizar la clasificación de patrones reentrantes y validar las predicciones del modelo frente a cartografía invasiva y resultados clínicos postablación. La integración de estos elementos permitiría avanzar hacia DTs auriculares más robustos, reproducibles y clínicamente aplicables.

8 BIBLIOGRAFÍA

- Aarnink, E., Zavern, M., Boersma, L., & Glikson, M. (2023). Mechanisms and Prediction of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation Patients. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Number 20). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12206491>
- Allessie, M. A., Bonke, F. I., & Schopman, F. J. (1977). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circulation Research*, 41(1), 9–18. <https://doi.org/10.1161/01.RES.41.1.9>
- Allessie, M., Ausma, J., & Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54, 230–246. www.elsevier.com/locate/cardiores
- Alobaida, M., & Alrumayh, A. (2021). Rate control strategies for atrial fibrillation. *Annals of Medicine*, 53(1), 682–692. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930137>
- Attuel, P., Childers, R., Cauchemez, B., Poveda, J., Mugica, J., & Coumel, P. (1982). Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *International Journal of Cardiology*, 2(2), 179–197. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(82\)90032-8](https://doi.org/10.1016/0167-5273(82)90032-8)
- Azzolin, L., Schuler, S., Dössel, O., & Loewe, A. (2021). A Reproducible Protocol to Assess Arrhythmia Vulnerability in silico: Pacing at the End of the Effective Refractory Period. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.656411>
- Bellón Lata, M., Pan Mancho, M., & Rodríguez Escanciano, V. (2013). Generalidades. In M. de las M. Rodríguez Morales, M. del P. Cabrerizo Sanz, & M. Matas Avellà (Eds.), *Manual de Enfermería en Arritmias y Electrofisiología* (pp. 37–50). <https://enfermeriaencardiologia.com/publicaciones/manuales/manual-de-enfermeria-en-arritmias-y-electrofisiologia>
- Berenfeld, O., Zaitsev, A. V., Mironov, S. F., Pertsov, A. M., & Jalife, J. (2002). Frequency-dependent breakdown of wave propagation into fibrillatory conduction across the pectinate muscle network in the isolated sheep right atrium. *Circulation Research*, 90(11), 1173–1180. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000022854.95998.5C>
- Bosch, R. F., Zeng, X., Grammer, J. B., Popovic, K., Mewis, C., Kuhlkamp, V., & Kuhlkamp, K. (1999). Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 44(1), 121–131. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00178-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00178-9)
- Calkins, H., Hindricks, G., Cappato, R., Kim, Y., Saad, E. B., Aguinaga, L., Akar, J. G., Badhwar, V., Brugada, J., Camm, J., Chen, P., Chen, S., Chung, M. K., Nielsen, J. C., Curtis, A. B., Davies, D. W., Day, J. D., d’Avila, A., de Groot, N. M. S. (Natasja), ... Yamane, T. (2017). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Journal of Arrhythmia*, 33(5), 369–409. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2017.08.001>

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Calvo, D., Salinas, L., Martínez-Camblor, P., Salgado, M., Álvarez-Velasco, R., Martínez-León, A., Soroa, M., García-Iglesias, D., Filgueiras-Rama, D., Gonzalez-Ferrer, J. J., Cañadas, V., Salgado, R., Cruz, A., Quintanilla, J., Redondo, A., Rodrigo, M., Pérez-Villacastín, J., Pérez-Castellano, N., & Berenfeld, O. (2025). Adenosine in human atrial fibrillation modulates and re-distributes atria-wide dominant frequencies and directs to reentry ablation sites with improved outcome. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-26262-z>
- Camm, A. J., Lip, G. Y. H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., Hindricks, G., Kirchhof, P., Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., ... Verheugt, F. W. A. (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 33(21), 2719–2747. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
- Carrara, M., Carozzi, L., Moss, T. J., De Pasquale, M., Cerutti, S., Ferrario, M., Lake, D. E., & Moorman, J. R. (2015). Heart rate dynamics distinguish among atrial fibrillation, normal sinus rhythm and sinus rhythm with frequent ectopy. *Physiological Measurement*, 36(9), 1873–1888. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/9/1873>
- Caulier-Cisterna, R., Muñoz-Romero, S., Sanromán-Junquera, M., García-Alberola, A., & Rojo-Álvarez, J. L. (2018). A new approach to the intracardiac inverse problem using Laplacian distance kernel. *BioMedical Engineering Online*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0519-z>
- Cheniti, G., Vlachos, K., Pambrun, T., Hooks, D., Frontera, A., Takigawa, M., Bourier, F., Kitamura, T., Lam, A., Martin, C., Dumas-Pommier, C., Puyo, S., Pillois, X., Duchateau, J., Klotz, N., Denis, A., Derval, N., Jais, P., Cochet, H., ... Sacher, F. (2018). Atrial fibrillation mechanisms and implications for catheter ablation. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 9, Number OCT). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01458>
- Clayton, R. H., Bernus, O., Cherry, E. M., Dierckx, H., Fenton, F. H., Mirabella, L., Panfilov, A. V., Sachse, F. B., Seemann, G., & Zhang, H. (2011). Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions. In *Progress in Biophysics and Molecular Biology* (Vol. 104, Numbers 1–3, pp. 22–48). <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2010.05.008>
- Cluitmans, M., Brooks, D. H., MacLeod, R., Dössel, O., Guillem, M. S., Van Dam, P. M., Svehlikova, J., He, B., Sapp, J., Wang, L., & Bear, L. (2018). Validation and opportunities of electrocardiographic imaging: From technical achievements to clinical applications. *Frontiers in Physiology*, 9(SEP). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01305>
- Colman, M. A., Aslanidi, O. V., Kharche, S., Boyett, M. R., Garratt, C., Hancox, J. C., & Zhang, H. (2013). Pro-arrhythmogenic effects of atrial fibrillation-induced electrical remodelling: Insights from the three-dimensional virtual human atria. *Journal of Physiology*, 591(17), 4249–4272. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.254987>
- Courtemanche, M., Ramirez, R. J., & Nattel, S. (1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 275(1), H301–H321. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.275.1.H301>

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Courtemanche, M., Ramírez, R. J., & Nattel, S. (1999). Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. *Cardiovascular Research*, 42(2), 477–489. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00034-6)
- Cuculich, P. S., Wang, Y., Lindsay, B. D., Faddis, M. N., Schuessler, R. B., Damiano, R. J., Li, L., & Rudy, Y. (2010). Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation*, 122(14), 1364–1372. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.945709>
- D. W. Hilgemann, & Denis Noble, F. R. S. (1987). Excitation-contraction coupling and extracellular calcium transients in rabbit atrium: reconstruction of basic cellular mechanisms. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 230(1259), 163–205. <https://doi.org/10.1098/rspb.1987.0015>
- Dawodu, A. A., Monti, F., Iwashiro, K., Schiariti, M., Chiavarelli, R., & Puddu, P. E. (1996). The shape of human atrial action potential accounts for different frequency-related changes in vitro. *International Journal of Cardiology*, 54(3), 237–249. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(96\)02605-8](https://doi.org/10.1016/0167-5273(96)02605-8)
- Deisenhofer, I., Albenque, J. P., Busch, S., Gitenay, E., Mountantonakis, S. E., Roux, A., Horvilleur, J., Bakouboula, B., Oza, S., Abbey, S., Theodore, G., Lepillier, A., Guyomar, Y., Bessiere, F., Jan Smit, J., Mohr Durdez, T., Milpied, P., Appetiti, A., Guerrero, D., ... De Chillou, C. (2025). Artificial intelligence for individualized treatment of persistent atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *Nature Medicine*, 31(4), 1286–1293. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03517-w>
- Dewire, J., & Calkins, H. (2010). State-of-the-art and emerging technologies for atrial fibrillation ablation. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 7, Number 3, pp. 129–138). <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.232>
- Dössel, O., Krueger, M. W., Weber, F. M., Wilhelms, M., & Seemann, G. (2012). Computational modeling of the human atrial anatomy and electrophysiology. In *Medical and Biological Engineering and Computing* (Vol. 50, Number 8, pp. 773–799). <https://doi.org/10.1007/s11517-012-0924-6>
- Duque, S. I., Orozco-Duque, A., Kremen, V., Novak, D., Tobón, C., & Bustamante, J. (2017). Feature subset selection and classification of intracardiac electrograms during atrial fibrillation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 38, 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2017.06.005>
- Esther Pueyo. (2021). Modelización matemática y simulación computacional de la variabilidad espacio-temporal en la actividad eléctrica cardíaca. *Real Academia de Ciencias de Zaragoza*, 76, 7–54. http://www.raczar.es/webracz/ImageServlet?mod=publicaciones&subMod=revistas&car=revista76&archivo=007_Pueyo.pdf
- Ferrer, A., Sebastián, R., Sánchez-Quintana, D., Rodríguez, J. F., Godoy, E. J., Martínez, L., & Saiz, J. (2015). Detailed Anatomical and Electrophysiological Models of Human Atria and Torso

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- for the Simulation of Atrial Activation. *PLOS ONE*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141573>
- Figuera, C., Suárez-Gutiérrez, V., Hernández-Romero, I., Rodrigo, M., Liberos, A., Atienza, F., Guillem, M. S., Barquero-Pérez, Ó., Climent, A. M., & Alonso-Atienza, F. (2016). Regularization techniques for ECG imaging during atrial fibrillation: A computational study. *Frontiers in Physiology*, 7(OCT). <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00466>
- Fischer, G., Stühlinger, M. C., Nowak, C. N., Wieser, L., Tilg, B., & Hintringer, F. (2007). On computing dominant frequency from bipolar intracardiac electrograms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(1), 165–169. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.883739>
- Franz, M. R., Karasik, P. L., Li, C., Moubarak, J., & Chavez, M. (1997). Electrical remodeling of the human atrium: Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(7), 1785–1792. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00385-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00385-9)
- Gaspo, R., Bosch, R. F., Talajic, M., & Nattel, S. (1997). Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation*, 96(11), 4027–4035. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.11.4027>
- Geselowitz, D. B. (1989). On the Theory of the Electrocardiogram. *IEEE*, 77, 857–876.
- Gordon Betts, J., Young, K. A., Wise, J. A., Johnson, E., Poe, B., Kruse, D. H., Korol, O., Johnson, J. E., Womble, M., & DeSaix, P. (2022, April 20). *Anatomy and Physiology 2e*. OpenStax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/19-2-cardiac-muscle-and-electrical-activity>
- Grandi, E., Pandit, S. V., Voigt, N., Workman, A. J., Dobrev, D., Jalife, J., & Bers, D. M. (2011). Human Atrial Action Potential and Ca²⁺ Model. *Circulation Research*, 109(9), 1055–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.253955>
- Haissaguerre, M., Hocini, M., Denis, A., Shah, A. J., Komatsu, Y., Yamashita, S., Daly, M., Amraoui, S., Zellerhoff, S., Picat, M. Q., Quotb, A., Jesel, L., Lim, H., Ploux, S., Bordachar, P., Attuel, G., Meillet, V., Ritter, P., Derval, N., ... Dubois, R. (2014). Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 130(7), 530–538. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421>
- Haïssaguerre, M., Jaïs, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Métayer, P., & Clémenty, J. (1998). Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine*, 339(10), 659–666. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>
- Haissaguerre, M., Lim, K.-T., Jacquemet, V., Rotter, M., Dang, L., Hocini, M., Matsuo, S., Knecht, S., Jais, P., & Virag, N. (2007). Atrial fibrillatory cycle length: computer simulation and potential clinical importance. *Europace*, 9(Supplement 6), vi64–vi70. <https://doi.org/10.1093/europace/eum208>
- Hansen, B. J., Zhao, J., Csepe, T. A., Moore, B. T., Li, N., Jayne, L. A., Kalyanasundaram, A., Lim, P., Bratasz, A., Powell, K. A., Simonetti, O. P., Higgins, R. S. D., Kilic, A., Mohler, P. J., Janssen, P. M. L., Weiss, R., Hummel, J. D., & Fedorov, V. V. (2015). Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European Heart Journal*, 36(35), 2390–2401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>
- Heijman, J., Erfanian Abdoust, P., Voigt, N., Nattel, S., & Dobrev, D. (2016). Computational models of atrial cellular electrophysiology and calcium handling, and their role in atrial fibrillation. In *Journal of Physiology* (Vol. 594, Number 3, pp. 537–553). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1113/JP271404>
- Hernández-Romero, I., Molero, R., Fambuena-Santos, C., Herrero-Martín, C., Climent, A. M., & Guillem, M. S. (2023). Electrocardiographic imaging in the atria. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 61(4), 879–896. <https://doi.org/10.1007/s11517-022-02709-7>
- Hindricks, G., Potpara, T., Kirchhof, P., Kühne, M., Ahlsson, A., Balsam, P., Bauersachs, J., Benussi, S., Brandes, A., Braunschweig, F., Camm, A. J., Capodanno, D., Casadei, B., Conen, D., Crijns, H. J. G. M., Delgado, V., Dobrev, D., Drexel, H., Fitzsimons, D., ... Zakirov, N. U. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). In *European Heart Journal* (Vol. 42, Number 5, pp. 373–498). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Ho, G., Lin, A. Y., & Krummen, D. E. (2020). Linking Electrical Drivers With Atrial Cardiomyopathy for the Targeted Treatment of Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.570740>
- Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation nerve. *J. Physiol*, 117, 500–544.
- Honarbakhsh, S., Dhillon, G., Abbass, H., Waddingham, P. H., Dennis, A., Ahluwalia, N., Welch, S., Daw, H., Sporton, S., Chow, A., Earley, M. J., Lambiase, P. D., & Hunter, R. J. (2022). Noninvasive electrocardiographic imaging-guided targeting of drivers of persistent atrial fibrillation: The TARGET-AF1 trial. *Heart Rhythm*, 19(6), 875–884. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.01.042>
- ITACA. (n.d.). *Potencial de acción cardíaco*. Retrieved September 29, 2025, from <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>
- Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., & Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. *Circulation*, 124(20), 2264–2274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893>
- Jæger, K. H., & Tveito, A. (2022). Deriving the Bidomain Model of Cardiac Electrophysiology From a Cell-Based Model; Properties and Comparisons. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.811029>
- Jaffery, O. A., Melki, L., Slabaugh, G., Good, W. W., & Roney, C. H. (2024). A Review of Personalised Cardiac Computational Modelling Using Electroanatomical Mapping Data. In *Arrhythmia and Electrophysiology Review* (Vol. 13). Radcliffe Medical Media. <https://doi.org/10.15420/AER.2023.25>
- Jalife, J. (2002). Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54(2), 204–216. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00223-7)

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Jalife, J. (2009). Inward rectifier potassium channels control rotor frequency in ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 6(11), S44–S48. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.07.019>
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 140(2). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
- Khan, I. A. (2003). Atrial stunning: basics and clinical considerations. *International Journal of Cardiology*, 92(2–3), 113–128. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(03\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(03)00107-4)
- Kim, M. H., Johnston, S. S., Chu, B. C., Dalal, M. R., & Schulman, K. L. (2011). Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 4(3), 313–320. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165>
- Kléber, A. G., & Rudy, Y. (2004). Basic Mechanisms of Cardiac Impulse Propagation and Associated Arrhythmias. *Physiological Reviews*, 84(2), 431–488. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2003>
- Kneller, J., Zou, R., Vigmond, E. J., Wang, Z., Leon, L. J., & Nattel, S. (2002). Cholinergic Atrial Fibrillation in a Computer Model of a Two-Dimensional Sheet of Canine Atrial Cells With Realistic Ionic Properties. *Circulation Research*, 90(9). <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000019783.88094.BA>
- Koivumäki, J. T., Korhonen, T., & Tavi, P. (2011). Impact of sarcoplasmic reticulum calcium release on calcium dynamics and action potential morphology in human atrial myocytes: A computational study. *PLoS Computational Biology*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001067>
- Koivumäki, J. T., Seemann, G., Maleckar, M. M., & Tavi, P. (2014). In Silico Screening of the Key Cellular Remodeling Targets in Chronic Atrial Fibrillation. *PLoS Computational Biology*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003620>
- Kornej, J., Börschel, C. S., Benjamin, E. J., & Schnabel, R. B. (2020, June 19). Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circulation Research*, 127(1), 4–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>
- Krueger, M. W., Seemann, G., Rhode, K., Keller, D. U. J., Schilling, C., Arujuna, A., Gill, J., O'Neill, M. D., Razavi, R., & Dossel, O. (2013). Personalization of atrial anatomy and electrophysiology as a basis for clinical modeling of radio-frequency ablation of atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(1), 73–84. <https://doi.org/10.1109/TMI.2012.2201948>
- Kwon, O.-S., Hwang, I., & Pak, H.-N. (2021). Computational modeling of atrial fibrillation. *International Journal of Arrhythmia*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s42444-021-00051-x>
- Landmesser, U., Skurk, C., Tzikas, A., Falk, V., Reddy, V. Y., & Windecker, S. (2024). Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: current status and

- perspectives. In *European Heart Journal* (Vol. 45, Number 32, pp. 2914–2932). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae398>
- Lehto, M. (2009). *Atrial remodeling in atrial fibrillation*. Helsinki University Central Hospital.
- Lim, B., Kim, J., Hwang, M., Song, J. S., Lee, J. K., Yu, H. T., Kim, T. H., Uhm, J. S., Joung, B., Lee, M. H., & Pak, H. N. (2020). In situ procedure for high-efficiency computational modeling of atrial fibrillation reflecting personal anatomy, fiber orientation, fibrosis, and electrophysiology. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59372-x>
- Lin, H. J., Wolf, P. A., Kelly-Hayes, M., Beiser, A. S., Kase, C. S., Benjamin, E. J., & D'Agostino, R. B. (1996). Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham study. *Stroke*, 27(10), 1760–1764. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.10.1760>
- Maleckar, M. M., Greenstein, J. L., Trayanova, N. A., & Giles, W. R. (2008). Mathematical simulations of ligand-gated and cell-type specific effects on the action potential of human atrium. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 98(2–3), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2009.01.010>
- Mansour, M., Mandapati, R., Berenfeld, O., Chen, ; Jay, Samie, F. H., & Jalife, J. (2001). *Left-to-Right Gradient of Atrial Frequencies During Acute Atrial Fibrillation in the Isolated Sheep Heart*. <http://www.circulationaha.org>
- Marques, V. G., Rodrigo, M., Guillem, M. de la S., & Salinet, J. (2020). Characterization of atrial arrhythmias in body surface potential mapping: A computational study. *Computers in Biology and Medicine*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103904>
- McDowell, K. S., Vadakkumpadan, F., Blake, R., Blauer, J., Plank, G., MacLeod, R. S., & Trayanova, N. A. (2012). Methodology for patient-specific modeling of atrial fibrosis as a substrate for atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology*, 45(6), 640–645. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.08.005>
- McDowell, K. S., Zahid, S., Vadakkumpadan, F., Blauer, J., MacLeod, R. S., & Trayanova, N. A. (2015). Virtual electrophysiological study of atrial fibrillation in fibrotic remodeling. *PLoS ONE*, 10(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117110>
- Meng, S., Sunderland, N., Chamorro-Servent, J., Bear, L. R., Lever, N. A., Sands, G. B., LeGrice, I. J., Gillis, A. M., Zhao, J., Budgett, D. M., & Smaill, B. H. (2022). Intracardiac Inverse Potential Mapping Using the Method of Fundamental Solutions. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.873049>
- Mihordea, A., Puiu, M., Simu, G., Minciuna, I. A., Rosu, R., Gusetu, G., Pop, D., & Cismaru, G. (2026). Radiofrequency, Cryoablation, and Pulsed Field Ablation for Atrial Fibrillation: Mechanisms, Preclinical Evidence, and Clinical Outcomes. In *Biomedicines* (Vol. 14, Number 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines14040825>
- Mines, G. R. (1913). On dynamic equilibrium in the heart. *The Journal of Physiology*, 46(4–5), 349–383. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1913.sp001596>
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., & Abildskov, J. A. (1964). A computer model of atrial fibrillation. *American Heart Journal*, 67(2), 200–220. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(64\)90371-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(64)90371-0)

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Morillo, C. A., Klein, G. J., Jones, D. L., & Guiraudon, C. M. (1995). Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*, 91(5), 1588–1595. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.5.1588>
- Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415, 219–226. <https://doi.org/10.1038/415219a>
- Nattel, S., & Harada, M. (2014). Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(22), 2335–2345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555>
- Ng, J., Kadish, A. H., & Goldberger, J. J. (2006). Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 3(11), 1295–1305. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.07.027>
- Niederer, S. A., Kerfoot, E., Benson, A. P., Bernabeu, M. O., Bernus, O., Bradley, C., Cherry, E. M., Clayton, R., Fenton, F. H., Garny, A., Heidenreich, E., Land, S., Maleckar, M., Pathmanathan, P., Plank, G., Rodríguez, J. F., Roy, I., Sachse, F. B., Seemann, G., ... Smith, N. P. (2011). Verification of cardiac tissue electrophysiology simulators using an *N*-version benchmark. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 369(1954), 4331–4351. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0139>
- Noble, D. (1962). A MODIFICATION OF THE HODGKIN-HUXLEY EQUATIONS APPLICABLE TO PURKINJE FIBRE ACTION AND PACE-MAKER POTENTIALS. In *J. Physiol* (Vol. 160).
- Nygren, A., Fiset, C., Firek, L., Clark, J. W., Lindblad, D. S., Clark, R. B., & Giles, W. R. (1998). Mathematical Model of an Adult Human Atrial Cell. *Circulation Research*, 82(1), 63–81. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.1.63>
- Orozco-Duque, A., Morillo, C., Tobón, C., Ugarte, J. P., & Bustamante, J. (2018). Catheter ablation for Atrial fibrillation: Electrogram-guided methods. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomedica*, 39(3), 208–224. <https://doi.org/10.17488/RMIB.39.3.1>
- Pedron-Torrecilla, J., Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Pérez-David, E., Bermejo, J., Arenal, Á., Millet, J., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atienza, F., & Guillem, M. S. (2016). Noninvasive estimation of epicardial dominant high-frequency regions during atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 27(4), 435–442. <https://doi.org/10.1111/jce.12931>
- Pellman, J., & Sheikh, F. (2015). Atrial fibrillation: Mechanisms, therapeutics, and future directions. *Comprehensive Physiology*, 5(2), 649–665. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140047>
- Pereira, H., Niederer, S., & Rinaldi, C. A. (2020). Electrocardiographic imaging for cardiac arrhythmias and resynchronization therapy. In *Europace* (Vol. 22, Number 10, pp. 1447–1462). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab165>
- Pikunov, A. V., Syunyaev, R. A., Ali, R., Prakosa, A., Gams, A., Boyle, P. M., Steckmeister, V., Kutschka, I., Rytkin, E., Voigt, N., Trayanova, N., & Efimov, I. R. (2025). Role of Structural Versus Cellular Remodeling in Atrial Arrhythmogenesis: Insights From Personalized Digital Twins. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 18(9), e013898. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.125.013898>

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Ramanathan, C., Ghanem, R. N., Jia, P., Ryu, K., & Rudy, Y. (2004). Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nature Medicine*, 10(4), 422–428. <https://doi.org/10.1038/nm1011>
- Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atienza, F., & Guillem, M. S. (2017a). Highest dominant frequency and rotor positions are robust markers of driver location during noninvasive mapping of atrial fibrillation: A computational study. *Heart Rhythm*, 14(8), 1224–1233. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.017>
- Rodrigo, M., Climent, A. M., Liberos, A., Fernández-Avilés, F., Berenfeld, O., Atienza, F., & Guillem, M. S. (2017b). Highest dominant frequency and rotor positions are robust markers of driver location during noninvasive mapping of atrial fibrillation: A computational study. *Heart Rhythm*, 14(8), 1224–1233. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.017>
- Rodrigo, M., Guillem, M. S., Climent, A. M., Pedrón-Torrecilla, J., Liberos, A., Millet, J., Fernández-Avilés, F., Atienza, F., & Berenfeld, O. (2014). Body surface localization of left and right atrial high-frequency rotors in atrial fibrillation patients: A clinical-computational study. *Heart Rhythm*, 11(9), 1584–1591. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.05.013>
- Rodrigo, M., Waddell, K., Magee, S., Rogers, A. J., Alhusseini, M., Hernandez-Romero, I., Costoya-Sánchez, A., Liberos, A., & Narayan, S. M. (2021). Non-invasive Spatial Mapping of Frequencies in Atrial Fibrillation: Correlation With Contact Mapping. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.611266>
- Rohr, S. (2004). Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential. *Cardiovascular Research*, 62(2), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.035>
- Romitti, G. S., Liberos, A., Termenón-Rivas, M., Barrios-Alvárez de Arcaya, J., & Rodrigo, M. (2024, November). Asignación de dirección de fibra y tipo celular en anatomías auriculares personalizadas mediante coordenadas baricéntricas,. *XLII Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2024)*.
- Rottner, L., & Metzner, A. (2023). Atrial Fibrillation Ablation: Current Practice and Future Perspectives. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Number 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm12247556>
- Rudy, Y. (2021). Noninvasive mapping of repolarization with electrocardiographic imaging. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 10, Number 9). American Heart Association Inc. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021396>
- Saleh, K., & Haldar, S. (2023). Atrial fibrillation: a contemporary update. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 23(5), 437–441. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-23.5.Cardio2>
- Salinet, J., Molero, R., Schlindwein, F. S., Karel, J., Rodrigo, M., Rojo-Álvarez, J. L., Berenfeld, O., Climent, A. M., Zenger, B., Vanheusden, F., Paredes, J. G. S., MacLeod, R., Atienza, F., Guillem, M. S., Cluitmans, M., & Bonizzi, P. (2021). Electrocardiographic Imaging for Atrial Fibrillation: A Perspective From Computer Models and Animal Experiments to Clinical Value. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.653013>

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Sánchez, J., & Loewe, A. (2022). A Review of Healthy and Fibrotic Myocardium Microstructure Modeling and Corresponding Intracardiac Electrograms. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.908069>
- Sanders, P., Berenfeld, O., Hocini, M., Jaïs, P., Vaidyanathan, R., Hsu, L. F., Garrigue, S., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Scavée, C., Ploutz-Snyder, R., Jalife, J., & Haïssaguerre, M. (2005). Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 112(6), 789–797. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.517011>
- Sato, D., Xie, Y., Weiss, J. N., Qu, Z., Garfinkel, A., & Sanderson, A. R. (2009). Acceleration of cardiac tissue simulation with graphic processing units. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 47(9), 1011–1015. <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0514-4>
- Schmitt, O. H. (1969). Biological Information Processing Using the Concept of Interpenetrating Domains. In *Information Processing in The Nervous System* (pp. 325–331). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-25549-0_18
- Schuessler, R. B., Kawamoto, T., Hand, D. E., Mitsuno, M., Bromberg, B. I., Cox, J. L., & Boineau, J. P. (1993). Simultaneous epicardial and endocardial activation sequence mapping in the isolated canine right atrium. *Circulation*, 88(1), 250–263. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.1.250>
- Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2017). Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. *Circulation Research*, 120(9), 1501–1517. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>
- Termenón-Rivas, M., Barrios-Álvarez De Arcaya, J., Romitti, G. S., Romero, P., Serra, D., García-Fernandez, I., Lozano, M., Sebastian, R., Liberos, A., & Rodrigo, M. (2023). Calibración de simulaciones de fibrilación auricular para reproducir biomarcadores clínicos. *XLI Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2023)*.
- Trayanova, N. A. (2014). Mathematical approaches to understanding and imaging atrial fibrillation: Significance for mechanisms and management. *Circulation Research*, 114(9), 1516–1531. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302240>
- Trayanova, N. A., Lyon, A., Shade, J., & Heijman, J. (2024). COMPUTATIONAL MODELING OF CARDIAC ELECTROPHYSIOLOGY AND ARRHYTHMOGENESIS: TOWARD CLINICAL TRANSLATION. In *Physiological Reviews* (Vol. 104, Number 3, pp. 1265–1333). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2023>
- Trayanova, N. A., & Prakosa, A. (2024). Up digital and personal: How heart digital twins can transform heart patient care. *Heart Rhythm*, 21(1), 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.10.019>
- Tung, L. (1978). *A bi-domain model for describing ischemic myocardial d-c potentials*. Massachusetts Institute of Technology.
- Van Gelder, I. C., Kotecha, D., Rienstra, M., Bunting, K. V., Casado-Arroyo, R., Caso, V., Crijns, H. J. G. M., De Potter, T. J. R., Dwight, J., Guasti, L., Hanke, T., Jaarsma, T., Lettino, M., Løchen, M. L., Lumbers, R. T., Maesen, B., Mølgaard, I., Rosano, G. M. C., Sanders, P., ... Sarkozy, A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 45(36), 3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- Van Wagoner, D. R., Pond, A. L., McCarthy, P. M., Trimmer, J. S., & Nerbonne, J. M. (1997). Outward K⁺ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circulation Research*, 80(6), 772–781. <https://doi.org/10.1161/01.RES.80.6.772>
- VARRÓ, A., NÁNÁSI, P. P., & LATHROP, D. A. (1993). Potassium currents in isolated human atrial and ventricular cardiocytes. *Acta Physiologica Scandinavica*, 149(2), 133–142. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1993.tb09605.x>
- Verma, A., Jiang, C., Betts, T. R., Chen, J., Deisenhofer, I., Mantovan, R., Macle, L., Morillo, C. A., Haverkamp, W., Weerasooriya, R., Albenque, J.-P., Nardi, S., Menardi, E., Novak, P., & Sanders, P. (2015). Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 372(19), 1812–1822. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408288>
- Wahler, G. M. (2011). Cardiac Action Potentials. In *Cell Physiology Source Book: Essentials of Membrane Biophysics* (pp. 757–769). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387738-3.00043-3>
- Wallman, M., Smith, N. P., & Rodriguez, B. (2012). A Comparative Study of Graph-Based, Eikonal, and Monodomain Simulations for the Estimation of Cardiac Activation Times. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 59(6), 1739–1748. <https://doi.org/10.1109/TBME.2012.2193398>
- Wang, Z., Fermini, B., & Nattel, S. (1993). Delayed Rectifier Outward Current and Repolarization in Human Atrial Myocytes. KEY WORDs * electrocardiogram * action potential * atrial arrhythmias * antiarrhythmic drugs * electrophysiology * ion channels * potassium channels. In *Circulation Research* (Vol. 73). <http://ahajournals.org>
- Wang, Z., Fermini, B., & Nattel, S. (1994). Rapid and slow components of delayed rectifier current in human atrial myocytes. *Cardiovascular Research*, 28(10), 1540–1546. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.10.1540>
- Wijesurendra, R. S., & Casadei, B. (2019). Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*, 105(24), 1860–1867. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314267>
- Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R., & Allessie, M. A. (1995). Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation*, 92(7), 1954–1968. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1954>
- Wilhelms, M., Hettmann, H., Maleckar, M. M., Koivumäki, J. T., Dössel, O., & Seemann, G. (2013a). Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes. In *Frontiers in Physiology: 3 JAN*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00487>
- Wilhelms, M., Hettmann, H., Maleckar, M. M., Koivumäki, J. T., Dössel, O., & Seemann, G. (2013b). Benchmarking electrophysiological models of human atrial myocytes. In *Frontiers in Physiology: 3 JAN*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00487>

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

- Yaghi, S., Song, C., Gray, W. A., Furie, K. L., Elkind, M. S. V., & Kamel, H. (2015). Left atrial appendage function and stroke risk. In *Stroke* (Vol. 46, Number 12, pp. 3554–3559). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011273>
- Yue, L., Feng, J., Gaspo, R., Li, G. R., Wang, Z., & Nattel, S. (1997). Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation Research*, 81(4), 512–525. <https://doi.org/10.1161/01.RES.81.4.512>
- Zahid, S., Cochet, H., Boyle, P. M., Schwarz, E. L., Whyte, K. N., Vigmond, E. J., Dubois, R., Hocini, M., Haïssaguerre, M., Jaïs, P., & Trayanova, N. A. (2016). Patient-derived models link re-entrant driver localization in atrial fibrillation to fibrosis spatial pattern. *Cardiovascular Research*, 110(3), 443–454. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw073>
- Zhang, W., & Wang, J. G. (2020). Prevention of Atrial Fibrillation by Intensive Antihypertensive Treatment. *Hypertension*, 75(6), 1414–1416. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14856>

Gemelos digitales electrofisiológicos personalizados con medidas no invasivas en pacientes con fibrilación auricular

PRESUPUESTO

1 NECESIDAD DEL PRESUPUESTO

El desarrollo de un DT personalizado para el estudio de la FA requiere la asignación de un presupuesto adecuado, especialmente debido a la necesidad de integrar datos clínicos, herramientas de procesamiento anatómico, modelos electrofisiológicos y recursos computacionales para la ejecución de simulaciones cardíacas. El objetivo principal del proyecto es comparar simulaciones de FA crónica basadas en un remodelado electrofisiológico homogéneo con simulaciones personalizadas a partir del CL obtenido mediante ECGI, con el fin de evaluar si el grado de remodelado auricular puede adaptarse de forma personalizada y mejorar la reproducción de la dinámica eléctrica observada clínicamente. Además, el modelo personalizado se emplea para analizar el efecto de diferentes estrategias de ablación sobre la inducibilidad de la arritmia.

Para llevar a cabo el proyecto se realizó, en primer lugar, una revisión bibliográfica sobre la FA, el remodelado electrofisiológico auricular, las técnicas de imagen electrocardiográfica no invasiva, los modelos celulares auriculares y los simuladores biofísicos empleados en cardiología computacional. Esta revisión permitió establecer la base teórica necesaria para justificar el uso del CL como indicador indirecto del grado de remodelado y para contextualizar la utilidad de los modelos personalizados en el estudio de la arritmia.

Se emplearon modelos anatómicos específicos de paciente, generados a partir de datos clínicos previamente adquiridos, sobre los que se asignaron propiedades electrofisiológicas basales y personalizadas. En el modelo basal se consideró un remodelado homogéneo representativo de FA crónica, mientras que en el modelo personalizado se adaptó espacialmente el grado de remodelado en función del CL estimado mediante ECGI. A partir de estos modelos se realizaron simulaciones de inducción arritmica desde diferentes puntos de estimulación, con el objetivo de analizar la aparición de actividad autosostenida y comparar la distribución de CL simulada con la observada clínicamente.

El modelo personalizado se utilizó para evaluar el efecto de diferentes estrategias de ablación sobre la inducibilidad de la arritmia. Para ello, se simuló lesiones de ablación mediante la asignación de conductividad nula en las regiones objetivo, comparando una estrategia anatómica basada en el aislamiento de venas pulmonares con una estrategia personalizada guiada por regiones potencialmente implicadas en el mantenimiento de la actividad reentrante. De este modo, el presupuesto del proyecto debe contemplar tanto las tareas de revisión y procesamiento de datos como el uso de software especializado, recursos de simulación, análisis de resultados y personal técnico necesario para desarrollar y validar la metodología propuesta.

2 CONTENIDO DEL PRESUPUESTO

El proyecto requirió de recursos humanos, materiales, licencias de software y servicios externos y desplazamientos que se detallarán a continuación.

2.1 Recursos humanos

En cuanto a los recursos humanos, se han destinado tres perfiles a este proyecto: un Ingeniero Biomédico Junior, un Investigador Senior y dos Doctorandos con diferentes horas de trabajo dedicadas.

Perfil	Coste por hora (€/h)	Horas	Coste (€)
Ingeniero Biomédico Junior	16	360	5.760
Investigador Senior	40	40	1.600
Doctorando	20	30	600
Doctorando	20	20	400
Total Recursos Humanos			8.360

2.2 Recursos materiales

Los recursos materiales incluyen tanto la infraestructura necesaria para el desarrollo del trabajo como los equipos informáticos y clínico-experimentales empleados para el procesamiento de datos, reconstrucción anatómica, cálculo de ECGI y ejecución de simulaciones cardíacas.

Recurso	Descripción	Coste estimado (€)
Infraestructura de laboratorio	Uso de espacio de trabajo, electricidad, climatización y mantenimiento básico	300
Estación de cálculo con GPU	Uso de GPU para ejecución de simulaciones electrofisiológicas cardíacas	1.200
Ordenador de trabajo	Equipo para procesamiento de datos, análisis, redacción y visualización de resultados	800
Sistema de 60 electrodos ECGI	Electrodos utilizados para la adquisición de señales corporales necesarias para la reconstrucción ECGI	900
Almacenamiento y copias de seguridad	Espacio para datos clínicos, geometrías, mallas y resultados de simulación	100
Total recursos materiales e infraestructura		3.300

2.3 Licencias de software

Durante el desarrollo del proyecto se han empleado distintas herramientas software para el procesamiento de datos, segmentación, generación de geometrías, simulación y análisis de resultados.

Software	Uso en el proyecto	Tipo de licencia	Coste estimado (€)
MATLAB	Procesamiento de señales, análisis de datos, cálculo de métricas y visualización de resultados	Licencia académica/institucional	860
SimpleITK	Lectura y procesamiento de imágenes médicas DICOM/TC	Código abierto	0
Meshmixer	Edición, corrección y preparación de geometrías/mallas anatómicas	Gratuito	0
Visual Studio	Ejecución de simulaciones electrofisiológicas y análisis de inducibilidad	Gratuita para uso académico/investigación	0
Total licencias software			860

2.4 Servicios externos y desplazamientos

Además de los recursos humanos, materiales y software, el proyecto requiere el acceso a datos clínicos anonimizados y la coordinación con el hospital colaborador. Por ello, se consideran costes asociados a la cesión o gestión de datos clínicos, así como desplazamientos para reuniones, coordinación y seguimiento del trabajo.

Concepto	Descripción	Coste estimado (€)
Acceso y gestión de datos clínicos	Cesión, anonimización, preparación y gestión de datos clínicos del hospital colaborador	1.000
Desplazamientos al hospital colaborador	Transporte para reuniones, coordinación y seguimiento experimental/clínico	250
Dietas y gastos asociados	Gastos menores asociados a desplazamientos y reuniones presenciales	100
Total servicios externos y desplazamientos		1.350

2.5 Resumen del presupuesto

El presupuesto total estimado para el desarrollo del proyecto asciende a **13.870 €**. Esta cantidad incluye los costes asociados a los recursos humanos implicados en el trabajo, los recursos materiales e infraestructura necesarios para el procesamiento de datos y la ejecución de simulaciones, las licencias y herramientas software utilizadas, así como los servicios externos y desplazamientos vinculados a la colaboración con el hospital.

Partida	Coste (€)
Recursos humanos	8.360
Recursos materiales e infraestructura	3.300
Licencias y herramientas software	860
Servicios externos y desplazamientos	1.350
Presupuesto total del proyecto	13.870