

Resumen

Las arritmias cardíacas son un problema importante para los sistemas de salud en el mundo desarrollado debido a su alta incidencia y prevalencia a medida que la población envejece. También lo son sus repercusiones clínicas, incluido el aumento del riesgo de comorbilidades, como el ictus y la enfermedad cardiovascular en general. La fibrilación auricular (FA) y la fibrilación ventricular (FV) se encuentran entre las arritmias más complejas observadas en la práctica clínica. Las consecuencias clínicas de tales alteraciones arrítmicas incluyen el desarrollo de eventos cardioembólicos complejos en la FA, y repercusiones dramáticas debido a procesos fibrilatorios sostenidos que amenazan la vida infringiendo daño neurológico tras paro cardíaco por FV, y que pueden provocar la muerte súbita cardíaca (MSC). Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos de las últimas décadas, sus mecanismos intrínsecos se comprenden de forma incompleta y, hasta la fecha, las estrategias terapéuticas carecen de una base mecanicista suficiente y poseen bajas tasas de éxito. La mayor parte del progreso para el desarrollo de biomarcadores óptimos y estrategias terapéuticas novedosas en este campo ha sido resultado del desarrollo de tecnología y técnicas valiosas en la investigación básica y clínica para el estudio de los mecanismos de arritmia.

Entre los mecanismos implicados en la inducción y perpetuación de arritmias cardíacas, como la FA, se cree que las dinámicas de las fuentes focales y reentrantes de alta frecuencia, en sus diferentes modalidades, son las *fuentes primarias* que mantienen la arritmia. Sin embargo, se sabe poco sobre los atractores, así como, de la dinámica espacio-temporal de tales fuentes fibrilatorias primarias, específicamente, las fuentes focales o rotacionales dominantes que mantienen la arritmia. Por ello, se ha desarrollado una plataforma computacional, para comprender los factores (activos, pasivos y estructurales) determinantes, y moduladores de dicha dinámica, utilizando computación paralela sobre sistemas de altas prestaciones y la aceleración mediante GPU, para desentrañar sus mecanismos en presencia de gradientes iónicos, pasivos o geométricos, así como los biomarcadores relevantes asociados, y su papel principal en el mantenimiento de las arritmias. Esto permitió establecer un marco para comprender la compleja dinámica de los rotors con énfasis en sus propiedades deterministas para desarrollar herramientas basadas en los mecanismos para ayuda diagnóstica y terapéutica.

Comprender los procesos fibrilatorios es clave para desarrollar marcadores y herramientas fisiológica- y clínicamente relevantes para la ayuda de

diagnóstico temprano. Específicamente, las propiedades espectrales y de tiempo-frecuencia de los procesos fibrilatorios han demostrado resaltar el comportamiento determinista principal de los mecanismos intrínsecos subyacentes a las arritmias y el impacto de tales eventos arrítmicos. Esto es especialmente relevante para determinar el pronóstico temprano de los supervivientes comatosos después de un paro cardíaco debido a fibrilación ventricular (FV), cuyo pronóstico no es preciso. Utilizando conocimientos previos, procesado y técnicas de aprendizaje automático y análisis de datos, nuestro objetivo fue desarrollar un marcador y modelo de riesgo mecanicista confiable para permitir la predicción temprana del rendimiento cerebral y la supervivencia, apoyado en biomarcadores espectrales y multidominio de la FV. Esto permitió desarrollar un modelo mecanicista que correlaciona de manera confiable los cambios espectrales de FV dependientes del tiempo con la lesión cerebral aguda en supervivientes comatosos que experimentaban hipotermia leve después de un paro cardíaco.

Las técnicas de mapeo electrofisiológico, el mapeo eléctrico y óptico cardíaco, han demostrado ser recursos muy valiosos para dar forma a nuevas hipótesis y desarrollar nuevos enfoques mecanicistas y estrategias terapéuticas mejoradas. Esta tecnología permite además el trabajo multidisciplinar entre clínicos y bioingenieros, para el desarrollo y validación de dispositivos y metodologías para identificar biomarcadores multi-dominio que permitan rastrear con precisión la dinámica de las arritmias identificando fuentes dominantes y atractores con alta precisión para ser dianas de estrategias terapéuticas innovadoras. Es por ello que uno de los objetivos fundamentales ha sido la implantación y validación de nuevos sistemas de mapeo en distintas configuraciones que sirvan de plataforma de desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Aunque el mapeo panorámico es el método principal y más completo para rastrear simultáneamente biomarcadores electrofisiológicos, su adopción por la comunidad científica es limitada principalmente debido al coste elevado de la tecnología. Aprovechando los avances tecnológicos recientes, nos hemos enfocado en desarrollar, y validar, sistemas de mapeo óptico de alta resolución para registro panorámico cardíaco, utilizando modelos clínicamente relevantes para la investigación básica y la bioingeniería.