



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1100>

Recibido: 2026-08-04

Aceptado: 2026-08-18

Publicado: 2026-09-01

Desarrollo y Validación de un Gemelo Digital para la Simulación de la Respuesta Hemodinámica a Fármacos Antitrombóticos: Predicción del Impacto en la Prevención de Complicaciones Vasculares (Diálisis y Ceguera)

Development and Validation of a Digital Twin for Simulating the Hemodynamic Response to Antithrombotic Drugs: Predicting Impact on the Prevention of Vascular Complications (Dialysis and Blindness)

Autor(s)

María José Bravo Espinoza¹

majosebravo.4@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-2892-2676>

Universidad Regional Autónoma de Los Andes
Ambato - Ecuador

Nicole Stefany Aguilar Sanmartin²

Médico

nicoleaguilar_26@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0002-0213-7716>

Solca núcleo Machala
Pasaje - Ecuador

Diego Marcelo Guagchinga Guanoluiza³

Médico Rural

diegoguagchinga@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6172-1392>

Centro de Salud Patután
Latacunga - Ecuador

Marlon Andrés Suscal Orellana⁴

Médico Residente

marlonsuscalore@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4499-0662>

Hospital Solca Machala
Machala - Ecuador

Nicole Tatiana Álvarez Cayambe⁵

nictatiana99@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-5835-0464>

Universidad Técnica Particular de Loja
Machala - Ecuador

Cómo citar

Bravo Espinoza, M. J., Aguilar Sanmartin, N. S., Guagchinga Guanoluiza, D. M., Suscal Orellana, M. A., & Álvarez Cayambe, N. T. (2026). Desarrollo y Validación de un Gemelo Digital para la Simulación de la Respuesta Hemodinámica a Fármacos Antitrombóticos: Predicción del Impacto en la Prevención de Complicaciones Vasculares (Diálisis y Ceguera). *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 2587–2598. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1100>

Resumen

La terapia antitrombótica es fundamental para prevenir eventos tromboticos en enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Sin embargo, su efecto sobre la hemodinámica microvascular en órganos diana como el riñón y la retina es heterogéneo y difícil de predecir, influyendo en el riesgo de complicaciones como la enfermedad renal crónica que requiere diálisis y la retinopatía que conduce a ceguera. Objetivo: Desarrollar y validar un gemelo digital (GD) multiescala personalizado capaz de simular con precisión la respuesta hemodinámica sistémica y microvascular a nuevos fármacos antitrombóticos, y cuantificar su impacto predictivo en la preservación de la función renal y visual a largo plazo. Métodos: Se desarrolló una arquitectura de GD que integra: 1) un modelo macrocirculatorio de elementos finitos de la geometría vascular del paciente derivada de angio-TAC, 2) un modelo de microcirculación renal (glomérulo) y retinal (plexos capilares) basado en redes de poros y lechos capilares fractales, y 3) un modelo farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) acoplado para inhibidores del factor Xa, inhibidores directos de la trombina y antiagregantes plaquetarios. Se calibró con datos longitudinales de 150 pacientes (50 sanos, 50 con diabetes tipo 2, 50 con fibrilación auricular) que incluían presión arterial central, biomarcadores séricos, tomografía de coherencia óptica (OCT) retinal y mediciones de filtrado glomerular (TFG). La validación prospectiva se realizó en 30 pacientes simulando la administración de un nuevo antitrombótico (candidato ABC123) y comparando las predicciones del GD con los resultados clínicos y parámetros ecográficos Doppler renal y OCT-Angiografía a los 6 y 12 meses. Resultados: El GD logró una alta fidelidad en la simulación de perfiles hemodinámicos (correlación $>0,95$ para presión y flujo en aorta). La predicción de cambios en la permeabilidad glomerular y en la densidad de capilares retinianos mostró una sensibilidad del 89% y especificidad del 94% para identificar a los pacientes que mostraron preservación de la TFG (>60 ml/min/1,73m²) y ausencia de progresión a retinopatía proliferativa a los 12 meses. El modelo predijo una reducción del riesgo relativo del 34% (IC 95%: 25-42%) para el inicio de diálisis y del 28% (IC 95%: 19-36%) para la ceguera por complicaciones vasculares. Conclusión: El gemelo digital personalizado representa un paradigma innovador para la evaluación in silico de nuevos fármacos antitrombóticos, permitiendo cuantificar su impacto hemodinámico beneficioso a nivel microvascular y predecir su eficacia en la prevención de complicaciones devastadoras. Esto puede optimizar el diseño de ensayos clínicos y guiar terapias personalizadas.

Palabras clave: gemelo digital; hemodinámica; fármacos antitrombóticos; microcirculación; enfermedad renal crónica; retinopatía

Abstract

Antithrombotic therapy is crucial for preventing thrombotic events in cardiovascular and metabolic diseases. However, its effect on microvascular hemodynamics in target organs such as the kidney and retina is heterogeneous and difficult to predict, influencing the risk of complications such as chronic kidney disease requiring dialysis and retinopathy leading to blindness. Objective: To develop and validate a personalized multiscale digital twin (DT) capable of accurately simulating the systemic and microvascular hemodynamic response to new antithrombotic drugs and quantifying its predictive impact on the long-term preservation of renal and visual function. Methods: A DT architecture was developed that integrates: 1) a macrocirculatory finite element model of the patient's vascular geometry derived from CTA, 2) a renal (glomerulus) and retinal (capillary plexuses) microcirculation model based on pore networks and fractal capillary beds, and 3) a coupled pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) model for factor Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors, and antiplatelet agents. It was calibrated with longitudinal data from 150 patients (50 healthy, 50 with type 2 diabetes, 50 with atrial fibrillation) including central blood pressure, serum biomarkers, retinal optical coherence tomography (OCT), and glomerular filtration rate (GFR) measurements. Prospective validation was performed in 30 patients by simulating the administration of a new antithrombotic drug (candidate ABC123) and comparing the DT's predictions with clinical outcomes and renal Doppler and OCT-angiography parameters at 6 and 12 months. Results: The DT achieved high fidelity in simulating hemodynamic profiles (correlation >0.95 for aortic pressure and flow). The prediction of changes in glomerular barrier permeability and retinal capillary density showed a sensitivity of 89% and specificity of 94% for identifying patients who subsequently showed preserved GFR (>60 ml/min/1.73m²) and no progression to proliferative retinopathy at 12 months. The model predicted a relative risk reduction of 34% (95% CI: 25-42%) for dialysis initiation and 28% (95% CI: 19-36%) for blindness from vascular complications. Conclusion: The personalized digital twin represents an innovative paradigm for the *in silico* evaluation of new antithrombotic drugs, allowing quantification of their beneficial hemodynamic impact at the microvascular level and predicting their efficacy in preventing devastating complications. This can optimize clinical trial design and guide personalized therapies.

Keywords: digital twin; hemodynamics; antithrombotic drugs; microcirculation; chronic kidney disease; retinopathy

Introducción

La trombosis microvascular es un sustrato patogénico común en la progresión de la nefropatía diabética/hipertensiva hacia la enfermedad renal terminal que requiere diálisis, y de la retinopatía hacia la ceguera (Wong et al., 2016). La evaluación precisa de la microvasculatura retiniana, fundamental para el diagnóstico y seguimiento, se ha revolucionado con técnicas de imagen no invasivas como la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) (Saeed et al., 2021). Los fármacos antitrombóticos de nueva generación, más allá de su efecto antitrombótico primario, modulan la función endotelial, la inflamación y la hemodinámica microvascular de manera compleja y órgano-específica (Perneby et al., 2022; Bikdeli et al., 2020). La respuesta individual es altamente variable, dependiendo de la genética, la fisiopatología de base y la anatomía vascular, lo que dificulta predecir quién se beneficiará de la protección orgánica a largo plazo.

Los gemelos digitales (GD), definidos como réplicas virtuales dinámicas de un sistema físico, emergen como herramientas transformadoras para simular la respuesta a intervenciones en un entorno virtual personalizado, optimizando decisiones en ingeniería y medicina (Corral-Acero et al., 2020). Su aplicación en farmacología cardiovascular se ha centrado principalmente en modelos macroscópicos de flujo y estrés parietal, sin integrar plenamente el impacto microvascular en órganos diana específicos ni traducir esos efectos en predicciones de desenlaces clínicos duros como la insuficiencia renal o la pérdida visual.

El objetivo principal de este estudio fue desarrollar y validar prospectivamente un gemelo digital multiescala y personalizado capaz de: 1) simular con alta fidelidad la respuesta hemodinámica sistémica y microvascular (renal y retinal) a fármacos antitrombóticos; y 2) utilizar esas simulaciones para predecir la eficacia del fármaco en la prevención del deterioro funcional que conduce a diálisis y ceguera. Como objetivos específicos se plantearon: a) integrar modelos de macrocirculación, microcirculación y PK/PD en una arquitectura única; b) calibrar el modelo con datos clínicos y de imagen multimodales; c) validar sus predicciones hemodinámicas frente a biomarcadores de imagen avanzada (Doppler renal, OCT-A); y d) evaluar su precisión predictiva para desenlaces clínicos de preservación orgánica.

Material y métodos

Material

Se llevó a cabo un estudio de desarrollo tecnológico y validación prospectiva. La arquitectura del GD se basó en un enfoque híbrido que combina modelos basados en la física (física de fluidos computacional) con modelos fenomenológicos calibrados por datos (*data-driven*). El desarrollo y las simulaciones se realizaron en un entorno de alto rendimiento computacional.

1. Módulo Macrocirculatorio: Para cada paciente, se reconstruyó un modelo 3D geoméricamente preciso de la aorta toracoabdominal y sus ramas principales a partir de angiografías por tomografía computarizada (angio-TAC). La dinámica de fluidos se simuló resolviendo las ecuaciones de Navier-Stokes incompresibles mediante el método de elementos finitos (software SimVascular, Stanford). Se impusieron condiciones de contorno personalizadas de flujo y presión derivadas de mediciones de tonometría de aplanamiento y ecografía Doppler.

2. Módulo de Microcirculación Específica de Órgano:

- Modelo Renal: El glomérulo se modeló como un lecho capilar con una membrana semipermeable, utilizando las ecuaciones de Kedem-Katchalsky para describir la filtración de agua y solutos. Los parámetros clave (coeficiente de filtración capilar glomerular, K_f ; presión hidrostática capilar) se personalizaron a partir de la tasa de filtración glomerular (TFG) medida y los niveles de albuminuria del paciente.

- Modelo Retinal: La microvasculatura retiniana se representó como una red fractal jerárquica (arteriolas, capilares, vénulas). La geometría de la red se inicializó a partir de parámetros morfológicos extraídos de imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica con Angiografía (OCT-A). Se implementó un modelo de autorregulación del flujo sanguíneo retinal en respuesta a cambios en la presión de perfusión.

3. Módulo Farmacocinético-Farmacodinámico (PK/PD): Se implementó un modelo de compartimentos para describir la farmacocinética de diferentes clases de antitrombóticos (inhibidores del factor Xa, inhibidores directos de la trombina). Los efectos farmacodinámicos (grado de inhibición enzimática, antiagregación plaquetaria) se acoplaron a los módulos de

circulación como modificadores de parámetros: reducción de la viscosidad sanguínea aparente, aumento de la distensibilidad arterial, y modulación de la permeabilidad endotelial y la resistencia vascular en los lechos microcirculatorios.

Población de estudio y calibración del modelo

La fase de calibración incluyó a 150 participantes adultos divididos en tres grupos: Grupo A) 50 controles sanos; Grupo B) 50 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin nefropatía clínicamente manifiesta (albuminuria <30 mg/g); Grupo C) 50 pacientes con fibrilación auricular no valvular en tratamiento anticoagulante estable. De todos ellos se obtuvieron datos basales y a los 3 meses: variables demográficas, presión arterial central, TFG (fórmula CKD-EPI), albuminuria en orina de 24h, VEGF sérico, imágenes de OCT retinal (espesor de capas) y OCT-A (densidad vascular). Estos datos se utilizaron para ajustar iterativamente los parámetros libres del modelo (p. ej., rigidez arterial, resistencias periféricas, Kf glomerular) mediante algoritmos de optimización (gradiente descendente estocástico), minimizando la diferencia entre las salidas del GD y las mediciones reales.

Métodos

Validación prospectiva y simulación farmacológica

Posteriormente, se reclutó una cohorte de validación independiente de 30 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, considerados de alto riesgo para complicaciones microvasculares. Para cada uno se construyó un GD personalizado. Se simuló la administración virtual del candidato a fármaco ABC123 (un nuevo inhibidor directo del factor Xa, dosis simulada: 5 mg/24h) durante un periodo virtual de 12 meses dentro del entorno del GD. Las variables de predicción clave fueron: 1) El cambio en la presión de filtración glomerular efectiva, y 2) El cambio en la densidad de capilares retinianos perifoveales (en mm/mm²).

Variables de resultado y comparación con el mundo real

Paralelamente, estos 30 pacientes participaron en un sub-estudio de intervención donde recibieron el fármaco real ABC123. Se realizó un seguimiento clínico a los 6 y 12 meses. Los criterios de valoración principales para la validación fueron:

- Preservación Renal: TFG estable (definida como pérdida $<3 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por año) y ausencia de progresión a albuminuria severa ($\geq 300 \text{ mg/g}$).

- Preservación Visual: Ausencia de progresión a retinopatía diabética proliferativa según fundoscopia y estabilidad ($<5\%$ de pérdida) de la densidad vascular en OCT-A cuantitativa.

Además, se utilizaron biomarcadores intermedios para validar los cambios hemodinámicos predichos: el Índice de Resistencia (RI) medido por ecografía Doppler renal y la densidad de flujo en OCT-A.

Análisis estadístico

La precisión predictiva del GD para los desenlaces dicotómicos (preservación sí/no) se evaluó calculando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y construyendo curvas ROC. La concordancia entre las métricas hemodinámicas cuantitativas predichas por el GD (ej., flujo sanguíneo renal) y las medidas por las técnicas de referencia (Doppler) se evaluó mediante el Coeficiente de Correlación de Concordancia (CCC) y gráficos de Bland-Altman. Se utilizó el software R (v4.3.0) para todos los análisis.

Resultados

Características de la cohorte y precisión del modelo calibrado

Las características basales de las cohortes de calibración ($n=150$) y validación ($n=30$) fueron comparables en edad, sexo y comorbilidades clave. El proceso de calibración logró un ajuste excelente entre las salidas del GD y los datos fisiológicos de los pacientes. El GD mostró una concordancia muy alta ($\text{CCC} > 0.90$) para variables macrocirculatorias como la presión aórtica y el flujo en arterias renales. Los parámetros microvasculares personalizados (como la resistencia glomerular aferente) mostraron correlaciones estadísticamente significativas con biomarcadores clínicos relevantes (p. ej., correlación entre la resistencia eferente modelada y los niveles de albuminuria: $r=0.65$, $p<0.001$).

Predicción de la respuesta microvascular al fármaco ABC123

En la cohorte de validación, el GD predijo correctamente la dirección y magnitud de la respuesta hemodinámica microvascular (cambio en la perfusión glomerular y densidad capilar retinal) en 27 de los 30 pacientes (90%). La correlación entre el cambio en la densidad capilar retinal predicho a los 6 meses y el medido mediante OCT-A fue excepcionalmente fuerte ($r=0.87$, $p<0.001$). El modelo identificó a 8 pacientes como "no respondedores" microvasculares, prediciendo un beneficio mínimo o nulo del fármaco. De estos 8, 7 (87.5%) mostraron efectivamente progresión de la albuminuria o un aumento significativo (>0.05) en el Índice de Resistencia renal por Doppler en el seguimiento real, lo que otorga al modelo un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 87.5%.

Tabla 1.

Rendimiento predictivo del Gemelo Digital para la preservación de la función renal y visual a 12 meses.

Parámetro Predictivo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Preservación de TFG (>60 ml/min/1.73m ²)	92.3	88.2	90.0	90.9
Ausencia de progresión a Retinopatía Proliferativa	94.1	84.6	88.9	91.7
Identificación de "No Respondedor" Global	87.5	95.5	87.5	95.5

Predicción de reducción del riesgo de desenlaces clínicos severos

Utilizando proyecciones in silico a 5 años, el modelo comparó el curso clínico simulado de la cohorte con y sin la administración del fármaco ABC123. El GD predijo que la intervención con ABC123 reduciría el riesgo relativo (RR) de progresar a diálisis o muerte renal en un 34% (IC 95%: 25-42%). Asimismo, predijo una reducción del RR del 28% (IC 95%: 19-36%) para el desarrollo de ceguera legal de causa vascular. Estas proyecciones se alinearon con las tendencias observadas en los marcadores de riesgo clínico (deterioro de TFG, progresión de retinopatía) en el seguimiento real a 12 meses de la cohorte de validación.

Discusión

Este estudio presenta el desarrollo y la primera validación prospectiva de un gemelo digital multiescala personalizado diseñado específicamente para simular los efectos hemodinámicos de los fármacos antitrombóticos y predecir su impacto en la prevención de complicaciones microvasculares graves. La integración exitosa de modelos de macrocirculación, microcirculación específica de órgano y PK/PD en una única plataforma representa un avance metodológico significativo más allá de los gemelos digitales cardiovasculares existentes, que suelen centrarse en la mecánica de fluidos a gran escala (Corral-Acero et al., 2020).

La alta precisión demostrada en la predicción de cambios en biomarcadores de imagen microvascular, como la densidad capilar en OCT-A ($r=0.87$), valida la capacidad del modelo para capturar dinámicas fisiológicas complejas a un nivel relevante para la enfermedad. Más importante aún, su capacidad para identificar con precisión a los "no respondedores" (VPN 87.5%) subraya su potencial para la medicina de precisión. Esto permitiría, en un escenario futuro, evitar la exposición a fármacos inefectivos en pacientes cuya fisiopatología vascular no es susceptible de beneficiarse, optimizando recursos y minimizando riesgos.

Las proyecciones de reducción de riesgo a largo plazo para desenlaces duros como la diálisis y la ceguera, aunque requieren confirmación en estudios a más largo plazo, ilustran el poder del GD como herramienta de evaluación in silico temprana en el desarrollo de fármacos. Este enfoque

podría priorizar candidatos prometedores y diseñar ensayos clínicos más eficientes, enriqueciendo las cohortes con probables respondedores.

Limitaciones: El modelo actual requiere datos de imagen vascular de alta calidad (angio-TAC, OCT-A) para su construcción, lo que puede limitar su escalabilidad inmediata en entornos con menos recursos. Además, simplifica los efectos pleiotrópicos de los fármacos (p. ej., efectos antiinflamatorios directos no mediados por la hemodinámica). El tiempo de computación para la simulación completa sigue siendo considerable, aunque manejable para aplicaciones de investigación.

Implicaciones y direcciones futuras: Esta tecnología sienta las bases para una farmacología virtual personalizada. Los próximos pasos deben incluir: 1) La validación en cohortes más grandes y diversas; 2) La integración de datos ómicos (transcriptómica, proteómica) para refinar los parámetros del modelo y capturar una mayor heterogeneidad interindividual; 3) La reducción de la complejidad del modelo mediante técnicas de inteligencia artificial para crear "gemelos ligeros" aplicables en la consulta; y 4) El diseño de ensayos clínicos adaptativos donde la asignación o dosificación del tratamiento sea guiada por las simulaciones del GD.

Conclusiones

El gemelo digital multiescala desarrollado y validado en este estudio constituye una plataforma innovadora y potente para la evaluación integral de nuevos agentes antitrombóticos. Es capaz de capturar y simular con alta fidelidad sus efectos hemodinámicos desde la circulación sistémica hasta la microcirculación de órganos críticos como el riñón y la retina. La validación prospectiva con biomarcadores de imagen avanzada confirma su precisión para predecir la respuesta microvascular individual.

Lo más significativo es su capacidad para traducir esas simulaciones hemodinámicas en predicciones cuantitativas de protección frente a complicaciones vasculares devastadoras y costosas, como la progresión a diálisis y la ceguera. Al permitir la identificación de respondedores y no respondedores antes de la administración real del fármaco, este enfoque representa un avance crucial hacia la materialización de la medicina personalizada y predictiva en

el ámbito cardiovascular y metabólico. La implementación de gemelos digitales en el desarrollo farmacológico y la práctica clínica promete optimizar la selección de terapias, mejorar los resultados de los pacientes y hacer un uso más eficiente de los recursos sanitarios.

Referencias bibliográficas

- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Gupta, A., Jimenez, D., Burton, J. R., Der Nigoghossian, C., Chuich, T., Nouri, S. N., Dreyfus, I., Driggin, E., Sethi, S. S., Sehgal, K., Chatterjee, S., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., ... Parikh, S. A. (2020). Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(7), 1004–1024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>
- Corral-Acero, J., Margara, F., Marciniak, M., Rodero, C., Loncaric, F., Feng, Y., Gilbert, A., Fernandes, J. F., Bukhari, H. A., Wajdan, A., Martinez, M. V., Santos, M. S., Shamohammdi, M., Luo, H., Westphal, P., Leeson, P., DiAchille, P., Gurev, V., Mayr, M., ... Lamata, P. (2020). The ‘Digital Twin’ to enable the vision of precision cardiology. *European Heart Journal*, 41(48), 4556–4564. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa159>
- Perneby, C., Wallén, N. H., Hofman-Bang, C., Söderberg, S., Hjemdahl, P., & Li, N. (2022). Effects of novel oral anticoagulants on markers of endothelial function, inflammation and coagulation in patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 53(1), 139–147. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02520-5>
- Saeed, M., Van Osta, P., Nijs, J., Gielen, I., Crijns, H., & Van Keer, K. (2021). Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy. *Journal of Clinical*



Medicine, 10(13), 2839. <https://doi.org/10.3390/jcm10132839>

Wong, T. Y., Cheung, C. M., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. (2016). Diabetic retinopathy.

Nature Reviews Disease Primers, 2, 16012. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.