



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Proyecto de innovación

Convocatoria 2021/2022

Nº de proyecto: 304

Modelo de aprendizaje para el estudio de las alteraciones del intervalo QT, intervalo Tpeak-Tend y de la dispersión de la repolarización ventricular por tóxicos y su aplicación en la mejora de la enseñanza en toxicología clínica

Responsable del proyecto:
Matilde Zaballos García

Facultad de medicina
Departamento: Medicina Legal, Psiquiatría y Patología

Objetivos propuestos

La enseñanza práctica de la toxicología clínica es muy compleja de mostrar a los alumnos por la dificultad que nos encontramos en la práctica clínica de pacientes intoxicados coincidiendo con la presencia de los estudiantes. Mediante la participación del alumno en un modelo in vivo de intoxicación se puede conseguir un acercamiento entre los conceptos teóricos y prácticos. El modelo de aprendizaje propuesto incluye mostrar cómo algunos fármacos de un uso muy extendido en medicina, los anestésicos locales, pueden asociarse con una cardiotoxicidad medible mediante el análisis de sus efectos en parámetros de repolarización ventricular.

Hemos desarrollado un modelo de estudio para analizar como objetivo primario enseñar al alumno cómo se estudia la repolarización ventricular, y como objetivo secundario estudiar el efecto de los fármacos en dosis tóxicas (en este caso de la bupivacaína) en los parámetros de repolarización ventricular y su potencial en generar arritmias ventriculares tipo "torsades de pointes" (TdP). Si bien la práctica clínica es insustituible en el aprendizaje continuo del estudiante de medicina, la oportunidad de elaborar y replicar contextos simulados y controlados en un entorno experimental es una herramienta poderosa de formación. Este entorno fomenta el aprendizaje a través de la experimentación y el ensayo y error con la capacidad de rebobinar, ensayar y practicar sin resultados negativos para el paciente. El proyecto propuesto permite observar en un modelo animal, la secuencia de alteración de los parámetros de repolarización ventricular y su potencial arritmogénico durante una intoxicación por un fármaco (bupivacaína) mostrando los efectos en el electrocardiograma y en los registros de la aurícula y del ventrículo. Estos registros se obtendrán mediante catéteres introducidos en el corazón a través de la canalización de los vasos arteriales y venosos femorales del animal. Los registros se obtendrán antes y después de la intoxicación por el tóxico y se observará además no se desencadenan arritmias y cómo tras la intoxicación estas aparecen. Este modelo docente, desarrollado en tiempo real, permitirá al alumno comprender y observar de forma directa las alteraciones de la repolarización ventricular y uno de los mecanismos que desencadenan las arritmias en la toxicidad por bupivacaína específico con antídotos y con la aplicación de cardioversión eléctrica utilizando un desfibrilador.

Objetivos específicos:

1. Emplear una metodología didáctica que pueda aplicarse en la asignatura de Toxicología siendo de naturaleza experimental para el aprendizaje de las alteraciones de la repolarización ventricular en las intoxicaciones
2. Acercar al alumno a los modelos experimentales desarrollados para el estudio de las alteraciones de la repolarización ventricular en las intoxicaciones.

3. Motivar al alumno en el aprendizaje de toxicología y de los casos de intoxicaciones.
4. Que el alumno identifique las alteraciones de la repolarización ventricular en el contexto de una toxicidad por anestésicos locales en el electrocardiograma.
5. Que el alumno identifique el tratamiento de las alteraciones de la repolarización ventricular con antídotos.
6. Que el alumno identifique y diagnostique las arritmias relacionadas con la prolongación del intervalo QT tipo TdP.
7. Que el alumno identifique y resuelva el tratamiento de las arritmias tipo TdP con cardioversión eléctrica.
8. Crear un fondo de material didáctico con los casos experimentales realizados para fomentar la enseñanza virtual en modelos de estudio de las alteraciones de la repolarización ventricular

Objetivos Alcanzados

Los objetivos propuestos en este proyecto de Innovación, anteriormente mencionados, se han alcanzado a lo largo del periodo de realización.

Los alumnos que han participado han conseguido entender y observar en un modelo porcino como algunos tóxicos alteran los parámetros de repolarización ventricular, estudiados en profundidad y con gran detalle mediante la realización de un modelo de experimentación riguroso y de alta especialización.

Los alumnos han aprendido y resuelto como estudiar el intervalo QT, como se corrige con la frecuencia cardíaca mediante la fórmula de Bazett, la más empleada en la práctica clínica. Además, han estudiado otros parámetros muy específicos de la repolarización ventricular como el intervalo "Tpeak-to-Tend", la dispersión transmural de la repolarización (DTR), evaluada mediante la dispersión del intervalo QT y la dispersión del intervalo "Tpeak-to-Tend". Han aprendido a su evaluación sistemática antes de inyectar el tóxico, y con posterioridad tras la administración del tóxico. En este caso la bupivacaína.

Los alumnos han aprendido realizar un análisis tanto en el experimento in vivo de forma inmediata como en su revisión posterior en los registros grabados en el

polígrafo de la unidad de cirugía experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Además los alumnos han observado e identificado el impacto del tóxico estudiado, la bupivacaína además de sus efectos en la electrofisiología afectan la función de bomba del corazón y ocasionan una intensa repercusión hemodinámica.

Se han registrado y grabado los casos de los experimentos para su archivo y formar parte de una base de datos para ser parte de ejemplo didáctico de gran utilidad en la enseñanza de la asignatura de toxicología clínica.

Metodología empleada en el proyecto

Se realizó una evaluación inicial del conocimiento previo de los alumnos participantes.

Se aplicó el modelo docente para el estudio de los parámetros de repolarización ventricular y su impacto en las arritmias ventriculares.

De forma específica se evaluó:

1. Repolarización ventricular
 - a. Intervalo QT
 - b. Intervalo QT corregido y fórmulas diseñadas para ello
 - c. Intervalo Tpeak-to-Tend”
 - d. Intervalo Tpeak-to-Tend” corregido y fórmulas diseñadas para ello
 - e. Ddispersión transmural de la repolarización
2. Arritmias asociadas a la prolongación del intervalo QT
3. Conocimiento sobre el tratamiento de las arritmias asociadas a la alteración de la repolarización ventricular

Se empleo un modelo porcino utilizando cerdos de la raza mini-pig que fueron adecuadamente premedicados con ketamina, 20 mg.kg, y anestesiados con tiopental sódico como inductor y sevoflurano para el mantenimiento anestésico.

Se realizó instrumentalización adecuada mediante la canalización de la arteria y vena femoral para la monitorización invasiva y determinaciones analíticas. Se introdujeron los electrocatéteres hacia el corazón para la estimulación y registros bajo control fluoroscópico.

Protocolo basal

Antes de administrar el tóxico al animal

Se registraron y analizarán los siguientes parámetros de estudio de la repolarización ventricular:

- Intervalo QT: desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.
- Intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca: ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$), Fórmula de Bazett.
- Dispersión del intervalo QT: medido como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo QT en las 12 derivaciones del ECG.
- Intervalo Tpeak-to-T-end (Tp-e): medido desde el pico de la onda T hasta el final de la onda T.
- Intervalo Tpeak-to-T-end corregido para la frecuencia cardiaca: ($TP_e - TP_{e-c} = TP_e - TP_{e-c} / \sqrt{RR}$), Fórmula de Bazett.
- Dispersión del intervalo Tpeak-to-T-end (DTp-e): medido como la diferencia entre el máximo y mínimo intervalo Tp-e en las 12 derivaciones del ECG.

Se realizó un protocolo de inducción de taquicardia ventricular (modificado de Hummel, que aplica ciclos base de 400 y 350 ms constituidos por 8 estímulos y 4 extraestímulos consecutivos con intervalos de acoplamiento de 290, 280, 270 y 260 ms que descendieron en 10 ms en cada ciclo hasta que los cuatro intervalos sean de 200 ms o hasta que el segundo extraestímulo alcanzaba el periodo refractario relativo del ventrículo.

Protocolo de intoxicación:

Una vez registrados los datos del estudio basal comenzará el procedimiento de administración de bupivacaína iniciando con un bolo de 4 mg/kg.

A continuación, se evaluaron los parámetros de repolarización ventricular a intervalos definidos, a los 5, 10, 15 y 30 minutos de administrar el tóxico.

A los 30 minutos se repitió el protocolo de inducción de taquicardia ventricular.

Si el animal desarrollaba una taquicardia ventricular se iniciaba la administración de intralipid (antídoto) en dosis de 1,5 ml/kg en 1 min seguido de una infusión de 0,25 ml/kg/min y se realizará cardioversión eléctrica.

Se grabados los registros del electrocardiograma y de las arritmias inducidas donde se ve expuesta con detalle la toxicidad cardiaca y la actuación protectora del antídoto

Recursos humanos

Los integrantes del proyecto son profesores y alumnos de la universidad complutense de Madrid del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología

Matilde Zaballos: Profesor asociado del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología

Oscar Quintela: Profesor asociado Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología

Iluminada Canal: Profesor asociado Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología

Maria del Rosario Revilla Gómez: Alumna de la facultad de Medicina de la UCM

Cristina Torío Sánchez: Alumna de la facultad de Medicina de la UCM

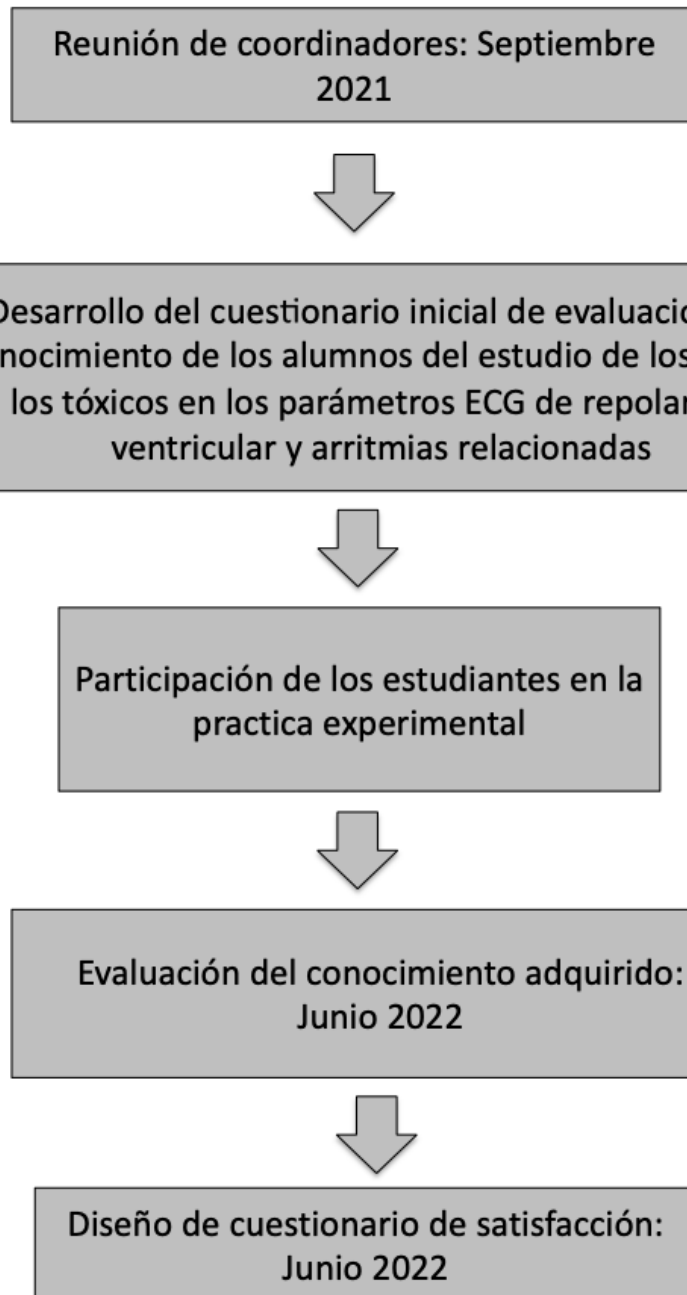
José Noreña Jiménez: Alumno de la facultad de Medicina de la UCM

Desarrollo de actividades

Durante el periodo del proyecto se realizaron las prácticas descritas.

Los animales permanecieron en ayuno para sólidos al menos durante 10 h de forma previa a la realización del estudio, permitiéndose el acceso libre al agua. Los animales fueron premedicados con ketamina intramuscular en dosis de 20 mg.kg⁻¹ administrada 20 minutos antes de su traslado a quirófano.

Se realizó la instrumentalización del animal y la anestesia con tiopental sódico y sevoflurano (2,6%). Se realizaron los registros electrocardiográficos continuos de 12 derivaciones mediante electrocardiógrafo. Los registros eran grabados de forma continua en un ordenador portátil. Se avanzaron los electrocatéteres para estimulación y registro intracavitario por una o por ambas venas femorales bajo control fluoroscópico. La ubicación de los catéteres se realizó en diferentes localizaciones anatómicas intracavitarias: en la aurícula derecha, en la unión aurículo-ventricular derecha a nivel de la región donde se registra la activación del haz de His y en el ventrículo derecho.



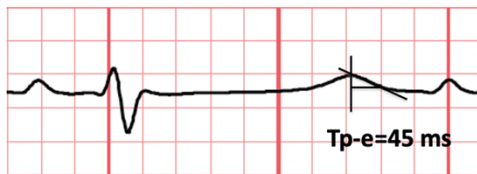
Tras la instrumentalización se administró bupivacaína (4 mg.kg^{-1}). Se administró intralipid en las dosis adecuadas de $1,5 \text{ mL.kg}^{-1}$ de IL seguido de $0,25 \text{ mL.kg.min}^{-1}$, también se observó que ocurría sin administrar el antídoto con salino. Se registraron parámetros electrocardiográficos tras la infusión de Bupivacaína y a diferentes

intervalos tras el intralipid/salino. Se evaluó la repolarización ventricular en tiempos predeterminados.

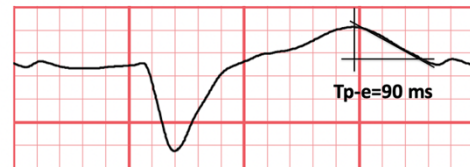
Se constató que la bupivacaína produjo un intenso efecto en la repolarización ventricular.

Anexo: Efecto de la bupivacaína en el parámetro Tp-e

Basal



Administración de 4 mg/kg de bupivacaína



Ejemplo de estudio del parámetro Tp-e antes y después de la administración de bupivacaína. Se observa un efecto muy intenso en el parámetro Tp-e desde 45 ms en situación basal hasta 90 ms tras la bupivacaína