



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Proyecto de innovación
Convocatoria 2019/2020
Nº de proyecto: 339

Mejora de la enseñanza en toxicología clínica: Toxicidad
por anestésicos locales en un modelo experimental porcino
y su reversión con antídotos

Matilde Zaballos García

Facultad de medicina

Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología

Objetivos propuestos

La toxicología clínica es muy compleja de mostrar a los alumnos por la dificultad en la practica clínica de la coincidencia de casos reales de intoxicaciones. 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 fármacos de un uso muy extendido en la practica clínica, los anestésicos locales, agentes muy tóxicos a nivel cardiaco y neurológico. Hemos desarrollado un modelo de intoxicación aguda por bupivacaína con el objetivo primario de valorar su viabilidad sin inducir la muerte del animal, y como objetivo secundario para el estudio de los efectos del fármaco en el sistema electrofisiológico del corazón. El modelo propuesto permite observar en un modelo animal, la secuencia de una intoxicación por anestésico local mostrando los efectos tóxicos cardiacos en el electrocardiograma y en los registros intracavitarios de la aurícula y el ventrículo. Estos se obtendrán mediante catéteres introducidos en el corazón a través de la canalización de los vasos arteriales y venoso femorales del animal. Este modelo docente desarrollado en tiempo real permitirá al alumno comprender de forma directa los mecanismos de toxicidad por los anestésicos y como se ven afectadas las propiedades eléctricas del corazón incluyendo la aparición de arritmias graves ventriculares y como mostrar a los alumnos en un modelo animal la cardiotoxicidad de fármacos muy comunes en la práctica clínica como son los anestésicos locales.

Objetivos:

1. Emplear una metodología didáctica que pueda aplicarse en la asignatura de Toxicología siendo de naturaleza experimental para el aprendizaje de casos de intoxicaciones
2. Acercar al alumno a los modelos experimentales desarrollados para el estudio de intoxicaciones
3. Motivar al alumno en el aprendizaje de casos de intoxicaciones
4. Que el alumno identifique el efecto tóxico de los anestésicos locales (AL) en el electrocardiograma

5. Que el alumno identifique el efecto tóxico del AL en los “electrogramas intracavitarios”: aurícula, ventrículo y haz de His.
6. Que el alumno identifique el efecto del antídoto Intralipid o emulsión lipídica
7. Que el alumno identifique el efecto hemodinámico tóxico del anestésico local: tensión arterial, gasto cardíaco, índice de resistencias vasculares sistémicas
8. Crear un fondo de material didáctico con los casos experimentales realizados

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 un modelo experimental para el estudio del efecto cardiotoxico de las intoxicaciones mostrando interés creciente por su estudio a través de modelos de experimentación rigurosos y de alta especialización.

Los alumnos han aprendido y resuelto como identificar la toxicidad de los anestésicos locales en los registros electrocardiográficos, en el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones.

Los alumnos han aprendido y resuelto como identificar la toxicidad de los anestésicos locales en los registros en los “electrogramas intracavitarios” de la aurícula derecha, y ventrículo derecho y haz de His, registrados y grabados en el polígrafo de la unidad de cirugía experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Los alumnos han observado e identificado como el efecto de las emulsiones lipídicas han revertido la toxicidad cardiaca de la intoxicación de los anestésicos locales.

Los alumnos han observado e identificado el impacto de los tóxicos como los anestésicos locales afectan la función de bomba del corazón y su repercusión hemodinámica.

Se han registrado y grabado los casos de los experimentos para su archivo y base 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 la investigación de la toxicidad cardiaca de los anestésicos locales. 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.

Se realizó el protocolo de estudio con la estimulación continua con trenes de impulsos de 10-15 latidos, con ciclos de 500 y 400 ms. Se mostró así a los alumnos el impacto de la frecuencia cardiaca en la toxicidad denominado efecto frecuencia dependiente. Al finalizar la monitorización se administrará el tóxico: bupivacaína en dosis de 4 mg.kg. Se registraron los efectos en el ECG basal, en diferentes tiempos tras la infusión de la bupivacaína. Se administró el antídoto intralipid en dosis de 1,5 ml/kg en 1 min seguido de una infusión de 0,25 ml/kg/min.

Los efectos en la conducción ventricular se observaron en ritmo sinusal y tras la estimulación ventricular y se midió la duración del intervalo QRS. Todos los registros fueron grabados.

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

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

Marina Martin. Alumno de la facultad de Medicina de la UCM

Carmen Ortega: Alumno de la facultad de Medicina de la UCM

María Hernández: Alumno de la facultad de Medicina de la UCM

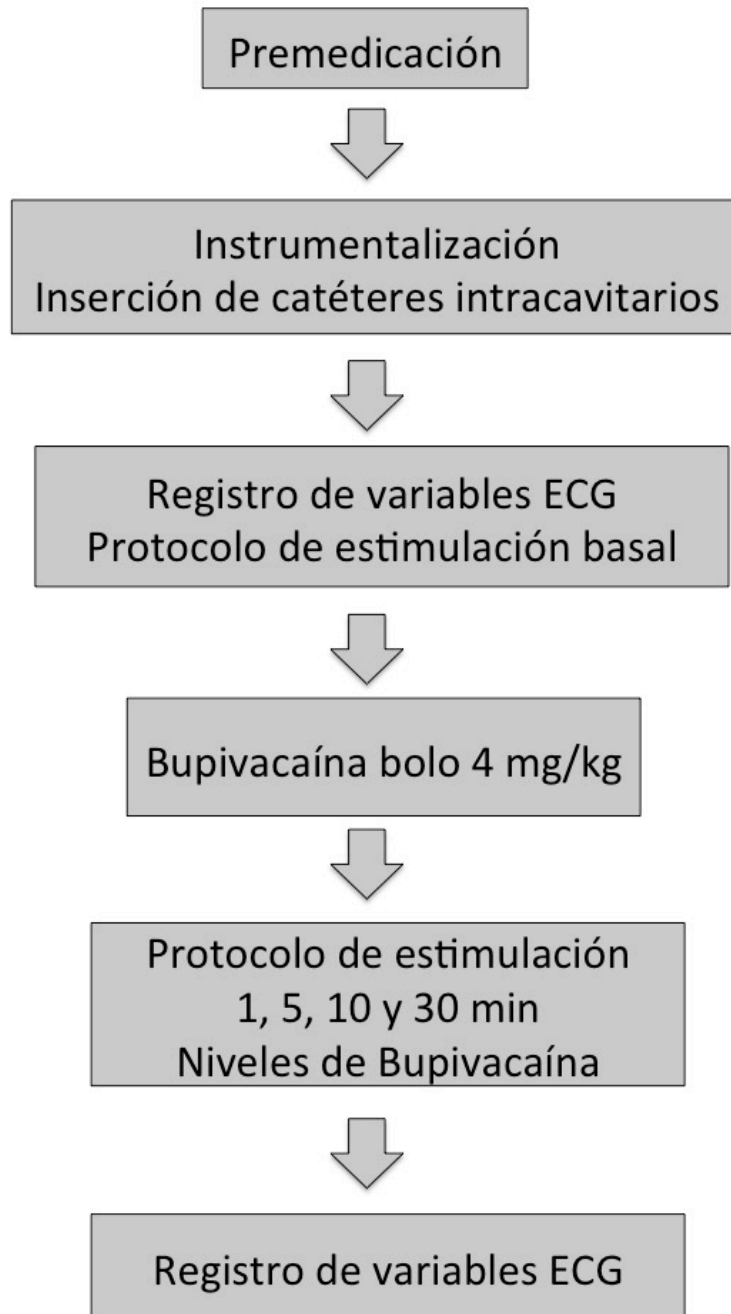
Paula Navarro: Alumno de la facultad de Medicina de la UCM

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 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 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 conducción ventricular (QRS) en ritmo sinusal y con estimulación.

Se constató que la bupivacaína produjo un intenso efecto dependiente de la frecuencia cardiaca del animal y de la frecuencia de estimulación del ventrículo.

Anexo: Registro en el ECG de los efectos de la bupivacaína

