



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO

CURSO DE POSTGRADO

Fisiopatología de Sistemas Especializados. Módulo Cardiovascular

Nombre Curso

SEMESTRE

2º

AÑO

2016

PROF. ENCARGADO

Dr. Raúl Doménech Lira

Nombre Completo

Programa Fisiopatología, ICBM (Med. Exp. Fac. Medicina, Campus Oriente)

UNIDAD ACADÉMICA

TELÉFONO

2 29770531
2 29770530

E-MAIL

rdomenec@med.uchile.cl
scarrasco@med.uchile.cl (secretaria)

TIPO DE CURSO

Avanzado

(Básico, Avanzado, Complementario, Seminarios Bibliográficos, Formación General)

CLASES	...52.5... HRS.
SEMINARIOS	...07... HRS.
PRUEBAS	...05... HRS.
TRABAJS	...04... HRS.

Nº HORAS PRESENCIALES	52.5
Nº HORAS NO PRESENCIALES	90.0
Nº HORAS TOTALES	142.5

CRÉDITOS

4

(1 Crédito Equivale a 30 Horas Semestrales)

CUPO ALUMNOS

10

(Nº Máximo)

4

(Nº mínimo)

PRE-REQUISITOS

Conocimientos de Fisiología Cardiovascular y Estadística elemental.

INICIO

11 de Octubre 2016

TERMINO

01 de Diciembre 2016

DIA/HORARIO
POR SESION

Martes 15:00 a 18:30 hrs.

DIA / HORARIO
POR SESION

Jueves 15:30 a 19:00 hrs.

LUGAR

Auditorio Prof. J. Talesnick, Medicina Experimental, FM, C. Oriente. Av Salvador 486

Escuela De Postgrado (Sala a determinar) u otro lugar

METODOLOGÍA

Clases

Seminarios de análisis de literatura y Riesgo Cardiovascular

Demostraciones prácticas

(Clases, Seminarios, Prácticos)

EVALUACIÓN

Pruebas de ensayo para cada uno de los temas

Examen final

PROFESORES PARTICIPANTES

Dr. Raúl Doménech

Dra. Pilar Macho

Dra. Gina Sánchez

Dr. Victor Parra

Dra. Zully Pedrozo

DESCRIPCIÓN

1.-Fisiopatología cardiovascular.- Debido a que la descripción de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares está diseminada principalmente en libros de cardiología y fisiología, en este curso se entrega los mecanismos de producción de los principales trastornos cardiovasculares que se observan en la patología humana incluyendo las alteraciones funcionales, bioquímicas, moleculares y genéticas de cada trastorno con la bibliografía pertinente. En cada caso se describe brevemente el trastorno clínico al inicio seguido de la explicación de los mecanismos.

Al inicio del curso se entregan conocimientos básicos de: a) Energética de la circulación sanguínea que incluye el principio de Bernoulli, la ecuación de Poiseuille y el principio de Pascal que permiten comprender los conceptos de trabajo cardíaco, transformación de la energía hidráulica, resistencia al flujo y efecto de cambios posturales b) Hemodinamia ventricular que incluye la descripción molecular de la contracción del sarcómero, precarga, postcarga y contractilidad.

2.- Riesgo cardiovascular y Biomarcadores.- Con el fin de que el alumno comprenda la importancia de la "medicina basada en la evidencia" se explican las bases de los métodos más usados en la literatura actual para el cálculo de riesgo cardiovascular absoluto y relativo como son a) Curvas de supervivencia de Kaplan Mier, b) Regresión de COX y c) Regresión logística. Esta docencia requiere repasar conceptos previos como error estándar, intervalo de confianza y significancia estadística de una medición que generalmente han sido olvidados. Se explica también el concepto de biomarcador con su importancia diagnóstica y pronóstica y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo (+/-).y poder de discriminación

3.- Demostración práctica de algunas metodologías moleculares que se usan en la investigación cardiovascular.

Primera sesión (Dra. Gina Sánchez):

- Se mostrará un modelo de experimentación en corazón aislado de rata perfundido en forma retrógrada (modelo ex vivo) y se analizarán sus ventajas y limitaciones.
- Se mostrarán algunas metodologías en la identificación y cuantificación de proteínas (unión de radioligando, western blot).
- Se mostrarán estudios en canales iónicos y flujos de calcio en vesículas como ejemplo de estudios funcionales de proteínas.
- Segunda sesión (Dra. Zully Pedrozo):
- Se mostrará un modelo de experimentación in vitro: estudio de isquemia y reperfusión simulada en cultivo de células neonatas de cardiomiocitos. Se analizarán ventajas y limitaciones.
- Se analizará el uso de adenovirus e interferentes para modificar el contenido de determinadas proteínas.
- Se analizará la información obtenida en el uso de Q-RTPCR

OBJETIVOS

- 1.-El objetivo principal es la comprensión de la fisiopatología cardiovascular (ver descripción) desde el punto de vista funcional, molecular y genético, con una proyección clínica.
- 2.-Comprender la medición del riesgo cardiovascular (ver descripción)
- 3.-Conocer algunas técnicas de análisis molecular del miocardio.(ver descripción)

CONTENIDOS/TEMAS

- 1.- Contracción del miocardio, hemodinamia y biofísica de la circulación
- 2.- Fisiopatología de los trastornos funcionales, moleculares y genéticos de:
 - Cardiopatía coronaria
 - Cardiopatía de sobrecarga. Remodelación miocárdica.
 - Miocardiopatías
 - Arritmias
 - Hipertensión arterial
 - Ateromatosis
 - Shock
- 3.- Análisis de Riesgo cardiovascular.-Análisis de regresión logística, análisis de Sobrevida (Kaplan-Meier y Cox), biomarcadores.
- 4.- Demostración práctica de algunas técnicas de análisis molecular del miocardio

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Katz A M. *Physiology of the heart. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins*
Katz AM. *Heart Failure Pathophysiology, Second edition Molecular and Clinical Management*
Braunwald's Heart Disease.- Tenth edition. Saunders Elseviere

Apuntes elaborados por los docentes del curso sobre la Fisiopatología sobre:

- a) *Insuficiencia Cardíaca,*
- b) *Síndromes Coronarios,*
- c) *Arritmias,*
- d) *Ateromatosis,*
- e) *Shock,*
- f) *Energética de la circulación sanguínea*

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

1. Opie LH. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet* 204;367:356-67
2. Chen-Huan Chen, Barry Fetics, , Erez Nevo, Carlos E. Rochitte, Kuan-Rau Chiou, Phillip Yu-An Ding, Miho Kawaguchi, David A. Kass.-Noninvasive Single-Beat Determination of Left Ventricular End-Systolic Elastance in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;18:2028-34
3. Domenech, R and Parra, V.- Contractilidad ventricular. Fisiología y proyección clínica. *Revista Médica de Chile*- En Prensa.
4. Paulus T, Cn Tschöpe. WJ. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71
5. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res.* 2014;115: 79-96.
6. Maron BJ et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *JACC* 2014;64:83-99.

Fisiopatología de la cardiopatía coronaria

7. Marzilli M, Bairey Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *JACC* 2012;60:951-956.
8. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanism of coronary artery spasm. *Circulation* 2011;124:1774-1778. –
9. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology. *Circulation.* 210;121:2317-2325
10. White SK, Frohlich GM, Sado DM. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Int.* 2015;8:178-188, and management. *Circulation* 2010;121:2317-2325
11. Domenech R J. Preconditioning. A new concept about the benefit of exercise. *Circulation* 2006;113:e1-e3
12. White SK, Frohlich GM, Sado DM. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Int.* 2015;8:178-188

Fisiopatología de las arritmias

13. Schwartz P J. et al. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies *J Am Coll -Cardiol* 2013;62:169-80
14. Iwasaki, Yu-ki et al. Atrial Fibrillation Pathophysiology Implications for Management. *Circulation.* 2011;124:2264-2274.
15. Kato, T. Connexins and Atrial Fibrillation: Filling in the Gaps. *Circulation* 2012, 125:203-206;
16. Deo R and. Albert CM Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death *Circulation* 2012, 125:620-637

Demostraciones prácticas

17. Gina Sánchez, Zully Pedrozo, Raúl J. Domenech, Cecilia Hidalgo, Paulina Donoso. Tachycardia increases NADPH oxidase activity and RyR2S-glutathionylation in ventricular muscle *Journal of Molecular and*

Cellular Cardiology 39 (2005) 982–991

18. -Robert M. Bell, Mihaela M. Mocanu, Derek M. Yellon Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 50 (2011) 940–950
19. -Paulina Donoso, José Pablo Finkelstein, Luis Montecinos, Matilde Said, Gina Sánchez, Leticia Vittone, Ricardo Bull. Stimulation of NOX2 in isolated hearts reversibly sensitizes RyR2 channels to activation by cytoplasmic calcium *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 68 (2014) 38–46

Fisiopatología del shock

20. 19.-Cecconi M, et al. Consensus on Circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int Care Med* 2014; 40: 1795-1815
21. 20.-Vincent JL, et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381: 774-75.
22. 21Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228
23. 22.-De Backer D. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*. *Crit Care Med* 2013; 41:791–799.
24. 23.-Rivers E, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77
25. 24.-Vasquez MC, et al. Cardiovascular Management of Septic Shock in 2012. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 493–502.
26. 25.-Ait-Oufella H, et al. Microcirculatory disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2015, 21: 271 – 275.
27. 26.-Merx MW, et al. Sepsis and the heart. *Circulation*. 2007;116:793-802
28. 27.-Landesberg G, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal* (2012) 33, 895–903.
29. 28.-Hunter JD, et al. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth* 2010; 104: 3-11.
30. 29.-Seeley EJ, et al. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L355– L363.
31. 30.-Landry DW, et al. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 23: 588-95.

Ecocardiografía

32. -Wang J, et al. Current Perspectives on Cardiac Function in Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation* 2009; 119:1 146-1157.
33. -Thomas JD. Assessment of Left Ventricular Function by Cardiac Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2012–25.
34. -Gote M. Myocardial Strain and Torsion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue Tagging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2002–11.
35. -Mor-Avi V, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications . *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313.
36. -Wang B, et al. Emerging role of echocardiographic strain/strain rate imaging and twist in systolic function evaluation and operative procedure in patients with aortic stenosis. *Interactive CardioVascular and Thoracic*

Surgery 2013; 17: 384–391.

37. .-Negishi K, et al. Practical Guidance in Echocardiographic Assessment of Global Longitudinal Strain. JACC
38. .-Buckberg G, et al. Cardiac Mechanics Revisited : The Relationship of Cardiac Architecture to Ventricular Function. Circulation 2008; 118: 2571-2587.
39. .-Bijnens BH, et al. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. Eur J Echocardiography 2009; 10: 216–226.
40. .-Voigt JU, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J – Cardiovascular Imaging 2015; 16: 1–11.

Fisiopatología de la arteriosclerosis

41. .- Libby P Inflammation in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:2045-2051.
42. .-Jamal S. Rana et al Accuracy of the atheorosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary multiethnic population JAm Coll Cardiol 2016 ; 67:2118-30.
43. Libby P, Pasterkamp G.Requiem for the vulnerable plaque. European Heart Journal 2015; 36 (43): 2984-2987.
44. Harald F. Langer et al. Radionuclide Imaging A Molecular Key to the Atherosclerotic Plaque J Am Coll Cardiol 2008;52:1–12 .

Fisiopatología de la hipertensión arterial

45. Fisher JP and Paton JFR. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension Journal of Human Hypertension 2012; 26, 463–475.
46. Laurent Se, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension. Large and Small Artery Alterations. Circ Res. 2015;116:1007-1021.
47. . Sim J J et al- Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-StageRenal Disease Among a Large,Diverse Hypertension Population. J Am Coll Cardiol 2014; 64:588–97.
48. Ivy J R and. Bailey M A. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure J Physiol 2014;592.18:3955–3967.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

(A continuación señalar: Descripción de la actividad, fechas, horas presenciales y no presenciales y Profesores a cargo)

CHA	FE	HRS. PRES.	HRS NO PRES.	DESCRIPCION ACTIVIDAD	PROFESOR
11 Oct 15:00 hs		3.5	6	Contracción del miocardio. Hemodinamia	Dr. R. Domenech
13 Oct 15:30 hs		3.5	6	Biofísica de la circulación	Dr. R. Domenech
18 Oct 15:00 hs		3.5	6	Cardiopatía coronaria	Dr. R. Domenech
20 Oct 15:30 hs		3.5	6	Cardiopatía de sobrecarga. Remodelación	Dr. R. Domenech
25 Oct 15:00 hs		3.5	6	Miocardiopatías	Dr. R. Domenech
27 Oct 15:30 hs		3.5	6	Arritmias	Dr. R. Domenech
1 Noviembre				Feriado	
3 Nov 15:30 hs		3.5	6	Shock	Dr. V. Parra
8 Nov 15:00 hs		3.5	6	Ateromatosis	Dra. P. Macho
10 Nov 15:30 hs.		3.5	6	Bases ecocardiográficas de alteraciones cardíacas	Dr. V. Parra
15 Nov 15:00 hs		3.5	6	Hipertensión arterial	Dra. Pilar Macho
17 Nov 15:30 hs		3.5	6	Análisis estadístico de riesgo cardiovascular Análisis de Cox, Kaplan Mier. Reg Logística-	Dr. R. Domenech
22 Nov 15:00 hs		3.5	6	Análisis de literatura. Riesgo cardiovascular	Dr. R. Domenech
24 Nov 15:30 hs		3.5	6	Demostración práctica. Técnicas de análisis molecular del miocardio.	Dra. G. Sanchez
29 Nov 15:00 hs		3.5	6	Demostración práctica. Técnicas de análisis molecular del miocardio	Dra. Zully Pedroso
01 Dic 15:30 hs		3.5	6	Examen final	Dr. Domenech