CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

ATEROSCLEROSIS CORONARIA

SÍNDROME CORONARIO AGUDO



Dr. Iñaki Lekuona
Sº Cardiología HGU
Osakidetza
inaki.lekuonagoya@osakidetza.net

SUMARIO

- Aterosclerosis perspectiva histórica y FRCV
- Fisiopatología de la placa de ateroma: desde la anatomía patológica a la imagen, desde la teoría lipídica a la inflamatoria-inmunitaria
- Síndrome Coronario Agudo
- Manejo del Síndrome Coronario Agudo

PREGUNTAS A LA AUDIENCIA

1.-Es la aterosclerosis una enfermedad moderna, ó de los países industrializados?

2.-De los siguientes factores de riesgo CV ¿Cuál sería el factor más importante para el desarrollo de la aterosclerosis?
HTA
Tabaco
Dislipemia
Obesidad
Diabetes
Inflamación

The Horus Study

- **Primera documentación de aterosclerosis y calcificación coronaria** en una princesa que vivió en Egipto entre el **1550 y el 1580 A.C.**

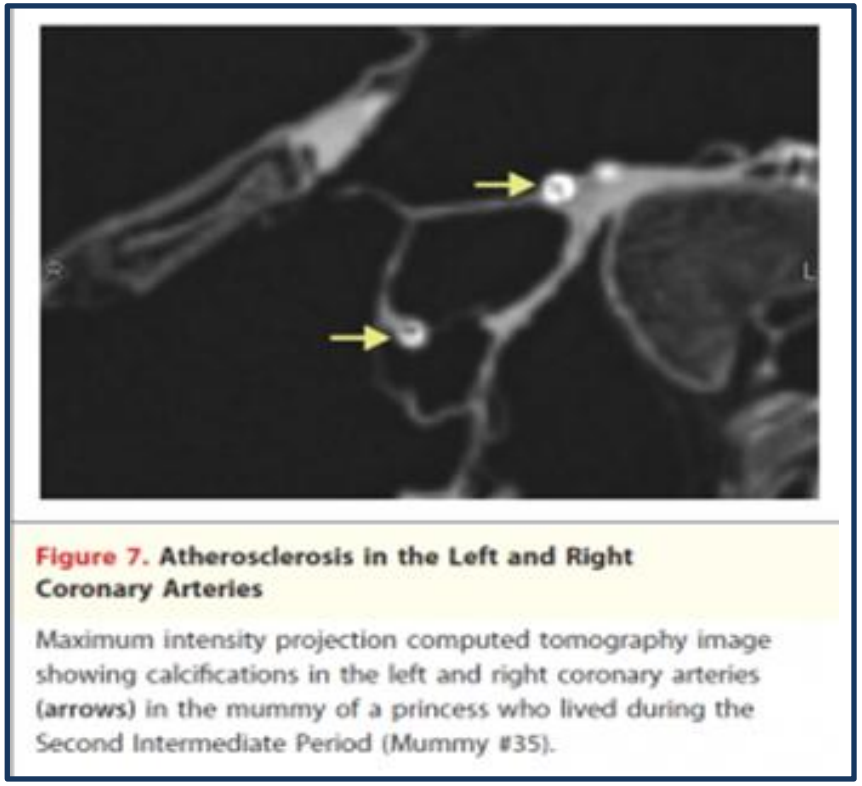
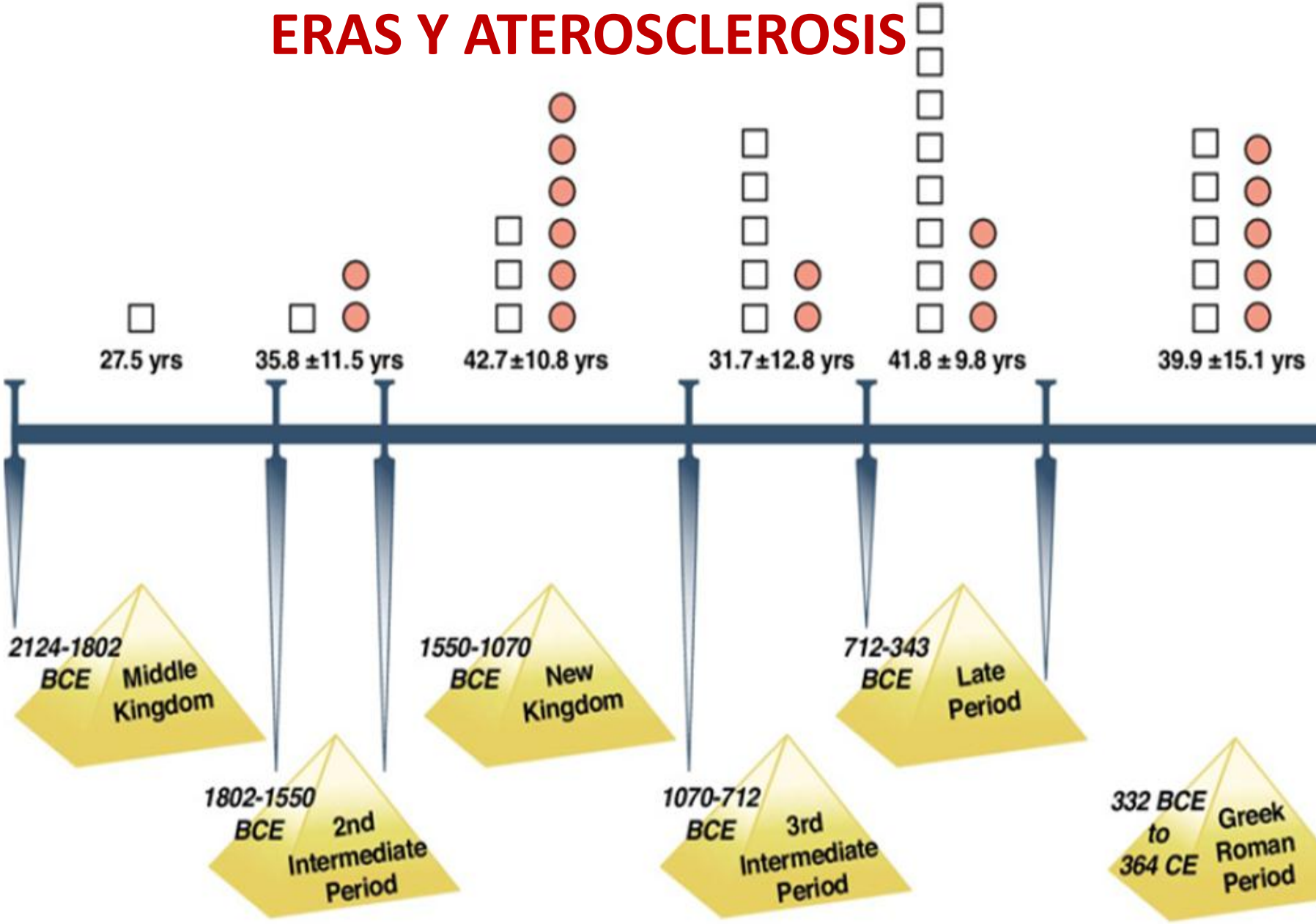


Figure 7. Atherosclerosis in the Left and Right Coronary Arteries

Maximum intensity projection computed tomography image showing calcifications in the left and right coronary arteries **(arrows)** in the mummy of a princess who lived during the Second Intermediate Period (Mummy #35).

J Am Coll Cardiol Img 2011;4:315-327

ERAS Y ATEROSCLEROSIS



ATEROSCLEROSIS EN MOMIAS EGIPCIAS

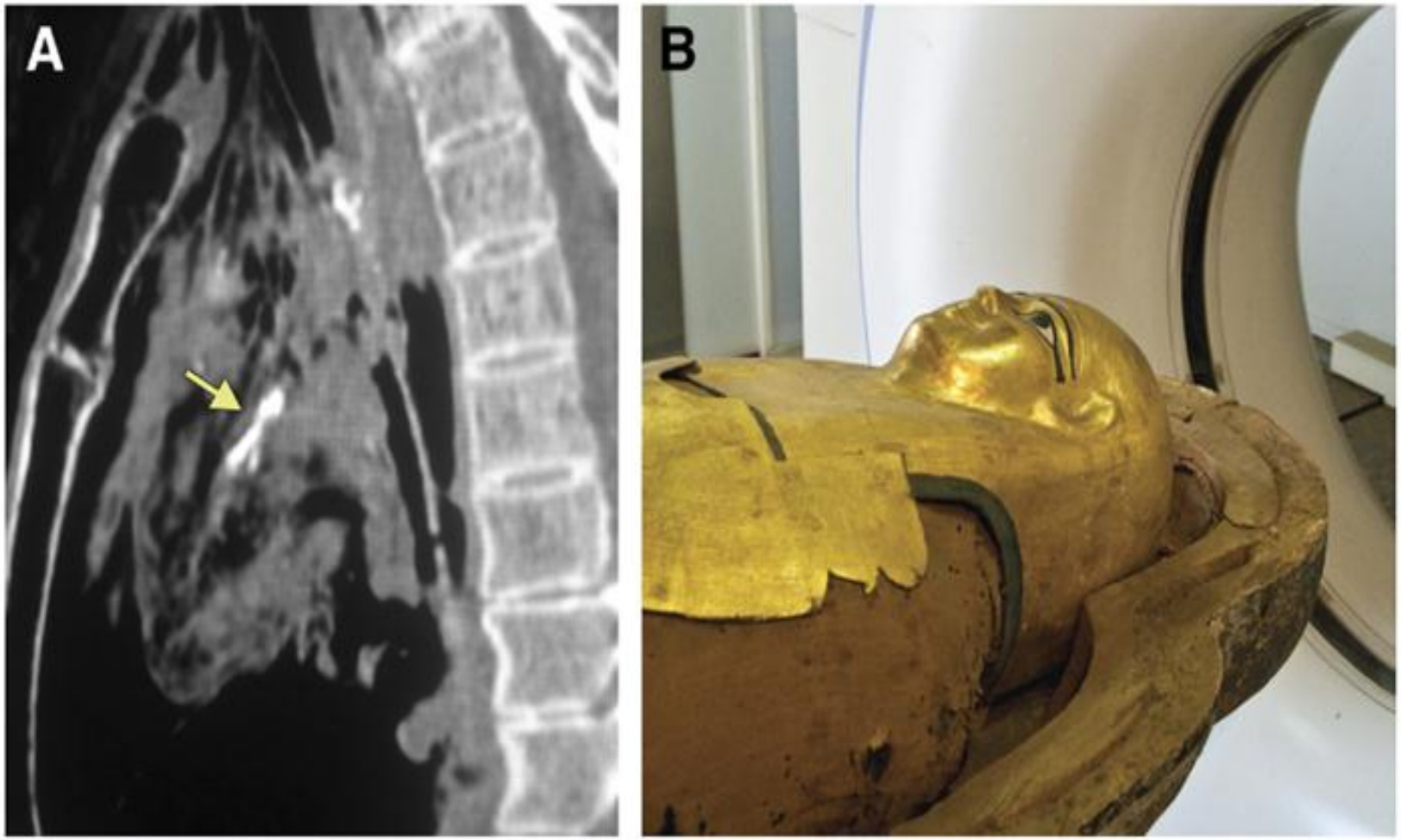
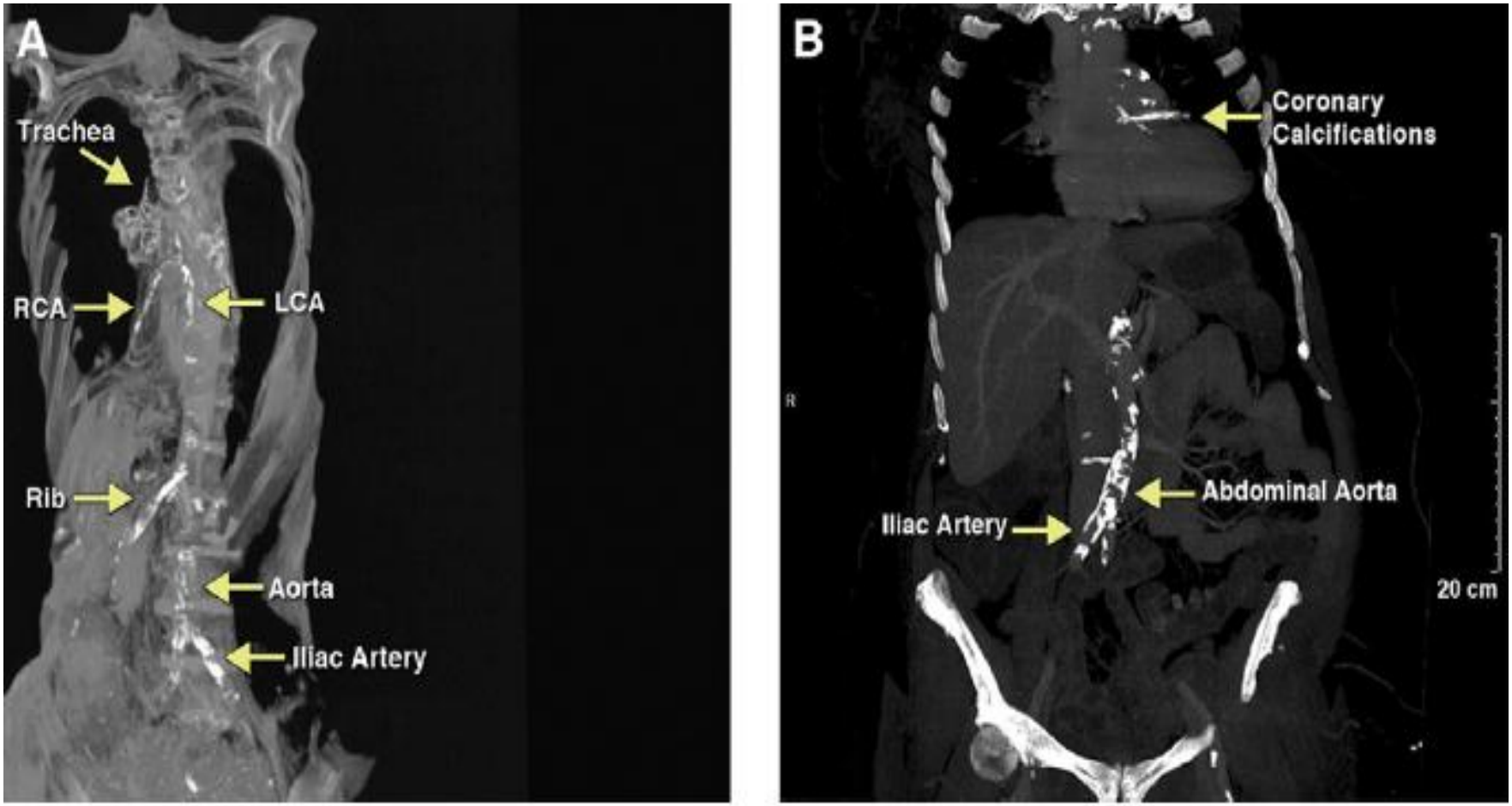


Figure 8. Atherosclerosis in the Left Coronary Artery

(**A**) Maximum intensity projection computed tomography image showing calcifications of the left coronary artery (**arrow**). (**B**) Anthropoid mask of the same mummy, a man who lived during the Ptolemaic Period (Djeher, Mummy #12).

ATEROSCLEROSIS EN MOMIAS



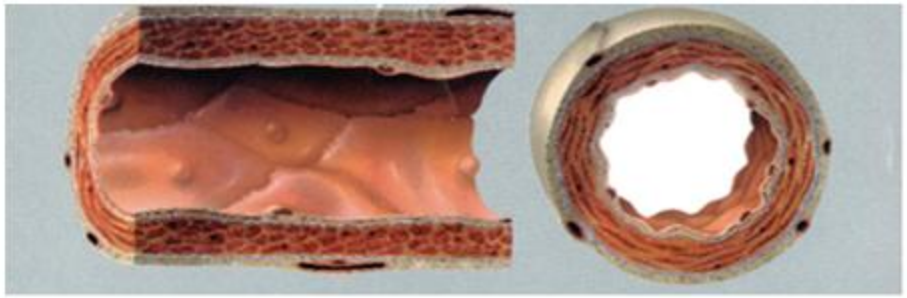
J Am Coll Cardiol Img 2011;4:315-327

PAPIRO EBERS

- “If thou examinist a man for illness in his cardia, and he has pains in his arms, in his breasts and on 1 side of his cardia…it is death threatening him” .

- Ebbel B. **The Papyrus Ebers.** Copenhagen, Denmark Levinn and Munksgaard, 1937:48.

Factores de Riesgo Cardiovascular



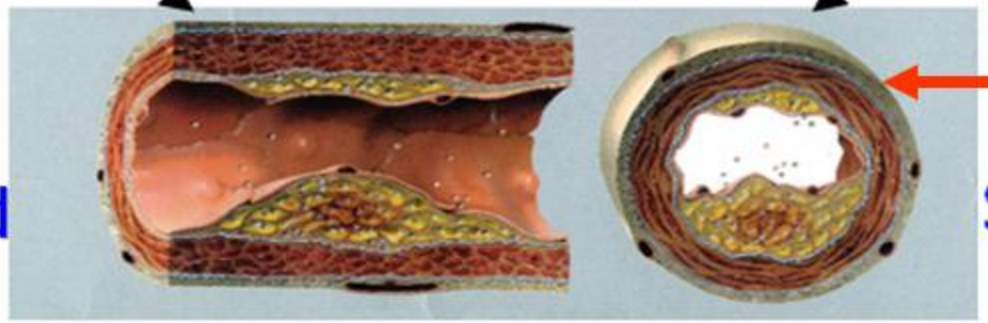
Haber tenido un evento coronario ó tener enfermedad cardiovascular establecida

Dislipemia

Diabetes

HTA

Tabaquismo



HISTORIA FAMILIAR

Obesidad

Sedentarismo

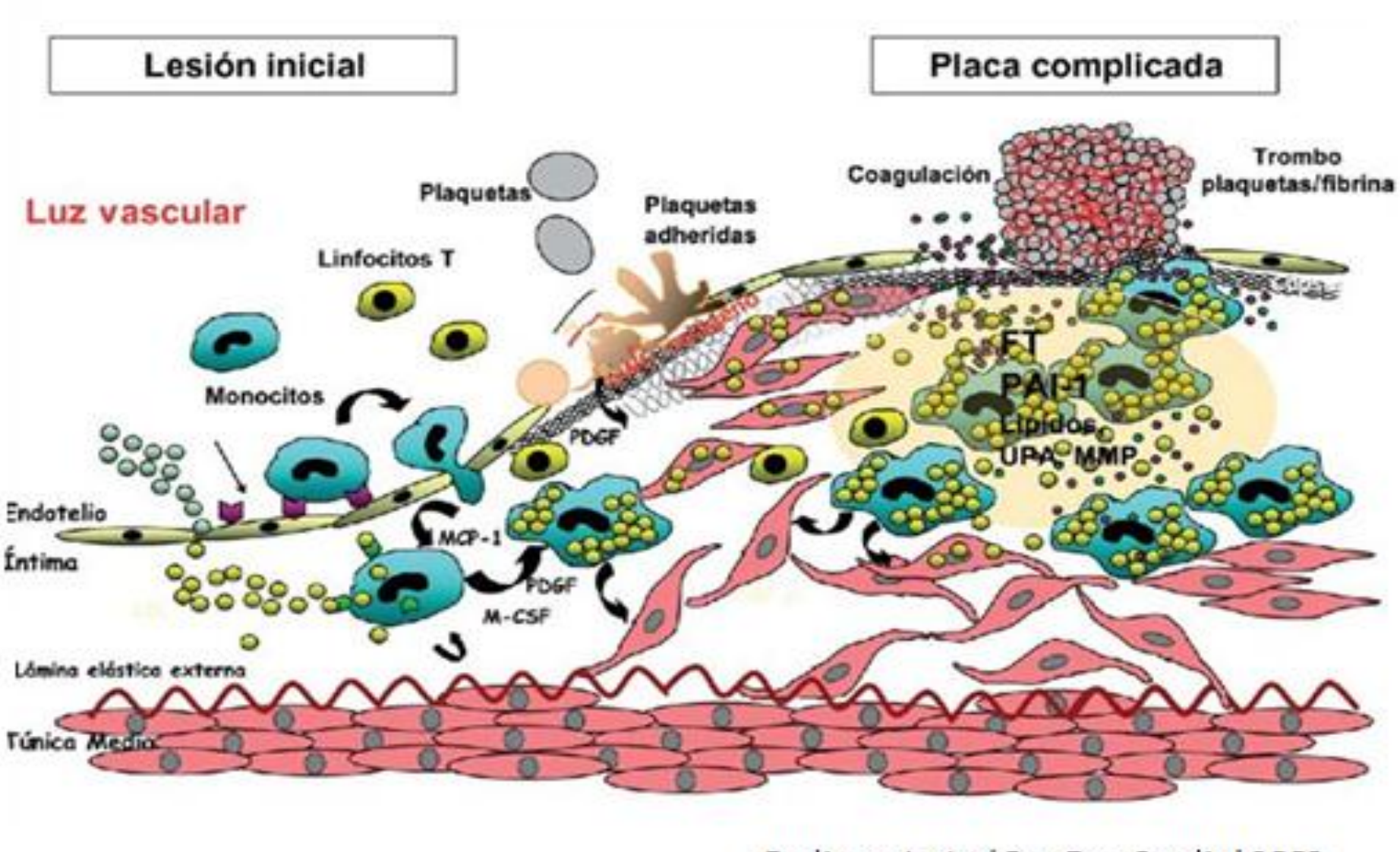
Stress

Factores Psico-sociales

Mala Alimentación

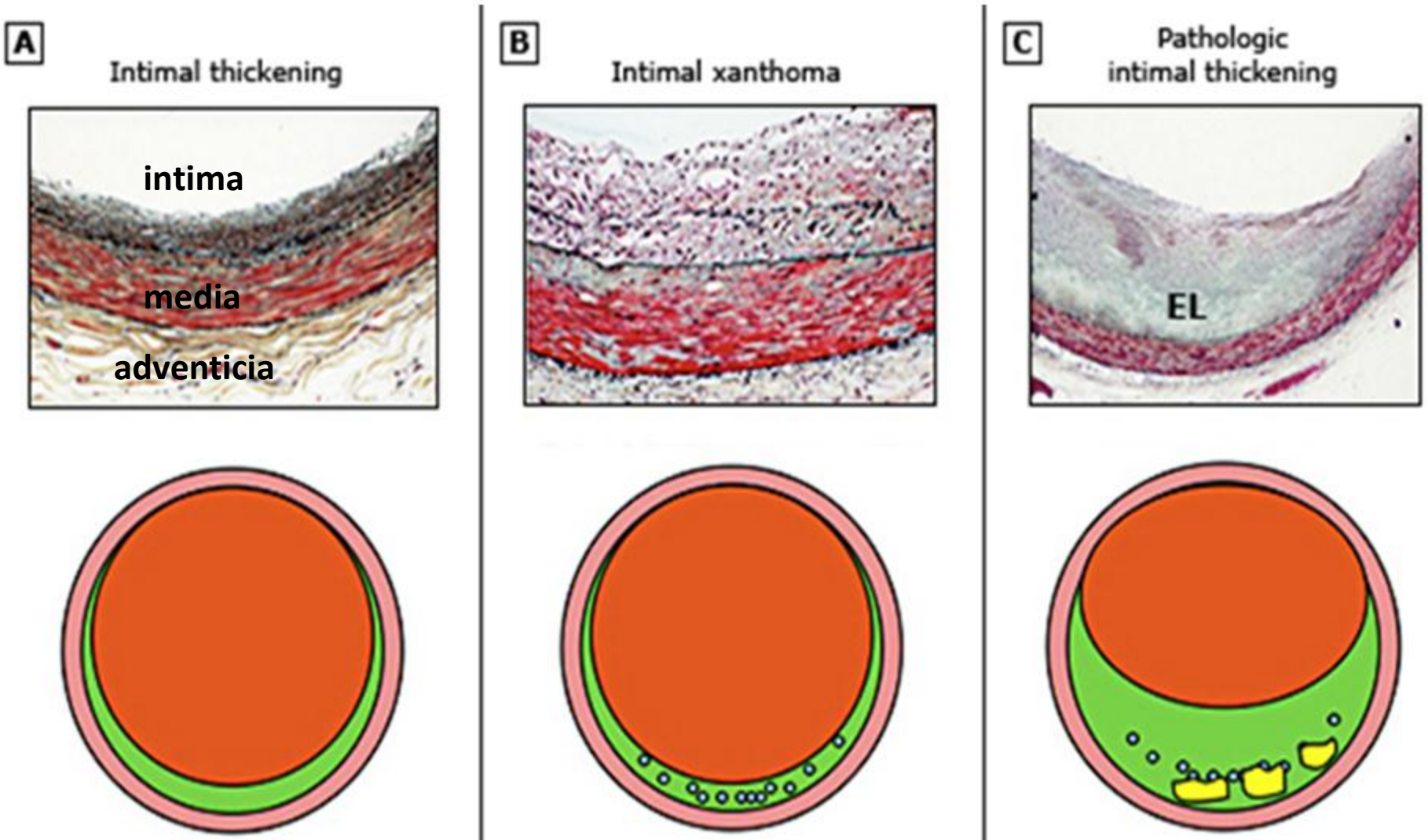
Otros

ATEROSCLEROSIS



Badimon L et al Rev Esp Cardiol 2009

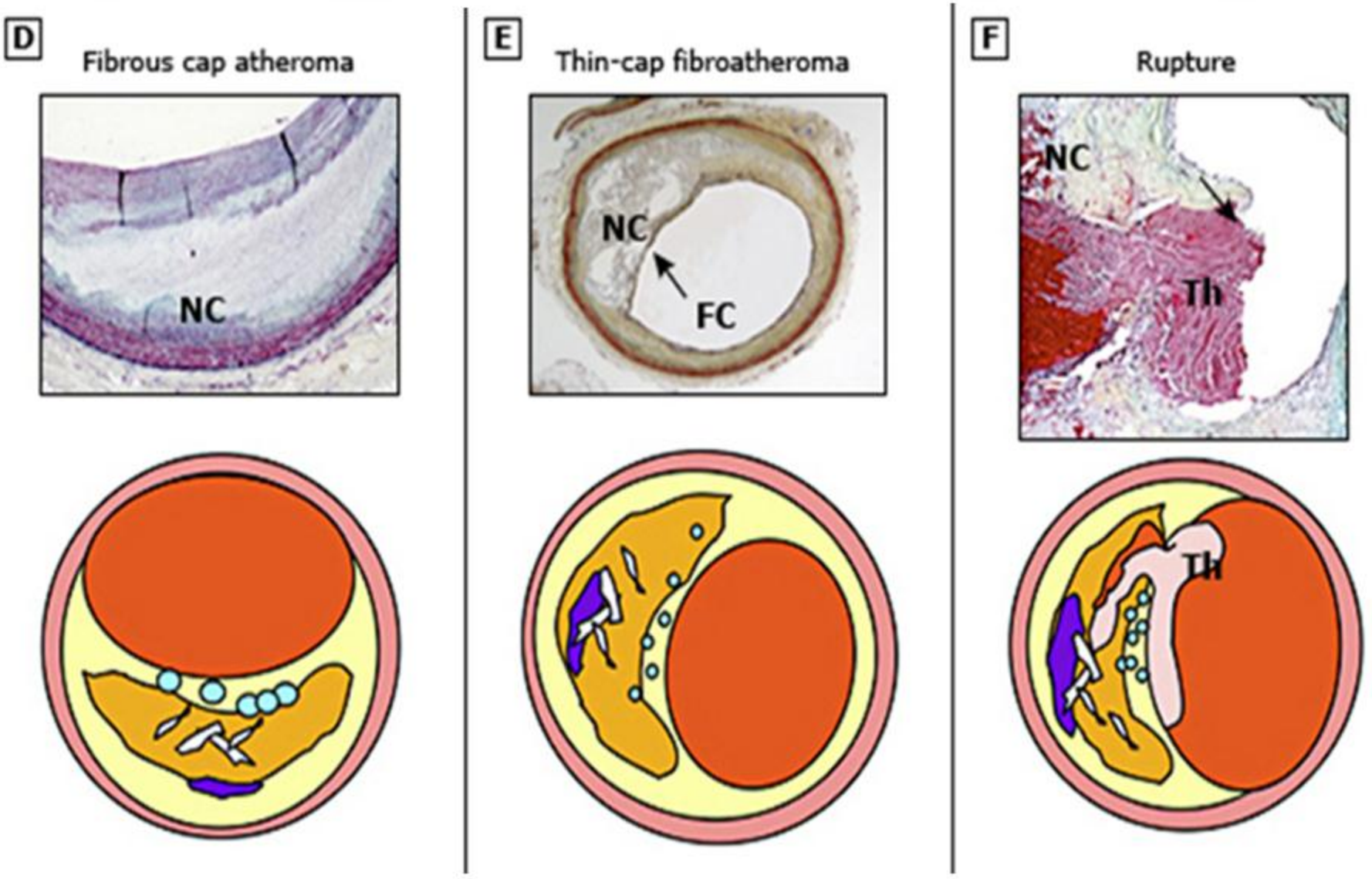
PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS HUMANA



EL: lípido extracelular

Virmani R et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1262

PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS HUMANA

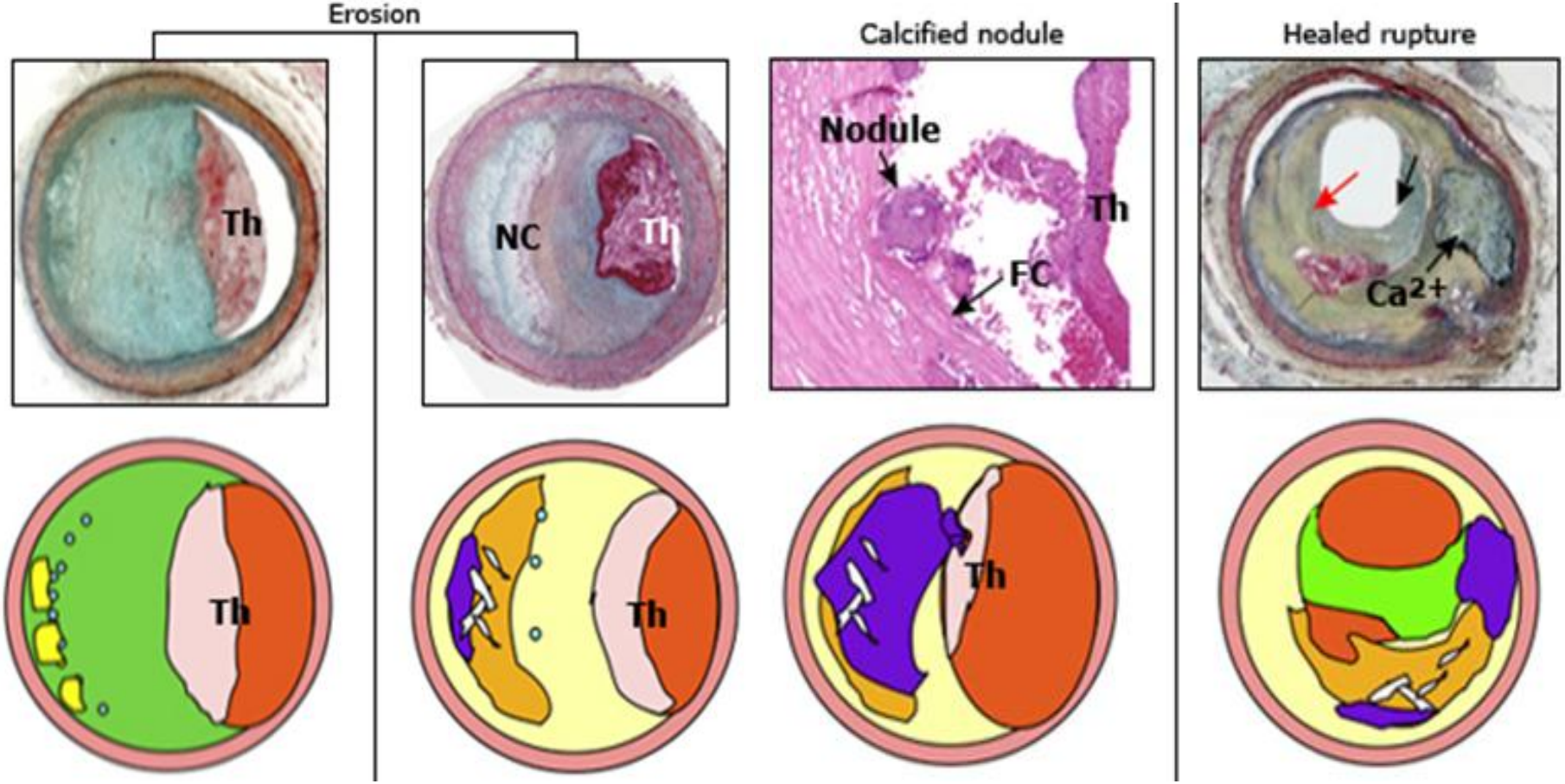


NC: core necrótico

Th: Trombo

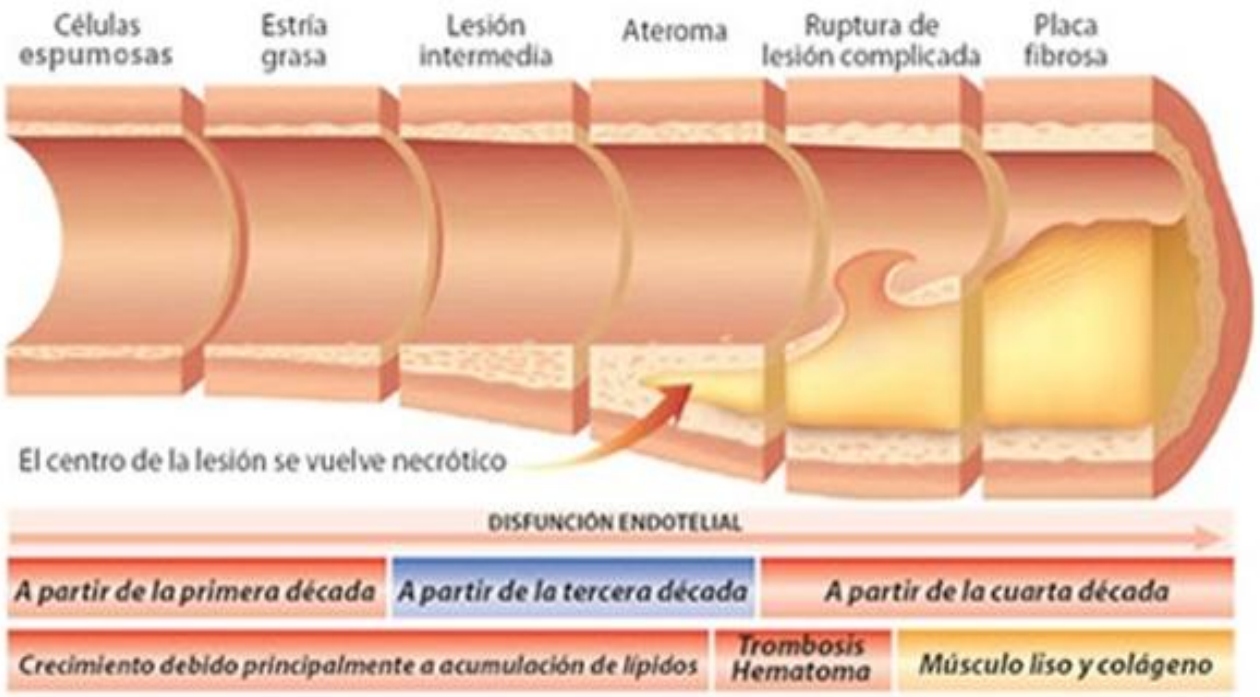
Virmani R et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1262

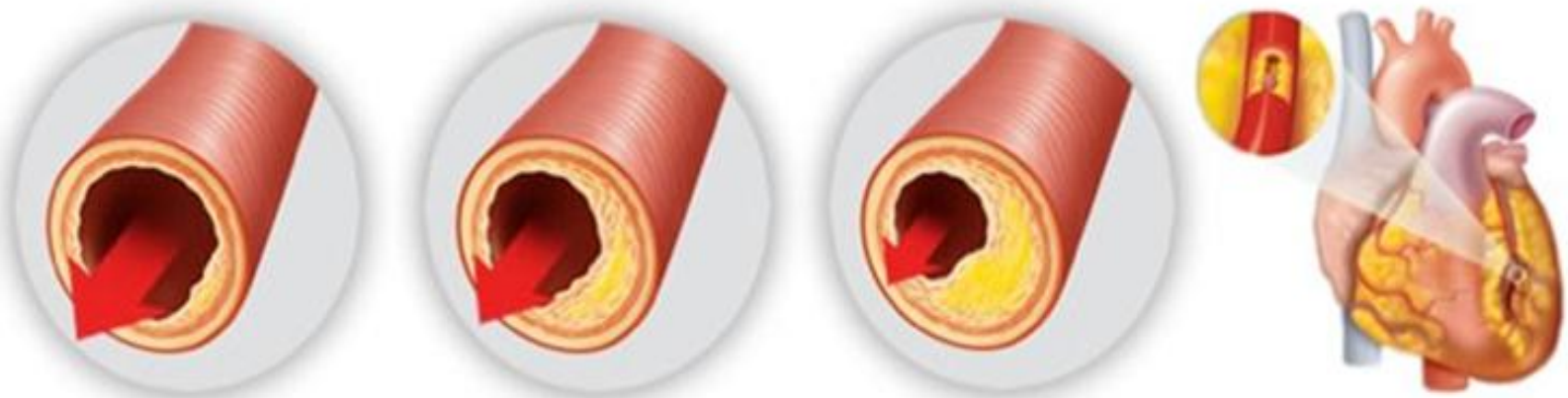
PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS HUMANA



Virmani R et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1262

ATEROSCLEROSIS





SCA: NUEVOS CONCEPTOS

SCA se produce muchas veces sobre placas no significativamente estenóticas

Después de fibrinólisis muchas placas no son significativas

Estudios prospectivos de PCI, sólo el 50% de eventos en lesiones significativas

TAC multicorte; placas vulnerables: atenuación baja, poca calcificación, remodelado excéntrico

IVUS lesión culpable no significativa desde el punto de vista de la estenosis

Explica que muchos IAM no presentan angina previa

FISIOPATOLOGÍA del SCA

La mayoría SCA son el resultado de la pérdida de integridad de la cubierta de una placa de ateroma por **ROTURA ó EROSIÓN** de la misma

Esta rotura ó erosión permite que la sangre entre en contacto con el contenido altamente trombogénico del denominado **CORE NECRÓTICO/COLÁGENO** de la placa produciendose la **TROMBOSIS**

Este mismo fenómeno se ha observado en relación a la exposición de la sangre a **NÓDULOS CALCIFICADOS**

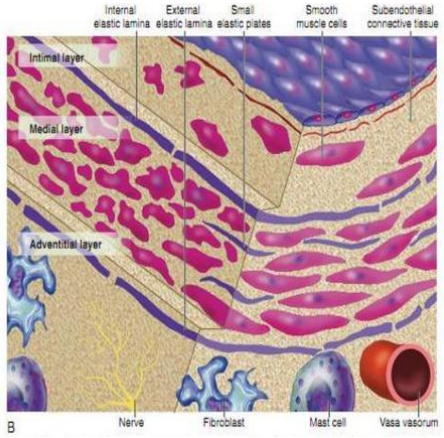
El SCA puede ser debido a otros mecanismos: **DISBALANCE OFERTA-DEMANDA DE O2**

Los estudios de autopsia han mostrado que cuando se identifica un trombo intraluminal en pacientes con **MS e IAM**, se constata rotura de placa en el 55-75% de los casos , erosión en el 25-40%, y del 2-7% en relación a nódulos calcificados

ATEROSLEROSIS

- Enfermedad sistémica inmuno-inflamatoria de las arterias mediada por lípidos que lleva a la formación de placas de ateroma.
  - Edad temprana
    - Autopsias adultos 36± 4 años de adultos de muerte no natural revelaron aterosclerosis > 80% p
      - 8% placas obstructivas y % SCA 0,2-1%
  - Enfermedad subclínica > Angina > SCA>MS
  - Reto: identificar qué placas SCA

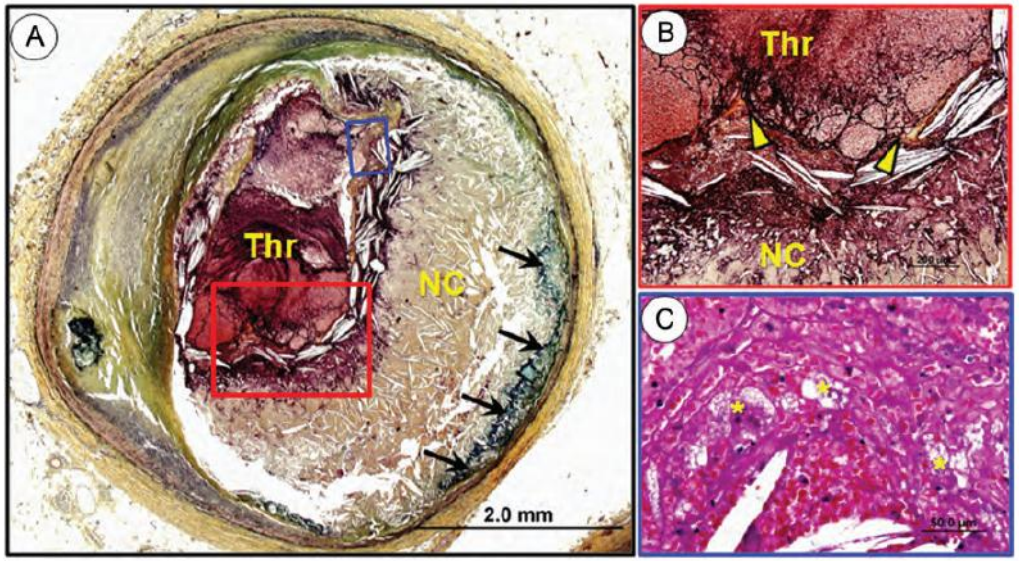
- 3 tipos morfología placa SCA trombosada:
  - Placa rota 55-75%
  - Placa erosionada 25-40%
  - Nódulos calcificados 2-7%

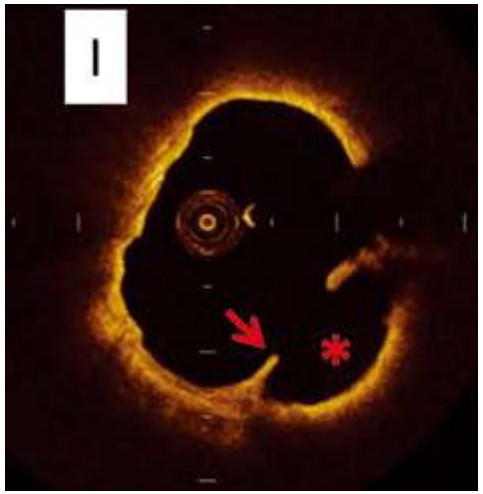


Eur Heart J 2013;34:719-28

ROTURA DE PLACA

- Defecto estructural que la separa el tejido fibroso poniendo en contacto el core necrótico rico en lípidos con el lumen de la arteria.
- Causa de **trombosis coronaria** independientemente de su presentación
  - IAM 75% vs Muerte súbita cardiaca 65%
  - Pacientes > 60 años 77% vs < 60 años 64%
  - Hombres 72% vs Mujeres 55%
- Silente: progresión estenosis

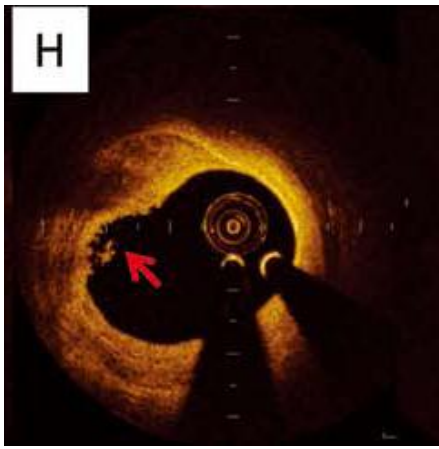


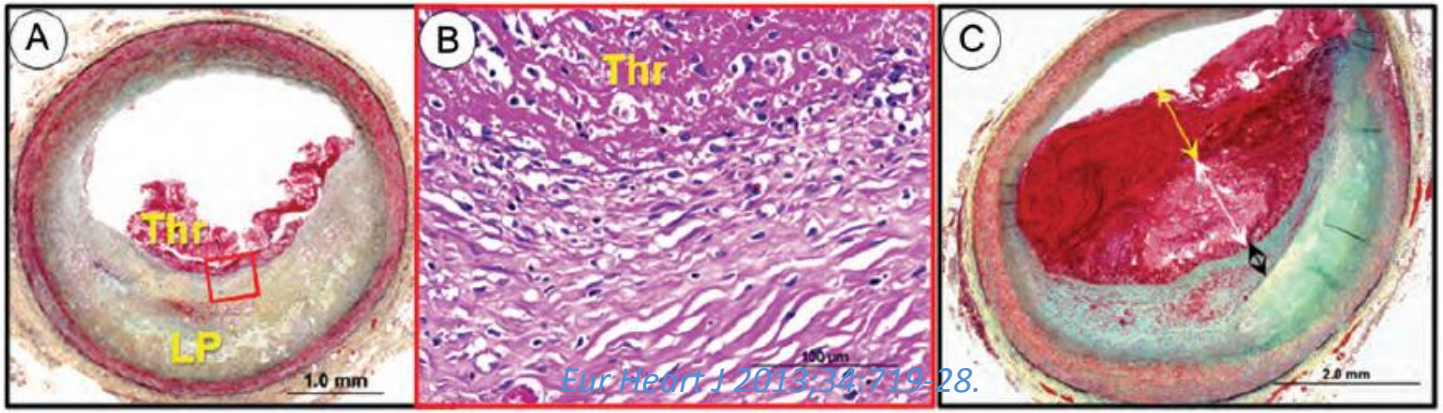


Eur Heart J 2013;34:719-28

EROSIÓN DE LA PLACA

- Pérdida de células del endotelio que expone la parte de la capa íntima que consiste en CML y proteoglicanos
- Engrosamiento intimal patológico con trombosis laminar y capa media intacta
- Asocia menos componente inflamatorio
- Más frecuente en mujeres y adultos jóvenes, FRCV (HTG)
- Presente en 23% de los pacientes con IAM
- Trombo no oclusivo + FRC
- Dífícil Dx incluso con técnicas invasivas (OCT)



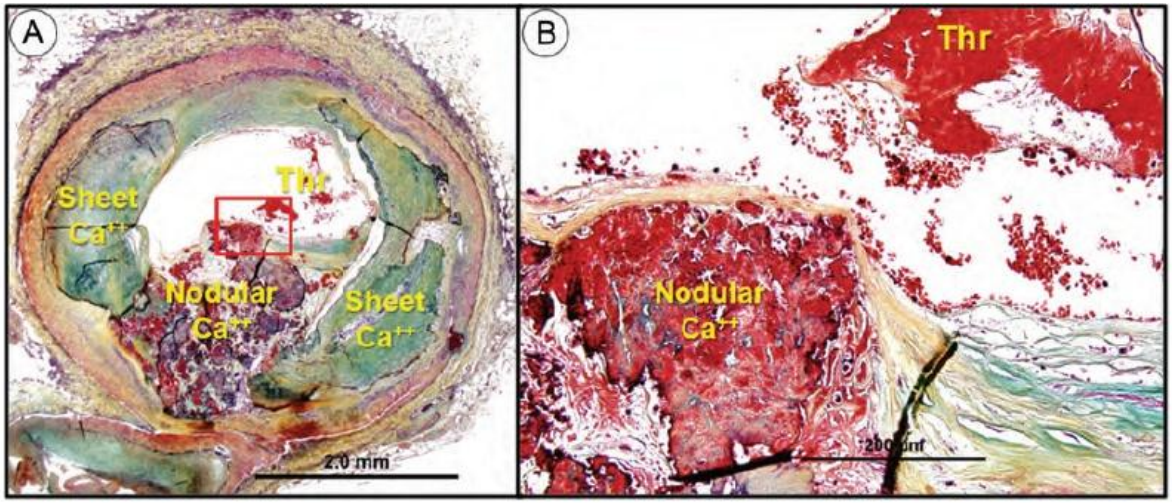


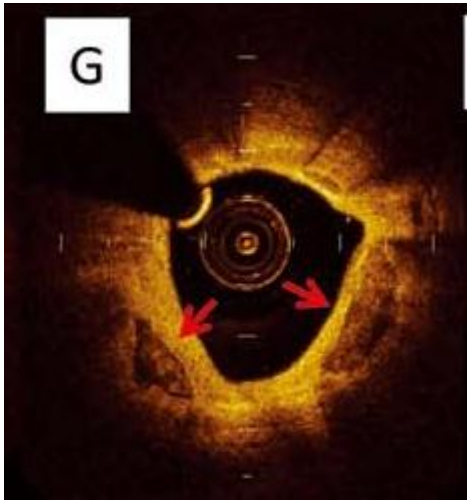
Eur Heart J 2013;34:719-28.

Eur Heart J 2013;34:719-28

NÓDULO CALCIFICADO

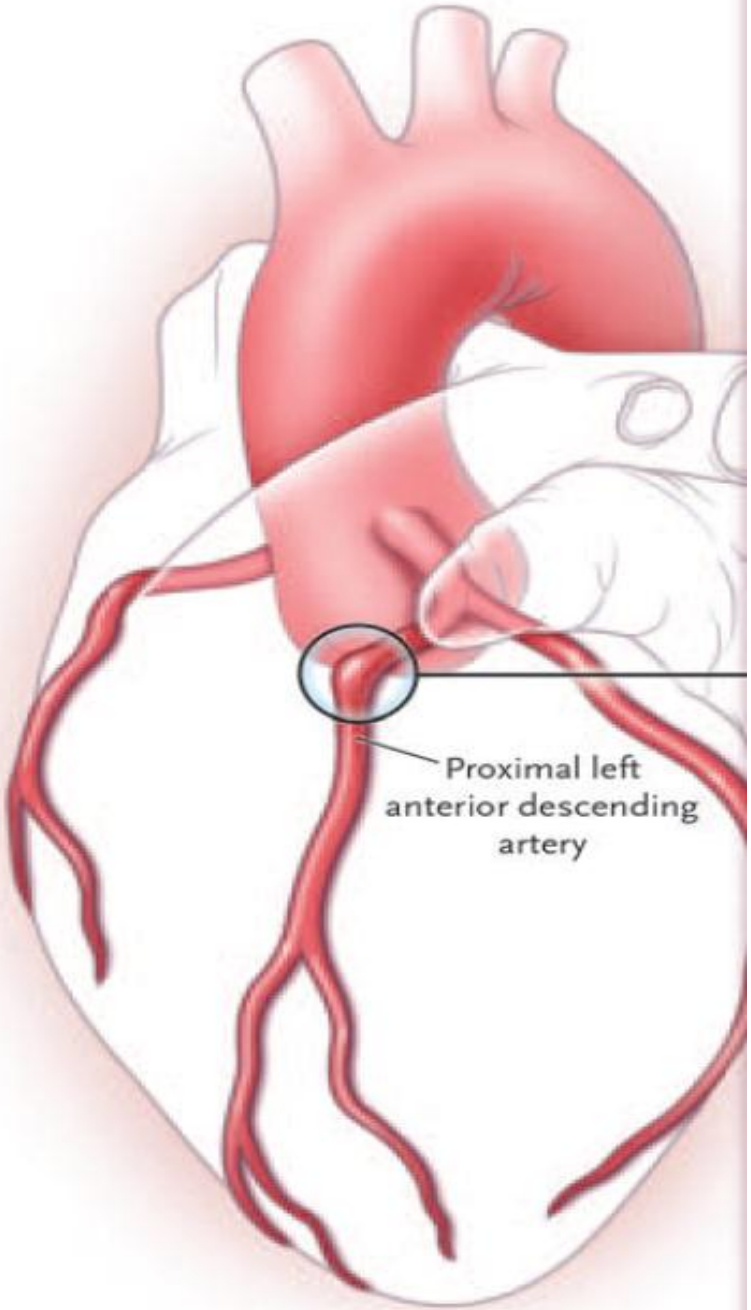
- Término descrito 2000 por Renu Virmani
- Calcificaciones nodulares disruptivas que protruyen en el lumen
- Personas de más edad y arterias calcificadas
- Fácilmente identificables in vivo
- Estudio PROSPECT no se asociaron SCA en seguimiento de 3 años

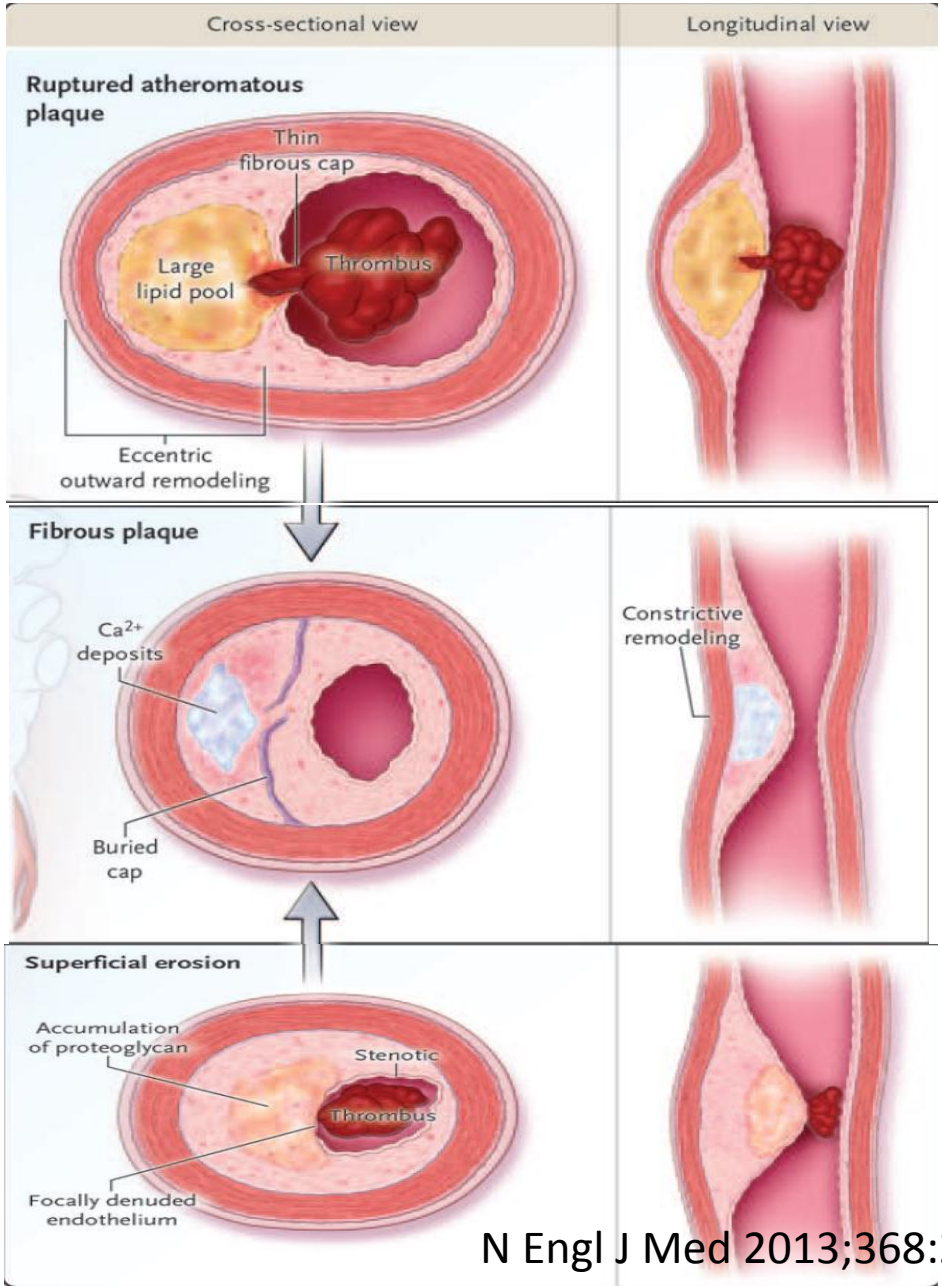




Eur Heart J 2013;34:719-28

MORFOLOGÍA DE LA PLACA y SCA





N Engl J Med 2013;368:2004-13

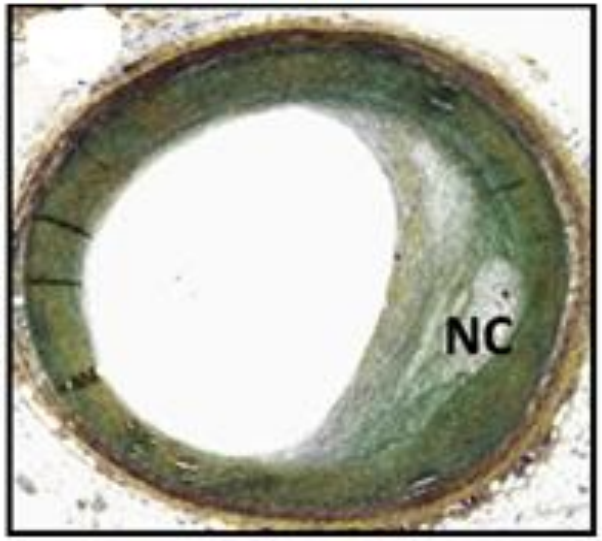
IMÁGENES DE PLACAS DE ATEROMA ESTABLES

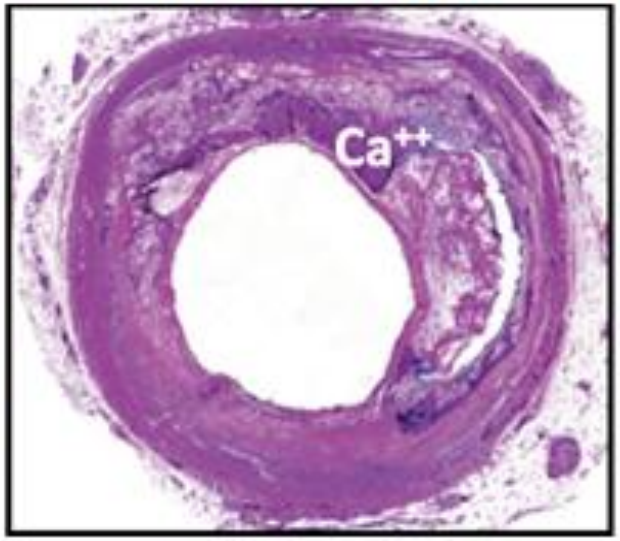
ESTENOSIS LIGERA

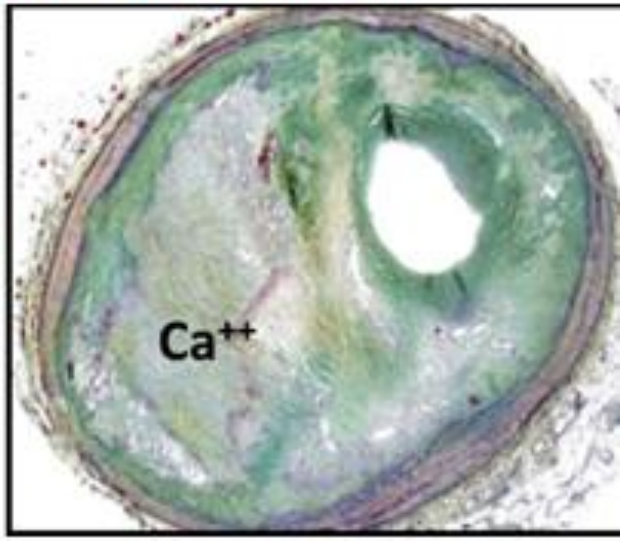
ESTENOSIS MODERADA

ESTENOSIS SEVERA

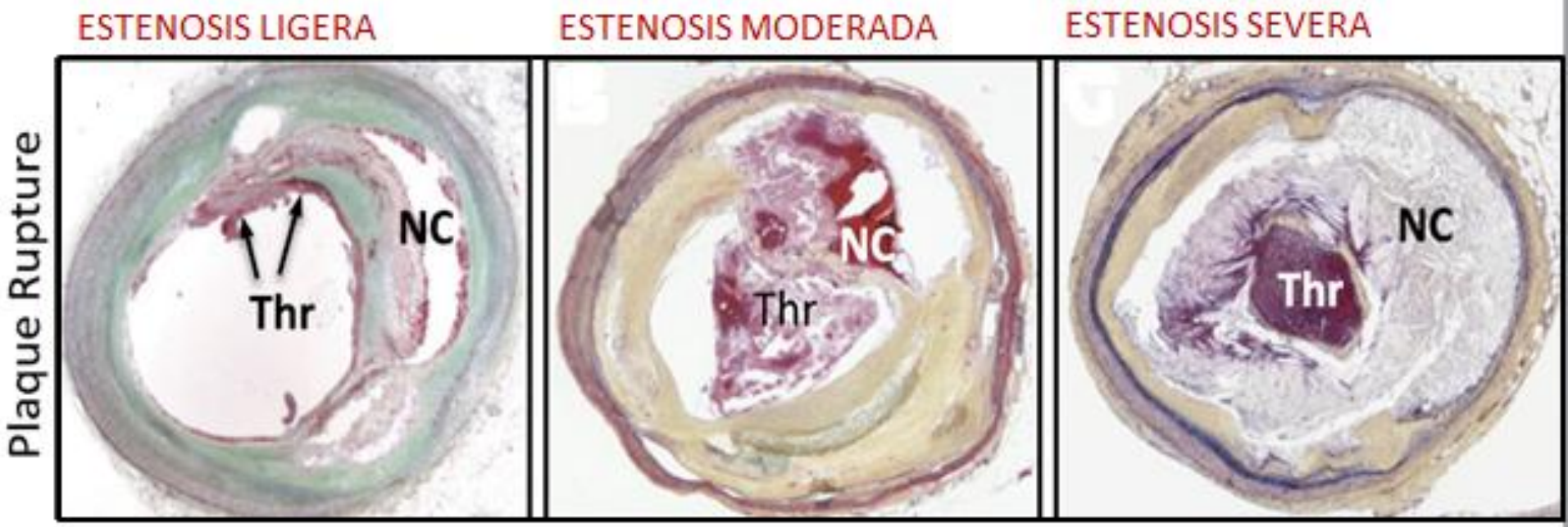
Stable Plaque





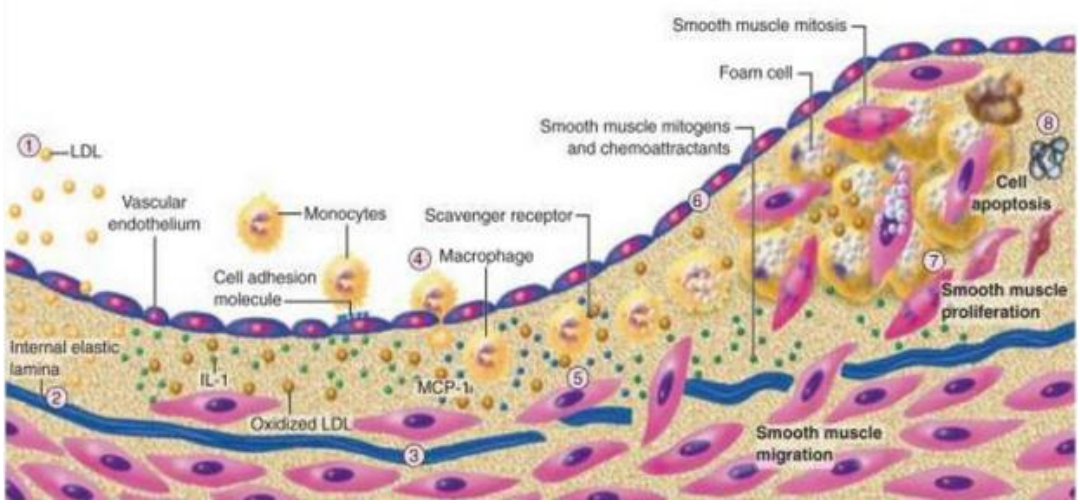


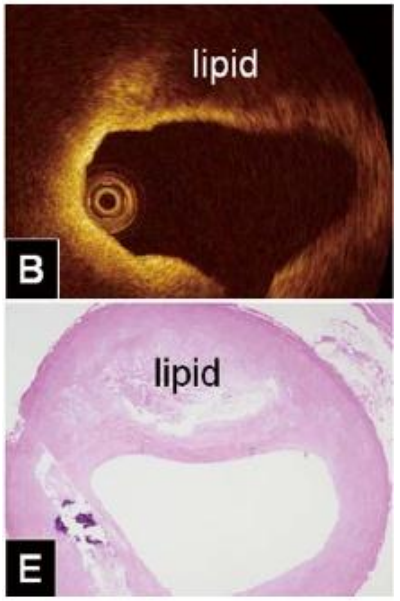
IMÁGENES DE ROTURA DE PLACA



PLACA VULNERABLE: CARACTERÍSTICAS

- **Gran core necrótico**
  - LDL íntima – parte abluminal- atraen Monocitos-Macrófagos– proteinasas y absorben lípidos- células espumosas- cristales colesterol – core necrótico

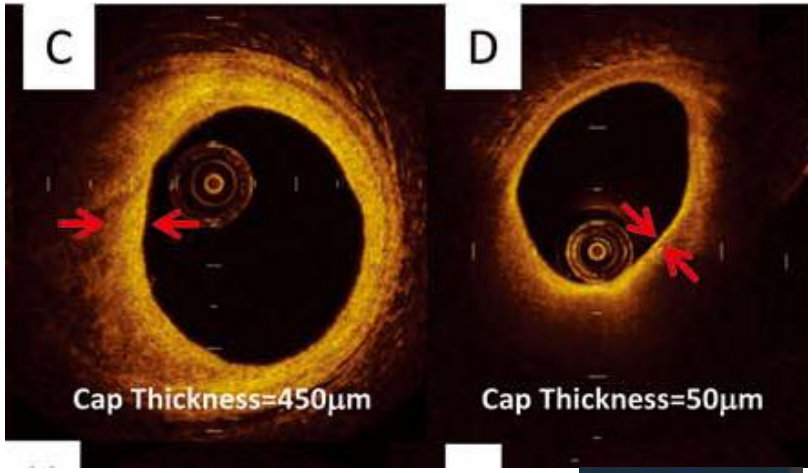


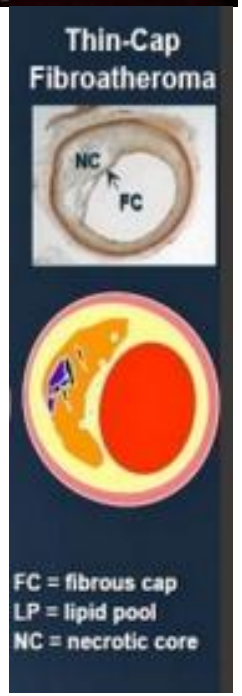


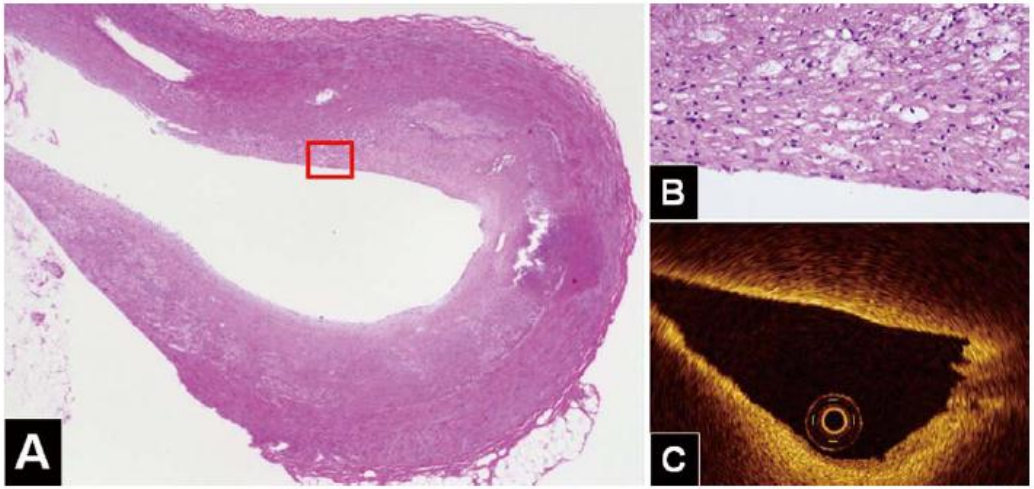
J Am Coll Cardiol 2013;61:1-11

PLACA VULNERABLE: CARACTERÍSTICAS

- **Capa fibrosa TCFA**
  - Fina (< 65 micras)
  - Macrófagos
    - Metaloproteinasas
  - Pérdida CLM
    - < colágeno

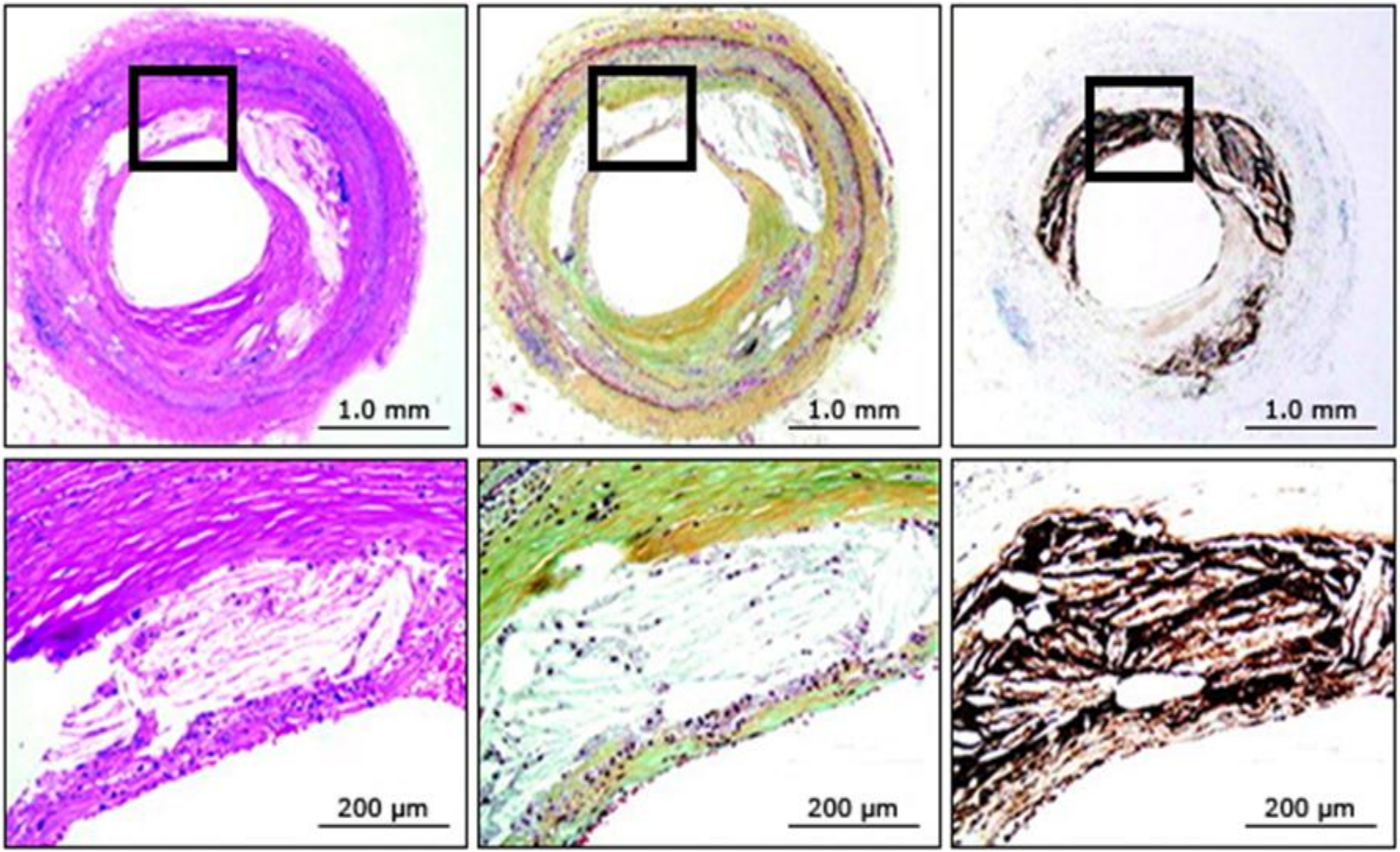






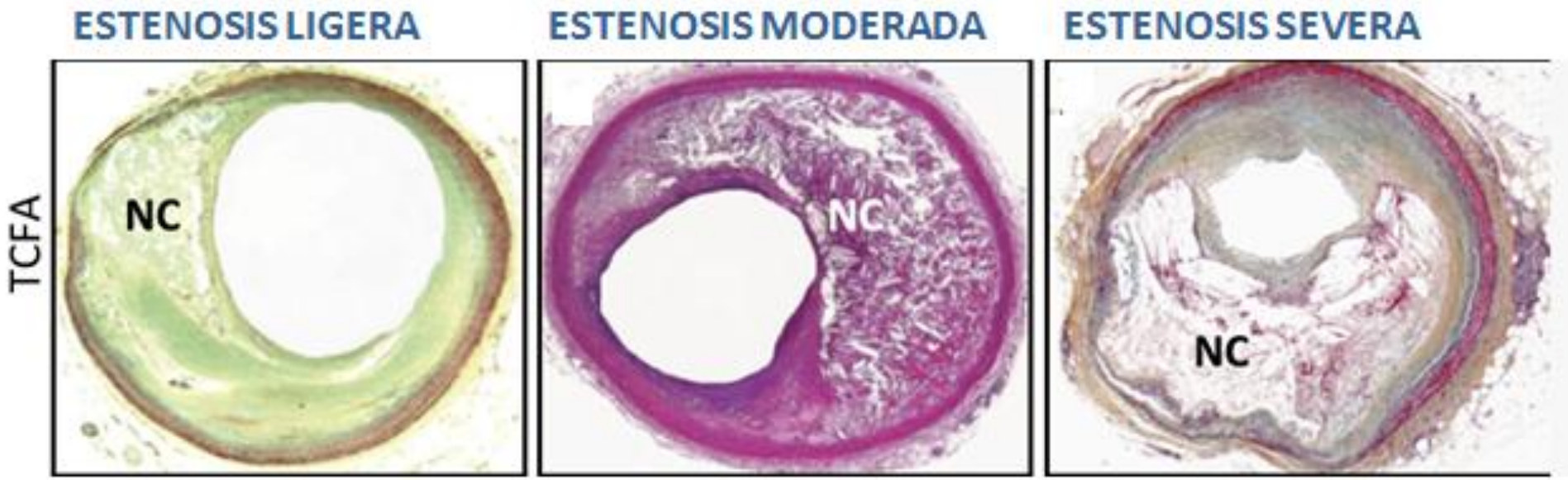
J Am Coll Cardiol 2013;61:1-11

FIBROATEROMA DE CUBIERTA FINA



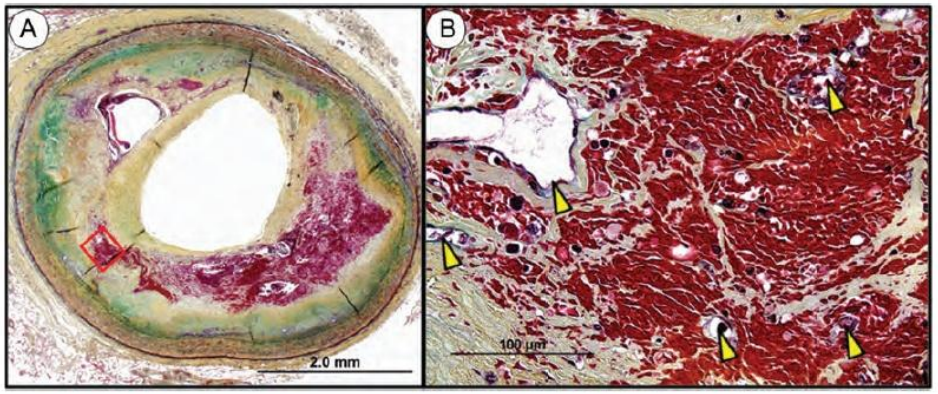
Finn AV et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30:1282

IMÁGENES DE TCFA CON DIFERENTES GRADOS DE ESTENOSIS

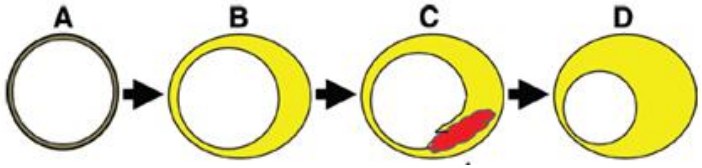


PLACA VULNERABLE: CARACTERÍSTICAS

- **Hemorragia intraplaca**
  - Angiogénesis
  - Pared frágil
  - Extravasación plasma y eritrocitos
  - Expansión core necrótico



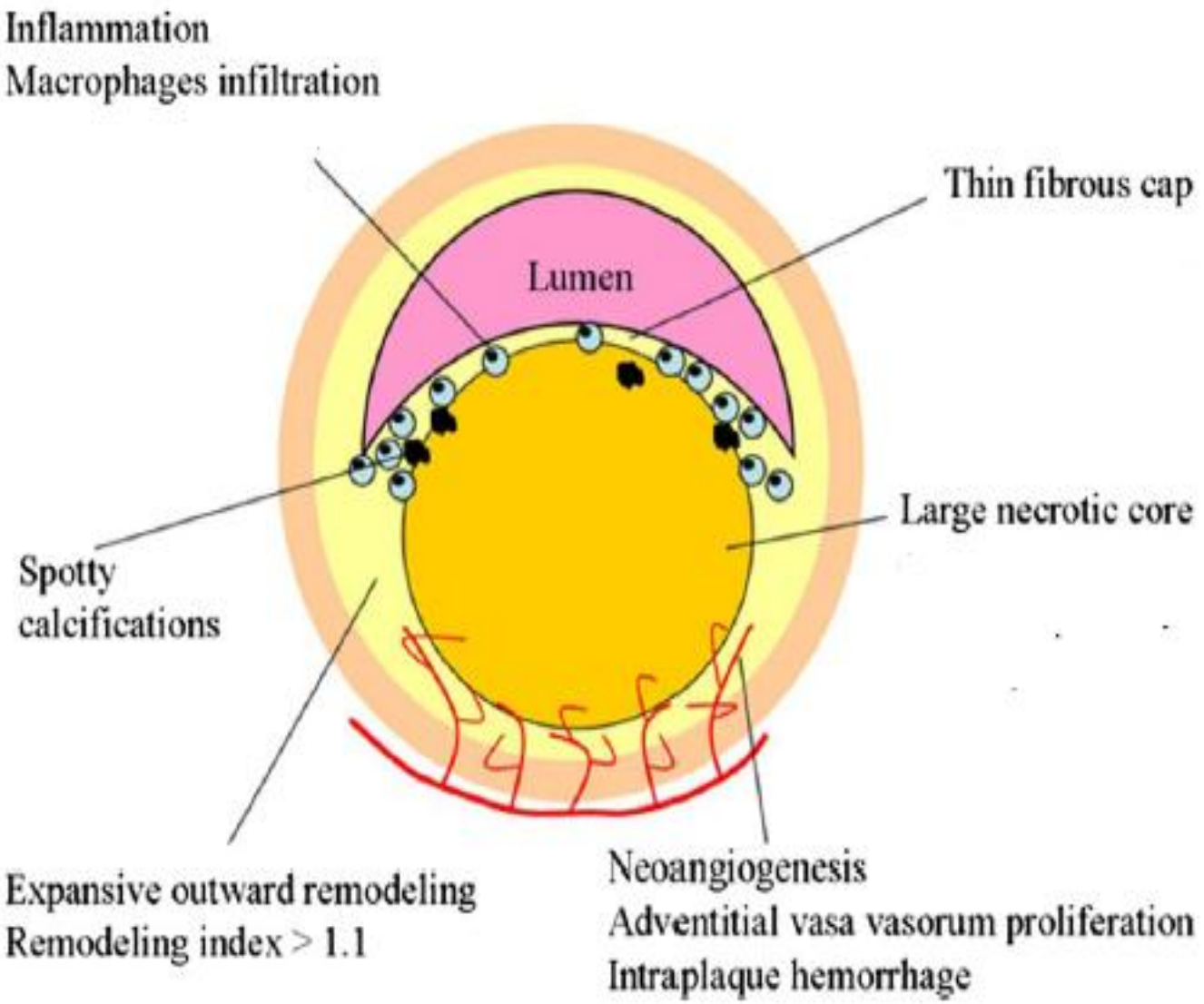
- **Remodelado excéntrico**
  - Preservan lumen



- **Calcificación punteada**
  - Placas SCA, menor cantidad de Ca++, que las que provocan agina

J Am Coll Cardiol 2013;61:1-11

PLACA VULNERABLE

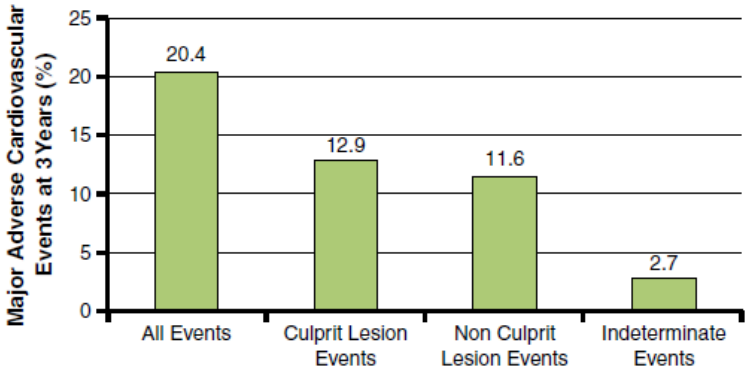


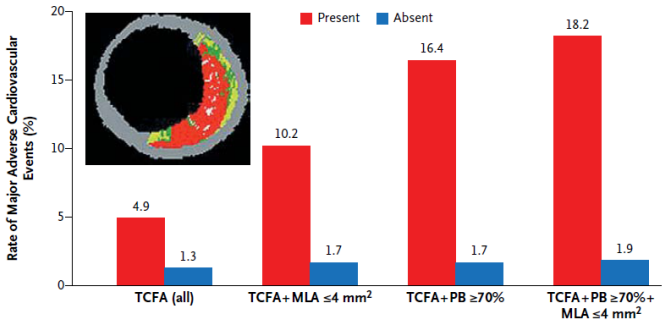
J Am Coll Cardiol 2011;57:1961–79

PROSPECT

A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis

- Primer estudio de la Hª natural en 3 años de la aterosclerosis
- Pacientes tras SCA: IVUS en las 3 arterias para identificar las características de las placas





Lesion hazard ratio (95% CI)	3.90 (2.25–6.76)	6.55 (3.43–12.51)	10.83 (5.55–21.10)	11.05 (4.39–27.82)
P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Prevalence (%)	46.7	15.9	10.1	4.2

IVUS
> 70% placa
ALM < 4 mm2
Virtual Histology TCFA

18,2% SCA

Implicaciones limitadas para el Tx

82% con estas 3 características no se asociaron a SCA

NEJM 2011

FACTORES Y CONDICIONES ASOCIADAS AL AUMENTO DE RIESGO SCA

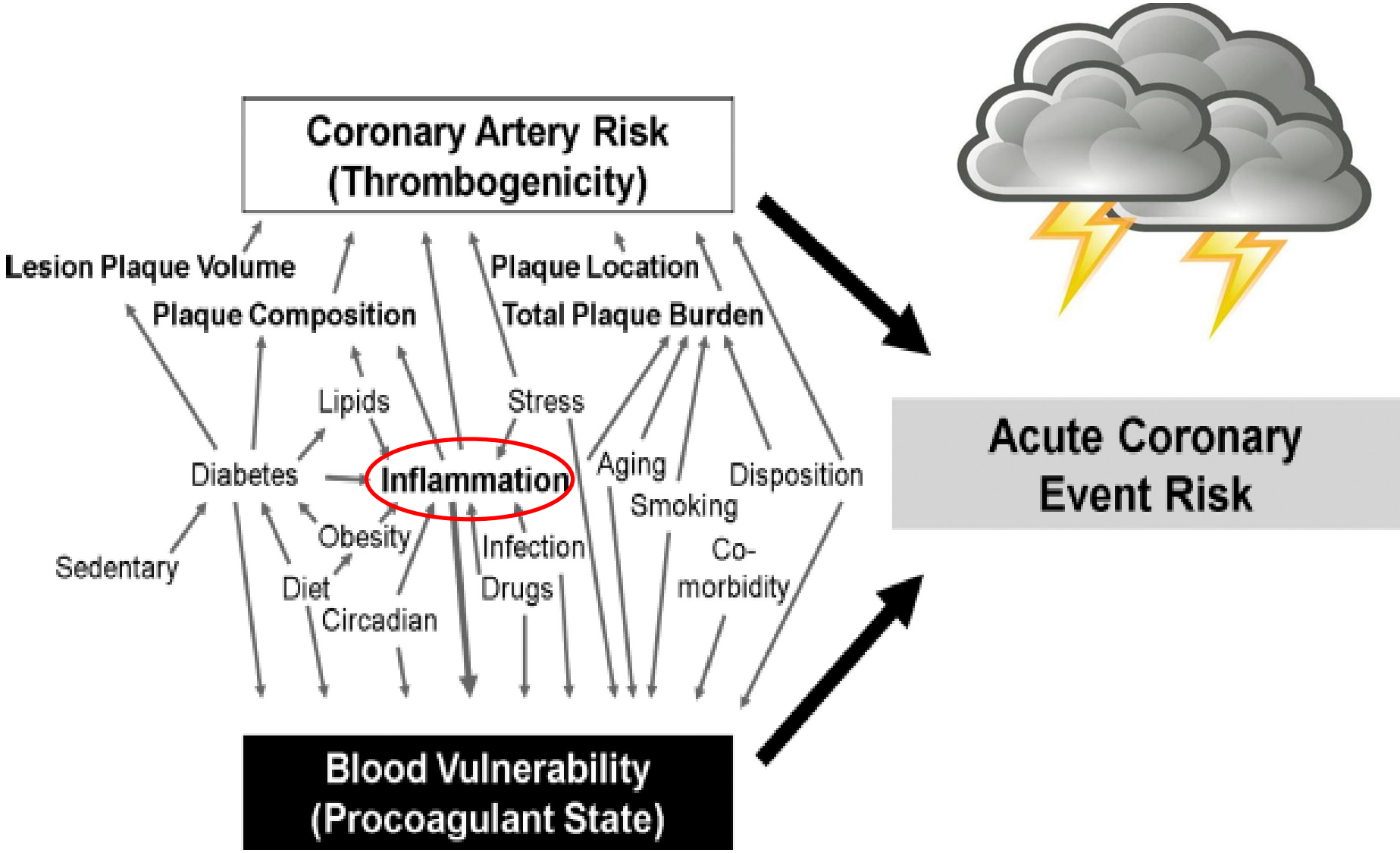
Coronary Plaque Characteristics	Coronary Blood Flow Dynamics	Intrinsic Hemostasis Factors	Metabolic and Inflammatory Conditions	Neurohormonal Imbalance	Environmental Factors and Drugs
Plaque burden	Blood viscosity	Platelet function/volume	Diabetes mellitus	Stress	Smoking
Lumen encroachment	Shear stress	Circadian variation	Obesity	Catecholamine surges	Pollution
Lesion location	Reduced blood flow/low cardiac output	Factor V Leiden deficiency	Dyslipidemia	Depression	Climate
Plaque composition	Vascular tone and reactivity	Von Willebrand factor deficiency	Connective tissue diseases	Exertion	Legal drugs
Plaque biology	Arterial hypertension	Antiphospholipid syndrome	Infections	Autonomic dysfunction	Illegal drugs
Plaque configuration and remodeling			Renal disease	Endocrine imbalance	Diet
Endothelial dysfunction					Sedentary lifestyle

CONCEPTO DE PACIENTE VULNERABLE

PLACA VULNERABLE+ HEMODINÁMICA+SANGRE+FACTORES METABÓLICOS E INFLAMATORIOS+BALANCE NEUROHORMONAL+FACTORES AMBIENTALES

Circulation 2012;125:1147-56

LA TORMENTA PERFECTA

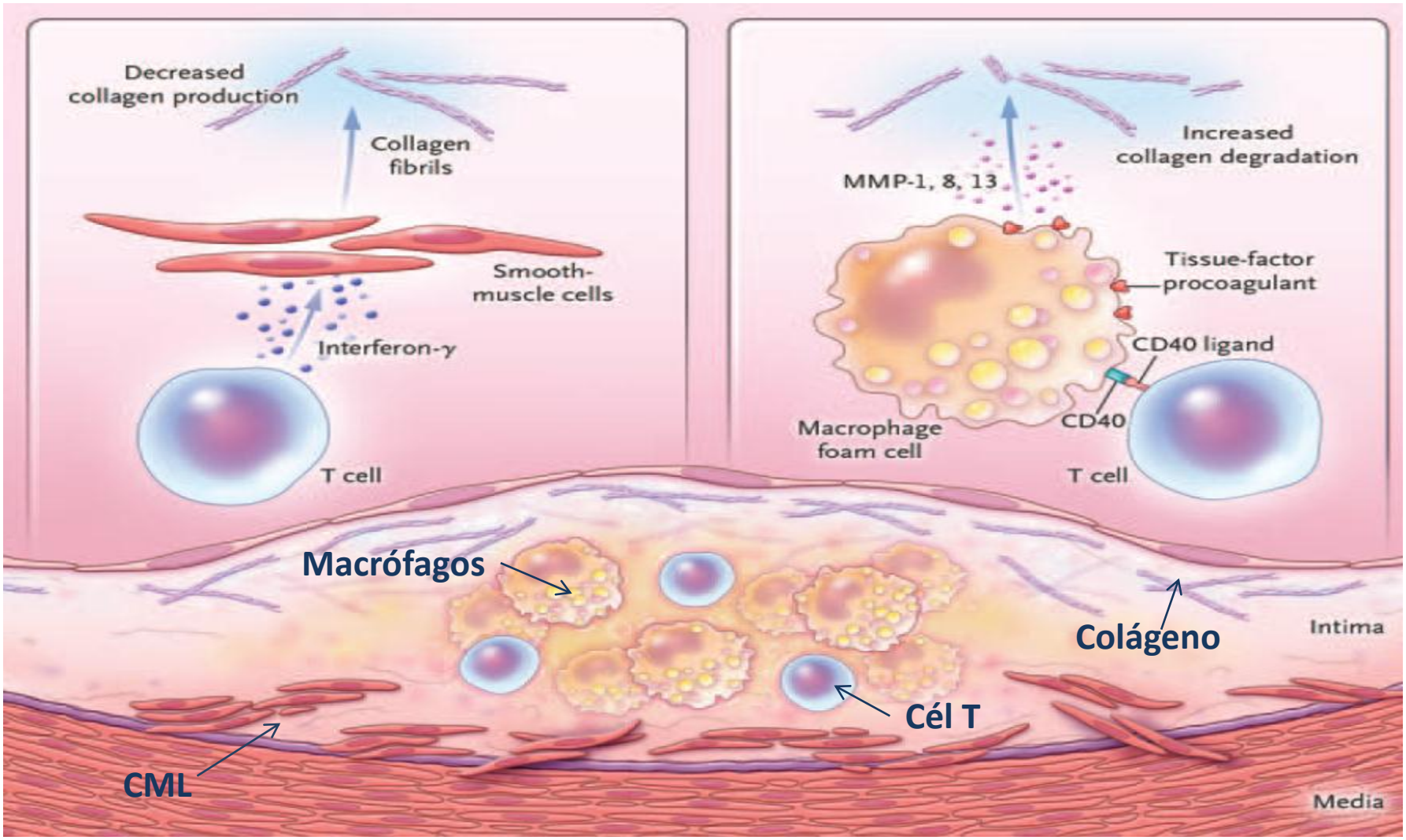


Circulation 2012;125:1147-56

VÍAS INFLAMATORIAS QUE PREDISPONEN A LA ROTURA Y TROMBOSIS DE LA PLACA

Disminución producción Colágeno

Aumento de la degradación de colágeno



Libby P. N Engl J Med 2013;368:2004-13

REACCIÓN INFLAMATORIA PARA LA EROSION DE PLACA Y TROMBOSIS

- Menos conocida
- Menor infiltrado inflamatorio
- Estrés oxidativo (Ac hipoclohídrico-MMPs)

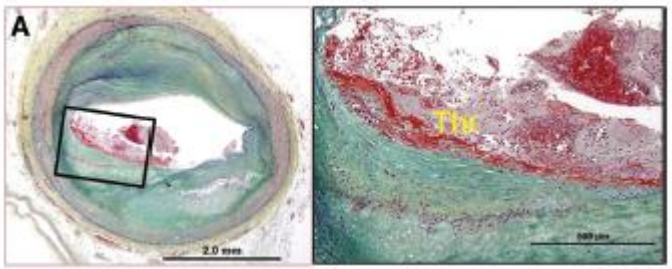
↓

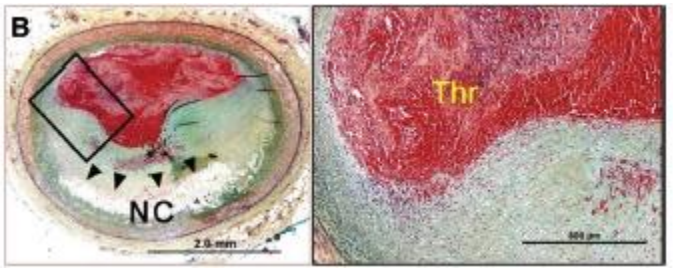
Apoptosis y descamación células endoteliales

↓

Factores procoagulantes

- Objetivo de nuevas líneas de investigación





N Engl J Med 2013;368:2004-13

IMPLICACIONES Tratamiento

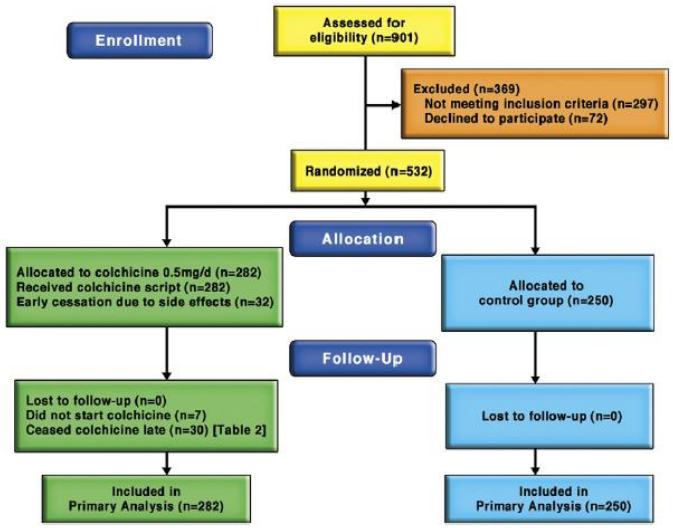
- Revascularización alivio síntomas , salva miocardio pero no disminuye riesgo un nuevo SCA
- Estatinas
  - Estabilización placa limitando su propensión a la ruptura y trombogenicidad
  - ↓ células inflamatorias y actividad colagenasa y ↑procolágeno
  - Muy modesta reducción carga de placa
- Otros tratamientos perfil lipídico no han disminuido SCA
  - HDL (CEPT, niacina) , TG (fibratos)
- Conocimiento de mecanismos fisiopatológicos…nuevas líneas de investigación para Tx SCA

N Engl J Med 2013;368:2004-13

Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

Stefan M. Nidorf, MD, MBBS,* John W. Eikelboom, MBBS,† Charley A. Budgeon, BSc (Hons),‡
Peter L. Thompson, MD§
Perth, Australia; and Hamilton, Ontario, Canada

- **Objetivo:**
  - determinar si la colchicina a 0,5 mg/día reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC clínicamente estable.
- **Métodos:**
  - Estudio prospectivo aleatorizado (532 pacientes)
  - 2 grupos:
    - AAS + Clopidogrel + Estatina
    - AAS + Clopidogrel + Estatina + Colchicina
  - Seguimiento 3 años
  - Objetivo primario:
    - SCA
    - Parada cardiaca extrahospitalaria
    - Ictus isquémico no cardioembólico



J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):404-10

RESULTADOS

- Objetivo Primario
  - 15/282 pacientes (5,3%) en grupo colchicina
  - 40/250 pacientes (16%) en grupo control

Table 4 Primary Outcome and Its Components (On-Treatment Analysis)

	Control (n = 250)	Treatment (n = 243)	HR (95% CI)	p Value
Primary outcome	40 (16)	11 (5.3)	0.29 (0.15–0.56)	<0.001
Components of primary outcome				
Acute coronary syndrome	34 (13.6)	9 (4.6)	0.28 (0.13–0.58)	<0.001
OOH cardiac arrest	2 (0.8)	1 (0.35)*	0.55 (0.05–6.03)	0.622
Noncardioembolic stroke	4 (1.6)	1 (0.35)	0.27 (0.03–2.42)	0.242
Components of ACS				
Stent-related	4 (1.6)	3 (1.4)		NS
Nonstent-related	30 (12)	6 (3.2)	0.21 (0.09–0.50)	<0.001
Nonstent-related AMI	14 (5.6)	4 (1.6)	0.30 (0.10–0.91)	0.033
Nonstent-related UA	16 (12)	2 (2.4)	0.13 (0.03–0.57)	0.007

J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 29;61(4):404-10

LIMITACIONES

- Estudio pequeño
- Abandonos de tratamiento tempranos fueron del 11% y se incluyeron nuevos pacientes aleatorizados a Tx ó control
- No aporta información sobre si los efectos antiinflamatorios son locales, sistémicos o ambos, ni la diana de actuación

•*Anti-inflammatory Effects of Colchicine in PCI*

–Verified April 2013 by New York University School of Medicine
New York University School of Medicine

TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO

- Corticosteroides y AINES en SCA
  - Falta de eficacia y ↑ mortalidad
    - J Am Cardiology 2012; 90: 20490-2499
    - Circulation 2012; 126:1955-1963
- Colchicina
  - Efecto antiinflamatorio en macrófagos, neutrófilos y células endoteliales
  - Efectivo FMF y pericarditis
  - 2012 Estudio retrospectivo Tx de gota con colchicina ↓ incidencia de IAM
    - J Rheumatol 2012: 39:1458-64
  - Estudios que no ↓ reestenosis post-stent
    - J Am Cardiology 1991; 17: 126B-31B
  - 2013 LOdoCO

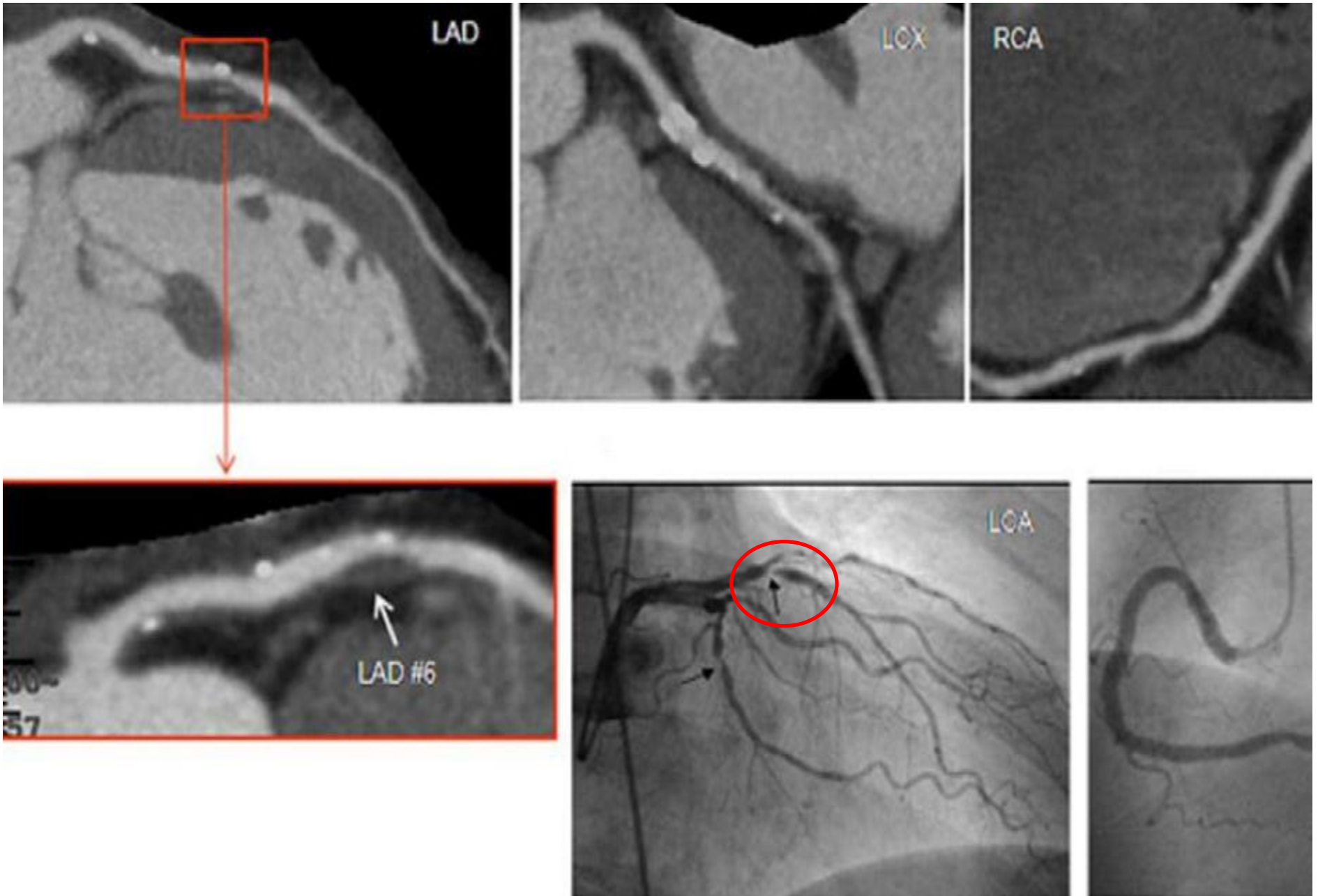
N Engl J Med 2013;368:2004-13

OTRAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- **CANTOS** *(*Canakinumab Antiinflammatory Trombosis Outcomes Study)
  - Efectividad de un Ac monoclonal humano contra la citokina IL 1 β en 17.200 pacientes estables post IAM aleatorizados a tratamiento vs placebo

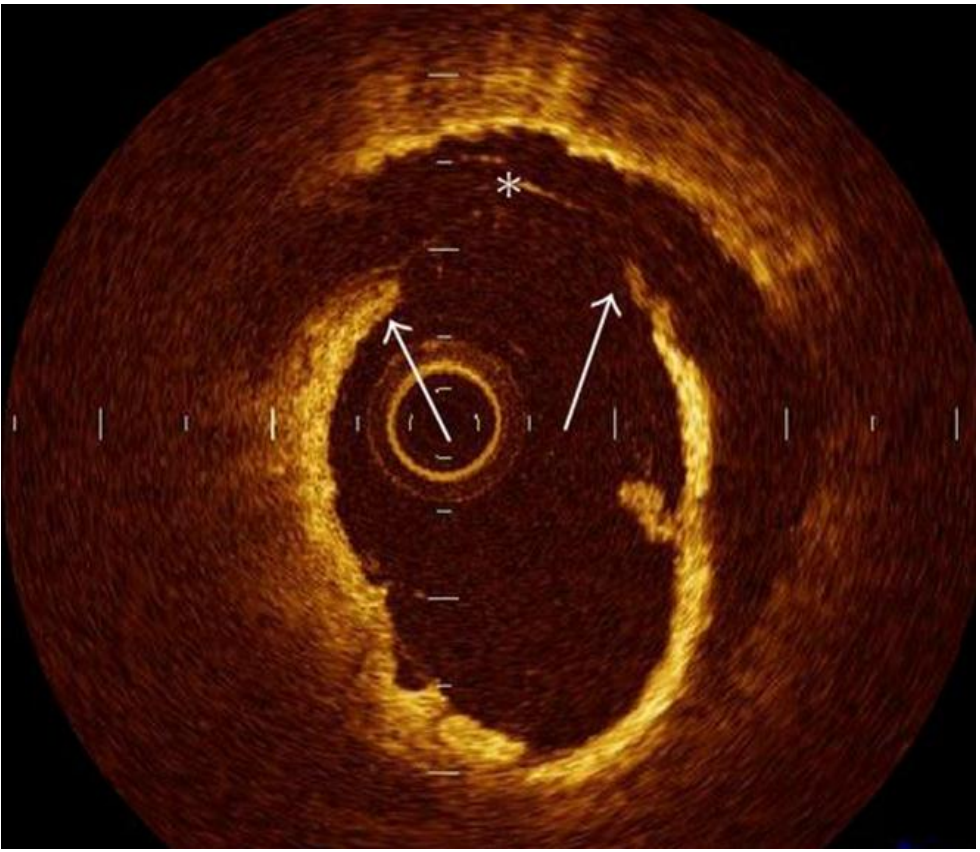
- **CIRT** *(*Cardiovascular Inflammation reduction Trial)
  - Efecto de dosis bajas de Metotrexate (10-20 mg/semana) para prevenir eventos CV en 7000 pacientes con antecedente de IAM

TAC MULTICORTE

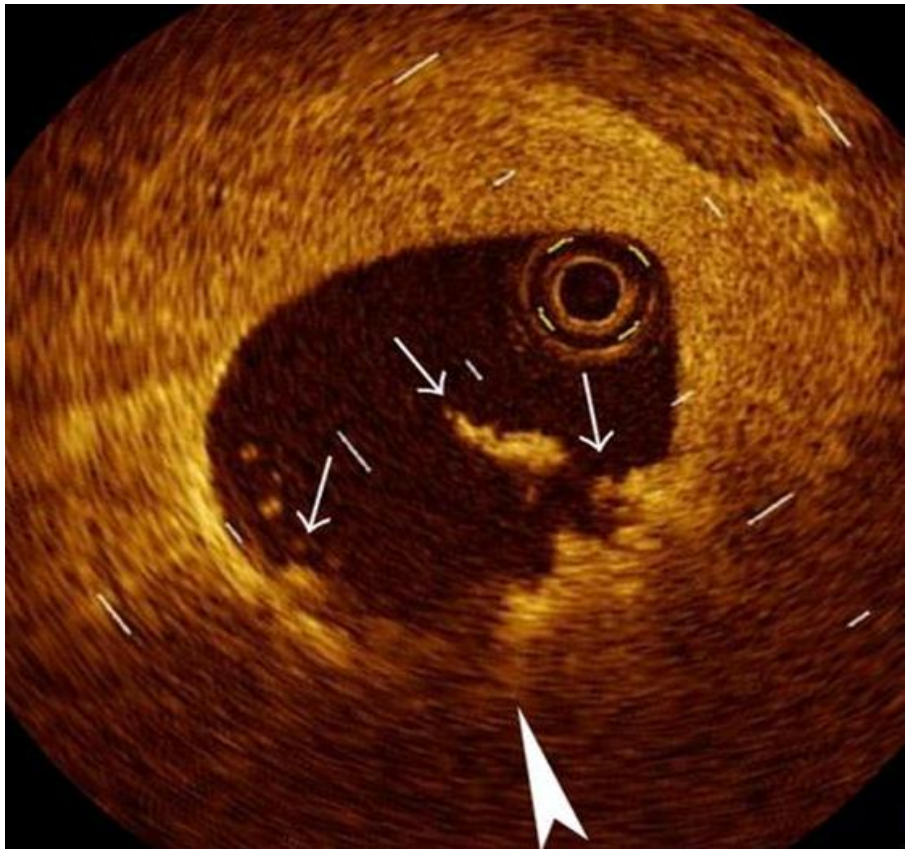


OTC EN SCA

ROTURA DE PLACA



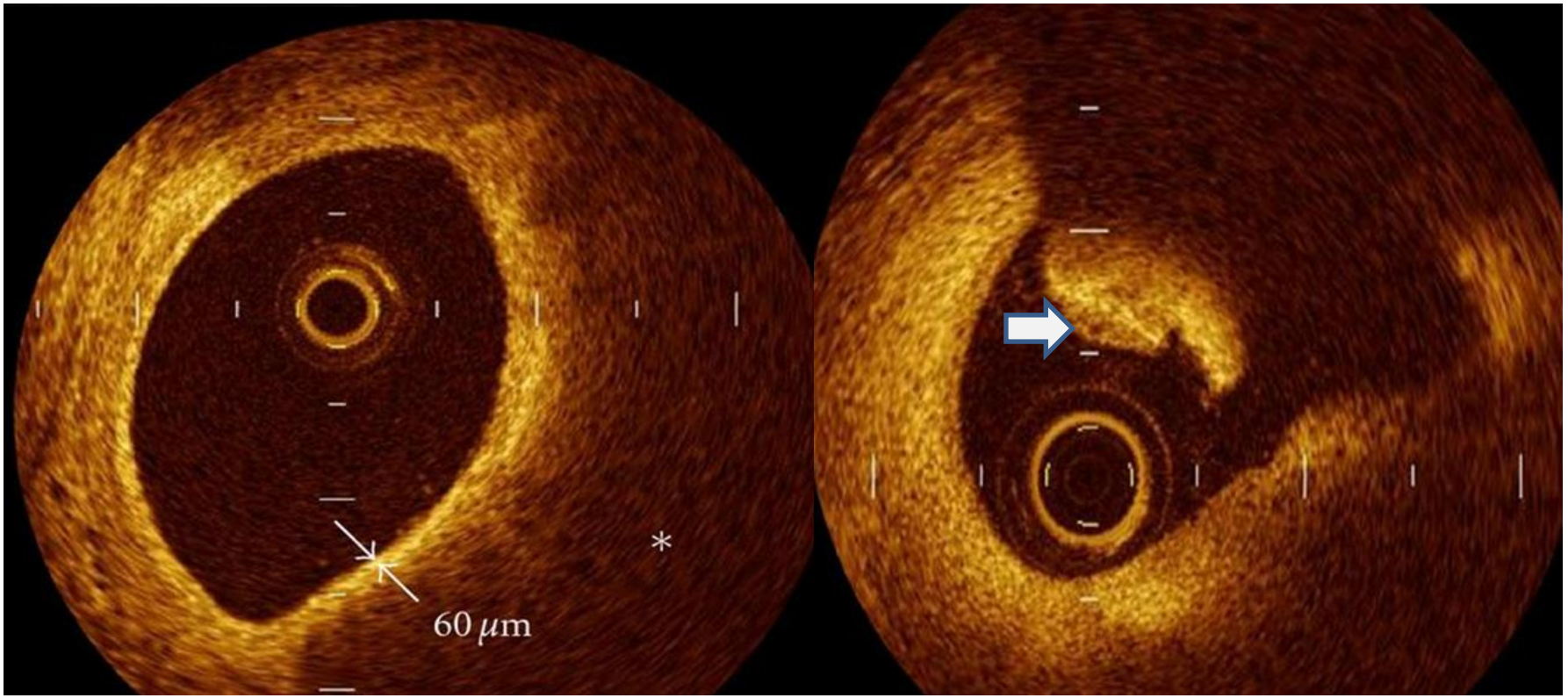
EROSIÓN DE PLACA



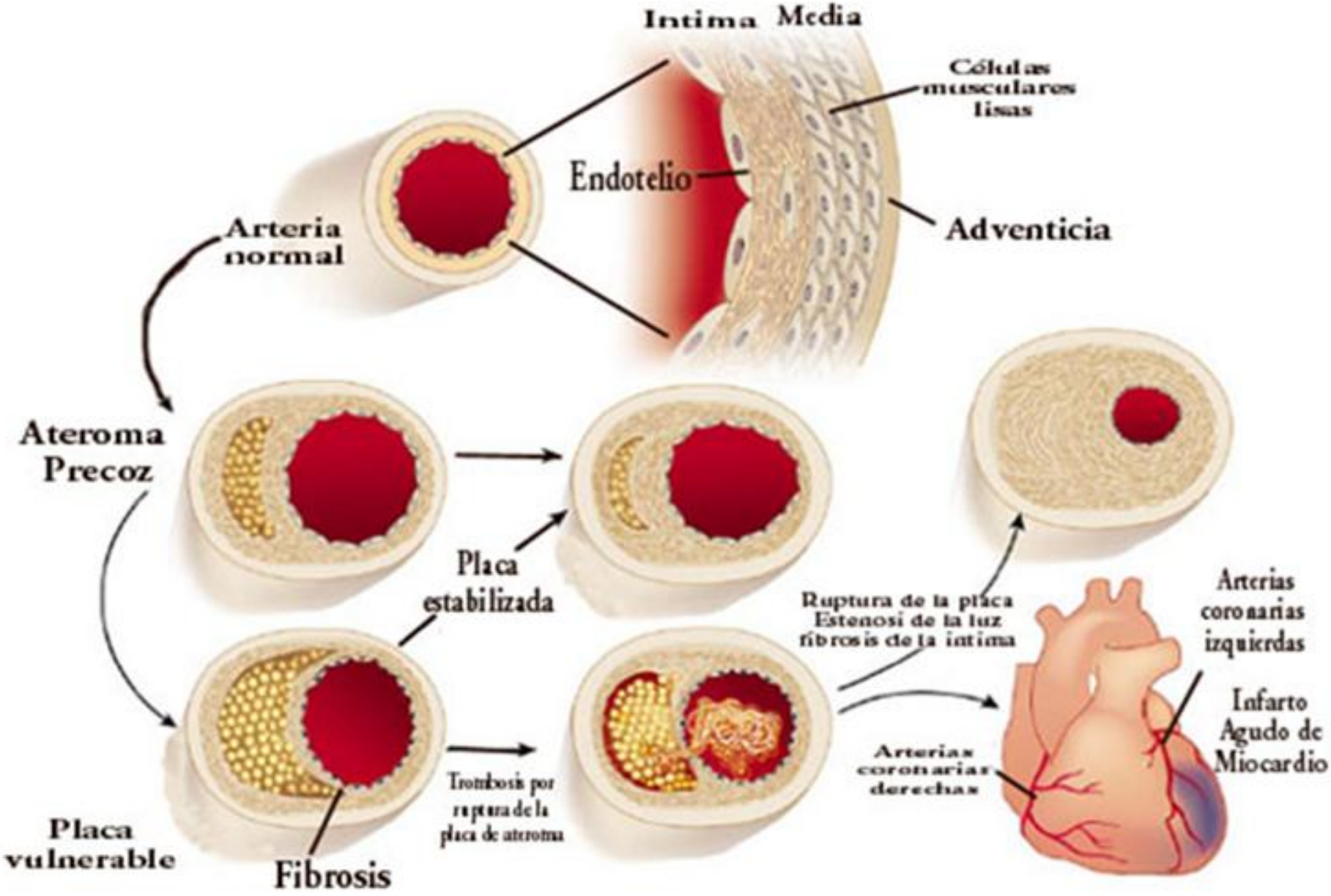
OCT

TCFA

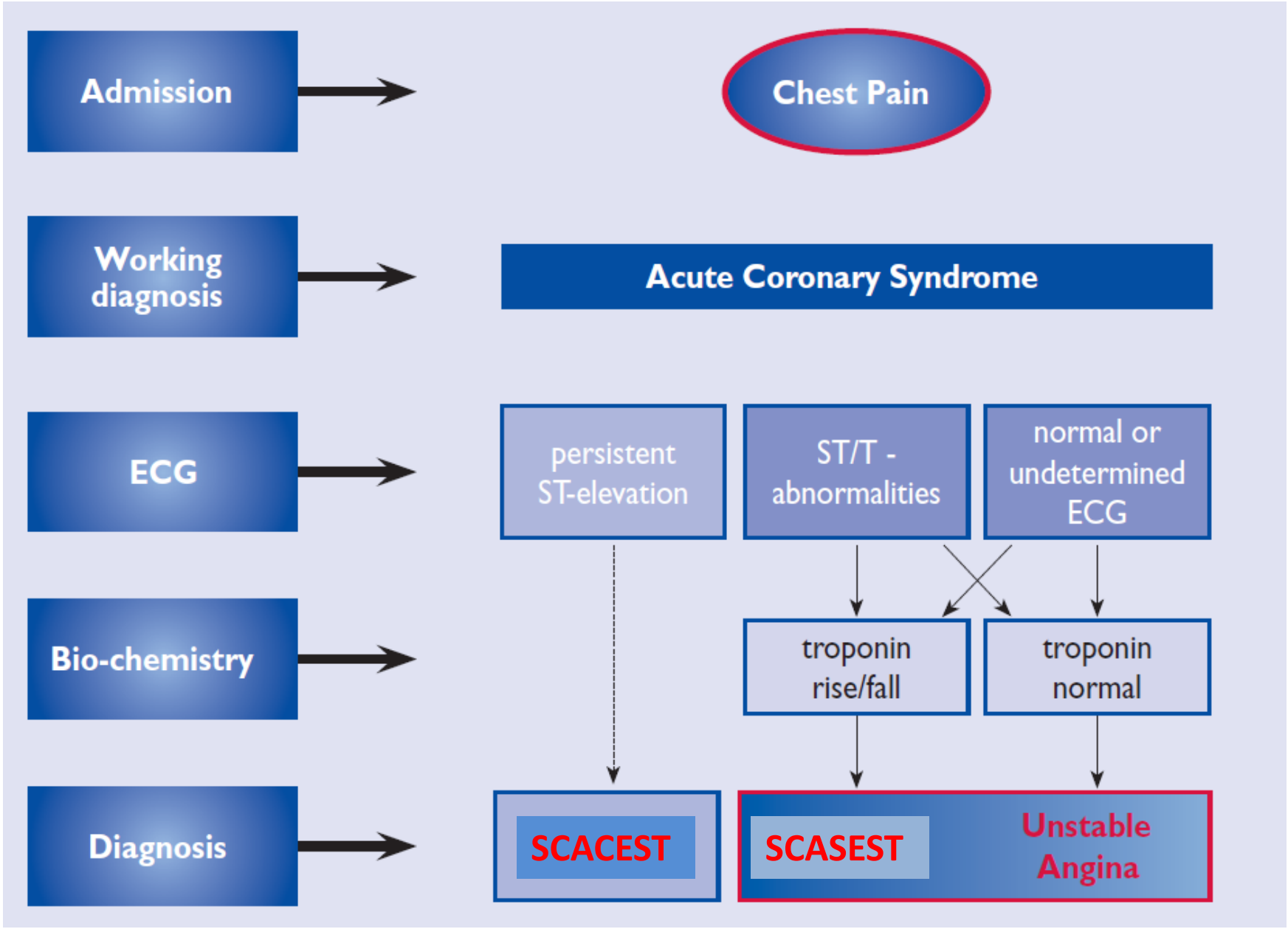
TROMBO



ATEROSCLEROSIS-ATEROTROMBOSIS



DOLOR TORÁCICO



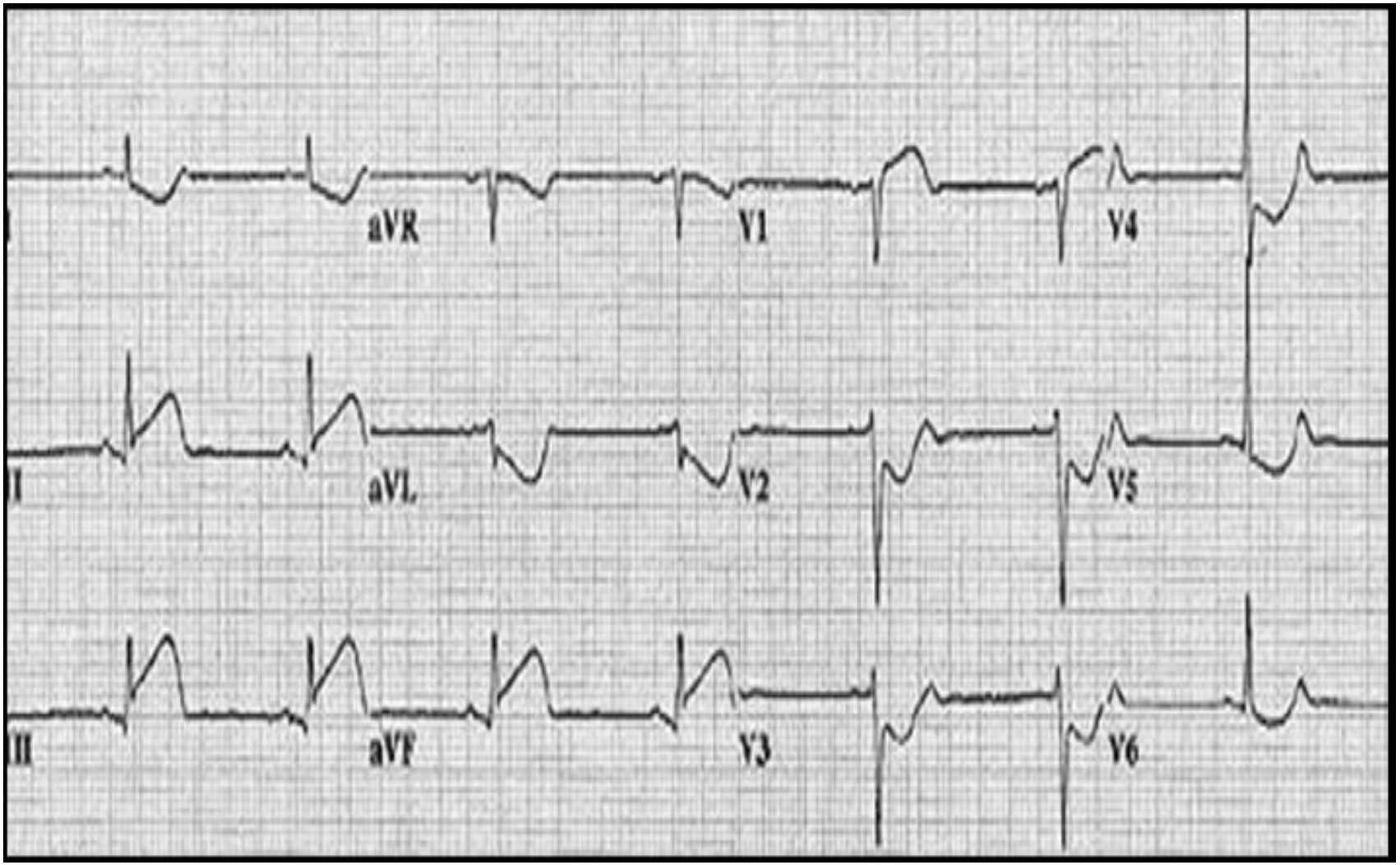
SCA: DOLOR TORÁCICO

Dolor torácico de tipo anginoso típico ó no, asociado ó no a síntomas vegetativos ó disnea y cambios electrocardiográficos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular con una duración>20 minutos.

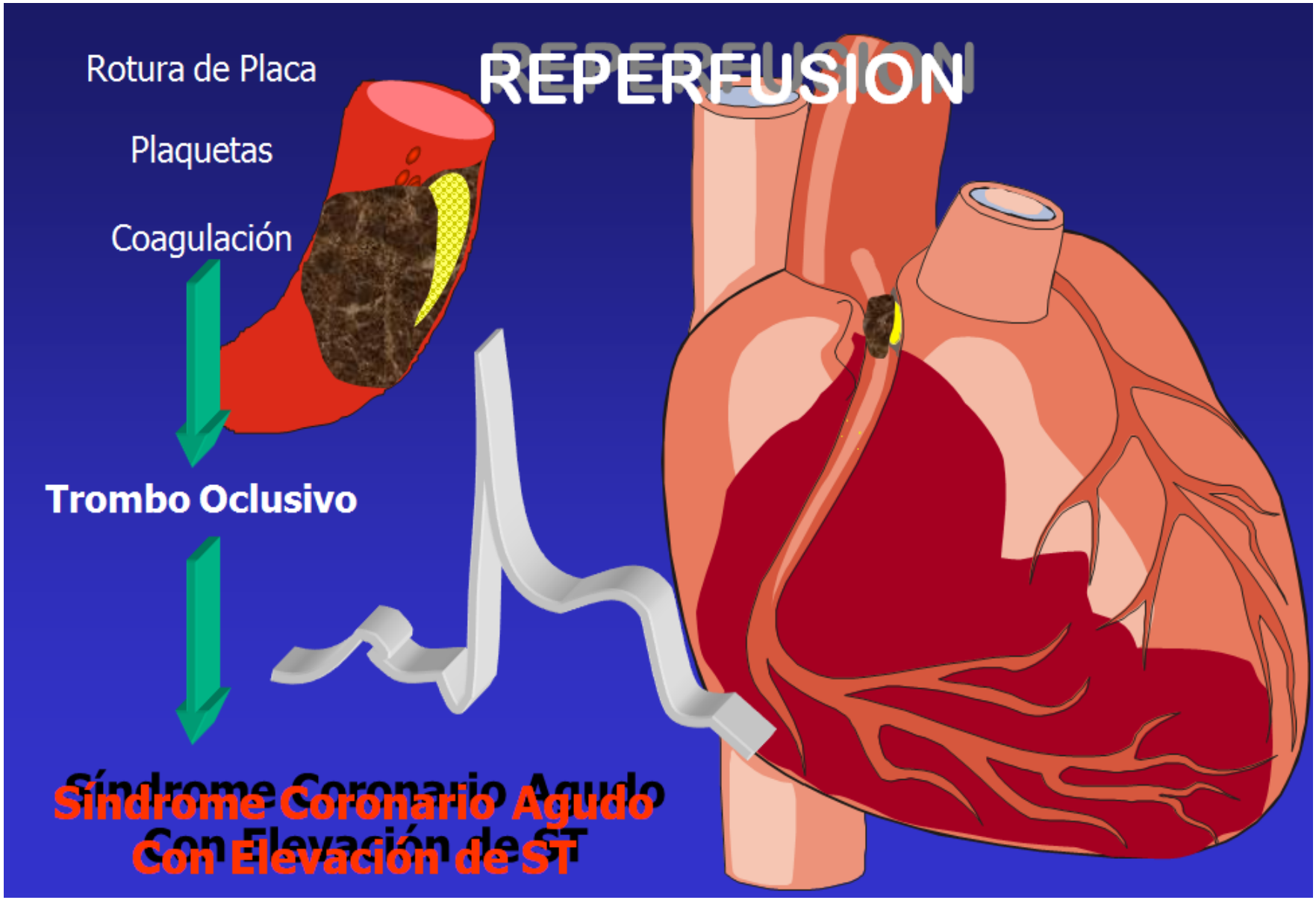
William Heberden 27 de Julio 1768 en el Royal Colledge of Physicians de Londres, realizó la primera descripción de la angina de pecho: Hay una enfermedad del pecho que se caracteriza por síntomas violentos y peculiares.. El lugar donde se produce y la sensación de ahogamiento y temor parecen justificar el nombre de angina de pecho. Los afectados al andar se ven aquejados de una sensación extraordinariamente penosa, que parece ir acompañada de un sentimiento de aniquilación…En el momento en que los enfermos quedan en reposo, desaparecen todas las molestias. En los restantes aspectos los pacientes se encuentran bien Heberden señala que puede haber ataques nocturnos cuando progresa la enfermedad y observa que la dolencia es más frecuente en hombres de más de 50 años, con el cuello corto y tendencia a la obesidad, reconoce además el peligro de muerte súbita.

Los enfermos suelen decirnos que en el esternón se localiza la enfermedad, pero a veces parece se encontrara en la parte inferior del cuerpo, pero en otros parece estar en la parte media ó superior, pero siempre más hacia la izquierda, pudiendo doler incluso el brazo izquierdo”

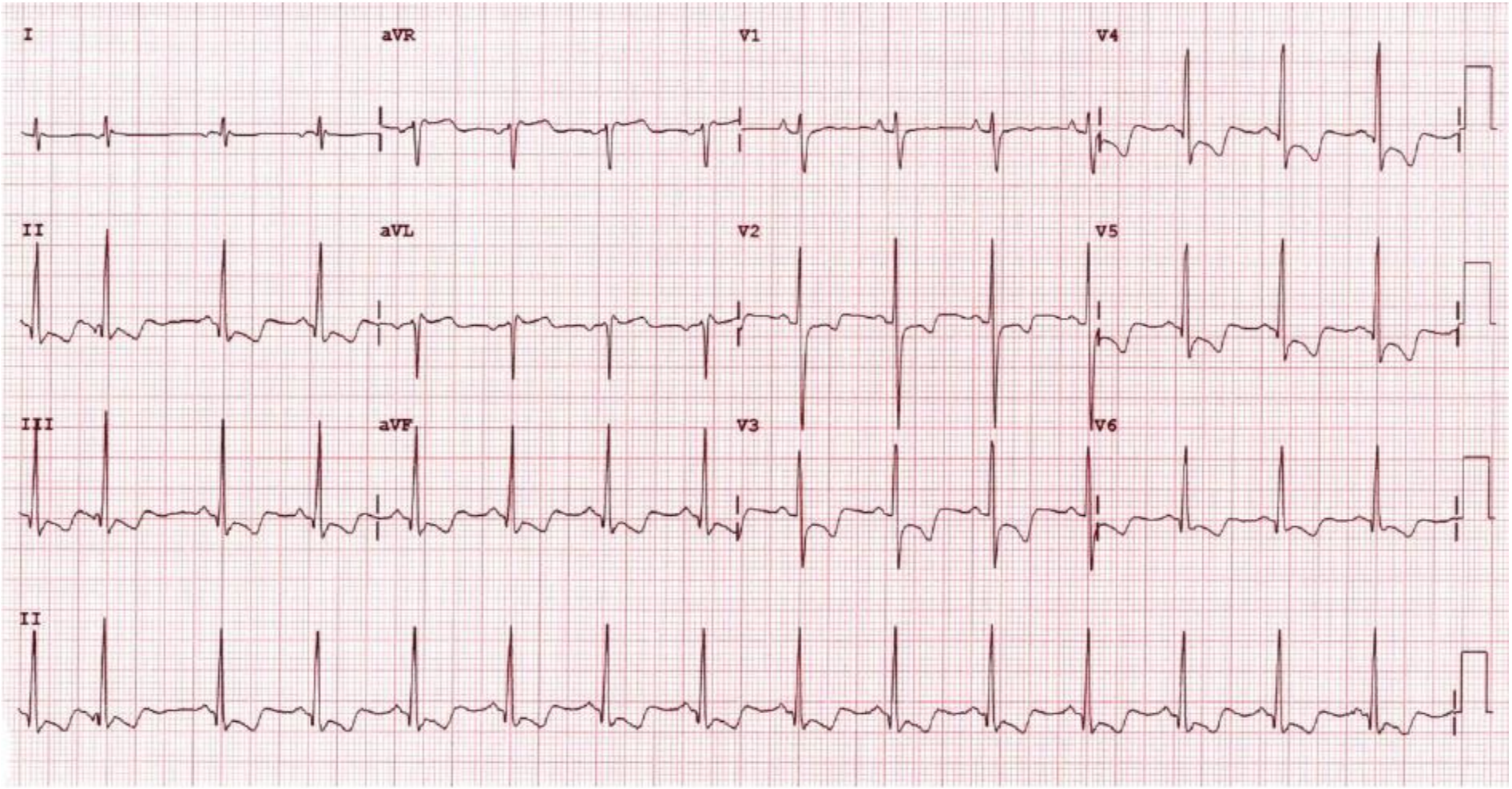
EKG: SCACEST INFERIOR



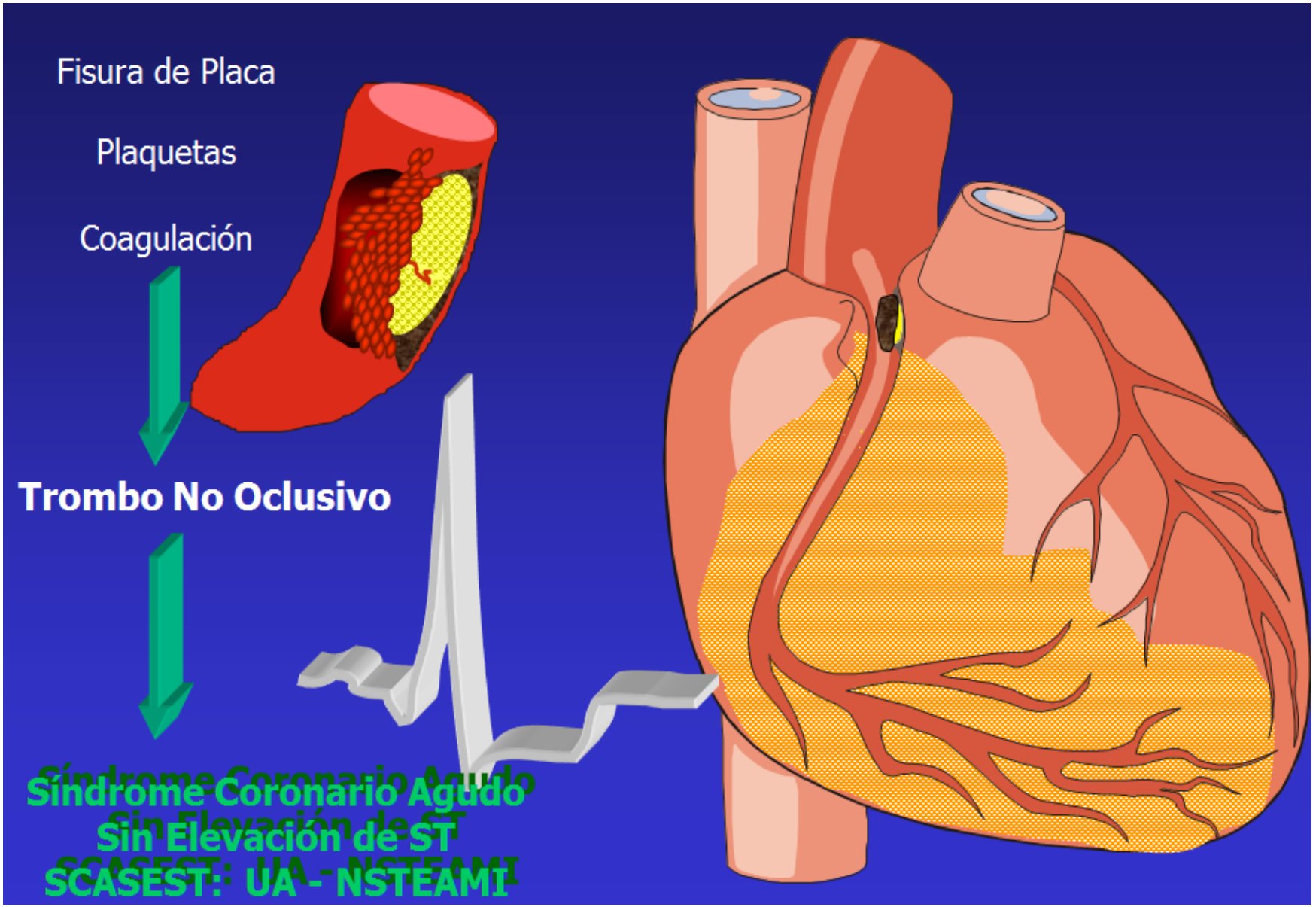
SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST



SCASEST



SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST



CRITERIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA

ST elevation
New ST elevation at the J point in two contiguous leads with the cut-points: ≥0.1 mV in all leads other than leads V_2–V_3 where the following cut points apply: ≥0.2 mV in men ≥40 years; ≥0.25 mV in men <40 years, or ≥0.15 mV in women.
ST depression and T wave changes
New horizontal or down-sloping ST depression ≥0.05 mV in two contiguous leads and/or T inversion ≥0.1 mV in two contiguous leads with prominent R wave or R/S ratio >1.

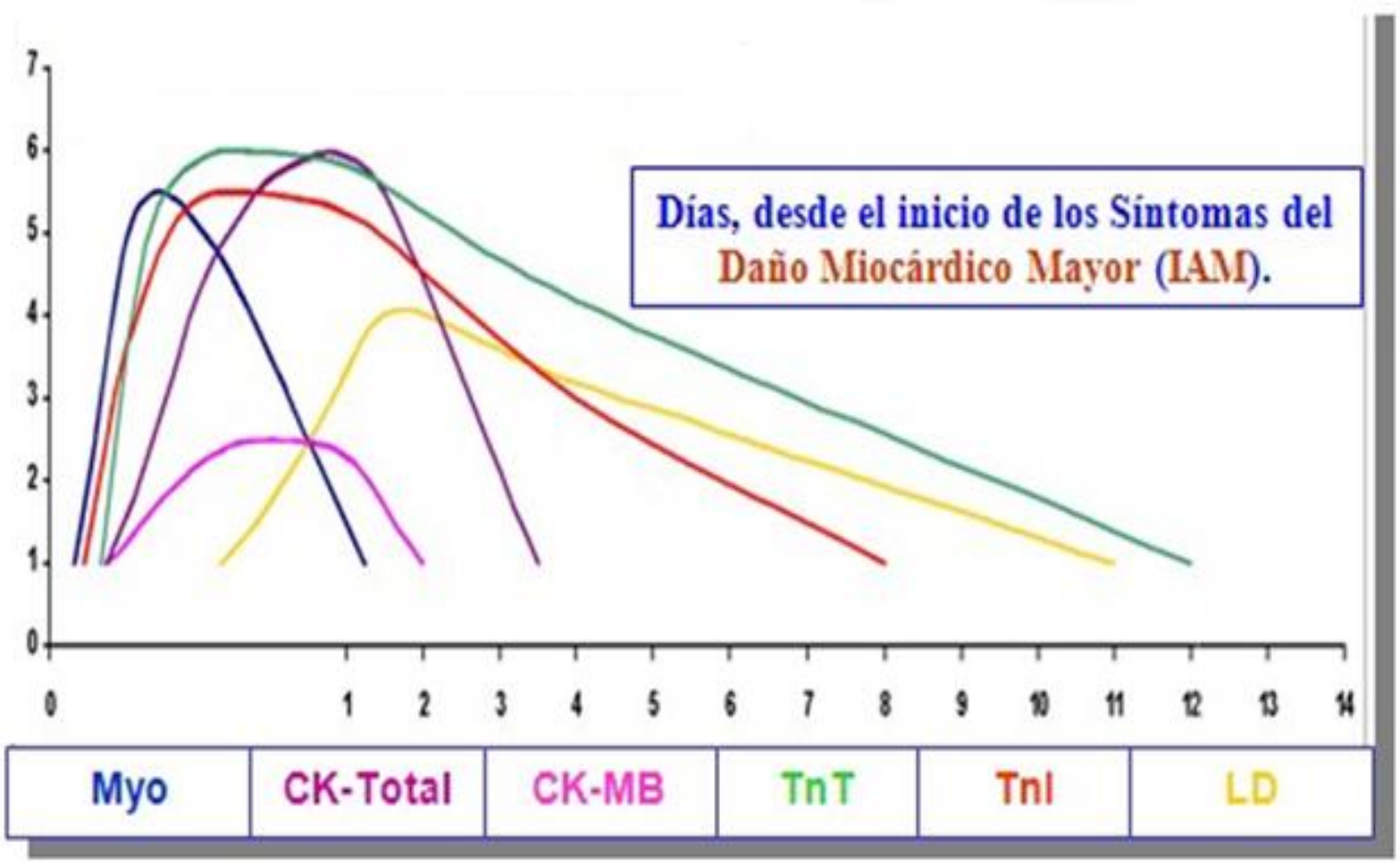
IAM previo

Any Q wave in leads V_2–V_3 ≥0.02 sec or QS complex in leads V_2 and V_3.
Q wave ≥0.03 sec and ≥0.1 mV deep or QS complex in leads I, II, aVL, aVF or V_4–V_6 in any two leads of a contiguous lead grouping (I, aVL; V_1–V_6; II, III, aVF).[a]
R wave ≥0.04 sec in V_1–V_2 and R/S ≥1 with a concordant positive T wave in absence of conduction defect.

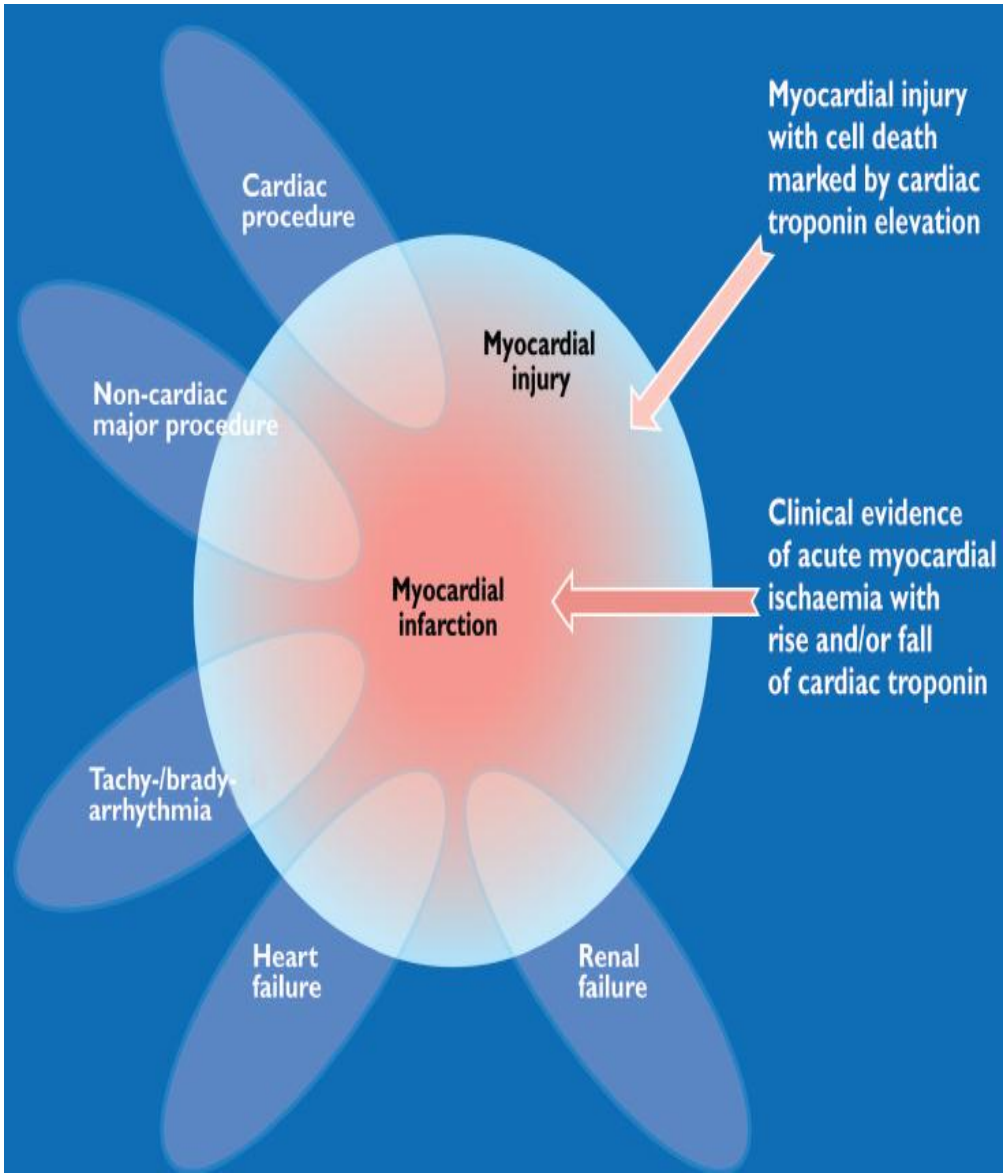
[a]The same criteria are used for supplemental leads V_7–V_9.

European Heart Journal (2012) 33, 2551–2567

CINÉTICA DE LOS MARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO



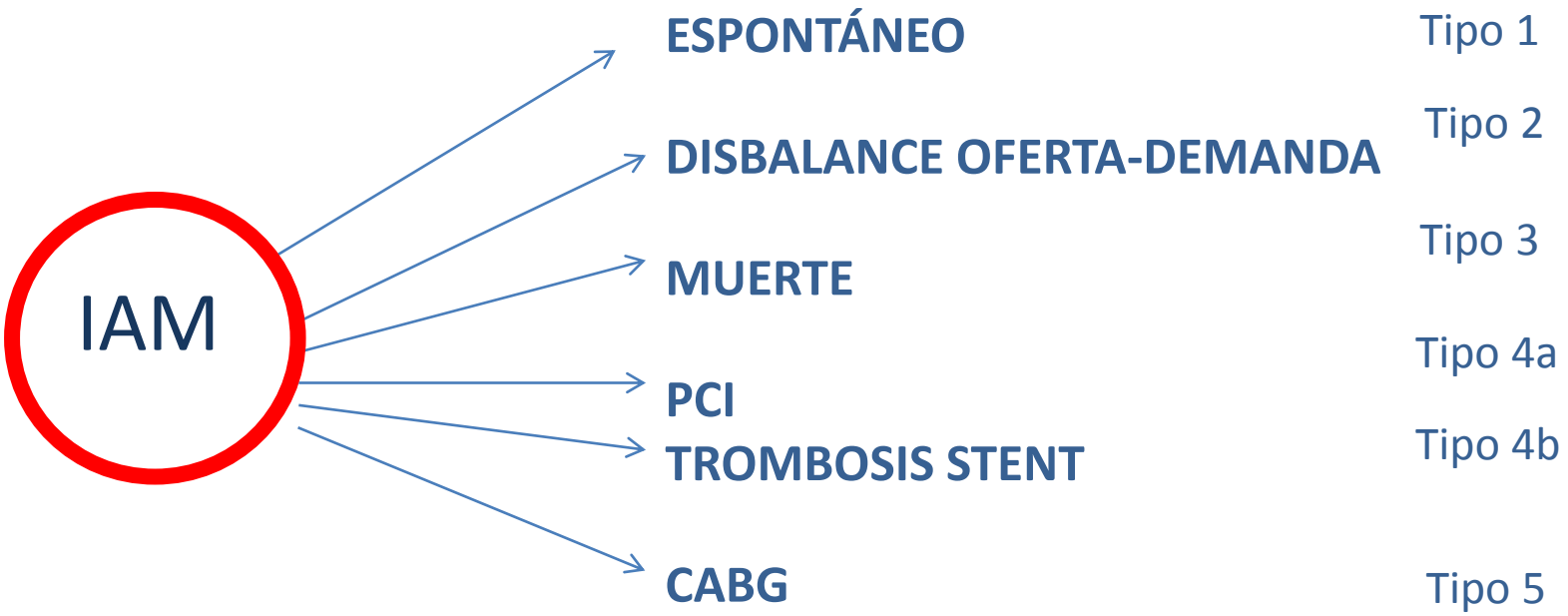
TROPONINA



Injury related to primary myocardial ischaemia
Plaque rupture
Intraluminal coronary artery thrombus formation
Injury related to supply/demand imbalance of myocardial ischaemia
Tachy-/brady-arrhythmias
Aortic dissection or severe aortic valve disease
Hypertrophic cardiomyopathy
Cardiogenic, hypovolaemic, or septic shock
Severe respiratory failure
Severe anaemia
Hypertension with or without LVH
Coronary spasm
Coronary embolism or vasculitis
Coronary endothelial dysfunction without significant CAD
Injury not related to myocardial ischaemia
Cardiac contusion, surgery, ablation, pacing, or defibrillator shocks
Rhabdomyolysis with cardiac involvement
Myocarditis
Cardiotoxic agents, e.g. anthracyclines, herceptin
Multifactorial or indeterminate myocardial injury
Heart failure
Stress (Takotsubo) cardiomyopathy
Severe pulmonary embolism or pulmonary hypertension
Sepsis and critically ill patients
Renal failure
Severe acute neurological diseases, e.g. stroke, subarachnoid haemorrhage
Infiltrative diseases, e.g. amyloidosis, sarcoidosis
Strenuous exercise

European Heart Journal (2012) 33, 2551–2567

IAM EN FUNCIÓN DE LA CAUSA



Biomarcadores, cambios ECG, pruebas de imagen invasivas y no invasivas

European Heart Journal (2012) 33, 2551–2567

SCACEST

CUIDADOS DE EMERGENCIA

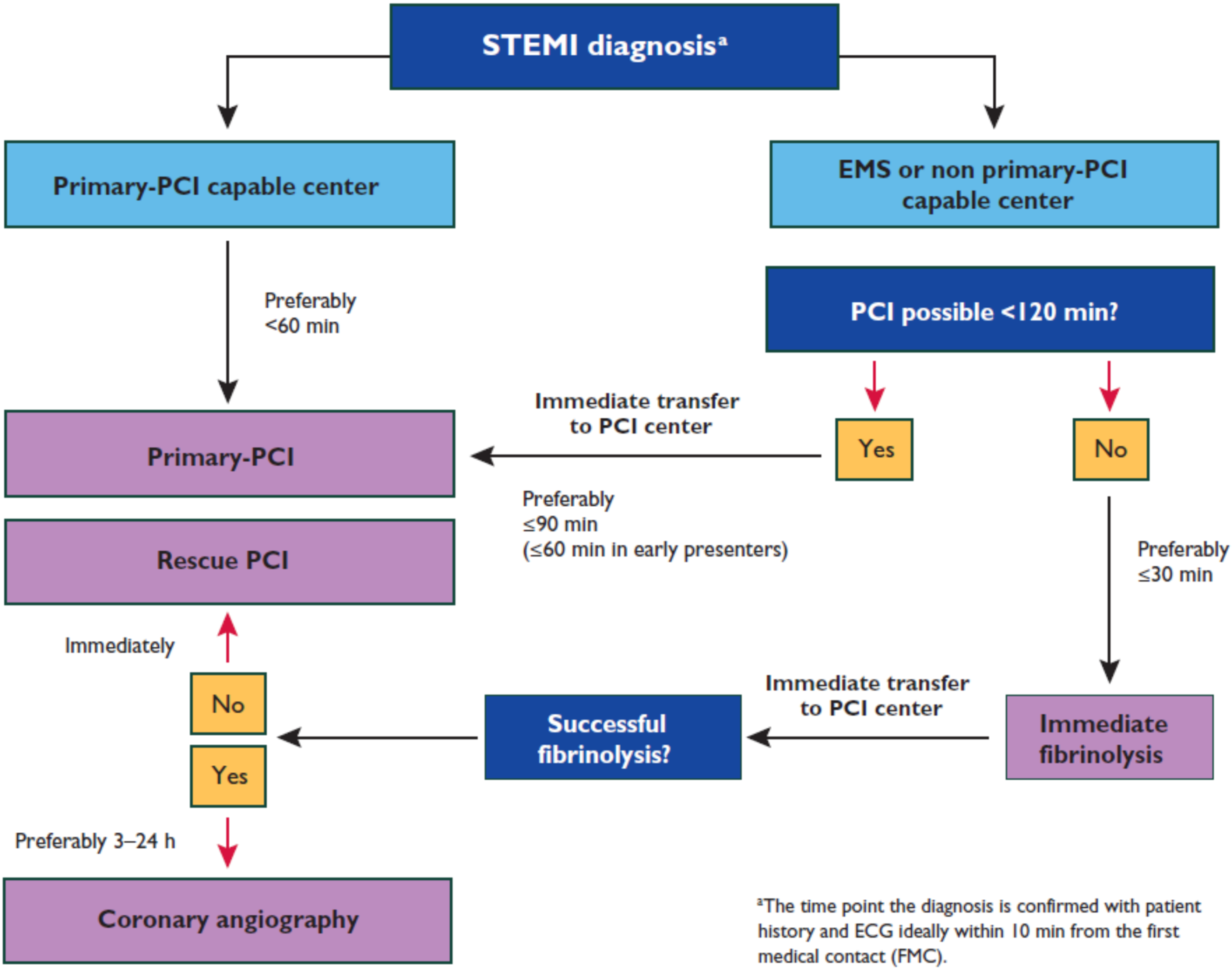
Manejo, incluido Dx yTx comienza en el punto del primer contacto médico
EKG 12 derivaciones, tan pronto como sea posible, objetivo<10 min
Monitorización más precoz posible
Red regional
Centro capaz de PCI 24/7, 60 minutos desde la llamada inicial

Monitorizar tiempos

Objetivos tiempo

Primer contacto médico a primer EKG <10 minutos
Primer contacto médico reperfusión
Para fibrinólisis >30 min
Para PCI primaria < 90 min(<60 si el paciente se presenta dentro de los 120 min del comienzo de los síntomas ó se dirige a una centro con PCI

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619



[a]The time point the diagnosis is confirmed with patient history and ECG ideally within 10 min from the first medical contact (FMC).
All delays are related to FMC (first medical contact).

SCACEST: REPERFUSIÓN

REPERFUSIÓN

*Está indicada en todos los pacientes con síntomas ≤12 horas y elevación persistente del ST ó nuevo BRIHH (presumiblemente)

*Reperfusión ,preferiblemente PCI primaria si existe evidencia de isquemia en el momento aunque los síntomas hayan comenzado ≥12horas ó si el dolor ó los cambios ECG sean variables

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619

SCACEST: ¿ cómo reperfundo?

PCI primaria recomendada sobre fibrinólisis, si se realiza en grupo con experiencia dentro de 120 minutos del primer contacto

PCI en IC aguda ó shock

Se recomienda **stent** sobre ACTP con balón

PCI de rutina sobre arteria totalmente ocluida >24 horas NO se recomienda en pacientes estables sin isquemia, independiente de que hayan ó no sido fibrinolisados

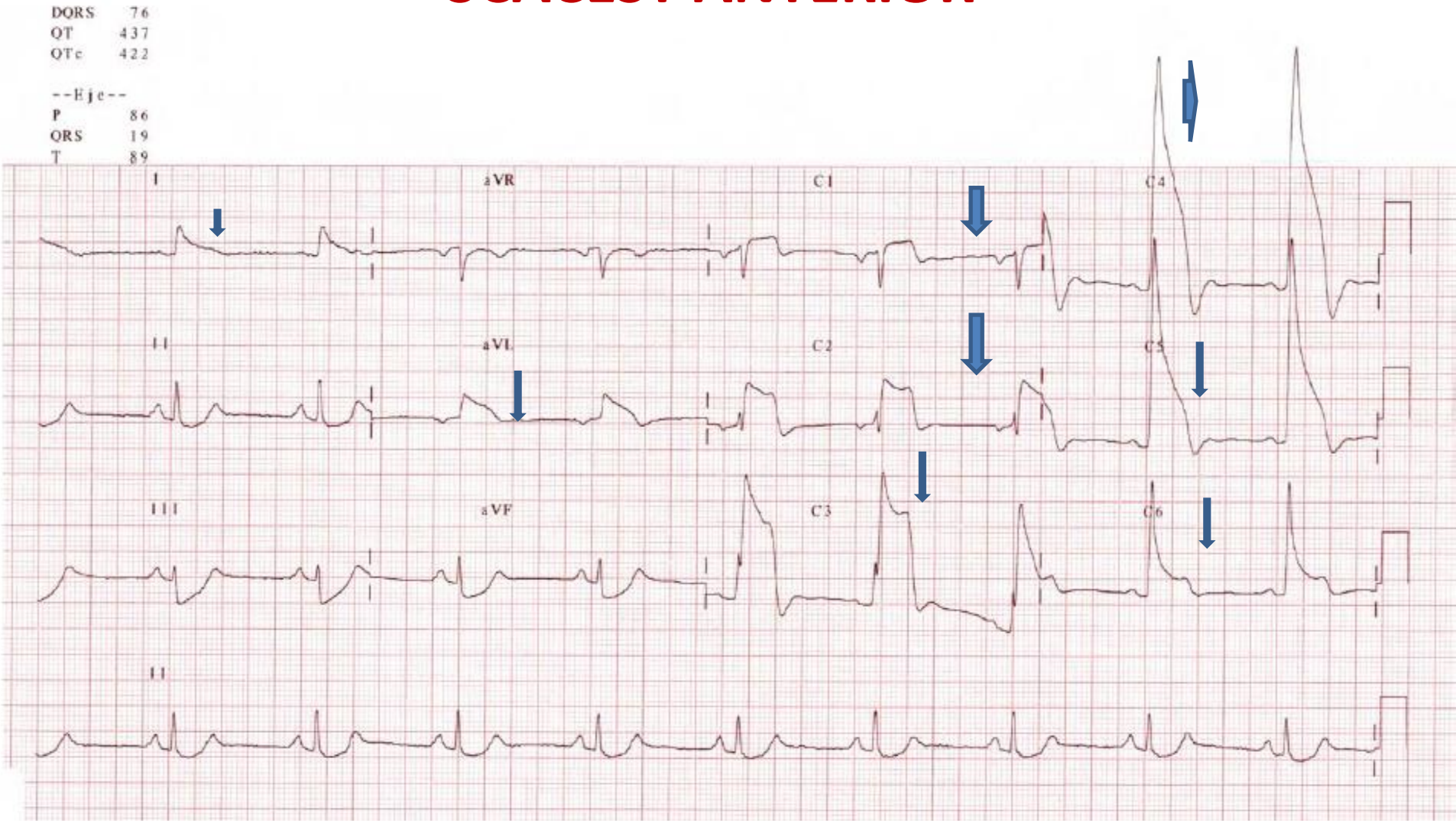
Si no hay contraindicación y el paciente es adherente a DAPT, se prefiere **DES a BMS**

Se recomienda **antiagregación doble**: Aspirina + Ticagrelor ó Prasugrel y si hay contraindicación clopidogrel

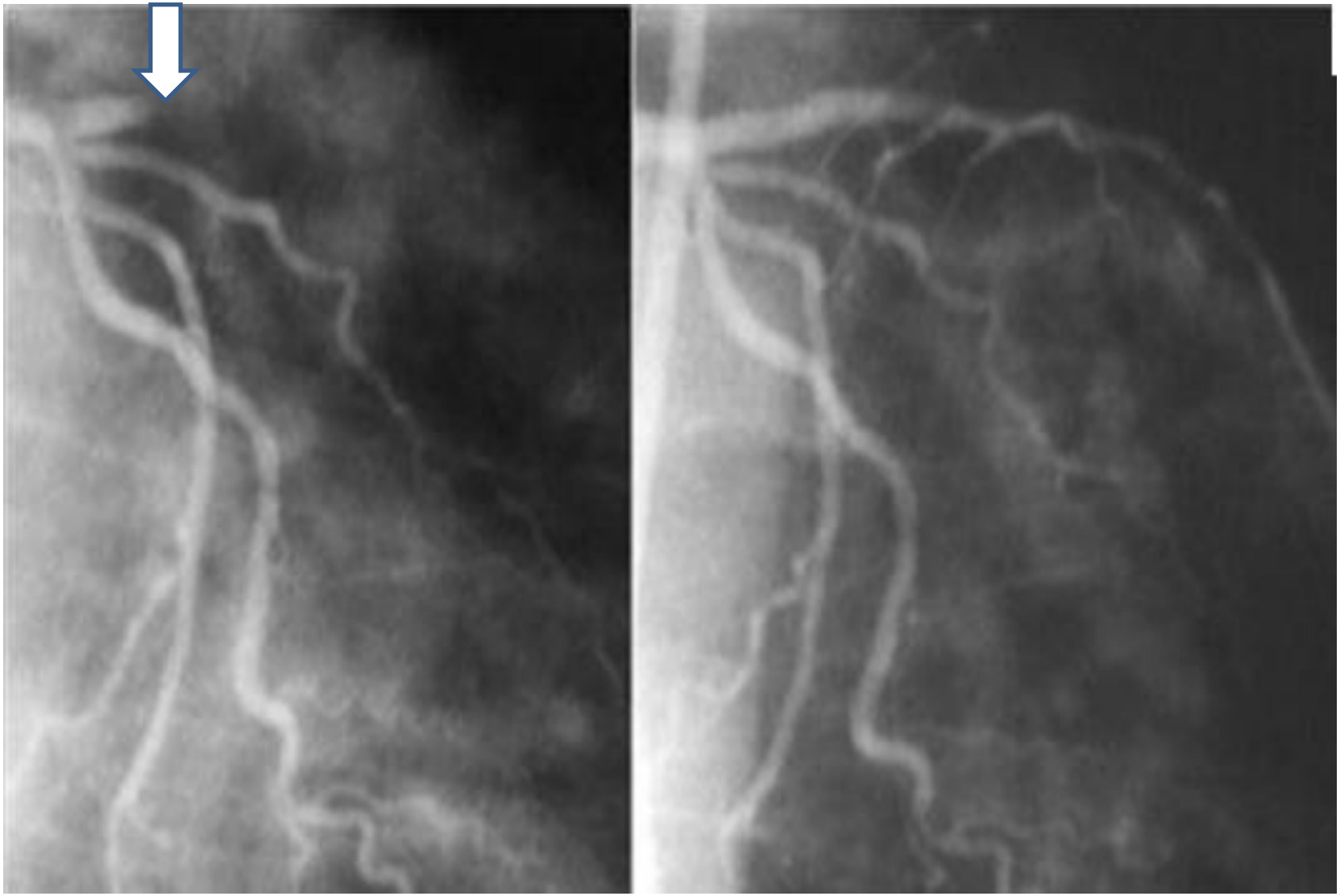
Debe utilizarse un **anticoagulante inyectable**
Bivalirudina se prefiere frente a heparina ó Bloqueantes GP II b/III a
Enoxaparina preferible sobre heparina no fraccionada

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619

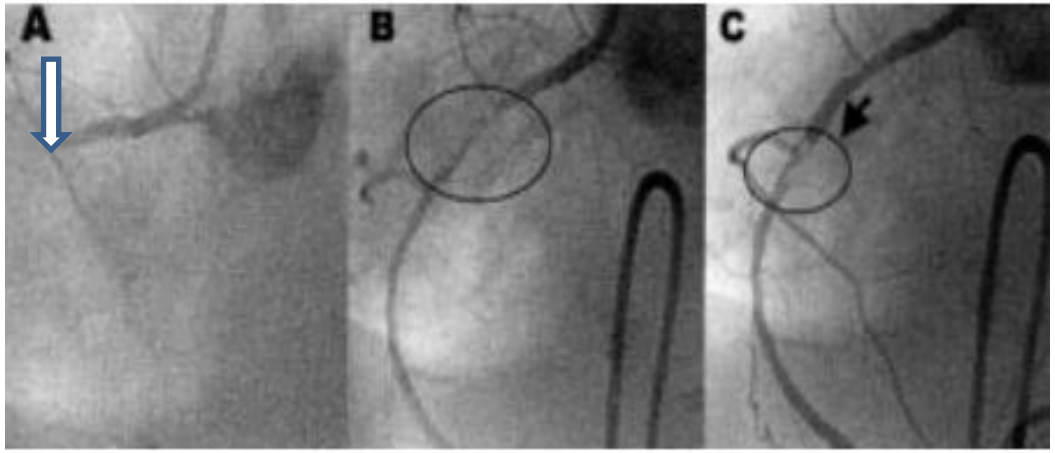
SCACEST ANTERIOR

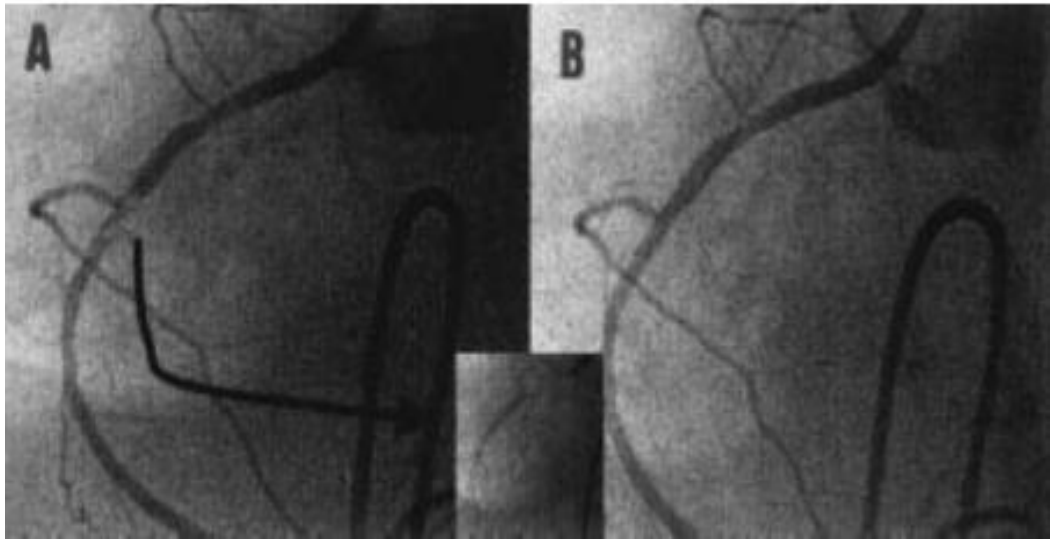


CORONARIOGRAFÍA



ASPIRACIÓN DE TROMBO



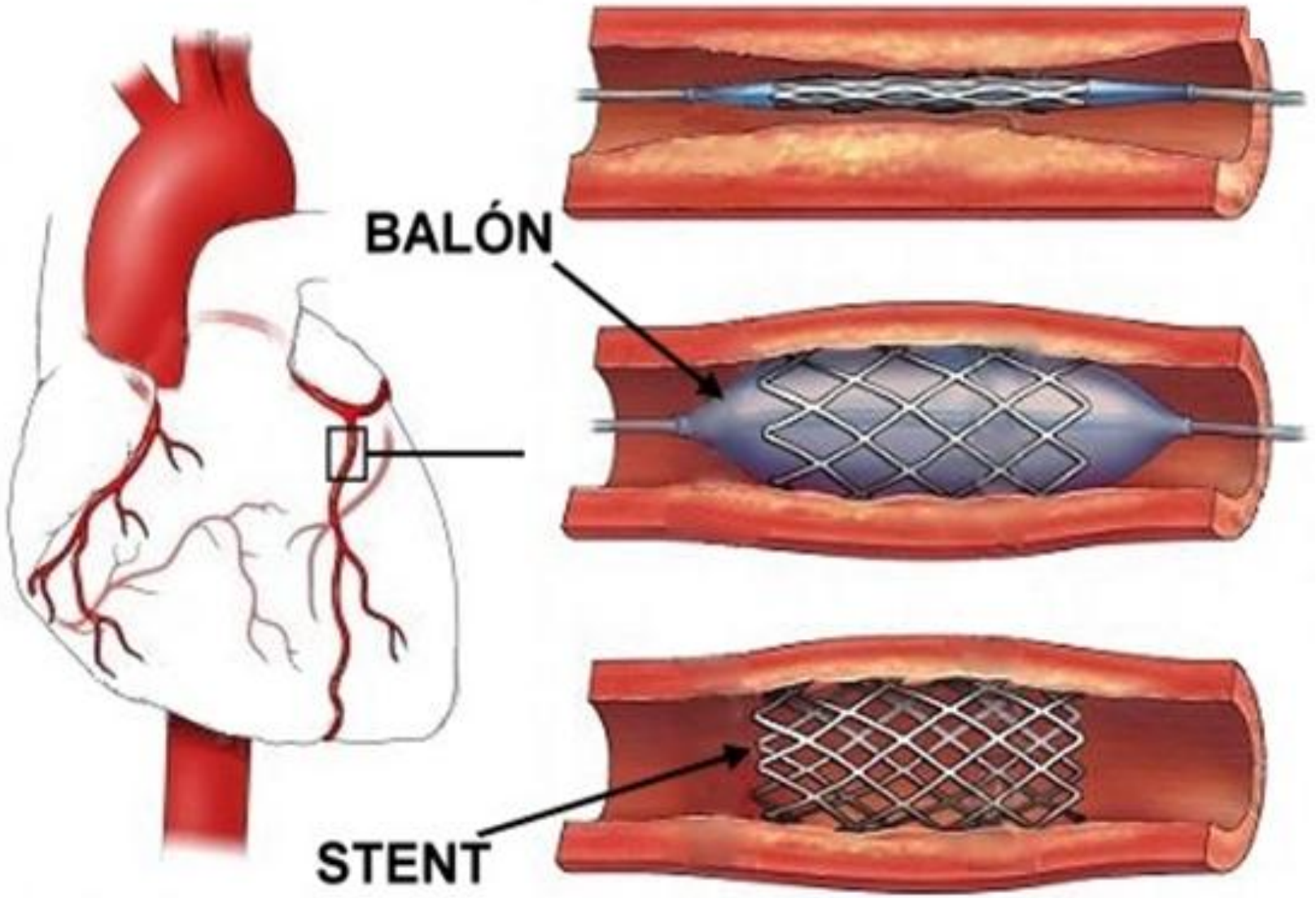




1 cm

Rev Esp Cardiol 2000

IMPLANTACIÓN DE STENT



TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

12 horas del comienzo de síntomas en pacientes sin contraindicaciones si la PCI no se puede realizar en 120 minutos
En pacientes que se presentan de forma precoz <2 h del comienzo de síntomas con infarto amplio y bajo riesgo de sangrado, si el tiempo previsto para PCI>90 min
Si es posible **PREHOSPITALARIA**

Fibrinolítico fibrina específico (tecneteplase, alteplase, reteplase)
AAS oral ó i.v.+ Clopidogrel
Añadir anticoagulantes hasta la revascularización, si es realizada, o hasta el alta hospitalaria

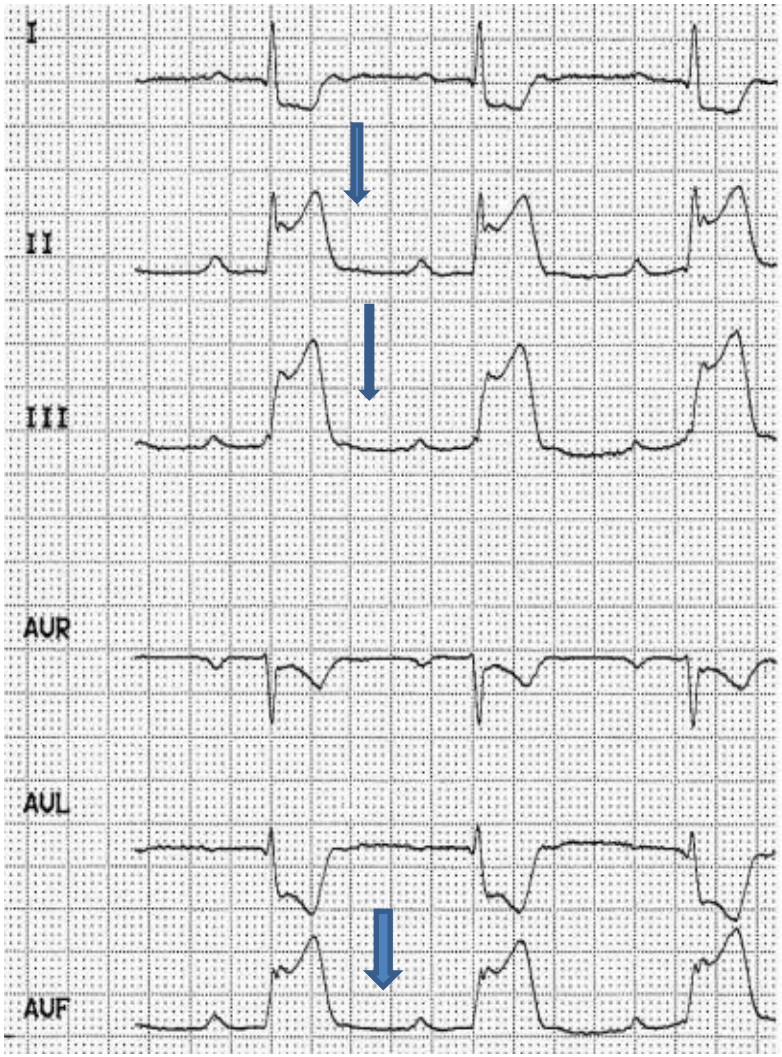
Anticoagulación con:
Enoxaparina
Heparina no fraccionada
Si se utiliza esterptokinasa, fondaparinux

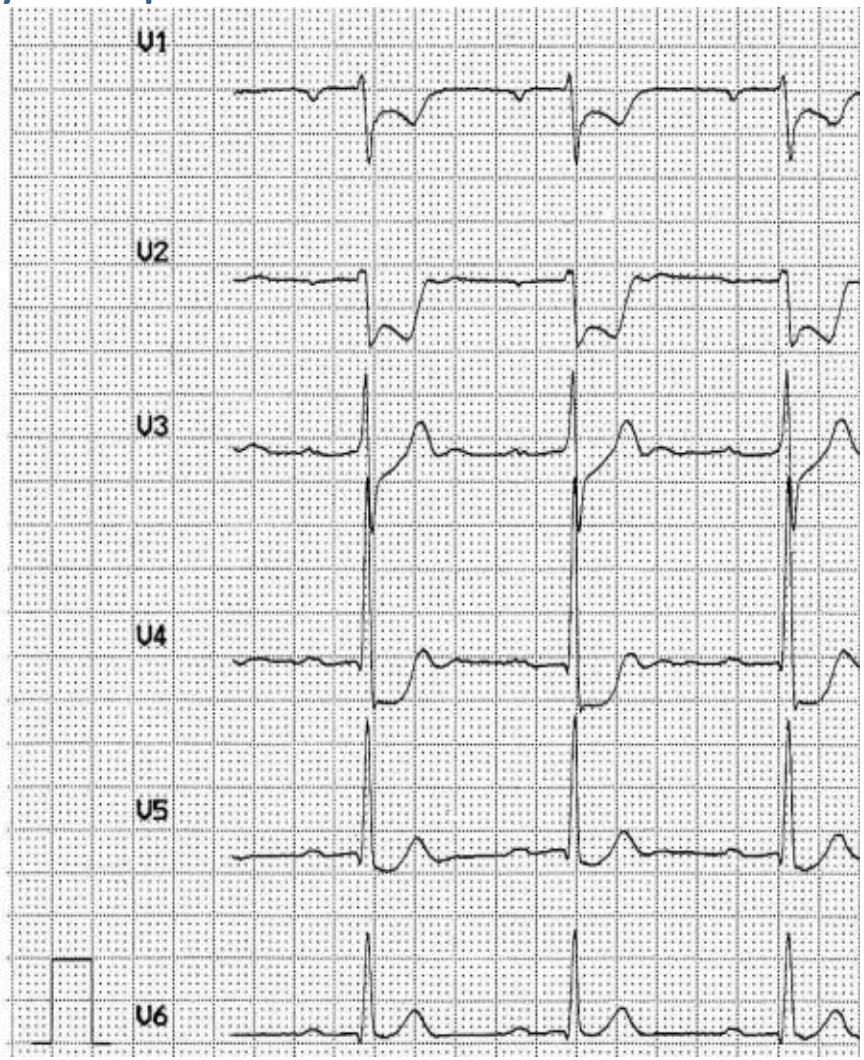
Transferir a un centro capaz de PCI a todos los pacientes
PCI de rescate si la fibrinólisis falla <50% de resolución del ST a los 60 min
PCI de emergencia si hay isquemia recurrente ó evidencia de reoclusión tras fibrinólisis con éxito inicial

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619

SCACEST

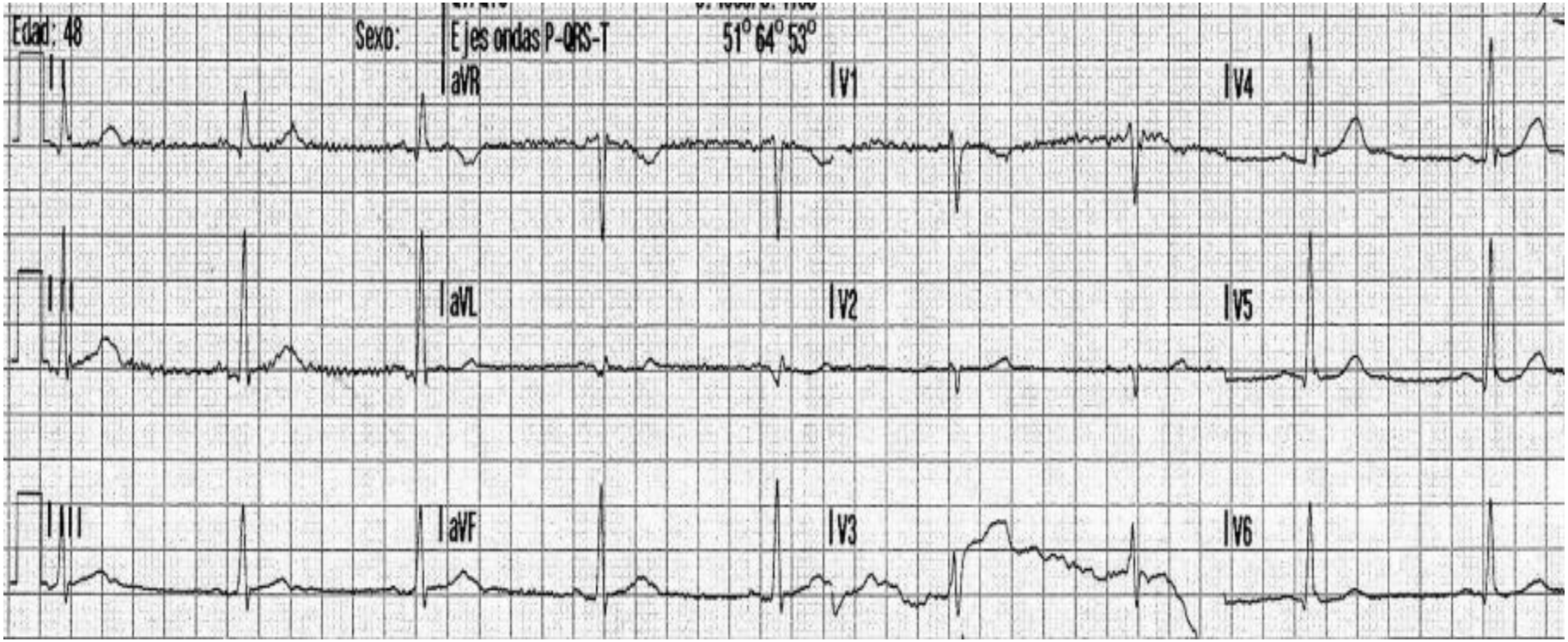
Varón de 48 años , fumador y dislipémico





56 MINUTOS DE EVOLUCIÓN

48 MINUTOS DESPUÉS DE TNK



SCACEST: CONSIDERACIONES ESPECIALES

Hombres y mujeres deben ser manejados igual
Un alto índice de sospecha debe mantenerse en mujeres, diabéticos y ancianos con síntomas atípicos
Especial atención las dosis en ancianos y pacientes con ERC

Logística
Todos los hospitales deben tener UC equipada para atender complicaciones
Pacientes con reperfusión no complicada deben permanecer 24 horas y después pasar a planta 24-48 h

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619

SCACEST:VALORACIÓN DEL RIESGO/IMAGEN

Valoración del riesgo y pruebas de imagen

En la fase aguda si el diagnóstico es incierto ecocardiograma puede ser útil, y siempre coronariografía

Post IAM eco ó RNM para valoración de FEVI

En enfermedad multivaso, o cuando se considera la revascularización de otros vasos se deben realizar pruebas de provocación de isquemia y viabilidad

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619

SCACEST: TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Control de FRCV: Tabaco

Antiagregación de forma indefinida; doble 1 año

Betabloqueantes: IC ó Disfunción VI

Estatinas a altas dosis

IECAs en IC, disfunción VI, DM ó IAM anterior , ARA2 alternativa a IECAs

Antagonistas del receptor mineralocorticoide; Eplerenona, FE<40, IC, DM teniendo en cuenta K+p y eGFR



ABORDAJE INTEGRAL:REHABILITACIÓN CARDIACA

European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

TIEMPO es MÚSCULO y MÚSCULO es VIDA



