

Artículo especial

Selección de temas de actualidad en cardiopatía isquémica y cuidados agudos cardiológicos 2015



Ischemic Heart Disease and Acute Cardiac Care 2015: A Selection of Topical Issues

Iván J. Núñez-Gil^{a,*}, Roberto Martín-Reyes^b, Alfredo Bardají^c, Joaquín J. Alonso^d, Emad Abu-Assi^e, David Vivas^a, Alessandro Sionis^f, Manuel Almendro-Delia^g y Rosa María Lidón^h

^a Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Joan XXIII, Tarragona, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 3 de marzo de 2016

EPIDEMIOLOGÍA, PREVENCIÓN Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Desde el punto de vista epidemiológico, han aparecido nuevos datos del registro EUROASPIRE IV¹, que recoge en 24 países a 16.426 pacientes menores de 80 años que ingresaron por un síndrome coronario agudo (SCA) o se sometieron a intervención coronaria, quirúrgica o percutánea, con un seguimiento de al menos 6 meses.

Los resultados fueron llamativamente negativos pues, pese a tratarse de prevención secundaria, en la que el seguimiento y el tratamiento de los factores de riesgo deben ser más intensivos, el 48,6% de los fumadores seguían fumando, el 37,6% continuaba obeso (índice de masa corporal ≥ 30), el 42,7% tenía una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, el 26,8% eran diabéticos, el 80,5% presentaba cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ≥ 70 mg/dl y se remitía a menos de la mitad de los pacientes a un programa de rehabilitación cardíaca.

En cuanto a prevención cardiovascular, el estudio más relevante durante 2015 quizá fuera el IMPROVE-IT², que incluyó a 18.144 pacientes tras SCA, a los que se aleatorizó a simvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg. Los pacientes debían tener un ingreso por SCA menos de 10 días antes de su aleatorización, ser mayores de 50 años y una de las siguientes: nueva alteración del segmento ST, troponinas positivas, diabetes mellitus infarto previo, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular o cirugía de revascularización de más de 3 años. El seguimiento medio fue de 57 meses.

El objetivo principal compuesto por muerte cardiovascular, infarto no mortal, angina inestable y revascularización coronaria se redujo un 2,0% absoluto. En el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2015 se presentaron diferentes subanálisis

que han demostrado que el tratamiento con ezetimiba no aumenta el riesgo de diabetes mellitus o cáncer en el seguimiento, e incluso podría tener un beneficio añadido en pacientes diabéticos. Así, se demuestra que cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad más bajas (incluso < 50 mg/dl) conllevan menos eventos cardiovasculares.

En relación con la familia de nuevos hipolipemiantes inhibidores de PCSK-9, en el estudio ODYSSEY LONG TERM³ el alirocumab obtuvo una disminución significativa en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en la semana 24 de tratamiento (-62% ; $p < 0,001$). En un análisis *post-hoc*, la tasa de eventos cardiovasculares fue menor en el grupo de alirocumab (el 1,7 frente al 3,3%; $p = 0,02$). Estos buenos resultados se han confirmado incluso en comparación con la combinación de dosis máxima de estatinas + ezetimiba y en hipercolesterolemia familiar heterocigota^{4,5}.

En la diabetes mellitus, el estudio TECOS⁶ incluyó a 14.671 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida, y mostró que añadir sitagliptina a la terapia hipoglucemiante estándar no produjo mayor número de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto o ictus no mortal, hospitalización por angina inestable) en el seguimiento medio de 3 años (el 11,4 con sitagliptina frente al 11,6% con placebo). En el congreso de la ESC se presentó un subanálisis preestablecido que concluyó que no aumenta la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca (el 7,4 frente al 7,0%). En la misma línea, la lixisenatida (estudio ELIXA⁷) no aumentó el número de eventos cardiovasculares.

BIOMARCADORES Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

En cuanto a biomarcadores en cardiopatía isquémica, hay que resaltar dos aportaciones. En primer lugar, nuevos datos sobre su utilidad, pero también la dificultad que entraña el uso generalizado de la determinación de troponinas a los pacientes en urgencias. El problema se establece cuando se detectan troponinas elevadas y los datos de la historia clínica permiten un diagnóstico alternativo al de infarto. Este aspecto y las importantes repercusiones en el pronóstico de los pacientes con troponina elevada que no son catalogados de SCA se discuten en el artículo de Bardají et al⁸, que presenta una serie consecutiva de 1.032 pacientes atendidos en urgencias y con un seguimiento de 1 año.

* Autor para correspondencia: Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Avda. Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: ibnsky@yahoo.es (I.J. Núñez-Gil).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TC: tomografía computarizada

En segundo lugar, hay nuevos biomarcadores que podrían ser de utilidad para pacientes con infarto. El coactivador 1-alfa del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma (PGC-1 α) es un regulador metabólico que se induce durante la isquemia y previene el remodelado cardiaco en animales. En humanos, se ha demostrado que el grado de expresión basal de este coactivador y una respuesta atenuada del sistema tras un infarto agudo de miocardio (IAM), se asocian con más miocardio salvado y predicen menos remodelado ventricular⁹.

En técnicas de imagen en cardiopatía isquémica, son de resaltar las nuevas aportaciones del estudio SCOT-HEART¹⁰, con 9.847 pacientes con dolor torácico indicativo de angina de pecho. Se los aleatorizó a una evaluación estándar de sospecha de cardiopatía isquémica frente a estudio con la adición de una tomografía computarizada (TC) de coronarias. El uso de la TC hizo que se modificaran las exploraciones diagnósticas programadas (el 15 frente al 1%; $p < 0,0001$) y los tratamientos (el 23 frente al 5%; $p < 0,0001$), pero no cambió la intensidad de los síntomas a las 6 semanas o las posteriores rehospitalizaciones por dolor torácico. Después de transcurridos 1,7 años, el empleo de TC coronaria se asoció a una reducción del 38% en IAM mortales y no mortales, pero este resultado no alcanzó la significación estadística. Otro estudio parecido es el PROMISE¹¹, en el que se aleatorizó a 10.003 pacientes con dolor torácico a una estrategia de pruebas diagnósticas iniciales anatómicas con TC de coronarias o una estrategia de pruebas funcionales (electrocardiograma de esfuerzo, pruebas de estrés con gammagrafía o ecocardiografía de estrés). La estrategia basada en el empleo inicial de la TC, en comparación con

las pruebas funcionales, no mejoró los resultados clínicos en una mediana de seguimiento de 2 años. Estos dos estudios pueden complementarse con una aportación que ha realizado el grupo del Hospital Clínic de Barcelona¹². En pacientes con dolor torácico agudo, troponinas normales y electrocardiograma normal, se evaluó la utilidad de una TC coronaria en comparación con un ecocardiograma de estrés. Con ambas técnicas se demostró una sensibilidad muy buena y una especificidad aceptable, aunque no se comparó el impacto en evitar eventos clínicos relevantes con estrategias más simples como la ergometría convencional. Finalmente, la resonancia magnética cardiaca de estrés se ha mostrado como una técnica de utilidad para la determinación del pronóstico en pacientes con función ventricular reducida¹³, ya que en un modelo de regresión multivariable solamente el defecto de perfusión predijo eventos clínicos.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE

Recientemente se ha publicado el estudio OFRECE¹⁴, uno de cuyos objetivos es estimar la prevalencia de angina de esfuerzo en la población española de edad ≥ 40 años. Se estudió una muestra representativa de 8.400 personas y se observó que en España la prevalencia de angina estable es baja (angina segura según el cuestionario de Rose, el 2,6%; angina confirmada, el 1,4%) (tabla), pero aumenta con la edad, de modo que entre los 70 y los 80 años la prevalencia llega a ser del 7,1% (figura). Esta cifra es inferior a las estimaciones previas realizadas hace más de 15 años en España y a los datos europeos considerados globalmente y, por lo tanto, acorde con la menor mortalidad cardiovascular observada en España y en otros países del área mediterránea. El 4,9% de la población española tiene historia de cardiopatía isquémica aguda que se ha transformado en crónica¹⁴. Esto permite calcular que en España habría en torno a 1.100.000 pacientes con enfermedad coronaria crónica, aunque solo en el 24% sería clínica; el resto, más de 850.000, requerirían asistencia sanitaria centrada en la prevención secundaria.

En los tres grandes congresos celebrados en el último año, se han publicado varios ensayos clínicos sobre la duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) para pacientes con coronariopatía. Los estudios que aportan la principal

Tabla

Prevalencia de angina estable (angina probable según el cuestionario de Rose y angina confirmada) por sexo y grupos de edad*

	Varones		Mujeres		Total	
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%
<i>Angina probable (cuestionario de Rose)</i>						
40–49 años	939 (0,5)	0,0–1,0	1.192 (0,9)	0,3–1,5	2.131 (0,7)	0,3–1,1
50–59 años	912 (2,2)	1,2–3,2	1.090 (1,2)	0,5–2,0	2.002 (1,7)	1,1–2,4
60–69 años	909 (1,5)	0,5–2,5	885 (2,0)	1,0–3,0	1.794 (1,8)	1,1–2,5
70–79 años	706 (5,2)	2,3–8,1	879 (8,6)	4,9–12,3	1.585 (7,1)	4,9–9,3
≥ 80 años	373 (6,1)	2,1–10,2	493 (5,3)	2,9–7,7	866 (5,6)	3,5–7,7
Total	3.839 (2,2)	1,6–2,9	4.539 (2,9)	2,2–3,7	8.378 (2,6)	2,1–3,1
<i>Angina confirmada</i>						
40–49 años	939 (0,3)	0,0–0,8	1.192 (0,2)	0,0–0,5	2.131 (0,3)	0,0–0,6
50–59 años	912 (1,5)	0,7–2,3	1.090 (0,6)	0,1–1,0	2.002 (1,0)	0,6–1,5
60–69 años	909 (0,8)	0,1–1,6	885 (0,7)	0,2–1,2	1.794 (0,8)	0,3–1,2
70–79 años	706 (4,5)	1,6–7,3	879 (4,2)	1,9–6,5	1.585 (4,3)	2,6–6,1
≥ 80 años	373 (2,9)	0,3–5,6	493 (2,1)	0,5–3,8	866 (2,4)	1,0–3,8
Total	3.839 (1,5)	1,0–2,1	4.539 (1,3)	0,8–1,7	8.378 (1,4)	1,0–1,8

IC95%, intervalo de confianza del 95%.

* Estudio OFRECE. Reproducido con permiso de Alonso et al¹⁴.

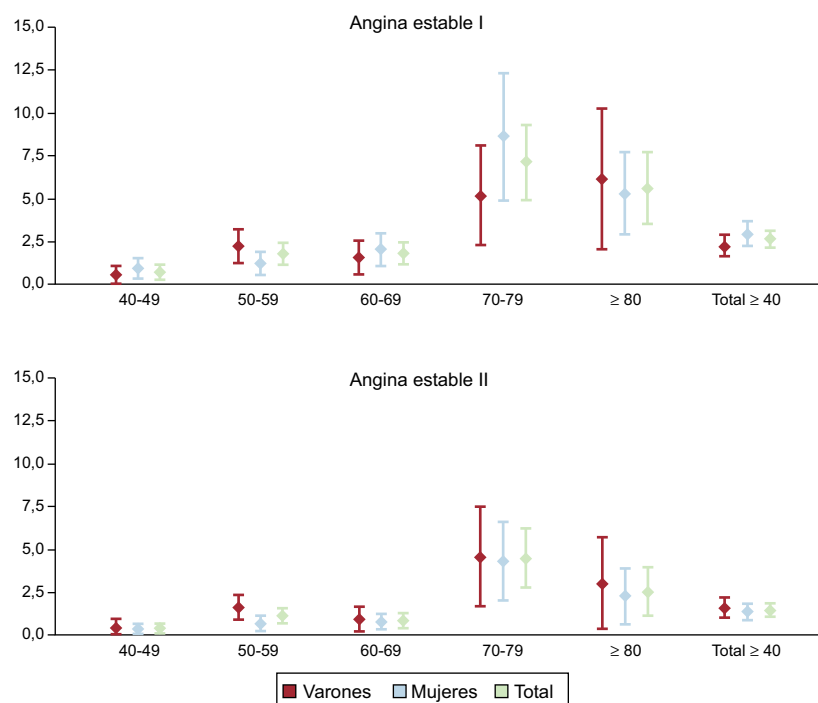


Figura. Prevalencia de angina probable según el cuestionario de Rose (angina estable I) y de angina confirmada (angina estable II) por sexo y grupos de edad. Estudio OFRECE. Reproducido con permiso de Alonso et al¹⁴.

información a este respecto son tres. El primero fue el DAPT¹⁵, un ensayo clínico en casi 10.000 pacientes a los que se había implantado *stents* (la mayoría recubiertos y solo el 26% con antecedentes de SCA) y que habían superado el primer año con TAPD sin problemas. El TAPD se realizó con clopidogrel (65%) o prasugrel (35%). En el seguimiento desde el primer año hasta los 30 meses tras el *stent*, en el grupo asignado a TAPD fueron menos las incidencias de trombosis del *stent* (el 0,4 frente al 1,4%) y eventos cardiovasculares adversos mayores (infarto de miocardio, ictus o muerte, el 4,3 frente al 5,9%), eso sí, a expensas de un aumento de las complicaciones hemorrágicas moderadas o graves (el 2,5 frente al 1,6%). Sin embargo, el hallazgo de un ligero aumento significativo de la mortalidad (sobre todo de la mortalidad por cáncer) ensombreció la estrategia (en su presentación se calificó el hallazgo de significado incierto). En el estudio PEGASUS-TIMI 54¹⁶, se aleatorizó a más de 21.000 pacientes con historia de infarto 1-3 años antes de la inclusión a ácido acetilsalicílico (AAS) o AAS y ticagrelor (90 o 60 mg) dos veces al día. Los asignados a TAPD presentaban a los 3 años menor incidencia de eventos adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus), con una disminución en términos absolutos del 1,2%, y menores tasas de infartos de miocardio y mortalidad cardiaca. En este estudio no se observó incremento en la mortalidad total, al revés que en el estudio DAPT. Como era de esperar, el riesgo de hemorragias mayores se incrementó, aunque no la tasa de hemorragias intracraneales y mortales. Para finalizar, se presentó en el congreso de la ESC de 2015 el estudio francés OPTIDUAL¹⁷, con 1.398 pacientes con coronariopatía crónica o SCA a los que se había implantado un *stent* y llevaban 1 año de tratamiento con AAS y clopidogrel. Se aleatorizó a esos pacientes a continuar con la TAPD o solo con AAS. No hubo diferencias en el objetivo principal (mortalidad cardiaca, eventos isquémicos y hemorragias mayores), aunque sí una tendencia a que los eventos isquémicos en el grupo asignado a TAPD fueran menores. En función de los datos presentados este año, parece razonable pensar que el TAPD en pacientes con enfermedad coronaria crónica

disminuye los eventos isquémicos a expensas de un aumento de hemorragias mayores, y que es necesario mejorar las herramientas disponibles para estratificar a los pacientes e identificar al paciente apropiado, que sería aquel con mayor riesgo trombótico y menor riesgo de hemorragia.

Los datos de seguimiento de todos los estudios en pacientes con coronariopatía crónica siguen mostrando un excelente pronóstico. Incluso los pacientes de más riesgo, como los del estudio PEGASUS¹⁶ que tenían antecedentes de infarto, muestran una mortalidad cardiovascular de solo el 2,9% y una tasa de infarto del 4,45% a los 3 años. A los 3,5 años, los pacientes del estudio OPTIDUAL¹⁷ presentaban una tasa de muerte, ictus o infarto de miocardio del 6,4% de los asignados a AAS solo y el 4,2% de los tratados con TAPD.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Se ha publicado el primer ensayo clínico sobre aspiración manual de trombo seguida de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en pacientes con IAM sin elevación del segmento ST¹⁸. Incluyó a 440 pacientes, en los que se cuantificó por cardiorensonancia la obstrucción microvascular como objetivo primario. El tamaño del infarto y el grado de perfusión fueron objetivos secundarios. La trombectomía coadyuvante a ICP no fue mejor que la ICP aislada.

Se confirmó en pacientes de la vida real la seguridad de la ICP en centros sin cirugía cardiaca¹⁹. La mortalidad y la tasa de IAM a 1 año fueron similares en 6.900 pacientes sometidos a ICP en centros sin cirugía comparados con otros 17.487 tratados en centros con cirugía. No obstante, la necesidad de nueva revascularización fue mayor en centros sin cirugía cardiaca (*hazard ratio* [HR] = 1,21; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,03-1,42).

En un subanálisis del estudio ACCOAST²⁰ que incluyó a pacientes con IAM sin elevación del segmento ST sometidos

a ICP, se comparó la eficacia y la seguridad de prasugrel ($n = 1.394$) frente a placebo ($n = 1.376$). La proporción de muerte cardiovascular, IAM, ictus, revascularización urgente o uso de rescate de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa fue similar en ambos grupos. Se registraron más hemorragias entre los pretratados con prasugrel (el 4,2 frente al 1,4%; $p < 0,001$).

Por primera vez se dispone de datos sobre el fondaparinux fuera de ensayos clínicos. En un registro de 40.616 pacientes con IAM sin elevación del segmento ST²¹, se comparó la tasa de hemorragia grave y la mortalidad hospitalaria con fondaparinux ($n = 14.791$; 36,4%) frente a heparina de bajo peso molecular. Se comparó también la incidencia, a 30 y 180 días, de muerte, IAM, ictus y hemorragia grave. Hubo menos hemorragia grave intrahospitalaria con fondaparinux (*odds ratio* [OR] ajustada = 0,54; IC95%, 0,42-0,70), así como menor mortalidad (OR ajustada = 0,75; IC95%, 0,63-0,89). Estas diferencias se mantenían a los 180 días. No hubo diferencias en la tasa de IAM o ictus a los 30 y a los 180 días.

La adherencia a las guías en el SCA sin elevación del segmento ST se acompañó de menor mortalidad hospitalaria y complicaciones hemorrágicas en los centros participantes en el estudio CRUSADE²².

Se desconoce el momento óptimo para la cirugía de revascularización coronaria en el IAM sin elevación del segmento ST. En un estudio con 758 pacientes, la cirugía realizada en las primeras 24 h mostró similar mortalidad hospitalaria y a los 5 años que la cirugía después de 72 h, a pesar del peor perfil de riesgo de los primeros²³. Demorar la cirugía entre 24 y 72 h se asoció a peores resultados.

En un metanálisis de 10 recientes ensayos clínicos²⁴ con 32.287 pacientes tratados con ICP y *stent* farmacológico, una pauta estándar de 12 meses de TAPD mostró iguales complicaciones isquémicas, pero menos hemorragias (OR = 0,58; IC95%, 0,36-0,92), que el TAPD > 12 meses. En pacientes con bajo riesgo hemorrágico pero alto riesgo isquémico, el TAPD redujo los reinfartos (OR = 0,53; IC95%, 0,42-0,66) y las trombosis del *stent* (OR = 0,33; IC95%, 0,21-0,51), a expensas de más riesgo de hemorragia (OR = 1,62; IC95%, 1,26-2,09). Hubo más mortalidad total (OR = 1,30; IC95%, 1,02-1,66) en la pauta de TAPD > 12 meses. Sin embargo, otro metanálisis de 14 ensayos clínicos y 69.644 pacientes mostró resultados neutros en la mortalidad con TAPD > 12 meses²⁵.

En el estudio ISAR-SAFE²⁶, se aleatorizó a 614 pacientes (el 31,2% con SCA sin elevación del segmento ST) tratados con AAS y anticoagulación oral a un tratamiento adicional con clopidogrel durante 6 semanas o 6 meses. La pauta prolongada no fue superior con respecto al objetivo combinado de muerte, IAM, trombosis de *stent*, ictus o hemorragia mayor.

El estudio MATRIX²⁷ asignó aleatoriamente a acceso radial o femoral a 8.404 pacientes con SCA sometidos a coronariografía e ICP. Se comparó el objetivo coprimario de muerte, IAM o ictus y los eventos clínicos adversos netos, definidos como eventos cardiovasculares adversos o hemorragia mayor según la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium* no relacionado con cirugía coronaria. El acceso radial redujo significativamente los eventos clínicos adversos netos a través de una reducción de las hemorragias mayores y la mortalidad total.

En un análisis exploratorio no aleatorizado del estudio MATRIX²⁸ se comparó, en 2.987 pacientes con SCA sometidos a ICP, la perfusión de bivalirudina durante la ICP frente a la perfusión durante y después de la ICP. Ambas estrategias mostraron similar eficacia, pero hubo más hemorragias con la perfusión prolongada (el 1,0 frente al 1,8%; $p = 0,03$).

Se han publicado las nuevas guías sobre el SCA sin elevación del segmento ST tanto del *American College of Cardiology/American Heart Association* como de la ESC.

SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La necesidad de desarrollar sistemas regionales de asistencia para mejorar los tiempos de perfusión en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCAEST) sigue siendo uno de los principales objetivos. En este contexto, se publicaron los resultados finales del estudio STEMI-ACCELERATOR²⁹: tras optimizar los sistemas de asistencia en 16 regiones de Estados Unidos y evaluar a 3.538 pacientes con SCAEST, se objetivó que la colaboración de los servicios de emergencias y los equipos de cardiología y hemodinámica mejoró la supervivencia y los tiempos de respuesta.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la mayoría de los estudios presentados este año no han demostrado beneficios clínicos. Así, el estudio AVOID³⁰ analizó el efecto de la administración de oxígeno durante un SCAEST. De 638 pacientes aleatorizados, se incluyó a 441 en el análisis de eventos, incluido el tamaño de infarto medido por biomarcadores de necrosis y resonancia. En el grupo tratado con oxigenoterapia, se produjo un mayor incremento de creatinina, pero no de troponina. Curiosamente, las tasas de reinfarto y arritmias ventriculares en el grupo con oxigenoterapia fue significativamente mayor que en el no tratado con oxígeno. Además, a los 6 meses, el tamaño del infarto medido por resonancia magnética también era significativamente mayor en el grupo con oxigenoterapia. El estudio ALBATROSS³¹ evaluó la adición precoz de un inhibidor de aldosterona en 1.622 pacientes con un SCA sin insuficiencia cardíaca. El objetivo primario del estudio fue un combinado de muerte súbita, arritmias ventriculares malignas, implante de desfibrilador o empeoramiento de insuficiencia cardíaca a los 6 meses, y no se observaron diferencias entre ambos grupos de estudio. En un análisis por subgrupos de los pacientes con SCAEST, el tratamiento con inhibidores de aldosterona redujo la mortalidad.

En el campo de la isquemia-reperfusión, EMBRACE-STEMI³² evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de Bendavia, un péptido de administración intravenosa dirigido a las mitocondrias. Tras incluir a 118 pacientes con SCAEST (58 aleatorizados a Bendavia y 60 a placebo), los investigadores no objetivaron diferencias en el tamaño del infarto. Recientemente se ha publicado el estudio CIRCUS³³, en el que la ciclosporina no logró disminuir el daño por perfusión. El estudio, que incluyó a 970 pacientes con un SCAEST anterior tratados con angioplastia primaria en las primeras 12 h, no mostró ningún beneficio de ciclosporina intravenosa en cuanto a la disminución de eventos cardiovasculares (muerte, insuficiencia cardíaca, rehospitalización o remodelado ventricular izquierdo)³³.

Respecto a revascularización coronaria y *stents*, hay que destacar el estudio ABSORB II³⁴ presentado en el congreso de la ESC de 2015, que mostró la no inferioridad del dispositivo bioabsorbible comparado con el *stent* XIENCE.

Por último, hay que destacar dos estudios preclínicos españoles: el primero analizó el patrón de isquemia-reperfusión en cerdos a los que se provocaba un SCAEST³⁵. Mediante resonancia magnética, observaron que el patrón de isquemia-reperfusión no es estable como se creía, sino que sigue un patrón «bimodal», con una primera onda secundaria a la perfusión y una segunda que parece deberse a procesos de curación del miocardio. El otro, el estudio ECCLIPSE³⁶, evaluó en voluntarios sanos el efecto del AAS oral frente a la administración intravenosa de acetilsalicilato de lisina, junto con dosis de carga de prasugrel en ambos grupos del estudio, en la inhibición plaquetaria. El acetilsalicilato de lisina consiguió una antiagregación plaquetaria mayor y más potente, con menos variabilidad intraindividual e interindividual. Si estos datos se confirman en pacientes isquémicos, habría potencial beneficio para pacientes con un SCAEST.

SHOCK CARDIOGÉNICO

Este año se han publicado los resultados del estudio CardShock³⁷, un registro prospectivo multicéntrico internacional en el cual se incluyó a todos los pacientes con *shock* cardiogénico de cualquier causa atendidos en nueve hospitales terciarios. En aproximadamente 1 de cada 5, el *shock* cardiogénico fue no secundario a SCA. La mortalidad hospitalaria fue del 37%, menor que en otras series. Esta diferencia se debió esencialmente a la menor mortalidad de los pacientes con *shock* cardiogénico no secundario a SCA (*shock* cardiogénico secundario a SCA, 40%; *shock* cardiogénico de otra causa, 24%). Esto indica que existen profundas diferencias en el pronóstico del *shock* cardiogénico según su etiología. Otra interesante aportación del estudio es la escala de riesgo CardShock que, con variables clínicas y bioquímicas fácilmente obtenibles al ingreso del paciente, permitió estratificar el riesgo de muerte a corto plazo y podría facilitar la toma de decisiones en estos pacientes.

Desde la publicación del estudio IABP-SHOCK II en 2012³⁸, el uso del balón de contrapulsación intraaórtico en pacientes con *shock* cardiogénico secundario a infarto ha disminuido notablemente en la mayoría de los países. Sus resultados han sido refrendados por un reciente metanálisis de 12 ensayos aleatorizados, en el cual el uso de balón de contrapulsación intraaórtico no se asoció a reducción de la mortalidad³⁹. En un reciente análisis del *National Data Cardiovascular Registry* que abarca el periodo de 2009 a 2013, se observó un progresivo descenso en su utilización del 0,3% por trimestre⁴⁰. Paralelamente se ha asistido a un incremento significativo en la utilización de otros dispositivos de asistencia circulatoria⁴¹. Sin embargo, hay una notable incertidumbre respecto a si los dispositivos de asistencia circulatoria tienen una eficacia superior en resultados clínicos relevantes como mortalidad y prevención del fallo multiorgánico. Recientemente, en un análisis por índice de propensión, el tratamiento con dispositivos de asistencia circulatoria se asoció a mayor mortalidad que con balón de contrapulsación intraaórtico (OR = 1,23; IC95%, 1,06-1,43; $p = 0,007$)⁴¹.

Sin duda el dispositivo de asistencia circulatoria más prometedor parece ser el ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea). Los resultados de un análisis de una cohorte internacional de 3.846 pacientes tratados con ECMO mostraron una esperanzadora supervivencia al alta hospitalaria (42%). Al mismo tiempo se identificaron los principales factores previos al implante asociados a la supervivencia hospitalaria y se elaboró y validó la puntuación pronóstica SAVE⁴².

ATENCIÓN A LA PARADA CARDIACA E HIPOTERMIA

En referencia a la atención durante la parada cardiaca, dos ensayos aleatorizados han comparado el masaje cardiaco manual y el mecánico con el sistema LUCAS^{43,44}. Ambos concluyeron que el sistema de compresiones torácicas mecánicamente asistidas no es superior que las compresiones manuales para mejorar la supervivencia. En este sentido, otro trabajo ha demostrado, mediante autopsias de sujetos con parada cardiaca no recuperada, mayor incidencia de lesiones y fracturas costales con el dispositivo LUCAS⁴⁵.

Un interesante trabajo, realizado en Francia con 1.134 pacientes que habían experimentado parada cardiaca, ha cuestionado el uso de adrenalina durante la reanimación cardiopulmonar⁴⁶, pues podría empeorar el pronóstico durante el síndrome posparada cardiaca al empeorar la función miocárdica, aumentar los requerimientos de oxígeno y producir disfunción microvascular. El objetivo primario fue la supervivencia con un estado neurológico aceptable medido por la escala *Cerebral Performance Category* de

grados 1-2. Tras ajustar por las variables de confusión (tiempo total de reanimación, hipotermia o revascularización coronaria), el uso de adrenalina se asoció de manera dependiente de la dosis a peor pronóstico neurológico. Se debe tomar estos resultados como generadores de hipótesis.

En cuanto a la valoración neurológica de pacientes que permanecen en coma y reciben hipotermia terapéutica, un grupo español ha diseñado un modelo predictivo de daño neurológico grave (*Cerebral Performance Category* de grados 3-5 o muerte durante la hipotermia) en una muestra de 100 pacientes a los que se trató con hipotermia⁴⁷. Tres variables (edad, lactato inicial y mioclonías al ingreso) se asociaron a peor pronóstico neurológico. En esta misma línea, el papel del electroencefalograma continuo como método de valoración neurológica se ha estudiado en un trabajo realizado en 83 pacientes sometidos hipotermia⁴⁸. Tres patrones se asociaron a peor pronóstico: los paroxismos-supresión, el patrón isoelectrico y el de ondas de bajo voltaje ($< 10 \mu V$), sobre todo si persisten más allá de las 24 h de la parada cardiaca.

A raíz del ensayo TTM (*Targeted Temperature Management*), sigue la controversia sobre la hipotermia terapéutica. En este sentido, distintos autores han escrito artículos de opinión. En uno de ellos se señalan muchas de las limitaciones del ensayo TTM⁴⁹ y se destaca un posible sesgo de selección, el largo tiempo entre la parada cardiaca y el inicio de la hipotermia (> 4 h), el largo tiempo hasta alcanzar la temperatura objetivo en el grupo de 33 °C, un tiempo acelerado de recalentamiento y un peor perfil de riesgo de los pacientes asignados al grupo de 33 °C. Así, un trabajo español presentado en el pasado congreso de la ESC comunica que los pacientes enfriados a temperaturas objetivo más bajas podrían tener una recuperación neurológica más tardía, por lo que la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico debería retrasarse más de 5 días⁵⁰. A la luz de la evidencia, quizá mantener una normotermia estricta podría ser suficiente para algunos pacientes, como los de mayor riesgo de efectos secundarios derivados de la hipotermia, pero actualmente no se dispone de ningún método que permita seleccionar la temperatura objetivo; el ensayo FROST-I (NCT02035839)⁵¹, actualmente en marcha, pretende aportar información sobre ello.

CUIDADOS CRÍTICOS CARDIOLÓGICOS GENERALES

Frat et al⁵² han publicado un estudio abierto multicéntrico sobre insuficiencia respiratoria aguda no hipercápnica. Se aleatorizó a los pacientes a oxígeno estándar, oxígeno a alto flujo o ventilación mecánica no invasiva. Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en la tasa de intubación (el 38% alto flujo; el 47% oxígeno estándar y el 50% ventilación mecánica no invasiva), el grupo de oxígeno de alto flujo requirió menos días de ventilación mecánica invasiva y presentó una reducción de la mortalidad a 90 días (oxígeno estándar comparado con alto flujo, HR = 2,01; IC95%, 1,01-3,99; ventilación mecánica no invasiva frente a alto flujo de oxígeno, HR = 2,5; IC95%, 1,31-4,78). Otro ensayo en 830 pacientes analizó el oxígeno de alto flujo comparado con ventilación mecánica no invasiva intermitente en el posoperatorio de cirugía cardiotorácica. A pesar de la complejidad que condiciona su diseño de no inferioridad, el oxígeno de alto flujo no se mostró inferior a la ventilación mecánica no invasiva⁵³.

Destacan dos estudios sobre nutrición en pacientes críticos. El ensayo clínico PermiT⁵⁴ analizó en 894 pacientes el impacto de una reducción de la ingesta calórica enteral (un 40-60% de los requerimientos calóricos calculados) en la mortalidad a 90 días, comparada con una ingesta plena (70-100%) durante los primeros 14 días manteniendo una ingesta proteica similar. No hubo diferencias en mortalidad ni en la incidencia de complicaciones. El

estudio CALORIES⁵⁵ analizó la vía de administración de la nutrición en 2.388 pacientes críticos aleatorizados a vía parenteral o a enteral; el inicio debía ser en las primeras 36 h y mantenerse durante 5 días. El objetivo primario fue la mortalidad a 30 días. No se observaron diferencias en mortalidad entre ambas vías de administración, ni tampoco en la tasa de infecciones complicadas o la mortalidad a 90 días. La nutrición parenteral se mostró superior solo en la reducción de hipoglucemias y vómitos.

En un registro poblacional de 16.524 pacientes ingresados en urgencias por insuficiencia cardiaca aguda, se realizó un análisis del riesgo de muerte a los 30 días y nuevo diagnóstico de diabetes mellitus y complicaciones en la hospitalización en función de la glucosa plasmática al ingreso. El valor de glucosa de referencia fue de 3,9–6,1 mmol/l. Es importante destacar que no hay un punto de corte único para pacientes diabéticos y no diabéticos ni tampoco para las diferentes complicaciones. En pacientes no diabéticos, las glucemias > 6,1 mmol/l ya se asociaron a mayor mortalidad tanto de causa cardiovascular como por cualquier causa, en tanto que en pacientes diabéticos los valores iniciales > 11,1 mmol/l incrementaron la mortalidad por cualquier causa. En cambio, el valor de glucemia que marcó mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca u otras causas cardiovasculares fue el mismo (> 9,4 mmol/l) tanto para los diabéticos conocidos como para los no diabéticos⁵⁶.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487315569401>
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of aliocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489–99.
- Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of aliocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1186–94.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with aliocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36:2996–3003.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
- Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al; ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015;169: 631–8.e7.
- Bardají A, Cediel G, Carrasquer A, De Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68: 469–76.
- Fabregat-Andrés O, Ridocci-Soriano F, Estornell-Erill J, Corbí-Pascual M, Valle-Muñoz A, Berenguer-Jofresa A, et al. Los niveles en sangre de PGC-1 α predicen miocardio salvado y remodelado ventricular tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:408–16.
- SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary disease (SCOT-HEART): disease: an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2383–91.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291–300.
- Mas-Stachurska A, Miró O, Sitges M, De Calat TM, Perea RJ, López B, et al. Evaluación del dolor torácico agudo mediante ecocardiografía de ejercicio y tomografía computarizada multidetector. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:17–24.
- Husser O, Monmeneu JV, Bonanad C, López-Lereu MP, Nuñez J, Bosch MJ, et al. Valor pronóstico de la isquemia miocárdica y la necrosis en pacientes con la función ventricular izquierda deprimida: un registro multicéntrico con resonancia magnética cardiaca de estrés. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:693–700.
- Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalencia de angina estable en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:691–9.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Robert W, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–66.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372: 1791–800.
- Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, Georges JL, Carrie D, Dreyfus X, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J*. 2016;37:365–74.
- Thiele H, De Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1117–24.
- Maddox TM, Stanislawski MA, O'Donnell C, Plomondon ME, Bradley SM, Ho PM, et al. Patient access and 1-year outcomes of percutaneous coronary intervention facilities with and without on-site cardiothoracic surgery: insights from the Veterans Affairs (VA) Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (CART) program. *Circulation*. 2014;130:1383–91.
- Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, Bolognese L, Ten Berg J, Dudek D, et al. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: the ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2563–71.
- Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:707–16.
- Mehta RH, Chen AY, Alexander KP, Ohman EM, Roe MT, Peterson ED. Doing the right things and doing them the right way: association between hospital guideline adherence, dosing safety, and outcomes among patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2015;131:980–7.
- Daviera PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Does timing of coronary artery bypass surgery affect early and long-term outcomes in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction? *Circulation*. 2015;132:731–40.
- Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
- Elmariyah S, Mauri L, Doros G, Galper BZ, O'Neill KE, Steg PG, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;385:792–8.
- Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schüpke B, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65: 1619–29.
- Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2465–76.
- Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabró P, et al; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997–1009.
- Sherwood MW, Al-Khalidi HR, Jollis JG, Roettig ML, Berger PB, Corbett CC, et al. STEMI ACCELERATOR. Developing Regional STEMI Systems of Care. Final Results [accessed 25 Nov 2015]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/ScienceNews/SS14-Late-Breaking-Clinical-Trials_UCM_468855_Article.jsp
- Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131: 2143–50.
- Montalescot G. Aldosterone lethal effects blockade in acute myocardial infarction treated with or without reperfusion to improve outcome and survival at six months follow-up [accessed 25 Nov 2015]. Disponible en: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/08/28/20/49/albatross?w_nav=CI
- Gibson CM. EMBRACE-STEMI: safety, tolerability and efficacy of intravenous BendaViaTM on reperfusion injury in patients treated with standard therapy [accessed 25 Nov 2015]. Disponible en: http://my.americanheart.org/professional/Sessions/AdditionalMeetings/AdditionalMeetingsResources/ScienceNews-ACC2015Sunday_UCM_472653_Article.jsp
- Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, García-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1021–31.
- Serruys PW. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus durable polymer everolimus-eluting metallic stents in patients with acute myocardial infarction. Results of the ABSORB STEMI TROFI II trial [accessed 25 Nov 2015]. Disponible en: <http://congress365.escardio.org/Search-Results?vnextkeyword=Everolimus-eluting+bioresorbable+vascular+scaffolds+versus+durable+polymer+everolimus-eluting+metallic+stents+in+patients+with+acute+myocardial+infarction>
- Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, García-Prieto J, López-Martin GJ, García-Ruiz JM, et al. Myocardial edema after ischemia/reperfusion is

- not stable and follows a bimodal pattern: imaging and histological tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:315–23.
36. Vivas D, Martín A, Bernardo E, Ortega-Pozzi MA, Tirado G, Fernández C, et al. Impact of intravenous lysine acetylsalicylate versus oral aspirin on prasugrel-inhibited platelets: results of a prospective, randomized, crossover study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002281>
 37. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al; CardShock study investigators; GREAT network. CardShock study Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:501–9.
 38. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287–96.
 39. Ahmad Y, Sen S, Shun-Shin MJ, Ouyang J, Finegold JA, Al-Lamee RK, et al. Intra-aortic balloon pump therapy for acute myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:931–9.
 40. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, Hameed I, Atri P, Al'Aref SJ, et al. Utilization of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR. *Circulation*. 2015;132:1243–51.
 41. Khera R, Cram P, Lu X, Vyas A, Gerke A, Rosenthal GE, et al. Trends in the use of percutaneous ventricular assist devices analysis of national inpatient sample data, 2007 through 2012. *JAMA Intern Med*. 2015;175:941–50.
 42. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36:2246–56.
 43. Robertson S, Lindgren E, Smekal D, Ostlund O, Silfverstolpe J, Lichtveld RA, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2014;311:53–61.
 44. Perkins GD, Lall R, Quinn T, Deakin CD, Cooke MW, Horton J, et al. Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;385:947–55.
 45. Smekal D, Lindgren E, Sandler H, Johansson J, Robertsson S. CPR-related injuries after manual or mechanical chest compressions with the LUCASTM device: a multicentre study of victims after unsuccessful resuscitation. *Resuscitation*. 2014;85:1708–12.
 46. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2360–7.
 47. Sánchez-Salado JC, Ariza-Solé A, Lorente-Tordera V, Sánchez-Prieto R, Muntané-Carol G, Cequier-Fillat A. Valoración pronóstica precoz de pacientes con muerte súbita recuperada sometidos a hipotermia terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:155–7.
 48. Maher D, Tran H, Nuno M, Eliashiv D, Yusufali T, D'Atellis N, et al. Continuous electroencephalogram patterns are suggestive of eventual neurologic outcomes in post-cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *J Crit Care*. 2015;30:121–5.
 49. Poldreman KH, Varon J. How low should we go? Hypothermia or strict normothermia after cardiac arrest? *Circulation*. 2015;131:369–75.
 50. Ponz de Antonio I, Lopez de Sa E, Gemma D, Gonzalez O, Caro JZ, Blazquez Z, et al. Does the temperature influence on the moment of awakening in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest? *Eur Heart J*. 2015;36 Suppl 1). Abstract 6633.
 51. López-de-Sá E; ¿Qué hacer con los supervivientes a una parada cardíaca? ¿Inducir hipotermia o basta evitar la hipertermia?. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:369–72.
 52. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185–96.
 53. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al; BiPOP Study Group. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:2331–9.
 54. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2398–408.
 55. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Res M, Segaran EM, et al; CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2014;371:1673–84.
 56. Sud M, Wang X, Austin PC, Lipscombe LL, Newton GE, Tu JV, et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36:924–31.