



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



Manuel Martín Regidor
Residente de Medicina Interna
25-11-2019

BRIEF REPORT

Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant

Zachariah DeFilipp, M.D., Patricia P. Bloom, M.D., Mariam Torres Soto, M.A., Michael K. Mansour, M.D., Ph.D., Mohamad R.A. Sater, Ph.D., Miriam H. Huntley, Ph.D., Sarah Turbett, M.D., Raymond T. Chung, M.D., Yi-Bin Chen, M.D., and Elizabeth L. Hohmann, M.D.

From the Blood and Marrow Transplant Program (Z.D., Y.-B.C.), the Liver Center, Division of Gastroenterology (P.P.B., R.T.C.), and the Division of Infectious Diseases (M.T.S., M.K.M., S.T., E.L.H.), Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Z.D., P.P.B., M.T.S., M.K.M., S.T., R.T.C., Y.-B.C., E.L.H.), and Day Zero Diagnostics (M.R.A.S., M.H.H.) — all in Boston. Address reprint requests to Dr. Hohmann at the Division of Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St., Jackson 518, Boston, MA 02114, or at ehohmann@mgh.harvard.edu.

Drs. DeFilipp and Bloom contributed equally to this article.

This article was published on October 30, 2019, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

DOI: [10.1056/NEJMoa1910437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910437)

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

INTRODUCCIÓN

- La alteración de la microbiota intestinal tiene implicaciones en la patogénesis de muchas enfermedades.
- El trasplante de microbiota fecal (TMF), consiste en administrar la microbiota de un paciente sano, en el paciente que tiene la alteración de la microbiota.
- El TMF constituye un tratamiento reciente para la infección recidivante por *Clostridium difficile*, demostrándose su eficacia y seguridad en ensayos controlados.
- También se ha usado de forma experimental en más de 300 estudios, en el que se incluyen trastornos neurológicos, del comportamiento, y metabólicos.
- Destaca también su uso en el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, para prevenir las complicaciones del mismo, incluido la enfermedad injerto contra huésped.

INTRODUCCIÓN(II)

- El TMF se ha asociado con complicaciones menores en un grupo reducido de casos, de tipo inflamatorias, infeccioso , pero estudios lo compararon con grupos placebos , no encontrando diferencias entre ambos.
- En **cuatro pacientes** se informaron bacteriemias por gram negativos, en 3 de esos casos había una explicación plausible.
- En el primero de ellos, estaba relacionada con una neumonía asociada ventilación mecánica.
- En el segundo de ellos con un megacolon tóxico.
- En el tercero se asoció también a neumonía.
- El cuarto caso se asoció a shock séptico y muerte.
- En este artículo se describen dos pacientes con bacteriemia por *E. coli* BLEE +, después de haberse sometido un TMF, en dos ensayos clínicos separados, vinculados al mismo donante de heces.

DETECCIÓN DE DONANTES Y PREPARACIÓN

- La detección de donantes se realizó de acuerdo a los estándares de la FDA.
- Adultos de 18 a 50 años.
- IMC: de 18,5 a 25.
- Los seleccionados fueron sometidos a una consulta sobre el estado de salud e interrogados por síntomas gastrointestinales.

Table 1. Donor Screening Protocol for Fecal Microbiota Transplantation (2018).*

Initial screening visit within 30 days before donation start date

History and physical examination — key inclusion and exclusion criteria

American Association of Blood Banks Donor Questionnaire

No medical history, except resolved trauma or routine surgery

No history of metabolic syndrome, previous or current malignant condition, atopic disease, chronic pain syndrome, irritable bowel syndrome, excessive gas, bloating, idiopathic chronic constipation, long-term use of laxatives, chronic diarrhea, or unexplained gastrointestinal illness

No personal or family history of inflammatory bowel disease

No medications allowed except oral contraception

No use of probiotics or digestive aids

No antibiotics in the preceding 6 months

No recent ingestion of certain common allergens (e.g., nuts, shellfish, eggs, peanuts)

Cannot be a health care worker

No travel to underdeveloped countries within the past year

Normal findings on physical examination, including normal body-mass index (18.5 to 25.0)†

Laboratory tests

High-sensitivity C-reactive protein assay

Lipid panel

Comprehensive metabolic panel

Complete blood count with differential

Test for antinuclear antibodies

Human chorionic gonadotropin pregnancy test, if female

Stool and microbial screening tests

Clostridium difficile toxin gene detection by PCR assay

Stool culture for enteric pathogens, including salmonella, shigella, campylobacter, plesiomonas, aeromonas, yersinia, *Vibrio cholerae* and *V. parahaemolyticus*, and *Escherichia coli* O157

Rotavirus antigen detection by ELISA

Tests for ova and parasites, including giardia and cryptosporidium

VRE rectal screen

MRSA nasal screen

Test for *Helicobacter pylori* antigen

MRSA plating (BBL Chromagar MRSA II, Becton Dickinson)

Listeria monocytogenes plating (modified Oxford agar)

CRE plating (iHardyCHROM CRE Agar, Hardy Diagnostics)

Initial screening visit, within 14 days before the donation start date

Serologic tests

Test for hepatitis A (IgG + IgM)

Test for hepatitis B (surface antigen + surface antibody)

Test for Hepatitis C (IgG)

Tests for HIV-1 and HIV-2 p24 antigen and antibody (IgG)

Syphilis Trep-Sure ELISA (Trinity Biotech)

First and last donations

Plasma PCR assays

Epstein-Barr virus

Cytomegalovirus

DETECCIÓN DE DONANTES Y PREPARACIÓN

- Las donaciones fueron almacenadas durante 4 semanas para realizar pruebas sobre ciertas infecciones que tienen un periodo de incubación más largo.
- Las heces donada , se licuaron y se mezclaron con una solución de SSF y glicerol.
- Dicha fórmula se encapsuló doblemente en capsulas resistentes de metilcelulosa, se guardaron a -80°C , y se almacenaron durante 9 meses
- Se realizó cribado para organismos productores BLEE*, Norovirus, adenovirus, virus linfotrópico 1 y 2.
- Estas cápsulas se administraron a los pacientes descritos a continuación

*En las primeras donaciones, no se cribó para microorganismos BLEE.

Paciente 1

- Varón 69 años. Cirrosis por VHC. Presenta cirrosis en estado avanzado.
- Se introdujo en un ensayo para tratar encefalopatía hepática con TMF.
- En Marzo y Abril de 2019, se le administró 15 cápsulas de TMF.
- Se les administró rifaximina como profilaxis de encefalopatía.
- Los efectos adversos aparecen a los 17 días después de la dosis final del TMF(consisten en fiebre de 38,9º y tos).
- En radiografía de tórax se evidencia infiltrado → tratándose con levofloxacino.
- El paciente acude dos días más tarde, porque se le notifica crecimiento de bacilos gram negativos en hemocultivos.

- Se inició tratamiento con piperaciclina tazobactam, de forma empírica y se realizó una paracentesis diagnostica que descartó peritonitis bacteriana espontánea.
- En hemocultivos creció un *E. coli* productor BLEE.
- Se sustituyó el antibiótico por Meropenem, y se completó el tratamiento 14 días.
- El paciente ha presentado buena evolución.
- En coprocultivos posteriores, no se han encontrado microorganismos productores de BLEE .

Paciente 2

- Varón de 73 años con síndrome mielodisplásico. Se le realiza trasplante alogénico de células hematopoyéticas.
- Se le realiza TMF como profilaxis de enfermedad injerto contra huésped. Recibiendo 15 capsulas el día 4 y el día 3 antes del trasplante.
- Se administró Cefpodoxima como profilaxis.

- El día 5 después de la infusión de células madre (8 días después de la última dosis de TMF, el paciente tuvo fiebre de 39,7°, escalofríos y estupor).
- Se obtuvieron hemocultivos, y se cambió a cefepime, presentando el paciente neutropenia febril (0 neutrofilos).
- Fue necesario el traslado a UCI y necesidad de VMI.
- Los hemocultivos fueron positivos para gram negativos, y se amplió el espectro a meropenem.
- A pesar de estar en la UCI, el paciente acabó resultando exitoso.
- Los hemocultivos fueron positivos por *E.coli* BLEE + .

IDENTIFICACIÓN DE CEPAS Y SEGUIMIENTO

A Antimicrobial Resistance Patterns of ESBL-Producing *E. coli*

	Donor (stool)		Patient 1 (blood)		Patient 2 (blood)	
	Minimal Inhibitory Concentration $\mu\text{g/ml}$	Interpretive Category	Minimal Inhibitory Concentration $\mu\text{g/ml}$	Interpretive Category	Minimal Inhibitory Concentration $\mu\text{g/ml}$	Interpretive Category
Ampicillin	≥ 32.00	Resistant	≥ 32.00	Resistant	≥ 32.00	Resistant
Amoxicillin-clavulanic acid	8.00	Susceptible	16.00	Intermediate	8.00	Susceptible
Ampicillin-sulbactam	16.00	Intermediate	≥ 32.00	Resistant	16.00	Intermediate
Piperacillin-tazobactam	≤ 4.00	Susceptible	8.00	Susceptible	≤ 4.00	Susceptible
Cefazolin	≥ 64.00	Resistant	≥ 64.00	Resistant	≥ 64.00	Resistant
Ceftriaxone	32.00	Resistant	≥ 64.00	Resistant	≥ 64.00	Resistant
Cefepime	2.00	Susceptible	2.00	Susceptible	8.00	Susceptible dose dependent
Aztreonam	16.00	Resistant	16.00	Resistant	16.00	Resistant
Ertapenem	≤ 0.50	Susceptible	≤ 0.50	Susceptible	≤ 0.50	Susceptible
Imipenem	≤ 0.25	Susceptible	≤ 0.25	Susceptible	≤ 0.25	Susceptible
Meropenem	≤ 0.25	Susceptible	≤ 0.25	Susceptible	≤ 0.25	Susceptible
Amikacin	≤ 2.00	Susceptible	8.00	Susceptible	≤ 2.00	Susceptible
Gentamicin	≥ 16.00	Resistant	≥ 16.00	Resistant	≥ 16.00	Resistant
Ciprofloxacin	≥ 4.00	Resistant	≥ 4.00	Resistant	≥ 4.00	Resistant
Levofloxacin	≥ 8.00	Resistant	≥ 8.00	Resistant	≥ 8.00	Resistant
Tetracycline	≥ 16.00	Resistant	≥ 16.00	Resistant	≥ 16.00	Resistant
Nitrofurantoin	128.00	Resistant	128.00	Resistant	128.00	Resistant
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤ 20.00	Susceptible	≤ 20.00	Susceptible	≤ 20.00	Susceptible

B Sequence Variant Analysis Based on Whole-Genome Sequencing

Sample ID	Donor	Patient 1 — HE Trial	Patient 2 — HCT Trial	Control
Donor	0	1	0	121
Patient 1 — HE trial	1	0	1	124
Patient 2 — HCT trial	0	1	0	123
Control	121	124	123	0

Figure 1. ESBL-Producing *E. coli* Antimicrobial Resistance Patterns and Sequence Variant Analysis Based on Whole-Genome Sequencing. Panel A shows antimicrobial resistance patterns of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. The testing method and interpretive categories were based on the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute.²⁷ Panel B shows sequence variant analysis based on whole-genome sequencing. Patient 1 was enrolled in an open-label trial of fecal microbiota transplantation (FMT) oral capsules for the treatment of refractory hepatic encephalopathy (HE) (ClinicalTrials.gov number, NCT03420482). Patient 2 was enrolled in a phase 2 trial to preemptively administer FMT oral capsules before and after allogeneic hematopoietic-cell transplantation (HCT) (NCT03720392). Numbers denote single-nucleotide polymorphism distances between pairs of isolates, as computed by counting the number of variable sites. The yellow-tinted boxes indicate clonal isolates.

Los pacientes antes descritos , recibieron TMF del mismo paciente. Se analizó dicho lote, y se vio , que tenían *E.coli* BLEE+ (el mismo que el que presentaron los pacientes) → se comprobó mediante pruebas genómicas que correspondían al mismo microorganismo.

22 pacientes, a parte de los dos descritos anteriormente recibieron TMF de ese donante, fueron contactados, y se les práctico un cribado sobre microorganismos BLEE.

En 4 (a parte de los 2 descritos) de estos pacientes creció organismos productores de BLEE.

Aunque no se tiene total constancia de que hubiera transmisión, este hecho hace plantearse que pudiera haberse transmitido, a través del TMF.

Table 2. Results of Stool Screening for ESBL-Producing Organisms.*

Patients	Adverse Events	Weeks from Last FMT Dose to Follow-up Stool Screening	ESBL Screening Result
Patients in hepatic encephalopathy trial (NCT03420482)			
Patient 1	Bacteremia	4	Negative
Patient A	None	18	Negative
Patient B	None	20	Negative
Patients in allogeneic hematopoietic-cell transplantation trial (NCT03720392)			
Patient 2	Bacteremia, death	Not performed	
Patient C	None	11	Negative
Patient D	None	18	Positive
Patients in treatment program for recurrent or refractory <i>Clostridium difficile</i> infection (coexisting condition)			
Patient E (liver transplant)	None	12	Positive
Patient F (diverticulitis)	None	20	Negative
Patient G (none)	None	11	Positive
Patient H (none)	None	21	Positive
Patient I (prostate cancer)	None	21	Positive
Patient J (Crohn's disease)	None	16	Negative
Patient K (distant Crohn's disease)	None	28	Negative

* Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) screening was performed with the use of HardyCHROM ESBL medium (Hardy Diagnostics). FMT denotes fecal microbiota transplantation.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Aunque había sospecha que podría haber transmisión de estos microorganismos , no se había constatado ningún caso, en los casos descritos, se tiene constancia que era el mismo microorganismo ya que se constató mediante pruebas genómicas.
- El donante, había hecho la donación de material fecal, antes de incluir el cribado de microorganismos productores de BLEE.
- Todas las capsulas de este donante almacenadas dieron posteriormente + para *E. coli* productor de BLEE.

- En el caso de los dos pacientes descritos, presentaban importantes factores de riesgo para infección por microorganismos productores de BLEE.
- El primero presentaba cirrosis hepática avanzada, con el mayor riesgo de translocación bacteriana, debido al aumento de permeabilidad intestinal entre otros factores.
- El segundo, había sido sometido a un trasplante de precursores hematopoyéticos , con la consecuente inmunodepresión, y compromiso de la barrera intestinal, factores que contribuyeron a desarrollar más fácilmente la infección.

- Señalar que gracias a estos casos, se emitió una alerta y la FDA, actuó consecuentemente, creando protocolos para el cribado de estos microorganismos.
- Probablemente no se identificaba correctamente este tipo de microorganismos, previo a este hallazgo.
- A pesar de lo mostrado en el artículo, no se debe de denostar el TMF , ya que sigue siendo una opción en el tratamiento de la infección recidivante por *Clostridium difficile*.
- Siempre y cuando se tomen las medidas oportunas de cribado de infecciones, incluyendo las de microorganismos productores de BLEE.



ORIGINAL ARTICLE

Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis

Duk-Hyun Kang, M.D., Ph.D., Sung-Ji Park, M.D., Ph.D.,
Seung-Ah Lee, M.D., Sahmin Lee, M.D., Ph.D.,
Dae-Hee Kim, M.D., Ph.D., Hyung-Kwan Kim, M.D., Ph.D.,
Sung-Cheol Yun, Ph.D., Geu-Ru Hong, M.D., Ph.D.,
Jong-Min Song, M.D., Ph.D., Cheol-Hyun Chung, M.D., Ph.D.,
Jae-Kwan Song, M.D., Ph.D., Jae-Won Lee, M.D., Ph.D.,
and Seung-Woo Park, M.D., Ph.D.

RECOVERY TRIAL

From the Division of Cardiology (D.-H. Kang, S.-A.L., S.L., D.-H. Kim, J.-M.S., J.-K.S.) and the Departments of Cardiothoracic Surgery (C.-H.C., J.-W.L.) and Biostatistics (S.-C.Y.), Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, the Division of Cardiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine (S.-J.P., S.-W.P.), the Division of Cardiology, Severance Hospital (G.-R.H.), and the Cardiovascular Center, Seoul National University Hospital (H.-K.K.) — all in Seoul, South Korea. Address reprint requests to Dr. Kang at the Division of Cardiology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, 388-1, Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul, South Korea, or at dhkang@amc.seoul.kr, or to Dr. S.-W. Park at the Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, South Korea, or at s.woo.park@samsung.com.

This article was published on November 16, 2019, at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

DOI: 10.1056/NEJMoa1912846

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

INTRODUCCIÓN

- La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en la que se indica intervención quirúrgica en los países desarrollados y su prevalencia está aumentando debido al envejecimiento de la población.
- El reemplazo valvular aórtico es la única terapia eficaz para la **estenosis aórtica sintomática grave**.
- Aunque de un tercio a la mitad de los pacientes con estenosis aórtica grave **son asintomáticos** en el momento del diagnóstico, la hora de la intervención de estos pacientes sigue siendo controvertida.

INTRODUCCIÓN

- Se recomienda la **observación** para la mayoría de los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa, y **se recomienda el reemplazo de la válvula aórtica una vez que se desarrollan los síntomas.**
- Sin embargo, los avances en las técnicas quirúrgicas pueden cambiar la relación riesgo/beneficio del reemplazo valvular aórtico, **especialmente entre pacientes con bajo riesgo quirúrgico**

OBJETIVOS

ENDPOINT PRIMARIO

Compuesto de mortalidad en la intervención o muerte por causas cardiovasculares durante el período de seguimiento (que continuó hasta 4 años después de que se inscribió al último paciente)

ENDPOINT SECUNDARIO

Muerte por cualquier causa, cirugía repetida de válvula aórtica, eventos tromboembólicos y hospitalización por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento.

MÉTODOS

-Ensayo **abierto, multicentrico, aleatorizado, de grupos paralelos** que incluyó a pacientes asintomáticos con estenosis aórtica muy severa que fueron candidatos para cirugía temprana o atención conservadora en cuatro centros médicos en Corea.

-La aleatorización se hizo 1:1

*El protocolo especificaba que los ***pacientes asignados al grupo de cirugía temprana deberían someterse a reemplazo valvular aórtico dentro de los 2 meses*** posteriores a la aleatorización. Los pacientes asignados al grupo de atención ***conservadora recibieron tratamiento de acuerdo con las pautas ACC – AHA***, si se volvían sintomáticos →cirugía.

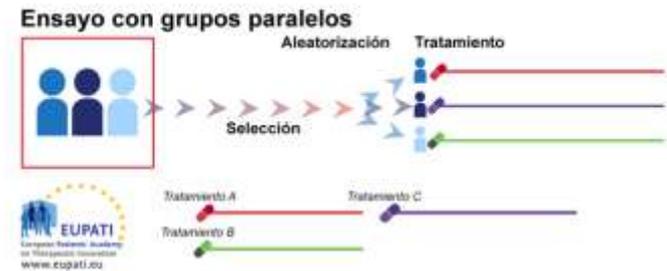


Fig. 1 - Diseño de ensayo con grupos paralelos

Después de la selección, los pacientes se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento independientes. Los pacientes permanecen en estos grupos de tratamiento durante todo el ensayo, el análisis y las actividades de seguimiento.

MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 20 y 80 años
- Estenosis aórtica muy severa, que se evaluó mediante ecocardiografía transtorácica(área valvular aórtica de 0,75 cm² o menos con una velocidad máxima de chorro aórtico de 4.5 m por segundo o mayor o un gradiente transaórtico medio de 50 mm Hg o mayor)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Disnea, síncope, presíncope , angina, una fracción de eyección ventricular izquierda de menos del 50%, clínicamente regurgitación aórtica significativa, enfermedad de la válvula mitral o si se habían sometido a cirugía cardíaca. Las pruebas de ejercicio se realizaron de forma selectiva para evaluar a pacientes con síntomas inespecíficos, y los pacientes con una prueba de ejercicio positiva fueron excluidos.
- También se excluyó a los pacientes que no eran candidatos para cirugía temprana debido a la edad (> 80 años) o una afección médica como el cáncer. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

ESTADISTICA

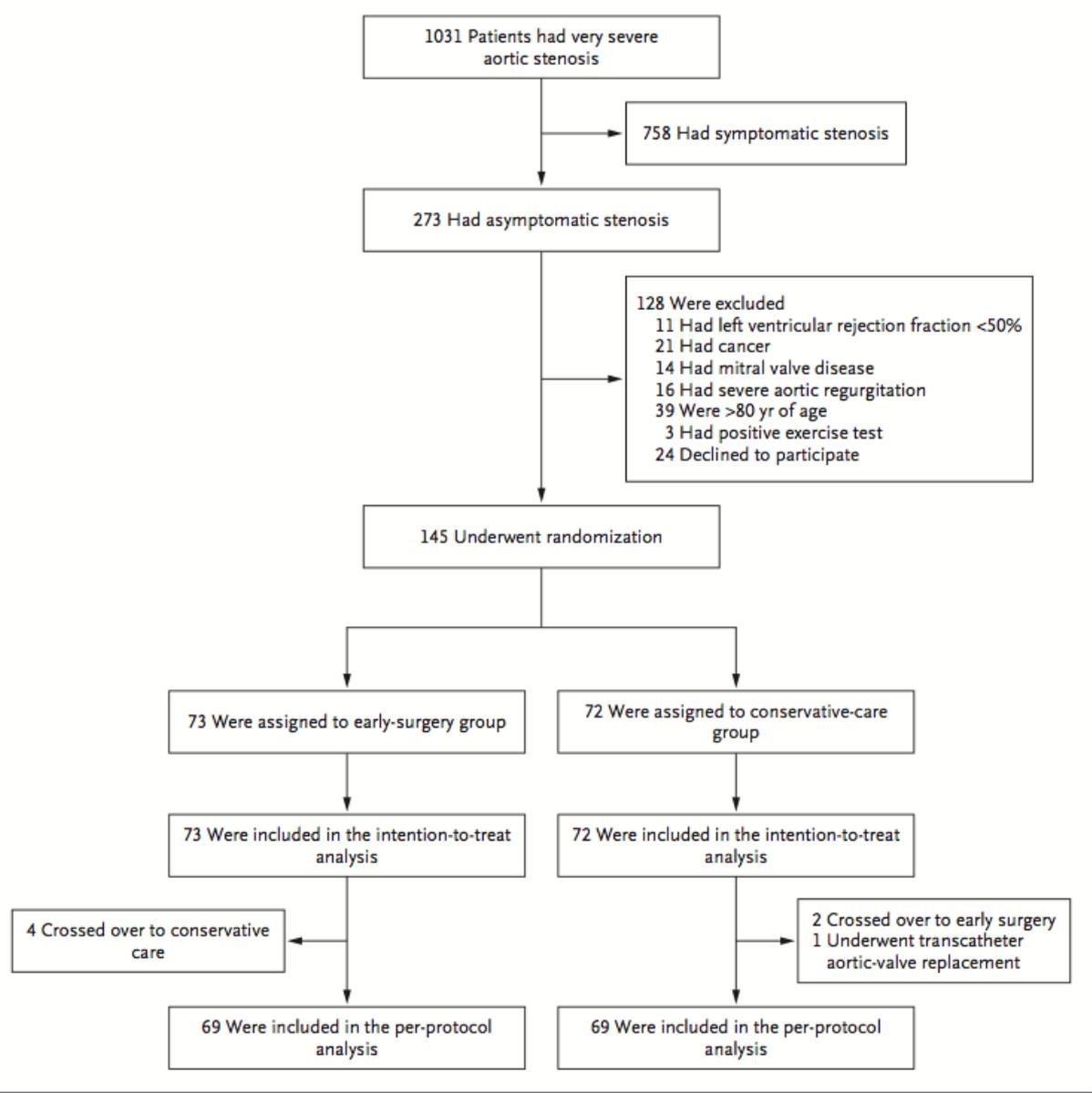
Los análisis se realizaron **por intención de tratar***.

*Estudio por intención a tratar: se incluye a todos los pacientes que han sido seleccionados

Diferencias del tratamiento de los grupos se evaluaron con el uso de la **prueba *t* de Student** para variables continuas y la prueba **exacta de Fisher** para variables categóricas.

Los diferentes objetivos secundarios se analizaron mediante el uso de la **regresión de Cox**, estratificada con la corrección de Firth.

Las estimaciones de las incidencias acumuladas se calcularon mediante el método de **Kaplan-Meier** y se compararon con el uso de la prueba **de log-rank**. Para el análisis de Kaplan-Meier, analizamos todos los eventos clínicos de acuerdo con el tiempo hasta el primer evento.



N: 273

Tiempo de estudio: desde julio de 2010 hasta abril de 2015

145 se inscribieron y se asignaron al azar (73 pacientes a cirugía temprana y 72 pacientes a atención conservadora)

Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up.
 Very severe aortic stenosis was defined as an aortic-valve area of 0.75 cm² or less with a peak aortic jet velocity of at least 4.5 m per second or a mean transaortic gradient of at least 50 mm Hg. Of the four patients in the early-surgery group who crossed over to conservative care and were excluded from the per-protocol analysis, three underwent surgery later after the development of symptoms and one did not undergo surgery.

RESULTADOS

Los grupos de tratamiento generalmente estaban bien equilibrados con respecto a las características clínicas basales

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Conservative Care (N=72)	Early Surgery (N=73)
Age — yr	63.4±10.7	65.0±7.8
Male sex — no. (%)	34 (47)	37 (51)
Body-surface area — m ²	1.64±0.17	1.69±0.17
Body-mass index†	24.0±2.6	24.7±3.4
Diabetes — no. (%)	7 (10)	13 (18)
Hypertension — no. (%)	39 (54)	40 (55)
Smoking — no. (%)	21 (29)	19 (26)
Hypercholesterolemia — no. (%)	42 (58)	41 (56)
Coronary artery disease — no./total no. (%)‡	1/59 (2)	5/72 (7)
Previous PCI — no. (%)	1 (1)	3 (4)
Previous stroke — no. (%)	3 (4)	3 (4)
Peripheral vascular disease — no. (%)	2 (3)	1 (1)
Atrial fibrillation — no. (%)	6 (8)	3 (4)
Serum creatinine level — mg/dl	0.83±0.16	0.84±0.23
EuroSCORE II score — %‡	0.9±0.4	0.9±0.3
Medication — no. (%)		
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	0	4 (5)
Angiotensin-receptor blocker	28 (39)	24 (33)
Calcium antagonist	20 (28)	19 (26)
Beta-blocker	8 (11)	13 (18)
Diuretic	17 (24)	13 (18)
Statin	32 (44)	34 (47)
Echocardiographic findings		
Cause of aortic stenosis — no. (%)		
Bicuspid aortic valve	39 (54)	49 (67)
Degenerative valvular disease	26 (36)	22 (30)
Rheumatic valvular disease	7 (10)	2 (3)
Peak aortic jet velocity — m/sec	5.04±0.44	5.14±0.52
Transaortic pressure gradient — mm Hg		
Peak	102.5±18.4	106.9±21.9
Mean	62.7±12.4	64.3±14.4
Aortic valve		
Area — cm ²	0.64±0.09	0.63±0.09
Area index — cm ² /m ²	0.39±0.07	0.38±0.06
Left ventricular mass index — g/m ²	133.7±31.1	135.6±38.2
Left ventricular ejection fraction — %	64.8±4.1	64.8±5.2

RESULTADOS

La mediana de seguimiento fue de 6.2 años (rango intercuartil, 5.0 a 7.4) en el grupo de cirugía temprana y 6.1 años (rango intercuartil, 4.5 a 7.3) en el grupo de cuidado conservador.

Table 2. Primary and Secondary End Points.

Outcome	Conservative Care (N=72)	Early Surgery (N=73)	Hazard Ratio (95% CI) ^a
	number (percent)		
Primary end point: operative mortality or death from cardiovascular causes during follow-up [†]	11 (15)	1 (1)	0.09 (0.01–0.67) [‡]
Secondary end points			
Death from any cause	15 (21)	5 (7)	0.33 (0.12–0.90) [§]
Clinical thromboembolic event	4 (6)	1 (1)	0.30 (0.04–2.31) [§]
Stroke	3	1	
Myocardial infarction	1	0	
Repeat aortic valve surgery	2 (3)	0	0.19 (0.10–8.00) [§]
Hospitalization for heart failure	8 (11)	0	0.05 (0.00–1.05) [§]

* The 95% confidence intervals have not been adjusted for multiple comparisons, and therefore inferences drawn from these intervals may not be reproducible.

[†] Operative mortality was defined as death during or within 30 days after surgery.

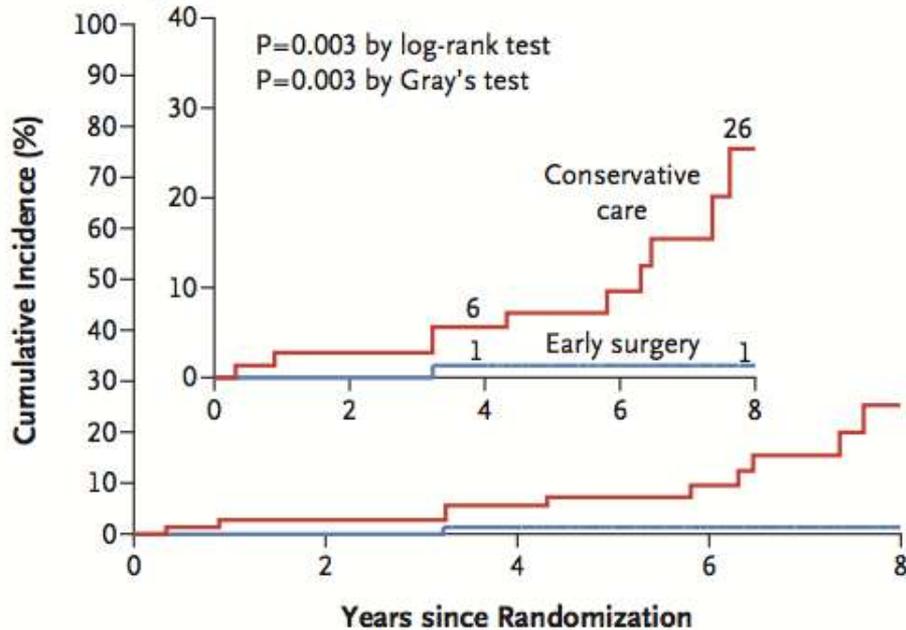
[‡] This hazard ratio was calculated with the use of a Fine and Gray competing-risks analysis.

[§] This hazard ratio was calculated with the use of stratified Cox proportional-hazards models with Firth correction.

En un análisis por intención de tratar que incluye a todos los pacientes del ensayo, **1 de 73 pacientes asignados a cirugía temprana (1%)** y **11 de 72 pacientes asignados a atención conservadora (15%)** fallecieron por causas cardiovasculares (razón de riesgo, 0.09 ; Intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,01 a 0,67) . **El número necesario a tratar para prevenir una muerte por causas cardiovasculares en 4 años fue de 20 pacientes**

RESULTADOS

A Operative Mortality or Death from Cardiovascular Causes



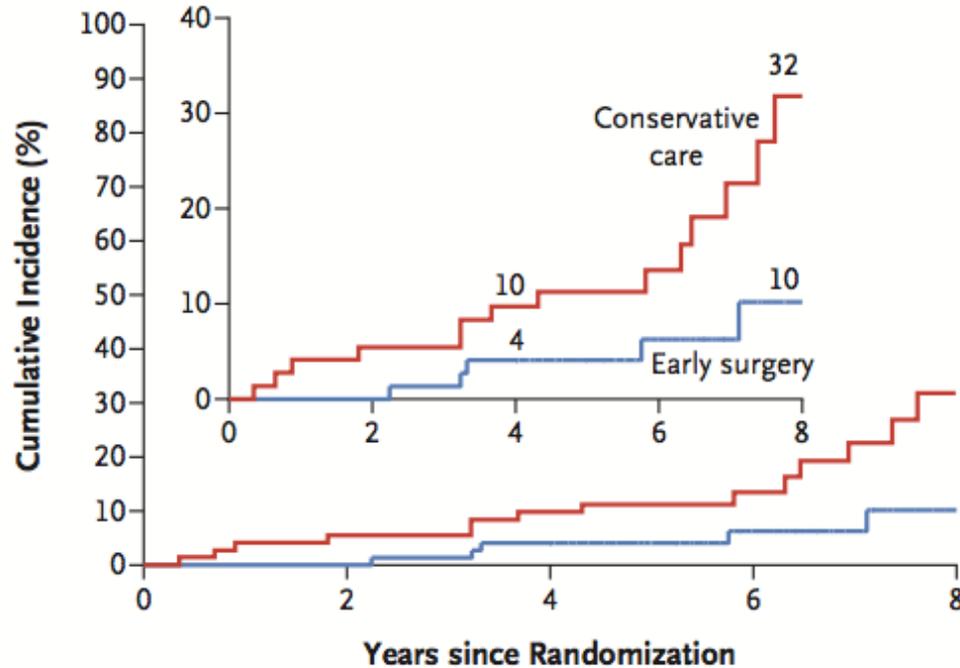
No. at Risk

Conservative care	72	68	65	36	12
Early surgery	73	73	70	38	13

La incidencia acumulada en el END POINT PRIMARIO (**mortalidad operatoria o muerte por causas cardiovasculares durante el período de seguimiento**), calculada con el uso de un análisis de Kaplan-Meier, **fue del 1% a los 4 y 8 años en el grupo de cirugía temprana**, en comparación con **el 6% a los 4 años y el 26% a los 8 años en el grupo de atención conservadora** (P = 0,003) .

RESULTADOS

B Death from Any Cause



No. at Risk

Conservative care	72	68	65	36	12
Early surgery	73	73	70	38	13

La incidencia acumulada de muerte por cualquier causa fue menor en el grupo de cirugía temprana que en el grupo de atención conservadora (4% frente a 10% a los 4 años y 10% frente a 32% a los 8 años)

DISCUSIÓN

- El estudio mostró en el ENDPOINT primario una menor incidencia de mortalidad o muerte por causas cardiovasculares **durante el período de seguimiento entre los pacientes que se sometieron a cirugía temprana que entre los que recibieron atención conservadora.**
- Además, la cirugía temprana se asoció con una menor incidencia de muerte por cualquier causa entre dichos pacientes.
- Este ensayo aleatorizado proporciona evidencia **para apoyar el reemplazo temprano de la válvula aórtica en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica muy severa.**

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El hecho de ser estenosis aortica muy severa, hace que el beneficio de la cirugía temprana sea mayor.
1. El estudio no era ciego. Los resultados no fatales podrían haber sido influenciados por el conocimiento del médico sobre el tratamiento que recibió el paciente.
1. El número de pacientes es relativamente pequeño.
1. El ensayo incluyó pacientes relativamente jóvenes en comparación con el resto de estudios.

ORIGINAL ARTICLE

Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation

Marco V. Perez, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Haley Hedlin, Ph.D., John S. Rumsfeld, M.D., Ph.D., Ariadna Garcia, M.S., Todd Ferris, M.D., Vidhya Balasubramanian, M.S., Andrea M. Russo, M.D., Amol Rajmane, M.D., Lauren Cheung, M.D., Grace Hung, M.S., Justin Lee, M.P.H., Peter Kowey, M.D., Nisha Talati, M.B.A., Divya Nag, Santosh E. Gummidipundi, M.S., Alexis Beatty, M.D., M.A.S., Mellanie True Hills, B.S., Sumbul Desai, M.D., Christopher B. Granger, M.D., Manisha Desai, Ph.D., and Mintu P. Turakhia, M.D., M.A.S., for the Apple Heart Study Investigators*

From the Division of Cardiovascular Medicine (M.V.P.), Stanford Center for Clinical Research (K.W.M., A.R., N.T.), the Quantitative Sciences Unit (H.H., A.G., V.B., J.L., S.E.G., M.D.), Information Resources and Technology (T.F., G.H.), Department of Medicine (S.D.), and the Center for Digital Health (M.P.T.), Stanford University, Stanford, Apple, Cupertino (L.C., D.N., A.B., S.D.), and the Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto (M.P.T.) — all in California; the University of Colorado School of Medicine, Aurora (J.S.R.); the Division of Cardiovascular Disease, Cooper Medical School of Rowan University, Camden, NJ (A.M.R.); the Lankenau Heart Institute and Jefferson Medical College, Philadelphia (P.K.); StopAfib.org, American Foundation for Women's Health, Decatur, TX (M.T.H.); and the Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, NC (C.B.G.). Address reprint requests to Dr. Perez or Dr. Turakhia at Stanford Center for Clinical Research, 1070 Arastradero Rd., Palo Alto, CA 94304, or at mvperez@stanford.edu or mintu@stanford.edu.

*A complete list of the Apple Heart Study Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. M. Desai and Turakhia contributed equally to this article.

N Engl J Med 2019;381:1909-17.

DOI: 10.1056/NEJMoal901183

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.



INTRODUCCIÓN(I)

- Desde hace tiempo , existen dispositivos, que mediante lectores ópticos, son capaces de detectar la FC.
- Se ha desarrollado un algoritmo para identificar episodios sugestivos de fibrilación y/o flutter auricular utilizando estos lectores ópticos.
- La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más comúnmente diagnosticada en los EEUU.
- Tiene una clara relación con el ictus, muchas son paroxísticas y clínicamente asintomáticas. En EEUU, aproximadamente unas 700.000 personas están infradiagnosticadas.
- Los Holters, sirven para detectar fibrilaciones auriculares paroxísticas , pero requieren un soporte técnico más complejo y la necesidad de personal especializado.

INTRODUCCIÓN(II)

- El uso generalizado de dispositivos conectados a Internet brinda la oportunidad de realizar grandes ensayos pragmáticos a un costo menor.
- La meta del Apple Heart Study fue evaluar la capacidad de un algoritmo de notificación de pulso irregular **para identificar la fibrilación auricular** con el uso de un Aplicación Apple Watch por parte de los consumidores.

METODOS

- Estudio **prospectivo, abierto y el análisis fue por protocolo**, bajo la supervisión de la Universidad de Stanford.
- La empresa Apple patrocinó el estudio y posee los datos.
- El análisis fue realizado por investigadores independientes de la Universidad de Stanford, que podían publicar los resultados independientemente de los resultados obtenidos.

METODOS

Población del estudio

Criterios del inclusión

- ✓ Posesión de un i-phone y un Apple Watch compatible con la app que permitía detectar el pulso susceptible de ser fibrilación auricular.
- ✓ Tener 22 años o mas.
- ✓ Ser residente en los EEUU.
- ✓ Tener conocimiento de inglés.

Criterios de exclusión

- ✓ Presentar fibrilación auricular
- ✓ Uso de agentes anticoagulantes

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado de forma electrónica

METODOS

Monitoreo e intervención

- Se activó el algoritmo de notificación de pulso, mediante un sensor de fotopletismografía que utiliza un emisor de luz con diodos para medir de forma intermitente y pasiva cambios en el flujo sanguíneo mientras los participantes estaban en descanso.
- Se solicitó el consentimiento para una consulta de telemedicina si el ritmo detectado era irregular, y posteriormente eran derivados si la clínica era urgente a una clínica donde se confirmaba la arritmia detectada y se pautaba tratamiento en caso de que fuera necesario.
- En el caso de que por la visita de telemedicina no fuera urgente la derivación , se les enviaban parche de ECG, y en función de los resultados se les derivaba o no a una clínica para visita presencial y tratamiento si fuera oportuno.

OBJETIVOS

END POINT PRIMARIO

Detección de fibrilación auricular de más de 30 segundos de duración en los pacientes que recibieron parches de ECG por notificación de pulso irregular.

END POINT SECUNDARIOS

Detección de fibrilación auricular tras detección de ritmo anormal, por un facultativo ajeno al estudio en los 3 meses posteriores a la detección del ritmo anormal.

RESULTADOS

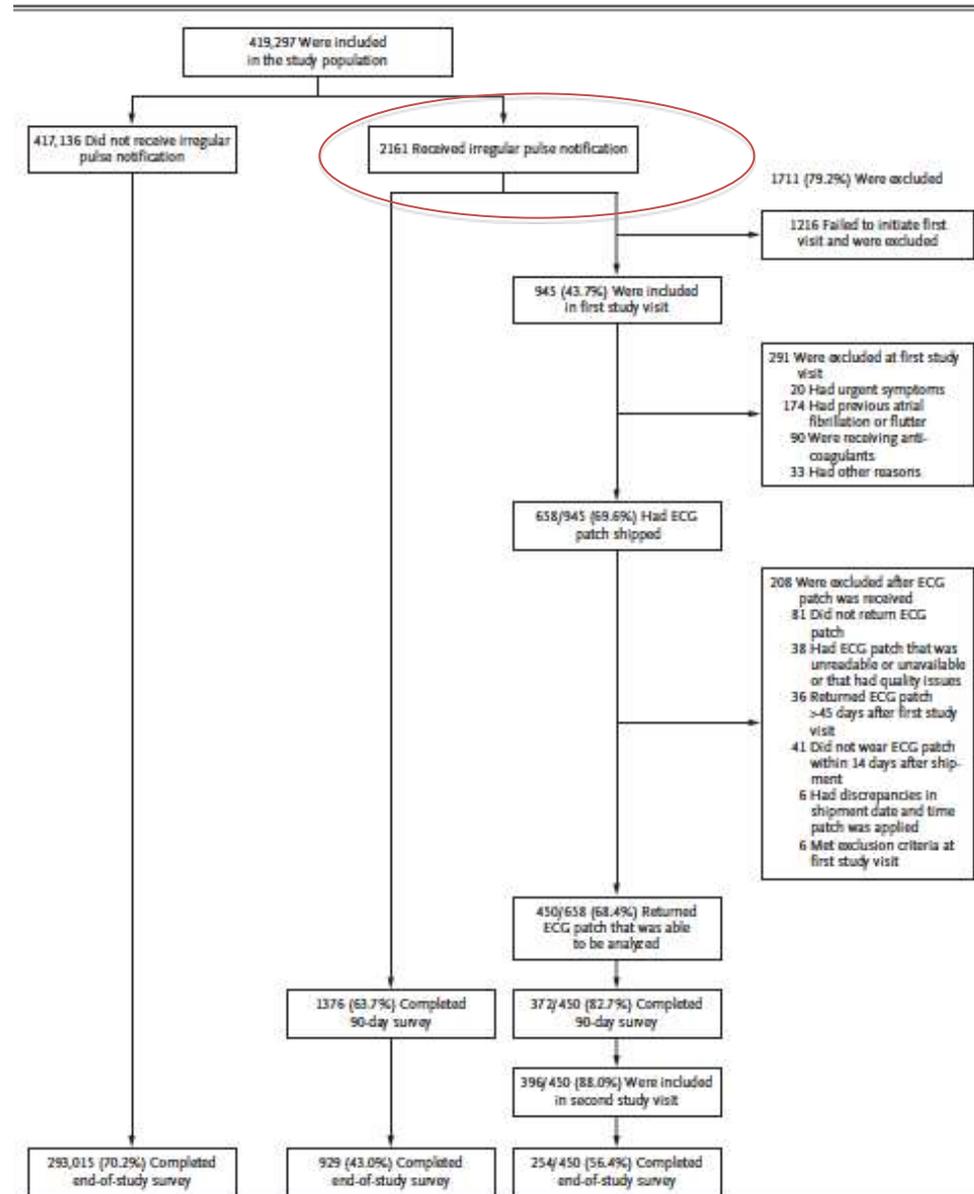


Figure 1. Participant Selection.

Of the 1216 potential participants who were excluded because they did not have a first study visit, 4 received an ECG patch. AF denotes atrial fibrillation, and ECG electrocardiography.

RESULTADOS

Table 1. Characteristics of Participants Enrolled in the Apple Heart Study at Baseline.*

Characteristic	Total Cohort (N = 419,297)	Notification Subgroup (N = 2161)	ECG Patch Subgroup (N = 450)
Sex — no. (%)†			
Female	177,087 (42)	461 (21)	102 (23)
Male	238,700 (57)	1672 (77)	335 (74)
Other	396 (0.1)	0	0
Not reported	3,114 (0.7)	28 (1.3)	13 (2.9)
Age — yr	41±13	57±15	59±14
Age distribution — no. (%)			
≥65 yr	24,626 (5.9)	775 (36)	181 (40)
55–64 yr	42,633 (10)	556 (26)	114 (25)
40–54 yr	132,696 (32)	488 (23)	106 (24)
22–39 yr	219,179 (52)	341 (16)	49 (11)
Not reported	163 (<0.1)	1 (<0.1)	0
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	286,190 (68)	1747 (81)	379 (84)
Hispanic	48,775 (12)	104 (4.8)	20 (4.4)
Black	32,275 (7.7)	106 (4.9)	16 (3.6)
Asian	26,156 (6.2)	87 (4.0)	8 (1.8)
American Indian	4,696 (1.1)	20 (0.9)	3 (0.7)
Pacific Islander	1,493 (0.4)	6 (0.3)	0
Middle Eastern	3,652 (0.9)	9 (0.4)	2 (0.4)
Other or mixed race	7,958 (1.9)	32 (1.5)	6 (1.3)
Not reported	8,102 (1.9)	50 (2.3)	16 (3.6)
Medical history — no. (%)			
Obesity	160,197 (38)	984 (46)	192 (43)
Hypertension	86,338 (21)	917 (42)	200 (44)
Diabetes	20,443 (4.9)	255 (12)	53 (12)
Heart failure	2,511 (0.6)	72 (3.3)	10 (2.2)
Stroke or TIA	4,153 (1.0)	66 (3.1)	10 (2.2)
Peripheral artery disease	2,596 (0.6)	52 (2.4)	10 (2.2)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2‡	55,277 (13)	713 (33)	171 (38)
Current smoking — no. (%)	25,458 (6.1)	88 (4.1)	10 (2.2)
Alcohol: ≥1 drink/wk — no. (%)	190,463 (45)	1092 (51)	227 (50)

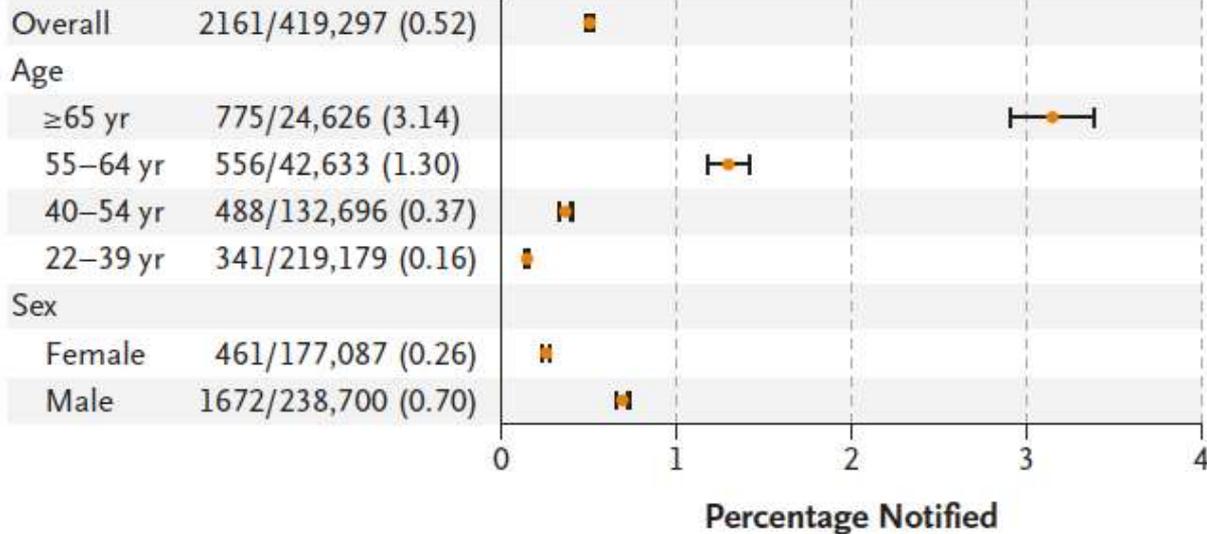
* Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. ECG denotes electrocardiography, and TIA transient ischemic attack.

† Sex and race or ethnic group were reported by the participants.

‡ Scores on the CHA₂DS₂-VASc, which is a measure of the risk of stroke among persons with atrial fibrillation, range from 0 to 9, with higher scores indicating a greater risk.

RESULTADOS

Subgroup	No. Notified/ Total No. (%)
Overall	2161/419,297 (0.52)
Age	
≥65 yr	775/24,626 (3.14)
55–64 yr	556/42,633 (1.30)
40–54 yr	488/132,696 (0.37)
22–39 yr	341/219,179 (0.16)
Sex	
Female	461/177,087 (0.26)
Male	1672/238,700 (0.70)



Destaca que el mayor número de notificaciones fue en mayores de 64 años, así como en varones

Figure 2. Irregular Pulse Notifications, According to Age and Sex.

Horizontal bars indicate 97.5% confidence intervals.

RESULTADOS

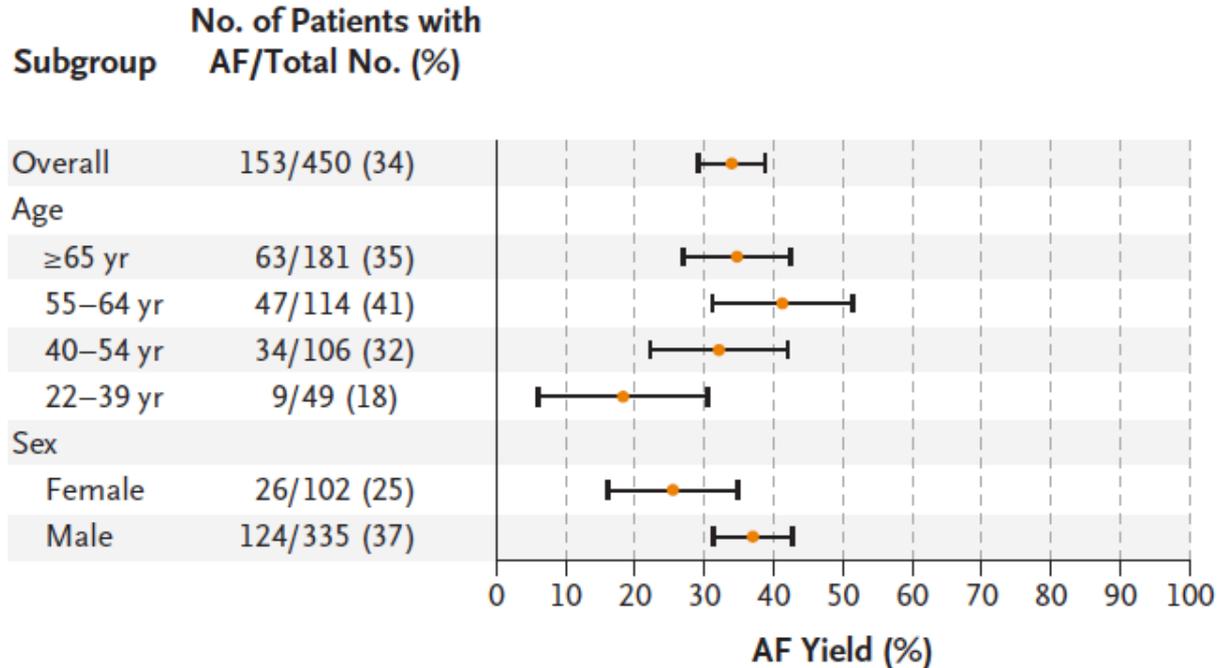


Figure 3. Yield of Atrial Fibrillation on ECG Patch Monitoring.

Horizontal bars indicate 97.5% confidence intervals.

El rendimiento para detectar fibrilación auricular, fue mayor entre 55-64 años y algo mayor en varones.

Table 2. End-of-Study Survey.

Variable	Notification Subgroup (N= 929)	Non-notification Subgroup (N= 293,015)
New diagnosis — no. (%)		
Atrial fibrillation	404 (43)	3070 (1.0)
Stroke	7 (0.8)	321 (0.1)
TIA	12 (1.3)	498 (0.2)
Heart failure	30 (3.2)	648 (0.2)
Myocardial infarction	10 (1.1)	574 (0.2)
Major bleeding	7 (0.8)	842 (0.3)
Medication use — no. (%)*		
Warfarin	20 (2.2)	265 (0.1)
Direct oral anticoagulant	202 (22)	996 (0.3)
Aspirin	338 (36)	40,774 (14)

* This category refers to medication use since enrollment in the study, as reported by the participants.

DISCUSIÓN

- De los 419,297 participantes inscritos, solo el 0,52% recibió una notificación de pulso irregular, y entre aquellos con una notificación inicial quien devolvió un parche de ECG, en el 84% (IC 95%, 76 a 92) se confirmó FA.
- De los participantes de 65 años o más, el 3.2% recibió notificaciones.
- El rendimiento global de detección de fibrilación auricular con los parches de ECG una vez detectado el ritmo fue del 34%. Este hallazgo es clínicamente relevante porque estos participantes tuvieron una relativamente alta carga de fibrilación auricular, en la mayoría de los casos de más de una hora.
- La ausencia de fibrilación auricular no implica que la notificación inicial fuera un falso positivo, si no más bien que se correspondiera a un patrón paroxístico.

LIMITACIONES

- Hay un número elevado de pacientes que recibieron notificaciones y no siguieron con el estudio.
- No se devolvieron todos los parches de ECG, con lo que no se pudo registrar todos los casos de fibrilación auricular en los que se registró pulso anormal.
- El estudio estaba financiado por una gran multinacional tecnológica que se encarga de fabricar el dispositivo, con los sesgos que ello puede conllevar.
- El nivel socioeconómico de la población estudiada era medio/alto.