

ORIGINAL

Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF

Mercedes Varona^{1,2}, Alfonso Martín^{1,3}, Juan Sánchez^{1,4}, Juan Tamargo⁵, Manuel Cancio^{1,6}, Susana Sánchez^{1,7}, José Carbajosa^{1,8}, Amparo Fernández de Simón^{1,9}, José Ríos¹⁰, Carmen del Arco^{1,11}, José Ormaetxe¹², Coral Suero^{1,13}, Blanca Coll-Vinent^{1,14}, en representación de los investigadores del estudio EMERG-AF (*)

Objetivos. Analizar los beneficios y seguridad a largo plazo de la anticoagulación oral (ACO) prescrita en los servicios de urgencias (SU) a pacientes mayores con fibrilación auricular (FA) y las diferencias en función del sexo.

Método. Se trata de un análisis *post-hoc* del estudio EMERG-AF. Se incluyeron pacientes consecutivos ≥ 75 años, que consultaron en 62 SU por FA. Se recogieron datos clínicos y ACO. La variable principal estuvo compuesta por muerte, tromboembolia o sangrado mayor en 1 año.

Resultados. Se incluyeron 690 pacientes, 386 mujeres (55,9%). Al alta, 575 pacientes (83,3%) estaban con ACO. En 96 de ellos se inició en el SU. Tras 1 año, la variable principal sucedió en 158 pacientes (22,9%): 118 (17,1%) fallecieron, 22 (2,7%) tuvieron una complicación tromboembólica y 34 (4,9%) una hemorragia mayor. Tras ajustar por las principales características clínicas, la ACO se asoció a una reducción en la variable principal (HR: 0,372, IC 95%: 0,236-0,587, $p < 0,001$), pero no se asoció con la hemorragia mayor. En las mujeres, la ACO se asoció con una reducción en la variable principal (HR: 0,372, IC 95%: 0,236-0,587, $p < 0,001$) y una menor mortalidad (HR: 0,281, IC 95%: 0,168-0,469, $p < 0,001$), incluidos pacientes con nueva prescripción y en aquellos dados de alta. Esta asociación no alcanzó significación en los hombres.

Conclusiones. La prescripción de ACO en los SU a pacientes mayores con FA es segura y contribuye a reducir la mortalidad. En este grupo etario, las mujeres se benefician más que los hombres de iniciar la ACO en la fase aguda.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Servicios de Urgencias. Tromboembolia. Prevención. Personas mayores. Distribución por sexos. Sexo femenino.

Sex-related differences in benefits of anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation: a subanalysis of the EMERG-AF study

Objectives. To analyze the long-term benefits and safety of oral anticoagulation therapy prescribed in emergency departments for elderly patients with atrial fibrillation, and to detect any sex-related differences present.

Methods. Post-hoc analysis of data compiled by the EMERG-AF group (Spanish acronym for Emergency Department Stroke Prophylaxis and Guidelines Implementation in Atrial Fibrillation). Consecutive patients aged 75 years or older with atrial fibrillation who were treated in 62 EDs were included. We recorded clinical data and anticoagulants prescribed. Patients were followed for 1 year. The main outcome variable was a composite of death, thromboembolism, or major bleeding within 1 year.

Results. Data for 690 patients were registered; 386 (55.9%) were women. At discharge, 575 patients (83.3%) were on anticoagulants; therapy was started in the ED for 96 of them. A total of 158 patients (22.9%) had experienced at least 1 component of the main outcome within 1 year: 118 (17.1%) died, 22 (2.7%) had thromboembolic complications, and 34 (4.9%) had major bleeding. After adjustment for main clinical characteristics, hazard ratios (HRs) showed that anticoagulation therapy was associated with a reduction in the composite outcome (HR, 0.372; 95% CI, 0.236-0.587; $P < .001$) but not specifically with major bleeding overall. When data for women were analyzed separately, anticoagulant therapy was again associated with a reduction in the composite outcome (HR, 0.372; 95% CI, 0.236-0.587; $P < .001$) and also with death (HR, 0.281; 95% CI, 0.168-0.469; $P < .001$), even in patients with anticoagulant prescriptions initiated on discharge from the ED. These associations did not reach statistical significance in men.

Conclusions. ED anticoagulant prescription for elderly patients with atrial fibrillation is safe and contributes to a reduction in mortality. Women in this age group benefited more than men from starting anticoagulation during the acute phase in the ED.

Keywords: Atrial fibrillation. Emergency health services. Thromboembolism. Prevention. Aged. Sex distribution. Female sex.

Filiación de los autores:

¹Grupo de Arritmias Cardiacas y Síncope de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), España.

²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Basurto, Universidad del País Vasco, Bilbao, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

⁵Departamento de Farmacología, CIBERCV, Universidad

Complutense, Madrid, España.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España.

⁷Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Río Hortega, Universidad de Valladolid, España.

⁸Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Alicante Dr Balmis, Alicante, España.

⁹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

¹⁰Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología, Universitat Autònoma de Barcelona, España.

¹¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, España.

¹²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Basurto, Universidad del País Vasco, Bilbao, España.

¹³Área de Urgencias y Cuidados Críticos, Hospital de la Axarquía, Vélez-Málaga, España.

¹⁴Área de Urgencias. Grup de Recerca "Urgències: processos i patologies". IDIBAPS. Unitat de Fibrilació Auricular (UFA). Hospital Clínic. Barcelona, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Alfonso Martín Martínez
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario de Móstoles C/ Río Júcar, s/n
28935 Móstoles, Madrid, España

Correo electrónico:

alfonso.martin@salud.madrid.org

Información del artículo:

Recibido: 25-2-2023

Aceptado: 11-4-2023

Online: 30-5-2023

Editor responsable:

Juan González del Castillo

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuentemente atendida en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y presenta una prevalencia creciente, principalmente en los pacientes mayores que acumulan más del 60% de las consultas por FA^{1,2}. Hasta el 25% de estas consultas son primeros episodios de la arritmia y más de dos tercios de los pacientes son dados de alta desde el SUH¹⁻³, de modo que las decisiones de manejo tomadas en la fase aguda pueden ser determinantes para el curso clínico de la FA y el pronóstico de los pacientes.

Esta arritmia se asocia con elevada morbilidad y mortalidad debidas a complicaciones, la más grave de las cuales es la tromboembolia en el territorio arterial y, por tanto, la trombopprofilaxis constituye la estrategia de manejo fundamental de la FA^{4,5}. Los pacientes mayores, en los cuales el riesgo de tromboembolia es mayor, son los que más se benefician del tratamiento anticoagulante^{6,7}. Sin embargo, la prescripción de anticoagulación oral en esta población es subóptima^{1,2,8,9}. Su prescripción en la fase aguda sigue siendo controvertida^{2,10}. No hay estudios que analicen los beneficios a largo plazo de la anticoagulación prescrita a los pacientes mayores en la fase aguda.

Existe una creciente evidencia respecto a las diferencias existentes entre hombres y mujeres en diferentes aspectos de las enfermedades, atribuibles a características demográficas, a la enfermedad en sí misma o a inequidades de la atención médica. En la FA también existen estas diferencias: las mujeres presentan FA a una edad más avanzada y tienen más comorbilidades, que difieren de las encontradas en los hombres (más hipertensión en mujeres, más cardiopatía isquémica en los hombres). Por otro lado, inequidades en el manejo llevan a que a las mujeres se les prescriba menos anticoagulación que a los hombres y sean tratadas de forma más conservadora^{11,12}. Por último, la información existente respecto a los beneficios de la prescripción de anticoagulación en los SUH a los pacientes mayores es muy escasa, y en particular sobre la existencia de diferencias en los beneficios de la trombopprofilaxis entre mujeres y hombres mayores. Estos datos son cruciales para la toma de decisiones sobre el manejo en los SUH.

El objetivo del presente estudio es analizar los beneficios y la seguridad a largo plazo de la prescripción de anticoagulación en los SUH a pacientes mayores con FA, y las diferencias en los mismos entre mujeres y hombres.

Método

Diseño

El EMERG-AF (*EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation*) fue un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico y observacional desarrollado en 62 SUH de

España con el fin de analizar la prescripción de trombopprofilaxis en pacientes con FA atendidos en los SUH, y sus resultados a largo plazo. La metodología del estudio y los resultados globales ya han sido descritos con detalle previamente². Este es un análisis *post-hoc* de los resultados en los pacientes mayores (≥ 75 años), con un enfoque dirigido a las diferencias de sexo. Los datos se recogieron de forma prospectiva durante la inclusión en la primera visita al SUH (1-30 abril 2013) y en la visita a 1 año de seguimiento con un margen de 4 semanas.

Para obtener una muestra de hospitales representativa del Sistema Nacional de Salud de España, los centros se seleccionaron utilizando el catálogo nacional de hospitales del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales, de acuerdo a su localización, tamaño y nivel de complejidad. Dado su carácter observacional, el estudio EMERG-AF siguió las directrices de la iniciativa STROBE¹³. El estudio se desarrolló de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités éticos de todos los hospitales participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos, y se mantuvo la confidencialidad de sus identidades y la de sus médicos.

Pacientes y datos

Se incluyeron pacientes consecutivos de 75 o más años que acudieron a los SUH por cualquier motivo de consulta durante el periodo de reclutamiento, en los que existía FA documentada en su historia clínica o ésta se demostró en un ECG realizado durante el proceso de atención clínica. Se excluyeron los pacientes con flúter auricular y aquellos incluidos en un ensayo clínico.

Se proporcionaron copias del protocolo del estudio (incluyendo definiciones y códigos) a todos los investigadores. Los médicos de urgencias rellenaron formularios de datos para cada paciente de forma prospectiva después de la consulta, con información obtenida mediante entrevista clínica estandarizada a los pacientes y familiares. El investigador principal de cada centro revisó las historias clínicas de los pacientes incluidos para confirmar los datos y evitar violaciones de protocolo. No se realizó ninguna recomendación sobre el manejo ni se realizó formación específica sobre FA durante el estudio.

Se recogieron datos demográficos, discapacidad, comorbilidades (hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca), trombopprofilaxis previa, destino del paciente (alta, ingreso o muerte en el SUH) y la trombopprofilaxis prescrita en el SUH. Se consideró disfunción ventricular a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o inferior a 40%.

La discapacidad se definió como la dependencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria de acuerdo a la escala de Katz, y se dividió en total (Katz G) o parcial (Katz B-F)¹⁴.

Si no se prescribió anticoagulación, se requirió al médico de urgencias que seleccionara la razón entre un grupo de respuestas múltiples. Se incluyó en él las cau-

sas más frecuentes de falta de prescripción extraídas de estudios de práctica diaria^{1,2,3,8}, con el objetivo de recoger las principales causas de esta actitud.

La hemorragia mayor se definió como aquella con riesgo vital debido a su localización (intracraneal, intraspinal, pericárdica, entre otras), riesgo de secuelas graves (intraocular, articular, intramuscular con síndrome compartimental) o que requirió ingreso, cirugía o transfusión de hemoderivados¹⁵.

El comité científico revisó de forma independiente todos los datos para detectar inconsistencias, realizar investigaciones y requerir repuestas y datos originales cuando fue necesario.

Seguimiento y variables

El seguimiento consistió en una llamada telefónica y la revisión de la historia clínica 1 año (con un margen de 4 semanas) después de la inclusión, para identificar los resultados a largo plazo. Las variables incluidas en el seguimiento fueron: tromboprolifaxis en ese momento, complicaciones hemorrágicas/tromboembolia (fecha, tipo, localización anatómica, gravedad y evolución posterior) y mortalidad (fecha y causa de la muerte).

La variable principal de resultado fue la aparición de muerte, ictus o embolia sistémica o hemorragia mayor. Las variables secundarias fueron la mortalidad, tromboembolia o hemorragia mayor consideradas por separado.

Análisis estadístico

Se construyeron modelos de regresión logística univariante para determinar el riesgo de hemorragia

grave o muerte. Los modelos estimaron los cocientes de riesgo (*hazard ratio* –HR–) y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%), incluyendo los factores clínicos y demográficos más relevantes: sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, disfunción ventricular, insuficiencia renal crónica y discapacidad. Dado que la prescripción de anticoagulación fue la variable de mayor interés, se realizó un análisis multivariante, incluyendo todos los factores citados para determinar su relevancia como potenciales predictores independientes de los episodios de hemorragia o de la muerte.

Se realizaron dos análisis de sensibilidad: uno incluyó sólo a los pacientes sin anticoagulación previa, y el otro incluyó únicamente pacientes dados de alta desde el SUH durante la visita inicial (estancia inferior a 24 horas en urgencias).

Por último, se realizó un análisis de interacción por razón del sexo para todos los resultados. Cuando se encontró una interacción significativa, todos los análisis se repitieron de forma separada en mujeres y en hombres.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 690 pacientes, de los cuales 386 (55,9%) fueron mujeres, con una edad media de 81 años (rango intercuartil 7,0). El diagrama de flujo del estudio se muestra en la Figura 1 y las características clínicas de los pacientes incluidos en la Tabla 1. Tras la evaluación en el SUH, 349 (50,6%) pacientes ingresaron y 341 (49,4%) fueron dados de alta.

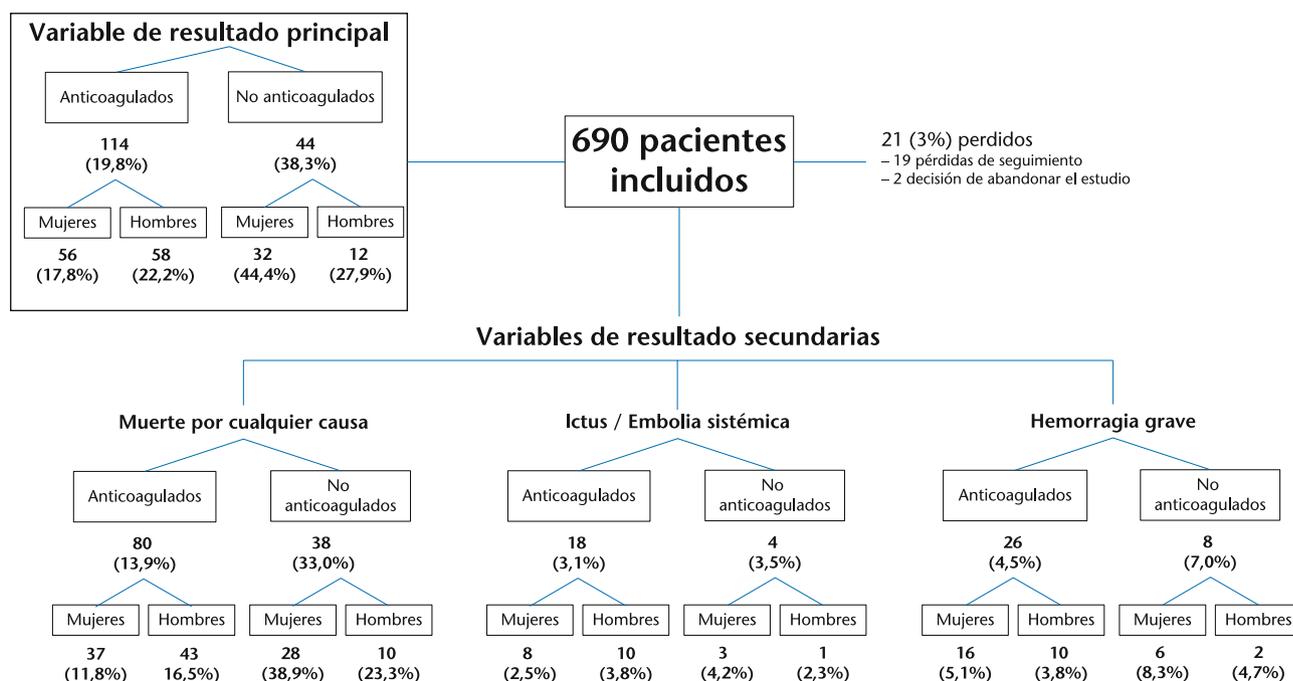


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos

Características	Total N = 690 n (%)	Mujeres N = 386 n (%)	Hombres N = 304 n (%)	p	Anticoagulación al alta N = 575 n (%)	No anticoagulación al alta N = 115 n (%)	p
Sexo femenino	386 (55,9)	–	–	–	314 (54,6)	72 (62,6)	0,115
Discapacidad	107 (15,5)	64 (16,6)	43 (14,1)	0,380	79 (13,7)	28 (24,3)	0,004
Hipertensión	568 (82,3)	324 (83,9)	244 (80,3)	0,209	481 (83,7)	87 (75,7)	0,040
Diabetes mellitus	211 (3,6)	118 (30,6)	93 (30,6)	0,995	175 (30,4)	36 (31,3)	0,853
Cardiopatía isquémica	76 (11,0)	32 (8,3)	44 (14,5)	0,010	62 (10,8)	14(12,2)	0,664
Disfunción ventricular	134 (19,4)	62 (16,1)	72 (23,7)	0,012	117 (20,3)	17 (14,8)	0,168
Insuficiencia renal	142 (20,6)	72 (18,7)	70 (23,0)	0,158	120 (20,9)	22 (19,1)	0,674
Anticoagulación previa	479 (69,4)	263 (68,1)	216 (71,1)	0,409	457 (79,5)	22 (19,1)	< 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc				< 0,001			0,269
2	19 (2,8)	0 (0,0)	19 (6,3)		17 (3,0)	2 (1,7)	
3	102 (14,8)	24 (6,2)	78 (25,7)		79 (13,7)	23 (20,0)	
4	192 (27,8)	103 (26,7)	89 (29,3)		162 (28,2)	30 (26,1)	
5	173 (25,1)	110 (28,5)	63 (20,7)		148 (25,7)	25 (21,7)	
6	123 (17,8)	88 (22,8)	35 (11,5)		103 (17,9)	20 (17,4)	
7	49 (7,1)	34 (8,8)	15 (4,9)		43 (7,5)	6 (5,2)	
8	25 (3,6)	20 (5,2)	5 (1,6)		17 (3,0)	8 (7,0)	
9	7 (1,0)	7 (1,8)	0 (0,0)		6 (1,0)	1 (0,9)	
HAS-BLED				0,577			< 0,001
1	43 (6,2)	27 (7,0)	16 (5,3)		36 (6,3)	7 (6,1)	
2	211 (30,6)	117 (30,3)	94 (30,9)		190 (33,0)	21 (18,3)	
3	233 (33,8)	129 (33,4)	104 (34,2)		199 (34,6)	34 (29,6)	
4	123 (17,8)	72 (18,7)	51 (16,8)		100 (17,4)	23 (20,0)	
5	65 (9,4)	34 (8,8)	31 (10,2)		41 (7,1)	24 (20,9)	
6	13 (1,9)	5 (1,3)	8 (2,6)		9 (1,6)	4 (3,5)	
7	2 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)		0 (0,0)	2 (1,7)	
Destino				0,516			0,027
Ingreso*	349 (50,6)	191 (49,5)	158 (52,0)		280 (48,7)	69 (60,0)	
Alta	341 (49,4)	195 (50,5)	146 (48,0)		295 (51,3)	46 (40)	

*Incluye pacientes dados de alta desde el servicio de urgencias después de un periodo de observación > 24 horas. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

Prescripción de anticoagulación

En el momento de la visita al SUH, 263 mujeres (68,1%) y 216 hombres (71,1%) tomaban ya tratamiento anticoagulante. Al alta del SUH, 314 mujeres (81,3%) y 261 hombres (85,9%) estaban en tratamiento con anticoagulantes orales: los fármacos antagonistas de la vitamina K fueron los más utilizados (en 487 pacientes, 84,7%). Al alta, todos los pacientes anticoagulados fueron remitidos a otro nivel asistencial para seguimiento y monitorización a largo plazo del tratamiento.

Las principales razones esgrimidas por los médicos de urgencias para no prescribir anticoagulación fueron: alto riesgo de hemorragia (53 pacientes, 46,1% de los pacientes no anticoagulados), no indicación para anticoagulación (21 pacientes, 18,3%) y retrasar la decisión hasta evaluación por otro profesional (14 pacientes, 12,2%), sin diferencias significativas entre sexos (Tabla 2) ni según destino (Tabla 3).

Seguimiento

Tras 1 año de la inclusión, se perdió en el seguimiento a 21 pacientes (3%) (Figura 1). De los 669 pacientes restantes (97%), 118 (17%) habían fallecido. De los pacientes en los que se inició la anticoagulación en

el SUH y completaron el seguimiento, el 84,5% continuaba en tratamiento anticoagulante al año, sin diferencias significativas entre sexos (mujeres 86,2%, hombres 82,4%; p = 0,254).

Variable de resultado principal

Durante el año de seguimiento, la variable principal de resultado ocurrió en 158 pacientes (22,9%), de los cuales 88 (22,8%) fueron mujeres y 70 (23%) hombres (Figura 1). En 39 de estos pacientes (24%), los eventos tuvieron lugar durante los 30 primeros días. La anticoagulación al alta se asoció de forma significativa con una reducción de la variable principal (HR: 0,448, IC 95%: 0,316-0,635, p < 0,001, Figura 2-A). Esta asociación persistió tras realizar un análisis multivariante que incluyó los factores clínicos más relevantes (HR: 0,372, IC 95%: 0,236-0,587, p < 0,001, Tabla 3). Otros factores asociados con un incremento en la aparición de la variable de resultado primaria fueron la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal crónica y la discapacidad. En el análisis de sensibilidad, incluyendo únicamente a los pacientes en los que se inició la anticoagulación en los SUH, se mantuvo la asociación de ésta con una menor aparición de la variable de resultado principal (HR: 0,356, IC 95%: 0,197-0,646, p = 0,001). Cuando se analizaron exclusivamente los pacientes dados de alta desde el SUH, esta

Tabla 2. Principales razones esgrimidas por los médicos de urgencias para no prescribir anticoagulación según sexo

	Total N = 115 n (%)	Mujeres N = 72 n (%)	Hombres N = 43 n (%)	p
Elevado riesgo hemorrágico	53 (46,1)	31 (43,1)	22 (51,2)	0,399
No indicación según médico responsable	21 (18,3)	10 (13,9)	11 (15,6)	0,116
Remitido a otro profesional	14 (12,2)	11 (15,3)	3 (7,0)	0,188
Deterioro psico-físico	11 (9,6)	9 (12,5)	2 (4,7)	0,166
Caídas frecuentes	10 (8,7)	9 (12,5)	1 (2,3)	0,061
Rechazo del paciente	7 (6,1)	3 (4,2)	4 (9,3)	0,265
Otros motivos	6 (5,2)	4 (5,6)	2 (4,7)	0,833
No especificado	6 (5,2)	4 (5,6)	2 (4,7)	0,833

asociación no alcanzó significación estadística (HR: 0,571, IC 95%: 0,299-1,092, p = 0,090).

La interacción por razón del sexo fue significativa (p = 0,037, Figura 3). Cuando se analizaron exclusivamente a las mujeres, la anticoagulación al alta se asoció significativamente con una reducción en la aparición de la variable principal (HR: 0,331, IC 95%: 0,214-0,511, p < 0,001, Figura 2-B). Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariante realizado incluyendo a los factores clínicos más relevantes (HR: 0,372, IC 95%: 0,236-0,587, p < 0,001, Tabla 4).

En los análisis de sensibilidad, la asociación entre anticoagulación al alta y reducción en la aparición de la variable de resultado principal se mantuvo significativa, tanto al considerar exclusivamente las mujeres en las que se inició la anticoagulación en el SUH (HR: 0,240, IC 95%: 0,108-0,531, p < 0,001) como cuando se incluyeron sólo las mujeres dadas de alta desde el SUH (HR: 0,391, IC 95%: 0,173-0,882, p = 0,024).

Tabla 3. Principales razones esgrimidas por los médicos de urgencias para no prescribir anticoagulación según destino

	Total N = 115 n (%)	Ingreso N = 69 n (%)	Alta N = 46 n (%)	p
Elevado riesgo hemorrágico	53 (46,1)	33 (47,8)	20 (43,5)	0,647
No indicación según médico tratante	21 (18,3)	11 (15,9)	10 (21,7)	0,431
Remitido a otro profesional	14 (12,2)	8 (11,6)	6 (13,0)	0,816
Deterioro psico-físico	11 (9,6)	7 (10,1)	4 (8,7)	0,796
Caídas frecuentes	10 (8,7)	4 (5,8)	6 (13,0)	0,177
Rechazo del paciente	7 (6,1)	4 (5,8)	3 (6,5)	0,873
Otros motivos	6 (5,2)	4 (5,8)	2 (4,3)	0,732
No especificado	6 (5,2)	5 (7,2)	1 (2,2)	0,231

Cuando se analizaron solamente los hombres, la anticoagulación al alta no se asoció con la aparición de la variable de resultado principal (HR: 0,743, IC 95%: 0,399-0,1384, p = 0,349, Figura 2-C), ni tampoco en ninguno de los análisis sensibilidad: hombres anticoagulados de inicio en el SUH (HR: 0,530, IC 95%: 0,205-1,374, p = 0,192) u hombres dados de alta desde el SUH (HR: 0,879, IC 95%: 0,265-2,918, p = 0,833). En la Tabla 4 se muestran otros factores asociados a un incremento en la variable principal, globalmente y separado por sexos.

Variables de resultado secundarias

Mortalidad

Durante el año de seguimiento fallecieron 118 pacientes (17,1%), 65 (16,8%) mujeres y 53 hombres (17,4%) (Figura 1); en 23 pacientes (19,5%) la muerte fue de causa cardiovascular. El tratamiento anticoagu-

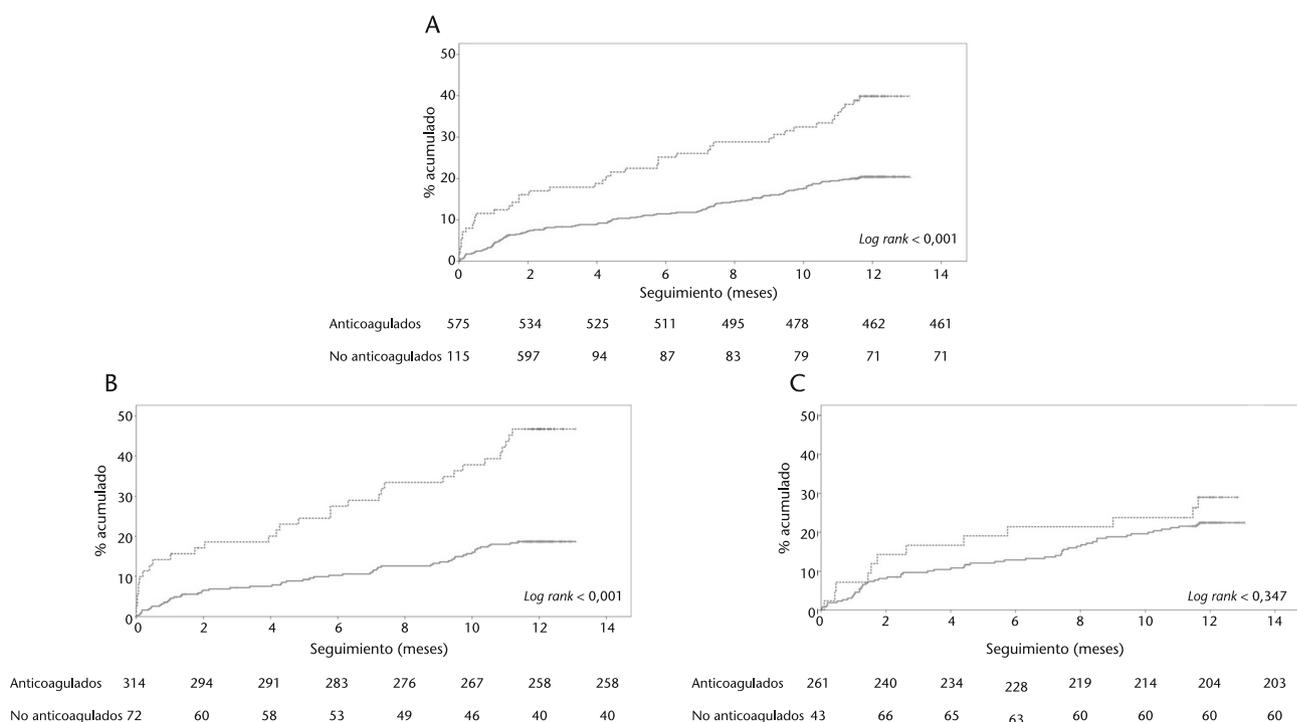


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la variable principal de resultado: (A) en todos los pacientes, (B) en mujeres y (C) en hombres.

Tabla 4. Análisis multivariante de los factores asociados con la variable principal en la población global del estudio y separados por sexos

	Todos los pacientes			Mujeres			Hombres		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Tratamiento anticoagulante al alta	0,499	0,349-0,714	< 0,001	0,372	0,236-0,587	< 0,001	0,687	0,359-1,315	0,257
Sexo femenino	0,950	0,688-1,312	0,756	-	-	-	-	-	-
Discapacidad	2,212	1,553-3,151	< 0,001	1,685	1,034-2,743	0,036	3,006	1,781-5,074	< 0,001
Hipertensión	0,841	0,559-1,265	0,405	0,879	0,486-1,591	0,671	0,781	0,432-1,410	0,412
Diabetes	1,176	0,838-1,650	0,347	1,103	0,94-1,752	0,678	1,324	0,797-2,200	0,278
Cardiopatía isquémica	1,696	1,110-2,593	0,015	1,302	0,672-2,521	0,434	2,057	1,161-3,644	0,014
Disfunción ventricular	1,334	0,916-1,943	0,133	1,318	0,764-2,275	0,321	1,325	0,779-2,254	0,299
Insuficiencia renal	1,961	1,390-2,767	< 0,001	2,056	1,276-3,314	0,003	1,852	1,117-3,068	0,017

HR: hazard ratio (cociente de riesgo); IC: intervalo de confianza. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

lante se asoció con un descenso en la mortalidad (HR: 0,401, IC 95%: 0,270-0,597, p < 0,001, Tabla 4), incluso analizando exclusivamente pacientes en los que se inició la anticoagulación en el SUH (HR: 0,322, IC 95%: 0,174-0,595, p < 0,001). En los pacientes dados de alta, la significación estadística se perdió al ajustar por los factores clínicos más relevantes (HR: 0,560, IC 95%: 0,278-1,125, p = 103).

La interacción por sexo fue significativa (p = 0,019, Figura 3). Cuando se analizaron únicamente las mujeres, la anticoagulación al alta se asoció significativamente con una reducción en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,246, IC 95%: 0,151-0,4021, p < 0,001). Esta asociación se mantuvo significativa en un análisis multivariante que incluyó los factores clínicos más relevantes (HR: 0,281, IC 95%: 0,168-0,469, p < 0,001, Tabla 5) y en los dos análisis de sensibilidad: mujeres en las que se prescribió anticoagulación en el SUH (HR: 0,230, IC 95%: 0,099-0,534, p = 0,001) y mujeres dadas de alta (HR: 0,323, IC 95%: 0,127-0,819, p = 0,017, Figura 3). En las mujeres, los factores asociados a un incremento en la mortalidad fueron la insuficiencia renal crónica y la discapacidad (Tabla 5).

En los hombres la anticoagulación al alta no se asoció con la mortalidad (HR: 0,676, IC 95%: 0,399-1,344, p = 0,264), tanto en pacientes a los que se prescribió en el SUH (HR: 0,528, IC 95%: 0,191-0,455, p = 0,217), como en aquellos dados de alta (HR: 1,011, IC 95%: 0,235-4,359, p = 0,988).

Ictus o embolia sistémica

Existieron 22 episodios de tromboembolia (2,7%), 11 en mujeres (2,8%) y 11 en hombres (3,6%) (Figura 1); en 3 casos fueron mortales. La anticoagulación no se asoció con los episodios de tromboembolia en el análisis univariante ni en los análisis de sensibilidad. Los únicos factores asociados independientemente con el ictus o embolia sistémica fueron la diabetes mellitus (HR: 2,661, IC 95%: 1,112-6,367, p = 0,028) y la cardiopatía isquémica (HR: 2,972, IC 95%: 1,295-6,821, p = 0,010). No hubo interacción por sexo (p = 0,358, Figura 3).

Hemorragia grave

Durante el año de seguimiento sucedieron 116 episodios de hemorragia en 94 pacientes (13,6%), incluyendo 40 episodios de hemorragia mayor en 34 pa-

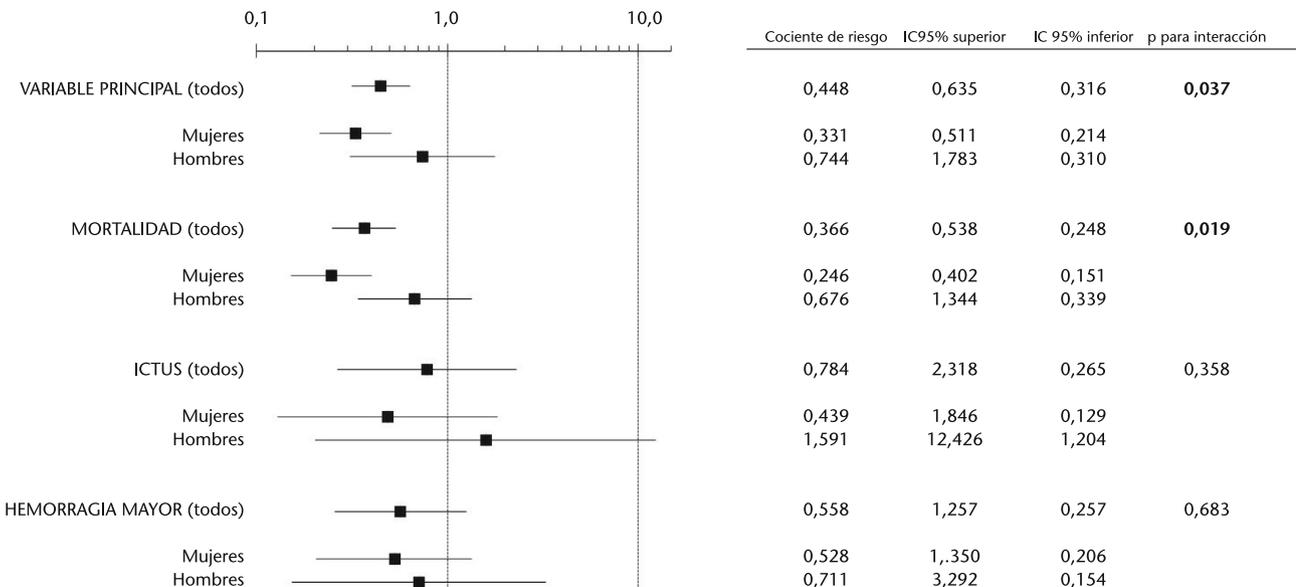


Figura 3. Interacción de la variable sexo en la variable de resultado principal y las variables de resultado secundarias. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

Tabla 5. Análisis multivariante de los factores asociados con la mortalidad en la población global del estudio y separados por sexos

	Todos los pacientes			Mujeres			Hombres		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Tratamiento anticoagulante al alta	0,401	0,270-0,597	< 0,001	0,281	0,168-0,469	< 0,001	0,646	0,313-1,331	0,236
Sexo femenino	0,983	0,678-1,427	0,930	-	-	-	-	-	-
Discapacidad	2,399	1,612-3,571	< 0,001	1,822	1,055-3,148	0,031	3,043	1,685-5,496	< 0,001
Hipertensión	0,809	0,506-1,295	0,377	0,969	0,465-2,016	0,932	0,624	0,325-1,199	0,157
Diabetes	1,290	0,876-1,901	0,197	1,180	0,693-2,008	0,543	1,153	0,851-2,690	0,158
Cardiopatía isquémica	1,562	0,948-0,252	0,080	1,228	0,566-2,665	0,604	1,801	0,923-3,515	0,085
Disfunción ventricular	1,290	0,836-1,991	0,250	1,112	0,576-2,147	0,53	1,480	0,814-2,693	0,199
Insuficiencia renal	2,377	1,611-3,507	< 0,001	2,399	1,387-4,150	0,002	2,321	1,319-4,082	0,003

HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos); IC: intervalo de confianza.Los valores de p en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

cientes (4,9%), 5 de ellas mortales (Figura 1). El sangrado más frecuente fue el gastrointestinal (27,6%), y en 5 pacientes la hemorragia fue intracraneal. El tratamiento anticoagulante no se asoció con la hemorragia grave (HR: 0,568, IC 95%: 0,257-1,257, $p = 0,163$). Estos resultados fueron similares en los pacientes a los que se prescribió la anticoagulación en el SUH (HR: 0,723, IC 95%: 0,180-2,899, $p = 0,647$) y en aquellos dados de alta desde el mismo (HR: 0,719, IC 95%: 0,158-3,282, $p = 0,285$). Los factores que se asociaron de forma independiente con la hemorragia grave en pacientes mayores en los que se prescribió la anticoagulación en el SUH fueron la insuficiencia renal crónica (HR: 2,813, IC 95%: 1,358-5,825, $p = 0,005$) y la cardiopatía isquémica (HR: 2,972, IC 95%: 1,295-6,821, $p = 0,010$). No hubo interacción por sexo ($p = 0,683$, Figura 3).

Discusión

Este extenso estudio multicéntrico muestra que la anticoagulación prescrita a pacientes mayores con FA en la fase aguda es segura y beneficiosa, y que el beneficio obtenido difiere entre mujeres y hombres. De este modo las mujeres se benefician de forma muy clara de este tratamiento, mientras que el beneficio en los hombres no es tan evidente. Los resultados obtenidos, además, son muy consistentes, ya que permanecen sin cambios en dos análisis de sensibilidad separados que evalúan a los pacientes en los que se inició la anticoagulación en los SUH y pacientes evaluados exclusivamente en los mismos.

Los pacientes mayores son los que más se benefician de la anticoagulación^{6,7,16}. Constituyen una proporción mayoritaria de los pacientes atendidos en los SUH por FA¹⁻³ y son con frecuencia dados de alta desde el SUH sin otra evaluación hospitalaria^{1-3,8,18}. El estudio EMERG-AF, como corroboran otros estudios recientes^{10,12}, demuestra que el SUH es un lugar ideal para el inicio de la anticoagulación en los pacientes mayores con FA, con el fin de asegurar una tromboprolifaxis precoz. Esta estrategia de manejo en los SUH es de la mayor importancia en los pacientes mayores, que tienen todos un elevado riesgo de tromboembolia^{3,6,19} y que con frecuencia consultan (o son referidos) a los SUH en el primer episodio detectado de FA^{1,3,8}, ya que cuanto

más precozmente se inicia la anticoagulación, son mayores las posibilidades de evitar las catastróficas consecuencias del ictus^{2,4,5,10}.

El inicio de la anticoagulación en el SUH continúa sujeto a controversia¹⁰, especialmente en los pacientes mayores, que pueden presentar un mayor riesgo de caídas, menor adherencia al tratamiento y mayor riesgo de hemorragia^{3,6,7,8,10}. Sin embargo, el presente estudio muestra que los pacientes mayores en tratamiento anticoagulante no sólo no presentan una mayor proporción de hemorragia grave, sino que además se benefician de una menor mortalidad e incidencia de complicaciones. Estos resultados confirman que la seguridad y beneficios de iniciar la anticoagulación en el SUH son comparables a los conseguidos cuando se comienza en otros ámbitos asistenciales^{2,10,12,17}. Además, la adherencia a largo plazo fue elevada en nuestro estudio, y corrobora los datos de otras series donde la adherencia a la anticoagulación iniciada en el SUH es superior a la lograda cuando ésta es aplazada y referida a otros escalones asistenciales^{12,17,18}. Este aspecto es especialmente relevante, ya que uno de los motivos principales encontrados en este estudio para no iniciar la anticoagulación en el SUH fue precisamente aplazar la decisión de anticoagular al paciente y derivarlo a otro especialista. Por tanto, un área de mejora del manejo es conseguir que los médicos de urgencias sean conocedores de los beneficios de prescribir anticoagulación a todos los pacientes mayores elegibles.

Una de las principales razones de esta renuencia a iniciar la anticoagulación en los SUH es la supuesta falta de información, en un entorno en el que debido a la escasez de tiempo las prioridades pueden ser diferentes. Sin embargo, estudios realizados en SUH de España demuestran la importancia de la información proporcionada en urgencias a los pacientes y sus familiares y el papel de la educación sanitaria realizada por el personal de enfermería de los SUH en la reducción de eventos adversos a corto y largo plazo^{20,21}. Este enfoque integral y multiprofesional contribuye a explicar los buenos resultados de la prescripción de anticoagulación en los SUH, y debería ser decisivo a la hora de planificar estrategias similares en otras áreas asistenciales.

Hay otros factores de riesgo que habitualmente se asocian con la edad avanzada. La discapacidad se asoció con la variable principal y con la mortalidad, y la insuficiencia renal lo hizo además con la aparición de

hemorragia mayor. Está bien establecido que la enfermedad renal crónica es un factor de mal pronóstico en los pacientes con FA, ya que incrementa la tasa de ictus, hemorragia y muerte²²⁻²⁴, pero el papel de otros factores como la discapacidad, presentes en muchos pacientes mayores, ha sido menos estudiado en la anticoagulación^{25,26}. Los datos de este estudio ilustran la necesidad de una monitorización estricta de la función renal en todos los pacientes de edad avanzada, y dado que la discapacidad no se asoció a un mayor riesgo de sangrado, la anticoagulación probablemente podría plantearse también en algunos pacientes mayores discapacitados.

Uno de los principales hallazgos del estudio EMERG-AF es que el tratamiento anticoagulante mostró un impacto positivo en las mujeres mayores con FA, mientras que no se demostró un efecto significativo en los hombres. Este hallazgo puede explicarse por un tamaño muestral insuficiente y, en consecuencia, el estudio posiblemente no tuvo potencia suficiente para mostrar estos efectos positivos. A pesar de ello, es muy probable que exista una diferencia de sexo en los beneficios de la trombopprofilaxis en la FA. Aunque existe escasez de estudios que analicen el efecto del tratamiento anticoagulante de forma separada en mujeres y hombres, los análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos con los anticoagulantes orales directos en pacientes con FA mostraron diferencias de sexo en la respuesta a la anticoagulación²⁷⁻³⁰. Así, y comparados con warfarina, las dosis altas de edoxabán se asociaron a un mayor descenso de las tasas de hemorragia mortal, hemorragia intracraneal y sangrado grave en las mujeres que en los hombres^{27,30}, apixabán asoció una mayor reducción de la tasa de hemorragia mayor en las mujeres^{28,30} y ambas dosis de dabigatrán asociaron una mayor reducción de la hemorragia grave en hombres²⁹. En la práctica diaria, Islam *et al.* encontraron en los SUH un mayor riesgo de tromboembolia y menor uso de trombopprofilaxis en las mujeres, pero no analizaron su efecto en cada sexo ni en los pacientes mayores¹². El presente estudio es el primero en analizar este efecto de forma separada en pacientes mayores con FA anticoagulados en los SUH. La explicación de los resultados diferentes en mujeres y hombres no puede, sin embargo, inferirse de este estudio, por su naturaleza *post-hoc* y porque es probable que estén involucrados muchos factores. En cualquier caso, este estudio muestra claramente que las mujeres mayores responden de forma diferente a los hombres de edad avanzada, y ejemplifica de nuevo la existencia de diferencias de sexo en el manejo de la enfermedad cardiovascular y sus resultados, la necesidad de investigación prospectiva en este campo y la importancia de una perspectiva de sexo en el manejo de la FA^{31,32}.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, es un análisis secundario del estudio EMERG-AF, no diseñado originalmente para buscar diferencias de sexo, por lo que dado el menor riesgo de tromboembolia en los hombres y subsecuentemente un menor beneficio, el estudio posiblemente no tuvo potencia suficiente para mostrar estos efectos positivos. El

estudio EMERG-AF no se diseñó para comparar las diferencias en la efectividad entre la trombopprofilaxis prescrita en los SUH frente a otros escalones asistenciales, por lo que no se deben inferir tales conclusiones de los resultados del estudio. Como casi todos los estudios publicados, la clasificación en mujeres y hombres se basó en el campo "sexo" de la historia clínica, lo que conlleva una pequeña posibilidad de sesgo. El estudio no fue diseñado para distinguir entre sexo y género, y sólo se consideró la dicotomía hombre/mujer.

En resumen, la anticoagulación prescrita en los SUH no incrementa el riesgo de hemorragia en los pacientes mayores con FA, y contribuye a reducir las complicaciones, especialmente la mortalidad. Entre estos pacientes mayores con FA, las mujeres se benefician más que los hombres de iniciar la anticoagulación en la fase aguda. Por tanto, está justificado generalizar la prescripción de anticoagulación en los SUH a los pacientes mayores con FA, y aplicar una perspectiva de sexo a la trombopprofilaxis de la FA en la fase aguda.

Conflicto de intereses: Alfonso Martín y Coral Suero han recibido honorarios de Bayer, Bristol-Myers-Squibb-Pfizer y Boehringer-Ingelheim por participación en conferencias y paneles de asesoramiento. Todos estos honorarios declarados ocurrieron fuera del ámbito y objetivos del estudio. El resto de los autores no tiene ningún conflicto de interés relevante en relación al presente artículo. El estudio EMERG-AF ha sido diseñado, implementado, analizado y escrito exclusivamente por los autores, con independencia de cualquier fuente de financiación.

Financiación: El estudio estuvo patrocinado por una beca no condicionada de Bayer Hispania, que no tuvo influencia en el desarrollo del estudio ni en el contenido de este artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a emergencias.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Adenda

Listado de investigadores y hospitales participantes: Coral Suero (H. U. Carlos Haya, Málaga); Ana Mª Sagarra (H.U. Puerta del Mar, Cádiz); José Manuel Torres (H. U. Reina Sofía, Córdoba); Juan Sánchez (H. U. Virgen de las Nieves, Granada); Álvaro F. Perea (Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén); Francisco Moya (Xanit Hospital Internacional, Benalmádena); Amparo de Simón Almela (H.U. Virgen del Rocío, Sevilla); Francisco Ruiz (H.U. Nuestra Señora de Valme, Sevilla); José Manuel Garrido (Complejo Hospitalario Virgen Macarena, Sevilla); Mª José Marchena (H. Juan Ramón Jiménez, Huelva); José Mª Lubillo (H. Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria); Ignacio Ayala (H.U. Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Cristina Garcés (H. U. Miguel Servet, Zaragoza); Julián Mozota (H. Clínico Lozano Blesa, Zaragoza); Fernando Richard (H. General Yagüe, Burgos); Roberto Rodríguez (H. El Bierzo, Ponferrada); José Lázaro (H. Virgen de la Concha, Zamora); Susana Sánchez (H.U. Río Ortega, Valladolid); Ángel Bajo (H. Clínico Universitario, Salamanca); Carolina Fuenzalida (H. Clínica, Barcelona); Olga Mª Trejo (H. U. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); Alfons Aguirre (H. del Mar, Barcelona); Eva Ruiz (H. U. Vall D'Hebron, Barcelona); Mercè Almirall (H.U. Arnau de Vilanova, Lleida); Xavier Palom Rico (H. U. Bellvitge); Pere Rimbau (H. Josep Trueta, Girona); José Vicente (H. Clínico, Valencia); Carmen Gargallo (H. La Fe, Valencia); José Carbajosa (H. General de Alicante); Mª Elena Díaz (H. San Juan, Alicante); Francisco J Navarro (H. Marina Baixa, Villajoyosa); Pedro García (H. Ribera Salud de Alzira, Valencia); Ana Mª Peiró (H. Arnau de Vilanova, Valencia); Mercedes Varona (H. de Basurto, Bilbao); Manuel Cancio (H. de Donostia, San Sebastián); Ignacio López (H. de Cruces); Mª Teresa García (H. Comarcal Do Salnes, Vilagarcía de Arosa); Luis Amador (H. Meixoeiro Complejo Hospitalario Universitario de Vigo); Ricardo Calvo (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña); Carmen Seijas (H. Clínico Universitario Santiago de Compostela); Francisco José Aramburu (Complejo Hospitalario Universitario

Cristal Pinor, Ourense); Pablo Herrero (H.U. Central de Asturias); Carmen del Arco (H.U. La Princesa, Madrid); María Agud (H.U. de Torrejón); Belén Rodríguez (H. Rey Juan Carlos, Móstoles); Juan Manuel Parra (H. U. Fundación Alcorcón); Juan González (H. Clínico San Carlos, Madrid); Chus Estevez (H. U. Ramón y Cajal, Madrid); Oscar Álvarez (H. de Móstoles); Juan Antonio Andueza (H. U. Gregorio Marañón, Madrid); Gregorio Jiménez (H. U. Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Alfonso Martín (H.U. Severo Ochoa, Leganés); Carlos Bibiano (H. Infanta Leonor, Vallecas); José Aguilar (H. Virgen de la Salud, Toledo); M^a del Mar Sousa (H. Nuestra Señora del Prado, Talavera); Pascual Piñera (H. General Universitario Reina Sofía, Murcia); Javier Sesma (H. de Navarra. Complejo Hospitalario de Navarra); Pedro Lopetegui (H. Txagorritxu); Wilfredo Soler (H. Virgen del Camino, Complejo hospitalario de Navarra); Eduardo Jiménez (H. García Orcoyen, Estella-Lizarra); Luis García Castrillo (H. Marqués de Valdecilla, Santander); Cristina Flaño/Javier Ochoa (H. San Pedro, La Rioja).

Bibliografía

- Del Arco C, Martín A, Laguna P, Gargantilla P; Investigators in the Spanish Atrial Fibrillation in Emergency Medicine Study Group (GEFAUR). Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med.* 2005;46:424-30.
- Coll-Vinent B, Martín A, Sánchez J, Tamargo J, Suero C, Malagón F, et al. Benefits of Emergency Departments' Contribution to Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation: The EMERG-AF Study (Emergency Department Stroke Prophylaxis and Guidelines Implementation in Atrial Fibrillation). *Stroke.* 2017;48:1344-52.
- Laguna P, Martín A, del Arco C, Gargantilla P; Investigators in the Spanish Atrial Fibrillation in Emergency Medicine Study Group (GEFAUR). Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med.* 2004;44:3-11.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498.
- Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke.* 2015;46:143-50.
- Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005657.
- Coll-Vinent B, Martín A, Malagón F, Suero C, Sánchez J, Varona M, et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: searching for management opportunities in the emergency department. The HERMES-AF study. *Ann Emerg Med.* 2015;65:1-12.
- Alnsasra H, Haim M, Senderer AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnsen Y, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm.* 2019;16:31-7.
- Barrett TW, Marill KA. Anticoagulation for emergency department patients with atrial fibrillation: is our duty to inform or prescribe?. *Ann Emerg Med.* 2013;62:566-8.
- Kassim NA, Althouse AD, Qin D, Leef G, Saba S. Gender differences in management and clinical outcomes of atrial fibrillation patients. *J Cardiol.* 2017;69:195-200.
- Islam S, Dover DC, Daniele P, Hawkins NM, Humphries KH, Kaul P, et al. Sex Differences in the Management of Oral Anticoagulation and Outcomes for Emergency Department Presentation of Incident Atrial Fibrillation. *Ann Emerg Med.* 2022;80:97-107.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12:1495-9.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3:692-4.
- Lip GY, Lane DA. Stroke prevention with oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation-focus on the elderly. *Circ J.* 2013;77:1380-8.
- Atzema CL, Austin PC, Chong AS, Dorian P, Jackevicius CA. The Long-Term Use of Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients Discharged From an Emergency Department With a Warfarin Prescription. *Ann Emerg Med.* 2015;66:347-54.e2.
- Atzema CL, Jackevicius CA, Chong A, Dorian P, Ivers NM, Parkash R, et al. Prescribing of oral anticoagulants in the emergency department and subsequent long-term use by older adults with atrial fibrillation. *CMAJ.* 2019;191:E1345-E1354.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
- Fuenzalida Inostroza CI, Ferró Ricart I, Siches Cuadra C, Ambrós Ribó À, Sánchez M, Cabrera J, et al. Nurse-led educational intervention in patients with atrial fibrillation discharged from the emergency department reduces complications and short-term admissions. *Emergencias.* 2015;27:75-81.
- Fuenzalida C, Hernández G, Ferro I, Siches C, Ambrós À, Coll-Vinent B. Long-term benefits of education by emergency care nurses at discharge of patients with atrial fibrillation. *Int Emerg Nurs.* 2017;35:7-12.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625-35.
- Varona M, Coll-Vinent B, Martín A, Carbajosa J, Sánchez J, Tamargo J, et al. Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective the EMERG-AF study. *Am J Emerg Med.* 2021;50:270-7.
- Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest.* 2016;149:951-9.
- Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol.* 2016;32:169-76.
- Proietti M, Romiti GF, Raparelli V, Diemberger I, Boriani G, Dalla Vecchia LA, et al. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1,187,000 patients. *Ageing Res Rev.* 2022;79:101652.
- Zelniker TA, Ardissino M, Andreotti F, O'Donoghue ML, Yin O, Park JG, et al. Comparison of the Efficacy and Safety Outcomes of Edoxaban in 8040 Women Versus 13 065 Men With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation.* 2021;143:673-84.
- Vinereanu D, Stevens SR, Alexander JH, Al-Khatib SM, Avezum A, Bahit MC, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation according to sex during anticoagulation with apixaban or warfarin: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36:3268-75.
- Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Pilote L. Sex Differences in Dabigatran Use, Safety, and Effectiveness In a Population-Based Cohort of Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8:593-9.
- Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation.* 2022;145:242-55.
- Sabouret P, Depret-Bixio L, Cotte FE, Marie P, Bedira N, Blin P, et al. Sex differences in stroke prevention in atrial fibrillation in French primary care. Results of the AFIGP (Atrial Fibrillation In General Practice) database. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:887-93.
- Cheng EY, Kong MH. Gender Differences of Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:1021-7.