

SEGURIDAD Y BENEFICIOS DE LA ANTICOAGULACIÓN EN
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ATENDIDOS EN
LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS: IMPACTO DE
LA EDAD, LA COMORBILIDAD Y DIFERENCIAS DE SEXO

Tesis doctoral

Mercedes Varona Peinador



DIRECTORES: Dr. Alfonso Martín Martínez y
Dr. José Miguel Ormaetxe Merodio

UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO

14 SEPTIEMBRE 2023

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis doctoral constituye un proceso de investigación en el que han participado de uno u otro modo muchas personas. Sin su apoyo este trabajo no habría sido posible.

Desde estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años de trabajo han estado a mi lado, amigos, familia y compañeros, y que de una u otra forma han contribuido a realizar estas tesis.

A mis directores de tesis, Dr Alfonso Martín Martínez y Dr José Miguel Ormaeche Merodio por la confianza que desde un principio han depositado en mí, por su apoyo constante y por todo lo que he aprendido de ellos y espero seguir aprendiendo.

A los miembros de los 62 servicios de urgencias que participaron en el estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”, y muy especialmente a la Dra Blanca Coll-Vinent, sin su colaboración esta tesis no habría sido posible.

A mis compañeros del grupo de arritmias de SEMES (sociedad española de urgencias y emergencias) que han formado parte activa del estudio EMERG-AF.

A mis compañeros del Servicio de Urgencias del hospital Universitario de Basurto, que aparte de participar en el estudio, me han apoyado constantemente en los momentos más difíciles.

A mi madre por haber sido paciente con fibrilación auricular acompañada de una de las comorbilidades más frecuentes la ERC, a ella especialmente dedico esta tesis.

Y por supuesto, y por encima de todo...a Uxue y Eugenio

INDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACO:	Anticoagulación
AVK:	Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K
ACOD:	Anticoagulantes orales de acción directa
CEIC:	Comité de Ética en la Investigación Científica
CI:	Cardiopatía isquémica
DM:	Diabetes Mellitus
ECG:	Electrocardiograma
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC:	Enfermedad Renal Crónica
ETEA:	Enfermedad tromboembólica arterial
ETE:	Ecografía transesofágica
FA:	Fibrilación auricular
FAA:	Fármacos antiarrítmicos
FC:	Frecuencia cardiaca
HTA:	Hipertensión arterial
IC:	Insuficiencia cardiaca
ICA:	Insuficiencia cardiaca aguda
IMC:	Índice de Masa Corporal
INR	International normalized ratio
IR:	Insuficiencia renal
MACE:	Eventos cardiovasculares mayores
NAV:	Nodo auriculoventricular
PCR:	Proteína C reactiva
RS:	Ritmo sinusal
SAHOS:	Síndrome de apnea/hipopnea del sueño
SUH:	Servicio de urgencias hospitalario
TEP:	Tromboembolismo pulmonar
TRT:	Tiempo en rango terapéutico
VP:	Venas pulmonares

AGRADECIMIENTOS	13
INDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	15
PRESENTACIÓN	21
I. INTRODUCCIÓN	27
1. FIBRILACION AURICULAR	28
1.1. Definición de fibrilación auricular.....	28
1.2. Epidemiología	28
1.3. Factores de riesgo.....	31
1.4. Mecanismos	33
1.5. Clasificación	35
1.6. Diagnóstico	36
1.7. Manifestaciones clínicas	38
2. TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN FASE AGUDA..	39
2.1. Profilaxis de la tromboembolia arterial	40
2.1.1. Estratificación de riesgo embólico.....	41
2.1.2. Estratificación del riesgo hemorrágico	42
2.1.3. Profilaxis TE durante la restauración a ritmo sinusal	43
2.1.4. Tratamiento anticoagulante	47
2.2. Tratamiento de la arritmia	50
2.2.1. Control de la frecuencia	53
2.2.2. Control del ritmo.....	54
2.2.3. Fármacos antiarrítmicos a largo plazo	57
2.2.4. Tratamiento de las comorbilidades	58
2.3. Manejo de la FA en los Servicios de Urgencias	59
2.4. FA en el paciente anciano con comorbilidad.....	61
2.5. FA en la mujer.....	63
2.6. FA e Insuficiencia Cardiaca	65
II.-JUSTIFICACIÓN	67
2.1. Importancia del manejo de la FA en la fase aguda	68
2.2. Profilaxis de la tromboembolia en el paciente mayor.	68
2.3. Diferencias de sexo en la profilaxis de la tromboembolia.....	69
2.4. Impacto de la comorbilidad y el perfil clínico de los pacientes en la prescripción de ACO en la práctica diaria	70
III.- HIPÓTESIS	73

IV.- OBJETIVOS.....	75
V.-MARCO TEÓRICO	79
5.1. Marco temporal	80
5.2. Marco conceptual.....	80
5.3. Marco teórico	80
VI.-METODOLOGÍA	83
6.1. METODOLOGÍA GLOBAL DEL ESTUDIO EMERG-AF	84
6.1.1. Diseño y entorno del estudio:	84
6.1.2. Aspectos éticos.....	85
6.1.3. Selección de participantes	85
6.1.4. Recogida y procesamiento de datos.....	85
6.1.5. Cálculo del tamaño muestral	86
6.1.6. Variables y definiciones	86
6.1.7. Seguimiento.....	88
6.1.8. Análisis estadístico general	88
6.2.1. Diseño del estudio	90
6.2.2. Variables del estudio.....	90
6.2.3. Variables de resultado	90
6.2.4. Análisis estadístico	90
6.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 2.....	91
6.3.1. Diseño del estudio	91
6.3.2. Variables de estudio	91
6.3.3. Variables de resultado	91
6.3.4. Análisis estadístico	91
6.4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 3.....	93
6.4.1. Diseño del estudio	93
6.4.2. Variables del estudio.....	93
6.4.3. Variables de resultado	93
6.4.4. Análisis estadístico	94
VII.- RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	95
7.1. RESULTADOS GLOBALES DEL ESTUDIO EMERG-AF	96
7.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO 1	98
7.2.1. Características de los pacientes.....	98
7.2.2. Prescripción de anticoagulación.....	100
7.2.3. Seguimiento.....	101

7.2.4. Variable de resultado principal.....	101
7.2.5. Variables de resultado secundarias	104
7.3. RESULTADOS ESTUDIO 2	107
7.3.1. Características de los pacientes	107
7.3.2. Variable de resultado primaria	109
7.3.3. Variables de resultado secundarias.....	111
7.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO 3	116
7.4.1. Características de los pacientes	116
7.4.2. Variable de resultado primaria	117
7.4.3. Variables de resultado secundarias	119
VIII. DISCUSIÓN	121
8.1. Beneficios de la ACO en pacientes mayores con FA y diferencias de sexo.	123
8.2. Factores asociados a un mal pronóstico en pacientes con FA: la perspectiva de los SUH.....	126
8.3. Asociación de la ICA con la aparición de complicaciones cardiovasculares graves en los pacientes con FA atendidos en los SUH... ..	129
8.4. Limitaciones y fortalezas	131
8.5. Perspectiva global del SUH: ACO, edad, diferencias de sexo y comorbilidad.....	134
IX.-CONCLUSIONES	137
X.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	141
XI. ANEXOS	173
ANEXO-1.- TRABAJOS ORIGINALES	174
Publicación 1	175
Publicación 2	185
Publicación 3	194
ANEXO 2. HOSPITALES E INVESTIGADORES DEL ESTUDIO EMERG- /	203
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO EMERG-AF	205
ANEXO 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO EMERG-AF.	210
ANEXO 5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO EMERG-AF	237

PRESENTACIÓN

“SEGURIDAD Y BENEFICIOS DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ATENDIDOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS: IMPACTO DE LA EDAD, LA COMORBILIDAD Y DIFERENCIAS DE SEXO”

La presente tesis doctoral constituye un proceso de investigación sobre diferentes poblaciones de pacientes que acuden a los Servicio de Urgencias Hospitalarios (SUH) con Fibrilación Auricular (FA) y los beneficios de la anticoagulación (ACO), donde se abordan varios escenarios de la práctica clínica habitual y quedan reflejados en tres publicaciones.

El estudio se basa en tres subanálisis del estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”, realizado en 62 hospitales españoles.

Los pacientes con FA que acuden a los SUH de nuestro país con FA, constituyen una población anciana con una edad media de 75 años, con comorbilidades asociadas que en muchas ocasiones dificultan la ACO de estos pacientes. Además, la prescripción de ACO para la FA en este grupo poblacional en fase aguda es controvertida, existiendo diferencias de sexo en su prescripción.

Dados los devastadores efectos del ictus en los pacientes con FA existe acuerdo general que la mejor profilaxis es la más precoz, y debe plantearse en todos los ámbitos asistenciales en los que estos pacientes son atendidos. En ese sentido,

los SUH constituyen una oportunidad excelente para establecer estrategias precoces de profilaxis de la tromboembolia, ya que es el escalón asistencial al que acuden, o son derivados, la mayoría de episodios sintomáticos y/o complicados de FA, en particular los de reciente comienzo.

Este trabajo pretende determinar los beneficios de la ACO en fase aguda en pacientes mayores con una perspectiva de sexo, analizar el impacto en el pronóstico de las comorbilidades asociadas a la FA y su influencia en la estrategia de profilaxis de la tromboembolia, y estudiar la influencia de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) a largo plazo en pacientes con FA en los SUH.

La profilaxis de la tromboembolia es la estrategia fundamental en el manejo de la FA y la que asocia un impacto más positivo en la calidad de vida y mortalidad de los pacientes. Dado que las situaciones citadas condicionan las decisiones de tratamiento anticoagulante en los mismos (y en el caso de la ICA además impactan directamente en el pronóstico), el análisis de los datos de nuestro estudio puede contribuir a identificar áreas concretas de mejora del manejo y establecer recomendaciones que sirvan de ayuda tanto para la toma de decisiones en la práctica diaria como para mejorar los resultados del tratamiento implementado en la fase aguda, y así contribuir a optimizar el proceso asistencial y mejorar el pronóstico de los pacientes.

El análisis de los aspectos citados se aborda mediante los 3 estudios que se exponen de forma detallada en los 3 artículos originales de investigación publicados en revistas del primer cuartil (JCR "Emergency Medicine") que

integran la Tesis Doctoral y que se enumeran a continuación y se muestran en el anexo 1.

1. Mercedes Varona, Blanca Coll-Vinent, Alfonso Martín, Juan Sánchez, Juan Tamargo, Manuel Cancio, Susana Sánchez, José Carbajosa, Amparo Fernández de Simón MD, José Ríos, Carmen del Arco MD, José Ormaetxe, Coral Suero, en representación de los investigadores del estudio EMERG-AF. Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. **Emergencias 2023; 35:252-260.**
2. Mercedes Varona, Blanca Coll-Vinent, Alfonso Martín, José Carbajosa, Juan Sánchez, Juan Tamargo, Manuel Cancio, Susana Sánchez, Carmen Del Arco, José Ríos, Amparo Fernández-Simón, José M. Ormaetxe, Coral Suero, on behalf of the EMERG-AF investigators. Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective the EMERG-AF study. **American Journal of Emergency Medicine 2021; 50: 270–277**
3. Blanca Coll-Vinent, Mercedes Varona, Alfonso Martin, José Carbajosa, Juan Sánchez, Juan Tamargo, Manuel Cancio, Susana Sánchez, Carmen del Arco, Òscar Miró, José Ríos, Ana García, Amparo Fernández-Simón, Natalia Miota and Coral Suero; on behalf of the EMERG-AF investigators. Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF

ancillary study. **European Journal of Emergency Medicine 2021, 28:210–217.**

I. INTRODUCCIÓN

1. FIBRILACION AURICULAR

1.1. Definición de fibrilación auricular

La fibrilación auricular (**FA**) es una arritmia caracterizada por una activación eléctrica auricular rápida, irregular y desorganizada que genera contracciones ineficaces de las aurículas provocando una contracción auricular ineficiente y una disfunción mecánica de las mismas. Los impulsos alcanzan el nodo auriculoventricular (**NAV**) y dan lugar a una respuesta ventricular generalmente rápida e irregular. El registro del ritmo cardiaco es necesario para su diagnóstico, ya sea mediante un electrocardiograma ECG de superficie u otras formas de registro. Se considera FA la arritmia de una duración de al menos 30 segundos^{1,2}. El electrocardiograma (**ECG**) se caracteriza por la ausencia de ondas P, la presencia de una actividad eléctrica auricular desorganizado (ondas f) y la variabilidad en los intervalos RR¹.

1.2. Epidemiología

La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica habitual. Se ha convertido en un grave problema de salud pública debido al aumento de la incidencia y prevalencia, a su impacto sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, y a los elevados costes sanitarios que se asocian a ella³.

La incidencia y prevalencia de la FA que es un importante factor de riesgo de ictus, han aumentado sustancialmente en los últimos años y se asocia a una alta morbimortalidad, depende del método de detección y de la población estudiada, por ello hay variabilidad entre los diferentes estudios. En el estudio ATRIA, realizado en Estados Unidos, se observó que la FA afectaba aproximadamente al 1% de la población general, si bien este porcentaje aumentaba con la edad, desde el 0,1% en los sujetos menores de 55 años hasta el 9% en aquellos sujetos con 80 años o más⁴.

En Europa se ha observado la misma tendencia, en el estudio Rotterdam la prevalencia de FA fue menor del 1% en los sujetos entre 55 y 59 años, y cerca del 18% en aquellos con al menos 85 años de edad⁵.

Los estudios poblacionales realizados en España presentan datos concordantes con estudios realizados en otros países. Según el estudio OFRECE realizado en atención primaria, la prevalencia de FA en la población general mayor de 40 años es del 4.4%, incrementándose de manera progresiva a partir de los 60 años, alcanzando el 17,7% en los mayores de 80 años ³.

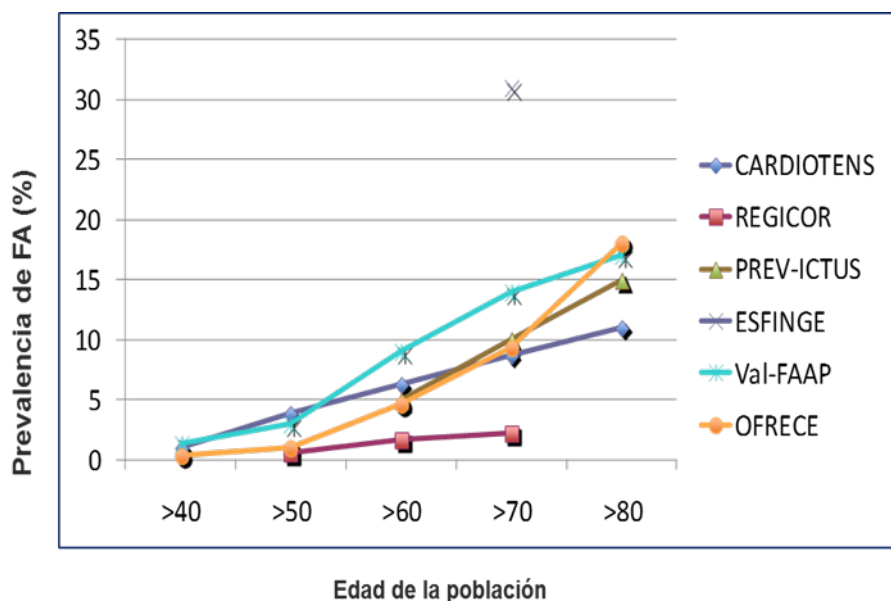


Figura 1. Prevalencias aproximadas de FA en España, recogidas en poblaciones distintas por los diferentes estudios publicados. Tomado del trabajo de Pérez-Villacastín J: Epidemiología de la FA en España en los últimos 20 años ⁶.

A pesar de las cifras publicadas, las cifras reales podrían ser mayores a las que conocemos, teniendo en cuenta que muchos pacientes consultan cuando la clínica progresa y no es autolimitada como en el caso de las palpitaciones y se hace más duradera. Además, entre un 25%-38% de los pacientes puede presentar FA asintomática ⁷. El desarrollo demográfico y los avances médicos en los países desarrollados han favorecido el aumento de la supervivencia poblacional. Se prevé que en el año 2050 habrá más de 70 millones de nonagenarios en el mundo, por lo que la prevalencia de la FA continuará aumentando considerándose como una de las “epidemias” cardiovasculares de nuestra época ⁸.

La prevalencia de FA no solo aumenta con la edad, sino también con la presencia de otras **comorbilidades asociadas**, como la cardiopatía isquémica (CI), la

enfermedad renal crónica (ERC) o la insuficiencia cardiaca (IC), entidades también más prevalentes en edades avanzadas ^{9,10}. Además, debido al envejecimiento progresivo de la población, tanto la prevalencia como la incidencia de FA están aumentando de manera marcada en los últimos años y este incremento puede atribuirse por una parte a la mejoría en la detección de FA asintomática y, por otra, al envejecimiento de la población y al aumento de supervivencia de pacientes con patologías que predisponen a la misma: como son la CI, la IC, insuficiencia renal (IR), hipertensión arterial (HTA), obesidad o síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHOS), que además pueden tener un impacto negativo en el pronóstico y en la evolución de la FA ^{11,12}.

Hay menos información sobre la incidencia de FA. El estudio Framingham de 1982 es el primero que aportó información al respecto, y publicó una incidencia general de FA crónica de 2/100 pacientes de 32-65 años con ECG cada 2 años seguidos durante 22 años ¹³. Hay pocos estudios posteriores, y con resultados difícilmente comparables por falta de homogeneidad entre las poblaciones analizadas. Estudios más recientes realizados en población general en la última década muestran incidencias que van de 0,23/1.000 personas/año en Islandia a 0,41 en Alemania y 0,9 en Escocia. Hay una incidencia significativamente mayor (aproximadamente el doble) en países desarrollados que en países en desarrollo ¹⁴.

Además de ser frecuente, la FA es una patología potencialmente grave. Los pacientes con FA tienen el doble de riesgo de morir que quienes no la presentan ^{15,16}. Por otro lado, la FA aumenta en 5 veces el riesgo de sufrir un ictus en comparación con la población general ^{17,18} y los ictus asociados a FA tienen mayor riesgo de mortalidad, discapacidad residual y recurrencias, que los ictus de otras causas ¹⁷. También en este aspecto tan crítico de la enfermedad y de su pronóstico, a mayor edad, mayor riesgo de ictus asociado a FA ¹⁸. Por otro lado, la FA también se asocia a un mayor riesgo de IC ¹⁹; esta es la segunda complicación que, tras la tromboembolia, tiene un mayor impacto en la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes con FA. Además de estas graves complicaciones, se ha descrito una mayor prevalencia de deterioro cognitivo y una peor calidad de vida en los pacientes que presentan esta patología ^{19,20}.

1.3. Factores de riesgo

La FA puede aparecer en sujetos sin patología de base, pero es más habitual que se manifieste en presencia de enfermedades específicas, especialmente cardíacas. La cardiopatía hipertensiva y la CI son las alteraciones crónicas más frecuentemente asociadas a la FA. La HTA, se considera la causa subyacente más frecuente de FA ²¹.

La CI se asocia a un aumento de riesgo de FA cuando se complica con un infarto agudo de miocardio o IC ²². La IC y la FA a menudo ocurren juntas y cada una de ellas puede predisponer a la otra. La ocurrencia de FA en pacientes con IC depende de la gravedad de esta, de modo que la incidencia es mucho mayor en fases más avanzadas de la enfermedad ²³. Las valvulopatías son otra causa frecuente de FA, prácticamente cualquier valvulopatía que origine una estenosis o una regurgitación significativa, especialmente de las válvulas auriculoventriculares, se relaciona con la aparición de FA ²⁴. La miocardiopatía hipertrófica y las cardiopatías congénitas también son causas de FA ^{25,26}

La FA está presente en un 15-20% de los pacientes con ERC. La relación entre ERC y FA parece ser bidireccional, la ERC predispone a la aparición de FA y esta favorece la progresión de la ERC ^{27,28}. En pacientes con índice de filtrado glomerular (IFG) entre 30 y 59 ml/min/1,73 m² el riesgo relativo de FA es un 32% mayor que en pacientes con función renal normal ²⁸.

Enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome apnea/hipopnea del sueño (SAHOS) se relaciona con el desarrollo de FA. Los mecanismos por los cuales el SAHOS contribuye al riesgo de FA, incluyen: hipoxemia e hipercapnia intermitentes, picos de hipertonia simpática e hipertensión durante momentos de apnea y aumento de fenómenos inflamatorios asociados ^{29,30}.

La diabetes mellitus (DM) que requiere tratamiento médico se encuentra en un 20% de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular, es un claro factor causal de FA, con un riesgo relativo incrementado del 10% en varones y

el 50% en mujeres ³¹. La obesidad constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de FA, con un incremento progresivo según el índice de masa corporal (IMC), implica un riesgo de FA 1,4 y 1,6 veces mayor en varones y en mujeres respectivamente ³².

Hábitos tóxicos, como el consumo de tabaco y alcohol también aumentan el riesgo de padecer FA. El consumo de alcohol se relaciona claramente con el riesgo de sufrir FA, independientemente de que el paciente sufra o no una miocardiopatía alcohólica. Este incremento del riesgo (HR = 1,34; IC95%, 1,01-1,78) ocurre fundamentalmente en varones y en casos de consumo significativo (> 36 g/día) ^{33,34}. Por otro lado, se ha demostrado que la excesiva práctica de deporte, en especial el de resistencia, se asocia con la aparición de determinadas arritmias, entre las que destaca la FA ³⁵.

También se describen causas desencadenantes reversibles de FA, aunque con mayor riesgo de recidiva a pesar de corregir el factor desencadenante ³⁶, lo cual es de gran importancia a la hora de valorar la profilaxis de la tromboembolia en estos pacientes tras solucionar el factor causal. Entre ellas destacan el hipertiroidismo ³⁷, la cirugía cardíaca ³⁸, procesos infecciosos e inflamatorios (como miocarditis y pericarditis) ³⁹ o el tromboembolismo pulmonar agudo, la FA está presente en el 10 a 14% de los pacientes con tromboembolismo (TEP) documentado ⁴⁰.

La proteína C reactiva (PCR), que es un marcador sensible de inflamación, es un factor predictivo de episodios cardíacos adversos que se ha asociado recientemente a la FA ⁴¹. En el Cardiovascular Health Study, un extenso estudio poblacional de enfermedades cardiovasculares en ancianos, la PCR se asoció independientemente a la presencia de FA en situación inicial y predijo a los pacientes que tenían aumento del riesgo de presentar FA en el futuro. No está claro si los índices de inflamación se deben considerar o no como factores de riesgo directos de FA por la producción de un estado inflamatorio auricular o si son o no marcadores de una vasculopatía aterosclerótica subyacente ⁴².

Por último, se ha objetivado un aumento de riesgo en familiares de pacientes afectados ⁴³. Dado que muchos de los pacientes presentan también algún factor de riesgo previamente mencionado, no queda claro el papel de la genética, pero se acepta que en algunos pacientes existe una base genética que se trasmite a través de un complejo patrón hereditario.

1.4. Mecanismos

La FA es una arritmia compleja en cuanto a su etiopatogenia y se considera multifactorial. Esta se atribuye a anomalías estructurales y electrofisiológicas que alteran el tejido auricular y promueven la formación y propagación de un impulso anormal. Existen dos tipos de mecanismos que desempeñan un papel importante en la génesis de la FA: uno es la necesidad de un desencadenante para su inicio (un latido auricular prematuro o una taquicardia atrial) y otro es el sustrato anatómico para su sostenimiento. El mecanismo probablemente corresponda a una compleja interacción multifactorial entre ambos ⁴⁴.

Mecanismos disparadores triggers, o gatillos: Los diferentes estudios han demostrado que un 94% de estos focos iniciadores se encuentran en las venas pulmonares ⁴⁵, los otros desencadenantes no relacionados con las venas pulmonares son la vena cava superior, el ligamento de Marshall y el seno coronario, entre otros ⁴⁶.

Los focos que con más frecuencia producen las extrasístoles que inician la FA provienen de la aurícula izquierda (AI) que se extienden dentro de las venas pulmonares (VP) ^{45,46}. Estas y la unión atriopulmonar presentan singularidades anatómicas y electrofisiológicas que posibilitan su naturaleza arritmogénica facilitando alteraciones en la conducción de impulso ⁴⁷. Los miocitos de las VP presentan potenciales de acción y refractariedad más cortos que los auriculares, fenómenos asociados al mecanismo de reentrada ⁴⁸.

En la FA paroxística predominan los triggers, mientras que en fases más avanzadas predomina el sustrato auricular. Debido a este motivo, el aislamiento de las VP en estadios iniciales ofrece mejores resultados en la supresión de la arritmia que en formas más avanzadas ⁴⁹.

Mecanismos de mantenimiento: Una vez que se ha iniciado la FA existen múltiples factores que pueden perpetuar la arritmia. Uno de ellos es la persistencia de disparadores e iniciadores que mantengan la arritmia, tales como la descarga permanente del foco arritmogénico. El mantenimiento de la arritmia es consecuencia de una combinación de cambios electrofisiológicos, estructurales y autonómicos que crean el sustrato para perpetuar la FA ⁵⁰. La propia FA produce cambios que modifican las propiedades eléctricas, estructurales y mecánicas de las aurículas, algo que se conoce como remodelado auricular y que tiene un papel fundamental en el desarrollo de un sustrato arritmogénico. Estos cambios incluyen la activación de fibroblastos, el aumento de depósitos de tejido conectivo y la fibrosis, la infiltración grasa, los infiltrados inflamatorios y la hipertrofia de miocitos. Dichas alteraciones tisulares son capaces de modificar las propiedades de conducción del impulso eléctrico y las propiedades de refractariedad celular, y así favorecer la aparición de áreas de heterogeneidad de la conducción local. Debido a este remodelado eléctrico y anatómico, se ha demostrado que la propia FA es capaz de retroalimentarse y condicionar su perpetuación, lo que clásicamente se conoce como “atrial fibrillation begets atrial fibrillation” (la FA genera FA) ⁵¹. La dilatación auricular aumenta la inestabilidad eléctrica al acortar el periodo refractario efectivo y enlentecer la conducción atrial. Estos cambios, en su mayoría irreversibles, ocurren en un plazo de semanas a meses ⁵².

Desde el **punto de vista electrofisiológico**, aunque el mecanismo último de la FA sigue siendo desconocido, hay algunos datos que respaldan que los fenómenos de reentrada están implicados de alguna manera. Se han desarrollado varias hipótesis que van desde que la FA sería consecuencia de la reentrada funcional de varios frentes de onda, la hipótesis focal o la hipótesis de rotores, definidos como una forma peculiar de reentrada en espiral ⁵³.

Además, la FA es una arritmia íntimamente ligada al envejecimiento y el daño estructural auricular, situaciones ambas que llevan a fibrosis y escarificación auricular, situaciones muy relacionadas con los fenómenos de reentrada y, en menor grado, con otros mecanismos electrofisiológicos, como las reentradas funcionales, la actividad focal desencadenada o el automatismo ⁴⁹.

Estos factores producen una serie de cambios fisiopatológicos en las aurículas como son: fibrosis auricular, hipocontractilidad, isquemia, infiltración grasa, inflamación, remodelado vascular y disfunción de los canales iónicos. Los cambios favorecen la ectopia y las alteraciones de la conducción eléctrica que inducen a la aparición de la FA y su progresión temporal. Estos cambios también contribuyen a generar estado de hipercoagulabilidad global y un estado trombogénico en las aurículas que son, al menos en parte, responsables de la tromboembolia asociada a la FA. A su vez la propia FA tiene la capacidad de agravar estos mecanismos lo que explica la progresión temporal ⁵⁴.

Finalmente, cada vez se reconoce más el papel que ejerce el sistema autonómico en el desarrollo y mantenimiento de la FA y tanto la activación simpática como parasimpática han sido implicadas en su génesis ⁵⁵.

1.5. Clasificación

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la FA, pero tradicionalmente se distinguen 5 patrones basados en la presentación, la duración y forma de finalización ⁵⁵.

- **FA diagnosticada por primera vez:** La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella.
- **FA paroxística:** La FA se revierte espontáneamente o con una intervención terapéutica en los primeros 7 días.
- **FA persistente:** La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica tras más de 7 días.
- **FA persistente de larga duración:** FA continua más de 1 año tras adoptar una estrategia para el control del ritmo cardiaco.
- **FA permanente:** El paciente y el médico aceptan la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal. Representa una actitud terapéutica más que un atributo fisiopatológico de la FA.

Esta clasificación es útil para el manejo clínico de los pacientes con FA, especialmente cuando se tiene en cuenta también los síntomas relacionados con la FA. La mayoría de pacientes comienzan con episodios autolimitados y paroxísticos, que con el tiempo se convierten en persistentes en muchos de ellos.

Existen otras clasificaciones o definiciones que están en desuso y no se recomiendan en las últimas guías europeas de manejo de la FA por ser términos imprecisos o por la posibilidad de generar equívocos. Se recomienda abandonar el término de FA solitaria, anteriormente utilizado en aquellos pacientes que solamente tienen dicha arritmia, en ausencia de cardiopatía estructural o factores de riesgo predisponentes. En muchas ocasiones existe una disfunción auricular eléctrica o funcional subyacente o se trata de las fases iniciales de una miocardiopatía y, por ello, el término solitaria no es correcto ⁵⁷.

Se denomina FA valvular a aquella que aparece en pacientes con estenosis mitral moderada o severa, término que también se desaconseja por ser impreciso, puesto que los pacientes con otras valvulopatías (aórtica, tricúspide o con insuficiencia valvular) deberían ser considerados como no valvulares y pueden llevar a error.

A pesar de no estar incluida en esa clasificación, no se debe olvidar la existencia de la denominada FA silente, que cursa con episodios asintomáticos, habitualmente paroxísticos, y que está detrás de muchos ictus criptogénicos ⁵⁶. Por último, también se describen otros patrones de FA en referencia a su causa subyacente (como p. ej. la FA en atletas, la FA focal o la FA postoperatoria), pero las últimas guías no aconsejan su uso en la práctica clínica debido a la ausencia de evidencia que lo respalde ².

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de FA exige un ECG de 12 derivaciones o tira de ritmo de al menos 30 segundos con los criterios característicos: ausencia de ondas P, respuesta ventricular irregular y una actividad auricular representada como ondas f. En muchas ocasiones, la FA es un marcador de una entidad subyacente, por lo que los pacientes requerirán de una valoración cardiovascular exhaustiva ^{1,2}. Una

detección más precoz de la arritmia puede facilitar la administración a tiempo de diferentes opciones terapéuticas para proteger al paciente no sólo de las consecuencias de la arritmia, sino también de la progresión de la FA. Conscientes de este hecho, para realizar el diagnóstico de FA en las guías europeas irrumpe con fuerza el uso de dispositivos portátiles (teléfonos o relojes inteligentes) que infieren el ritmo cardiaco mediante el análisis de la señal fotopletismográfica, el registro directo de la señal electrocardiográfica o una combinación de ambas técnicas. Así, la clasificación por el diagnóstico queda como sigue ²:

- **FA clínica.** Arritmia sintomática o asintomática documentada mediante un ECG de superficie:
 - Tira de ECG \geq 30 segundos (incluidos las realizadas con dispositivos externos “wearables”)
 - ECG convencional de 12 derivaciones
- **FA subclínica y episodios de frecuencia auricular elevada (AHRE).** Hace referencia a individuos sin síntomas atribuibles a la FA, en los cuales no se ha detectado FA previamente mediante un trazado de superficie, y en los cuales un dispositivo cardiaco insertable (marcapasos, DAI o monitor de asa) detecta episodios de arritmias con una frecuencia auricular rápida. Hay individuos en los que estas AHRE son episodios de FA, confirmados por un experto, y constituyen la FA subclínica. En el momento actual es un campo en profundo debate tanto en cuanto a su duración como al riesgo real que presentan los pacientes, es un área progreso para la anticoagulación precoz en pacientes de alto riesgo sin un ECG diagnóstico, y para el estudio del ictus de posible origen cardioembólico.

Además, se considera necesario realizar un ecocardiograma transtorácico que descarte cardiopatía estructural y permita estimar los tamaños auriculares y la función ventricular, variables importantes para estimar en qué fase de progresión se encuentra la FA, así como para guiar la elección del tratamiento. Asimismo, se deben realizar determinaciones análisis de laboratorio de hemograma, bioquímica renal y hepática, iones en sangre y hormonas tiroideas. Otras

exploraciones no son necesarias de forma rutinaria, aunque deben indicarse ante algunas circunstancias.

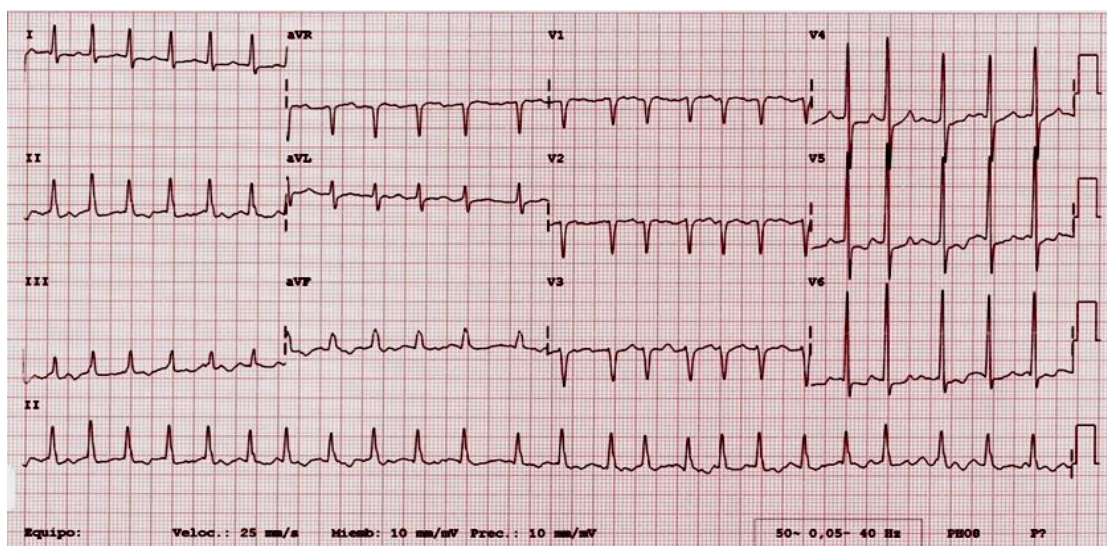


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones que muestra fibrilación auricular: ausencia de ondas P, ondas f e irregularidad en la respuesta ventricular.

1.7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la FA se pueden clasificar en dos grupos: síntomas relacionados directamente con la arritmia o síntomas por las complicaciones derivadas de la misma. Los síntomas directos son variables y dependen fundamentalmente de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presencia de cardiopatía estructural. Las palpitaciones, la fatiga y la disnea son los síntomas más comunes, aunque también se puede presentar como dolor torácico, intolerancia al esfuerzo, mareos o síncope ⁵⁷. En muchas ocasiones, los pacientes están asintomáticos, y la aparición de una complicación es la primera manifestación de la arritmia. Además, afecta muy significativamente a la calidad de vida de los pacientes por su asociación con diversos fenómenos, como deterioro hemodinámico (palpitaciones, debilidad, reducción en la capacidad de esfuerzo), incremento en el número de hospitalizaciones, desarrollo de IC y aparición de fenómenos tromboembólicos arteriales, fundamentalmente en forma de ictus ^{58,59}.

Las dos complicaciones principales de la FA son la IC y la enfermedad tromboembólica arterial (ETEA) ⁶⁰. Esta última se localiza en el 75% de los casos a nivel cerebral, lo que confiere a la FA un riesgo de ictus 5 veces superior al de

la población general ^{17,18}. Además, los ictus en los pacientes con FA tienen una mortalidad dos veces superior, dejan mayor discapacidad residual, su estancia hospitalaria es más prolongada y presentan recurrencias más frecuentemente ¹⁷. La Sociedad Europea de Arritmias (EHRA) con el objetivo de proporcionar una herramienta simple para la evaluación sintomática de los pacientes, propuso una clasificación en el año 2007, posteriormente modificada en 2014, para la correcta identificación y clasificación de los síntomas basada en el tipo y en la repercusión de la capacidad funcional (tabla 1) ⁶¹. La escala EHRA considera los síntomas atribuibles a la FA, y que tras la recuperación del ritmo sinusal o un buen control de la frecuencia son potencialmente mejorables.

Clase	Síntoma descripción	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2 a	Leves	La actividad diaria no se ve afectada por los síntomas de la FA
2 b	Moderados	La actividad diaria no se ve afectada por los síntomas de la FA, pero estos suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

Tabla 1: Escala modificada de la European Heart Rhythm Association (EHRA) para la clasificación de síntomas de la FA.

2. TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN FASE AGUDA

El objetivo de todo paciente con FA es doble, por una parte, el tratamiento de la arritmia en sí, que incluye prevención y control de factores de riesgo asociados a la FA y el manejo del trastorno del ritmo, y por otra, la prevención de las complicaciones tromboembólicas.

Las guías europeas de FA hacen hincapié en la estrategia Atrial fibrillation Better Care de atención integral de la FA (denominada la vía ABC: «A», anticoagulación/prevención del ictus; «B», buen control de los síntomas; «C»,

control de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades) ², esta estrategia, permite optimizar la atención de los pacientes con FA en todos los niveles de atención sanitaria y entre diferentes especialidades. Comparada con la atención estándar, la implementación de la vía ABC se ha asociado con menor riesgo de muerte por cualquier causa, menor incidencia de la variable compuesta de ictus/sangrado mayor/ muerte cardiovascular y primera hospitalización ⁶², tasas más bajas de eventos cardiovasculares ^{63,64}.

El papel de los SUH es relevante en el tratamiento de los pacientes con FA, ya que es el ámbito asistencial al que los pacientes acuden cuando los síntomas comienzan o se objetiva la arritmia, la atención en los SUH constituye una oportunidad de oro de establecer estrategias precoces de profilaxis primaria, para evitar las catastróficas consecuencias del ictus cardioembólico, y estrategias de tratamiento de la arritmia en sí ^{65,66}.

El objetivo de todo paciente con FA en los SUH es doble: por una parte, el alivio de los síntomas (bien mediante el control de la frecuencia cardiaca, bien mediante el control del ritmo), y por otra, la prevención de las complicaciones tromboembólicas, sin olvidarnos de las comorbilidades que presentan los pacientes con FA, factor decisivo a la hora de controlar la sintomatología y decidir el tratamiento ^{2,62}. Aunque desde un punto de vista académico se comenten estos objetivos de manera separada, la valoración se debe hacer de manera simultánea.

2.1. Profilaxis de la tromboembolia arterial

Las alteraciones funcionales y químicas que se producen durante la FA le confieren un estado de hipercoagulabilidad que facilitan la creación de coágulos ⁶⁷. La FA presenta una elevada morbimortalidad, principalmente secundaria al elevado riesgo tromboembólico, ya que el riesgo de ictus y de embolia sistémica se multiplica hasta 5 veces. El riesgo anual estimado de ictus entre todos los pacientes con FA se considera cercano al 5%. Además, un 20% de los ictus se atribuye a este tipo de arritmia, riesgo que aumenta con la edad, ya que a partir de los 65 años el riesgo de ictus en pacientes con FA se aproxima al 30% ^{2,68}. Dadas las catastróficas consecuencias del ictus en la FA, todas las sociedades

científicas consideran que la profilaxis tromboembólica es siempre un objetivo terapéutico en los pacientes con FA, sea cual sea el escalón asistencial en que se trate al paciente.

La ACO ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo tromboembólico en los pacientes con FA ^{2,44,62-64}. No sucede igual con el tratamiento antiagregante. La antiagregación simple con AAS (Acido acetilsalicílico) no aporta beneficios significativos e incrementa el riesgo de sangrado. La doble antiagregación (AAS más clopidogrel) es menos eficaz que la anticoagulación, pero presenta la misma incidencia de complicaciones hemorrágicas^{2,44,62-69}. Esto hace que hoy en día la antiagregación no se recomienda como estrategia de reducción del riesgo tromboembólico en el paciente con FA ^{2,44,62-64}. Sin embargo, el riesgo tromboembólico y hemorrágico no es homogéneo, por lo que es fundamental evaluar ambos de forma exhaustiva.

2.1.1. Estratificación de riesgo embólico

La evaluación inicial y proceso de prescripción de anticoagulación (**ACO**) en los SUH conlleva el realizar la indicación y valorar el riesgo trombótico y hemorrágico. El riesgo de tromboembolia no es homogéneo en la población, sino que existen una serie de factores de riesgo asociados a su desarrollo. El estudio de estos factores ha permitido desarrollar escalas que identifican a la población en riesgo, y que, por tanto, se beneficiaría del tratamiento antitrombótico como prevención primaria. Se han establecido múltiples escalas de estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia, derivadas de grandes estudios realizados en pacientes con FA no valvular (FANV), entre las que destacan el CHADS2, el ATRIA y el CHA2DS2-VASc ^{67,69}. Entre estas escalas la más generalizada y la recomendada por las guías de práctica clínica es el score CHA2DS2-VASc, (incluye: insuficiencia cardiaca congestiva, HTA, edad mayor o igual a 75 [doble], diabetes mellitus, ACV [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo femenino), que asigna una puntuación a cada factor de riesgo que representan sus siglas (**Tabla 2**). Cuando el CHA2DS2-VASc es ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres, existe consenso para recomendar el inicio de la terapia anticoagulante. Los pacientes con edad mayor de 75 años

obtienen ya 2 puntos por la edad, por lo que se indica la ACO independientemente de otros factores de riesgo. En los pacientes varones con una puntuación de 1 y 2 e mujeres, las guías aconsejan considerar el inicio de la terapia anticoagulante, los pacientes con una puntuación de 0 no se benefician del tratamiento antitrombótico ².

Factores de riesgo ¹		Puntos
C	Insuficiencia cardíaca congestiva / disfunción del ventrículo izquierdo	1
H	Hipertensión	1
A₂	Edad ≥75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Ictus/AIT/TE	2
V	Enfermedad vascular ^a	1
A	Edad 65 a 74 años	1
Sc	Sexo (femenino)	1
Puntuación máxima		9

Tabla 2. Escala CHA₂DS₂-Vasc

2.1.2. Estratificación del riesgo hemorrágico

Para valorar el riesgo de sangrado, existen distintas escalas, de las cuales la más utilizada es la escala HAS-BLED, incluye el INR (International Normalized Ratio) lábil, la edad avanzada, ictus previo, la HTA, sangrado previo, la insuficiencia renal y/o hepática y el consumo de fármacos y/o alcohol. A mayor puntuación, mayor riesgo de hemorragia (**Tabla 3**). Cada factor suma un punto, considerándose riesgo elevado cuando la puntuación es ≥ 3 . El riesgo hemorrágico debe utilizarse para identificar los factores modificables y tratar de corregirlos, en ningún caso para establecer la contraindicación de anticoagulación, que solo se considera en casos de sangrado activo, trombocitopenia (< 50.000 plaquetas), anemia grave en estudio o una hemorragia intracraneal reciente ². A pesar de que se trata de una escala con moderado poder predictivo, los estudios que lo han comparado con otras escalas la avalan como la más fidedigna ^{70,71}.

Características clínicas ²		Puntos
H	Hipertensión ^b	1
A	Función renal o hepática anormal (1 punto cada una)	1 ó 2
S	Ictus	1
B	Historial de hemorragias o predisposición a las mismas	1
L	INR lábil	1
E	Personas mayores (edad >65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 ó 2
Puntuación máxima		9

Tabla 3. Escala HAS-BLED

Una vez realizada la valoración de riesgo trombótico y hemorrágico se debe llevar a cabo una valoración global del paciente, poner en valor las variables de laboratorio más relevantes (entre ellas, el estado de la hemostasia y de la función renal, existencia de datos de sangrado, etc.) Valorar las comorbilidades más frecuentes y además determinar si el paciente presenta contraindicaciones para la ACO en general o para algunos anticoagulantes en particular (alergias, hepatopatía, insuficiencia renal, FA valvular, etc.) ⁷². Algunos de estos datos tienen una especial importancia por su relación con el desarrollo de complicaciones durante el tratamiento anticoagulante: la función renal (medida mediante el filtrado glomerular o aclaramiento de creatinina calculado), la HTA y su grado de control, la función hepática, la situación funcional y cognitiva y la comorbilidad asociada, con especial énfasis a la existencia de fragilidad ^{72,73}.

2.1.3. Profilaxis TE durante la restauración a ritmo sinusal

La cardioversión de la FA implica un riesgo añadido de ictus o embolia sistémica en pacientes no anticoagulados, tanto si la cardioversión es eléctrica como si es farmacológica o incluso espontánea ^{74,75}. Por este motivo, independientemente del riesgo intrínseco de embolia del paciente con FA, solamente por el procedimiento se debe plantear la ACO.

El riesgo embólico pericardioversión oscila entre el 0% y el 5,6% (1,4 % de media), según series, siendo la mayor parte de los eventos en la primera semana tras la misma. Por otro lado, después de una cardioversión y por efecto de la misma, existe un periodo de tiempo durante el cual la contractilidad está disminuida (aturdimiento auricular o atrial stunning), hecho que favorece la formación de trombos, tanto por el estasis sanguíneo secundario a la ausencia de contractilidad como por alteraciones endoteliales producidas durante este periodo ^{2,67,76}. La duración del aturdimiento auricular también es variable, y depende de múltiples factores, entre los que se encuentra la duración de la fibrilación previa a la cardioversión ⁷⁶. La mayoría de trombos postcardioversión se forman durante los 10 primeros días, pero pueden llegar a formarse hasta un mes después de la cardioversión ⁷⁷.

La evidencia científica demuestra que la ACO reduce los fenómenos tromboembólicos ^{2,44,74,75}. Sin embargo, hay pocos estudios prospectivos para su cuantificación. La ACO convencional se basa en estudios no randomizados con ACO empírica basados en la demostración de que son necesarios 14 días para que un trombo en la orejuela izquierda se fibrose y se fije, y son necesarias 4 semanas para que la función contráctil auricular se normalice. En estudios realizados con ecocardiografía transesofágica (**ETE**) se ha visto además que con la ACO en un 10-15% de casos los trombos desaparecen en unos días. El tiempo necesario para la formación de trombos es variable y depende del riesgo intrínseco del paciente, que puede valorarse con las distintas escalas de riesgo isquémico ⁷⁸. Cabe destacar que la edad avanzada, que es un factor incluido en todas ellas, tiene un riesgo progresivo, es decir, a más edad, más riesgo, aunque suele estratificarse.

2.1.3.1. FA de inicio definido < 48h:

Tradicionalmente, y en base a estudios observacionales retrospectivos, se ha considerado que el riesgo embólico aumenta significativamente a partir de las 48 horas de duración de la arritmia. De hecho, hasta la fecha, las guías clínicas actuales se han basado en este periodo de tiempo para realizar las recomendaciones ^{55,79}. Sin embargo, algunos estudios demuestran signos ecográficos precursores de trombos ya a partir de las 12 horas de evolución del

episodio ⁸⁰. En este sentido, estudios de vida real han demostrado la existencia de fenómenos embólicos también a partir de las 12 horas ⁸¹. En pacientes jóvenes sin ningún factor de riesgo añadido, se ha descrito la ausencia de eventos embólicos postcardioversión aun sin ACO postprocedimiento ^{81,82}. A raíz de lo comentado, cabe hacer dos consideraciones. Por un lado, el riesgo es continuo, es decir, a mayor duración de la arritmia, más probabilidad de embolia (Figura 3). Por otro lado, cuantos más factores de riesgo añadido existan, más riesgo de eventos embólicos postcardioversión. En todos estos estudios se demuestra que un valor de CHA2DS2-VASc de 0 no aumenta el riesgo tromboembólico después de la cardioversión y que un valor mayor a 1 lo aumenta significativamente. Sin embargo, cuando el valor de CHA2DS2-VASc es igual a 1, los resultados son más controvertidos, ya que algunos estudios lo consideran como “bajo riesgo” y otros como “no bajo riesgo”. Aunque en la mayoría de estos trabajos no se tiene en cuenta el sexo femenino como factor de riesgo individual, los que lo han tenido en cuenta han demostrado que aumenta de forma independiente el riesgo tromboembólico postcardioversión ^{83,84,85}. Por ello, el sexo femenino y la duración del episodio (el límite de seguridad ha descendido de las 48 horas a las 24 horas- y mejor aún a las 12h de duración) deben ser evaluadas de forma cuidadosa e individualizada junto con los demás factores de riesgo de tromboembolia durante el proceso de decisión anticoagular o no antes de plantear un control agudo del ritmo.

A partir de estos estudios, en las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, se acepta no recomendar tratamiento anticoagulante en los pacientes sin factores de riesgo isquémico añadido y duración del episodio inferior a 24 horas. Por lo tanto, en pacientes sin factores de riesgo añadido (CHA2DS2-VASc 0 en varones y 1 en mujeres) y duración del episodio inferior a 24 horas no es necesaria la ACO, especialmente si la duración del episodio es < 12 horas; si bien hay evidencia creciente de que las mujeres presentan un riesgo superior y probablemente deban ser anticoaguladas salvo que la duración sea < 12 horas, el tema está sujeto a controversia y actualmente no existen indicaciones claras al respecto en las guías de práctica clínica. En pacientes con un episodio > 24 horas y/o una puntuación CHA2DS2-VASc ≥ 1 en varones y 2 en mujeres se debería anticoagular las 3 semanas previas a la cardioversión y

continuar el tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 4 semanas, aunque las recomendaciones actuales aconsejan valorar la anticoagulación de por vida si no existe alto riesgo de hemorragia ni contraindicación para anticoagulación ; si la puntuación es CHA₂DS₂-VASCc es ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres, tras la cardioversión se debe realizar anticoagulación de por vida ².

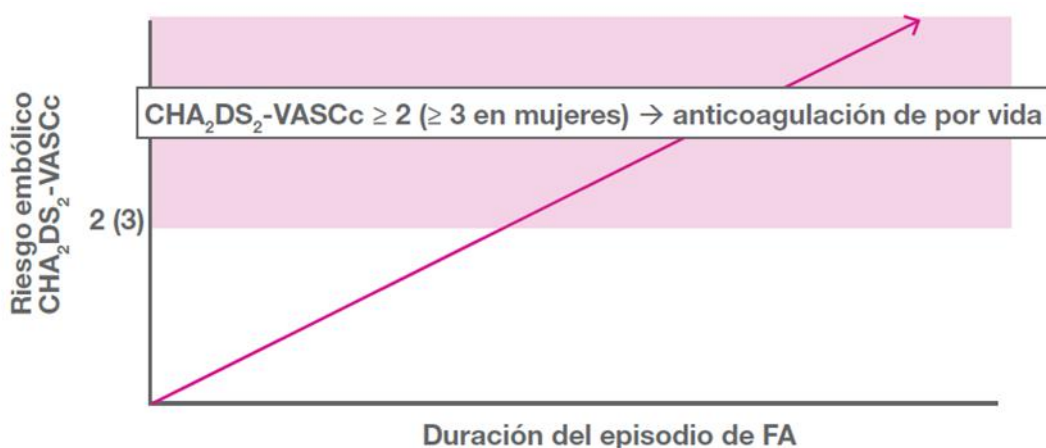


Figura 3. Riesgo embólico de la cardioversión e indicación de anticoagulación

2.1.3.2. FA de inicio > 48h o inicio indefinido

En los pacientes con un episodio prolongado (> 48 horas) o de duración desconocida, se recomienda anticoagular durante un mínimo de 3 semanas antes de la cardioversión y 4 semanas después de la misma, ya que, el riesgo embólico aumenta significativamente a partir de las 48 horas de duración de la arritmia ^{2, 54,79}. En el caso de existencia de factores de riesgo de tromboembolia el tratamiento anticoagulante debería continuar de por vida ².

El periodo de 3 semanas de anticoagulación oral previo a la cardioversión puede evitarse si la ETE demuestra la ausencia de trombo en la aurícula izquierda o en la orejuela. La cardioversión guiada por ETE es una estrategia recomendada como alternativa a la ACO cuando sea necesaria o preferida una cardioversión precoz. Si esta descarta trombos en la orejuela, se podría iniciar ACO (idealmente al menos 4 horas antes), cardiovertir sin demora y continuarla durante un mínimo de 4 semanas ya que no se puede descartar la formación de

trombos durante este periodo. En caso de hallarse trombos en el ETE, debe iniciarse la anticoagulación oral durante un mínimo de 3 y confirmar su desaparición con nuevo ETE previo a la cardioversión ^{2,77 86}. Como en el caso anterior, si existen factores de riesgo de tromboembolia, el tratamiento anticoagulante debería continuar de por vida. Esta estrategia es coste-efectiva, evita demoras en la cardioversión e incrementa el número de pacientes elegibles para el control del ritmo.

En pacientes con estenosis mitral, prótesis mecánicas y/o antecedentes de tromboembolia sería necesario realizar un ETE para asegurar que no hay trombos antes de realizar una CV, independientemente del tiempo de evolución; de hecho, se recomienda esta práctica incluso si existe tratamiento ACO previo ya que son un grupo de altísimo riesgo de embolia post-cardioversión ².

En pacientes con inestabilidad hemodinámica secundaria a la FA (angina, infarto de miocardio, shock o edema pulmonar), se debe realizar una cardioversión inmediata independientemente del tiempo de evolución de la arritmia. Se debe intentar iniciar la anticoagulación antes del procedimiento y continuarla al menos durante un mes después del mismo ^{2,79,82}.

2.1.4. Tratamiento anticoagulante

Está bien establecido que la terapia con anticoagulantes orales en pacientes con FA puede prevenir la mayoría de los ictus isquémicos y prolongar la vida ⁶⁸. Este tratamiento ha demostrado ser superior frente a placebo, y a antiagregantes en pacientes con diferentes factores de riesgo de ictus, por lo que el beneficio clínico neto (BCN) de su uso es indiscutible ⁵⁵. Actualmente se dispone de dos tipos de anticoagulantes orales: los antagonistas de la vitamina K (AVKs) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs).

2.1.4.1. Anticoagulantes orales antagonistas de la Vitamina K

Los AVKs, también conocidos como cumarínicos, se utilizan como anticoagulantes orales desde hace más de 60 años ⁸⁷. Dentro de los AVKs existen numerosos fármacos, aunque la warfarina y el acenocumarol son los más

conocidos. La principal diferencia entre ellos radica en su vida media, que en el caso de la warfarina es de 36-42 horas y en el del acenocumarol de 8-11 horas⁸⁸.

Los AVKs bloquean de forma lenta la formación de múltiples factores activos de la coagulación que dependen de la vitamina K, y debido a su estrecha ventana terapéutica requieren una monitorización periódica para individualizar las dosis según análisis de laboratorio. En pacientes con FA, el uso de anticoagulación oral con AVKs reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad por cualquier causa en un 26% en comparación con placebo⁶⁸. Sin embargo, el efecto anticoagulante de los AVKs se ve influenciado por muchos factores y posee una importante variabilidad inter e intra-paciente^{88,89}. Por esta razón, los AVKs requieren frecuentes ajustes de dosis para alcanzar el efecto terapéutico deseado, así como monitorizaciones rutinarias de la calidad de la anticoagulación, con la intención de garantizar unos resultados óptimos.

Pese a su demostrada eficacia en la FA, los AVKs, presentan numerosas limitaciones que han hecho que se prescriban en una proporción insuficiente: su comienzo de acción lento, su estrecho margen terapéutico, un metabolismo variable dependiente del citocromo P-450, sus abundantes interacciones con otros fármacos y con muchos alimentos o productos naturales/dietéticos, la existencia de polimorfismos comunes que influyen de un modo determinante el efecto anticoagulante y, sobre todo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas (principalmente la hemorragia intracraneal⁹⁰). Por otro lado, la protección frente al ictus se produce cuando el paciente se encuentra con un INR (international normalized ratio) entre 2 y 3⁹¹. Los pacientes con mal control de la ACO, estimado mediante el tiempo en el que el paciente se encuentra en rango terapéutico (TRT), tienen mayor posibilidad de complicaciones, tanto embólicas como hemorrágicas⁹², y se estima que el porcentaje de pacientes con un inadecuado control de la ACO podría llegar a ser hasta de un 40%⁹³. Estas características han hecho que el tratamiento anticoagulante convencional con AVK no alcance los resultados deseados, y han motivado el desarrollo de fármacos que solventen estas deficiencias⁹⁴.

Debido a la importancia de mantener niveles de ACO estables y en rango se ha propuesto la escala SAME-TT₂R₂ (tabla 4) que predice el inadecuado control de la ACO ⁹⁵. De esta manera, los pacientes con SAME-TT₂R₂ entre 0-2 probablemente se beneficiarían del tratamiento con AVKs y lograrían un TRT elevado, mientras que los pacientes con SAME-TT₂R₂ >2 tendrían menos probabilidades de lograr un buen TRT. En este último grupo, es necesaria una revisión adicional y una intervención educativa para ayudar a mejorar los resultados o considerar el uso de anticoagulantes de acción directa (ACODs).

Letra	Variabes	Puntuación
S	Sexo femenino	1 punto
A	Edad < a 60 años	1 punto
Me	Historia médica*	1 punto
T	Tratamiento (control del ritmo de la arritmia)	1 punto
T	Tabaquismo (control del ritmo de la arritmia)	2 puntos
R	Raza no caucásica	2 puntos

Tabla 4. Escala SAME-TT-R2

(*) 2 o más de los siguientes: hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, ictus previo. Enfermedad pulmonar, hepática o renal.

2.1.4.2. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD)

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos anticoagulantes orales directos (ACOD) que actúan sobre una única diana terapéutica, los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Como grupo, todos ellos poseen un efecto anticoagulante potente, rápido y predecible a dosis fija (no necesitan monitorización) y un escaso riesgo de interacciones con otros fármacos o alimentos ⁹⁶. Estas propiedades hacen que el proceso clínico de la ACO sea más sencillo, y esta facilidad en la prescripción y cumplimentación puede tener efectos beneficiosos en la generalización del tratamiento y la adherencia de los pacientes, y por tanto en su calidad de vida ^{94,96,97}. Por otro lado, todos los ACOD tienen mayor o menor eliminación renal, por lo que en general se aconseja realizar pruebas periódicas para evaluar la función renal y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal extrema ^{94,96,98}. Tampoco ha sido

aprobado su uso en pacientes con valvulopatía mitral o prótesis valvulares, en los que los AVK siguen siendo la única opción terapéutica ².

La eficacia de los ACODs fue demostrada por medio de ensayos clínicos en los que se comparaba cada uno de ellos frente a la warfarina (RELY ⁹⁷, ROCKET-AF ⁹⁸, ARISTOTELE ⁹⁹ y ENGAGE ¹⁰⁰). Posteriores metaanálisis han concluido que los ACODs se asocian a una significativa reducción de ictus, embolismo sistémico y sangrado mayor, a una reducción del ictus hemorrágico, y a una disminución de la mortalidad por todas las causas ⁹⁴. Debido a su mejor perfil de seguridad, eficacia comparable o superior y más favorables características farmacocinéticas que permiten un tratamiento sin controles y con menor riesgo de interacciones, los ACODs constituyen sin duda la opción preferente de tratamiento en la gran mayoría de pacientes con FA no valvular, y así lo recogen las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales ^{2,79,96}.

Las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de tratamiento antiagregante para profilaxis tromboembólica en la FA, ya que está demostrado que el tratamiento con AVK y con ACOD (en particular apixabán) presenta una muy superior reducción de la tromboembolia que el tratamiento antiagregante y que además, el uso de antiagregantes aumenta el riesgo de sangrado, con tasas de sangrado similares a los que presentan los anticoagulantes ^{2,79,96,101,102}.

Por último, de acuerdo a las últimas recomendaciones de las guías europeas se puede considerar el cierre percutáneo de orejuela izquierda para pacientes con alto riesgo de ictus y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante crónico, pero con un grado de indicación IIb. No obstante, recalcan la necesidad de estudios que evalúen su verdadera utilidad en pacientes que realmente no son candidatos a anticoagulantes o que hayan sufrido un ictus durante el tratamiento con ACO, así como estudios comparativos con los ACOD ².

2.2. Tratamiento de la arritmia

El manejo de la arritmia como tal es, en el caso de la FA, debe ser un tratamiento individualizado debido a los condicionantes que la rodean: tolerancia clínica y hemodinámica, cardiopatía de base, situación funcional, y etiología. Si bien el

diagnóstico clínico y ECG de esta arritmia no ofrece muchas dificultades, el tratamiento tanto agudo como a largo plazo ha sido motivo de controversia. La decisión más importante es si se debe intentar revertir la arritmia a ritmo sinusal (control del ritmo) o es preferible mantener al paciente en FA con buen control de la frecuencia cardiaca (control de la frecuencia).

Sin embargo, antes de decidir cualquiera de las dos estrategias, control de frecuencia o control de ritmo, la primera evaluación del paciente en los SUH debe dirigirse a establecer si se encuentra estable desde el punto de vista clínico y hemodinámico. Si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica (hipotensión arterial asociada a disfunción orgánica con riesgo vital inmediato) en la que la FA pueda tener parte, se debe tratar de terminarla inmediatamente mediante la cardioversión eléctrica sincronizada ^{1,55,103}; sin embargo, la inestabilidad hemodinámica debido únicamente a FA es muy infrecuente, por lo tanto, el precipitante subyacente debe ser buscado de forma exhaustiva.

En los estudios realizados a principios de este siglo en los que se comparó la estrategia de control de la frecuencia (FC) frente al control del ritmo en pacientes con FA, entre ellos el estudio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm management), no se encontraron diferencias a largo plazo en la tasa de mortalidad ni en la tasa de ictus ¹⁰⁴. En el estudio RACE (Rate Control vs Electrical cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation) se demostró que el control de la frecuencia no es inferior al control del ritmo para la prevención de la mortalidad y morbilidad ¹⁰⁵. Un subanálisis del estudio AFFIRM indica que mantener el ritmo sinusal se asocia a mejor pronóstico ¹⁰⁶.

Estos resultados avalan la validez del control de frecuencia, que se convierte en la estrategia de elección, especialmente en pacientes ancianos, con elevada comorbilidad, con bajas probabilidades de mantener el ritmo sinusal (RS) a largo plazo, que toleran bien el tratamiento de control de frecuencia, o en aquellos con riesgo de sufrir efectos adversos graves de proarritmia con los fármacos antiarrítmicos (FAA) ^{1,107}. Sin embargo, el control de frecuencia no debe considerarse una alternativa excluyente al control del ritmo, sino que ambos son

compatibles y deben realizarse de modo conjunto en los SUH, como indican las guías de práctica clínica ^{1,55,103}.

Las ventajas del mantenimiento del ritmo sinusal (RS) incluyen un mejor control de síntomas, mejor tolerancia al ejercicio, reducción de eventos tromboembólicos y teóricamente un menor riesgo de mortalidad, sin embargo, tiene como desventajas el uso de fármacos antiarrítmicos. El estudio EAST-AFNET4 publicado en el año 2020, comparó el control temprano del ritmo con el control de frecuencia o del ritmo según el control de los síntomas. Este estudio mostró una reducción significativa de eventos cardiovasculares, incluida la mortalidad y el ictus, sin una mayor tasa de ingresos por efectos adversos del tratamiento¹⁰⁸. Por ello las guías de práctica clínica más recientes recomiendan de un modo firme esta estrategia y la incluyen en el manejo recomendado de la FA (Atrial Fibrillation Better Care o ABC) ^{2,79,109}. En la actualidad se dispone de más información sobre la seguridad y eficacia de los FAA, y también se cuenta con técnicas de ablación con catéter más eficaces y que no presentan los efectos adversos de los FAA ^{110,111}. Por otro lado, las recomendaciones clásicas de tratamiento antiarrítmico en la FA han sido calificadas como laxas por algunos autores, ya que se plantean cuando la arritmia lleva tiempo de evolución y por tanto el remodelado auricular también. La existencia de este remodelado contribuye a explicar los pobres resultados del control del ritmo a largo plazo. Así, se recomienda un tratamiento más precoz (en el primer o primeros episodios detectados) y enérgico, que no sólo contemple el uso de FAA sino también el tratamiento de los factores determinantes de la arritmia (muy prevalentes en la población atendida en los SUH, como hipertensión, cardiopatía estructural, apnea obstructiva, etc.), para intentar evitar la progresión del remodelado (y su correlato en la transformación en FA permanente) y mejorar los resultados del tratamiento para mantener el ritmo sinusal a largo plazo ^{62-64,112,113,114}.

Por tanto, si el procedimiento de cardioversión es seguro, el siguiente nivel de decisión es plantear la efectividad en el medio/largo plazo, y por ende, la pertinencia del procedimiento. Con este fin se recomienda individualizar la decisión de controlar el ritmo, en base a las posibilidades de obtener y, sobre todo, mantener a largo plazo el ritmo sinusal en cada paciente. Para ello existen varios factores a tener en cuenta como la tolerancia a la arritmia e impacto sobre

la calidad de vida, la edad, las comorbilidades, el tamaño de la aurícula izquierda, el riesgo de proarritmia así como las preferencias del paciente convenientemente informado.

2.2.1. Control de la frecuencia

Las guías canadienses de FA publicadas recientemente recomiendan que el manejo de los pacientes que presenten FA de inicio reciente, se determine si la FA es primaria o secundaria a otra enfermedad médica aguda. La FA en el marco de una enfermedad crítica se ha asociado con un mayor riesgo de muerte, en el caso de FA secundaria el tratamiento inicial debe de ir dirigido a tratar la enfermedad desencadenante ¹⁰⁹. Una vez controlados los síntomas agudos la finalidad del control de la FC es paliar los síntomas asociados a frecuencias rápidas (palpitaciones, disnea, intolerancia al esfuerzo) evitando la aparición de taquimiocardiopatía e IC, mediante el uso de fármacos frenadores del nodo AV o mediante la ablación del mismo. El objetivo es mantener una FC por debajo de 110 latidos por minuto (lpm). En el caso de pacientes que persistan sintomáticos con comorbilidades como IC o angina, el objetivo de FC se intensificará hasta controlar los síntomas ^{2,79,109}.

El control de la frecuencia se realiza con bloqueadores betaadrenérgicos cardioselectivos (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamil), y digoxina o combinación de estos. La elección depende de los síntomas, de las comorbilidades y de los potenciales efectos adversos.

Los betabloqueantes bloquean los receptores adrenérgicos y son los fármacos de primera línea para el control de la FC en todos los pacientes, incluidos aquellos con IC, especialmente en pacientes con disfunción ventricular o cardiopatía isquémica, por su gran utilidad para el control de la respuesta ventricular en respuesta al ejercicio físico o estrés ⁵⁵. Además, el uso de betabloqueantes se relaciona con una reducción de la mortalidad ¹¹⁵.

Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos proporcionan un razonable control de la FC de los pacientes con FA, aunque se debe evitar su uso en pacientes con IC y fracción de eyección reducida debido a su efecto inotrópico negativo. Son de elección en pacientes asmáticos o con contraindicación para betabloqueantes ¹¹⁶.

La digoxina, es un fármaco controvertido por su potencial toxicidad y su limitación del control de la FC con el esfuerzo, puede ser útil en pacientes ancianos o con comorbilidades y en fase aguda de pacientes con IC, la tendencia actual es recomendar su uso a dosis bajas en asociación de otros fármacos cuando no se consigue buen control de la FC en monoterapia ¹¹⁷.

Por último, la amiodarona también puede utilizarse para control de frecuencia, ya que produce enlentecimiento de la conducción por el NAV. No obstante, debido a sus efectos adversos se reserva como última opción y se aconseja utilizarla únicamente cuando el objetivo de FC no se consigue con tratamiento combinado con betabloqueantes o calcioantagonistas más digoxina ².

2.2.2. Control del ritmo

La restauración del RS y su mantenimiento posterior constituyen una técnica electiva que se puede realizar en pacientes seleccionados, fundamentalmente en pacientes estables con FA de inicio reciente ^{2,109}. Así, a todos los pacientes se aplicará control de frecuencia y profilaxis de la embolia, y después se planteará el control del ritmo en función del tiempo de evolución de la FA, presentación clínica, tratamiento anticoagulante oral y factores de riesgo (Figura 4) adaptada de las guías europeas de FA 2021.

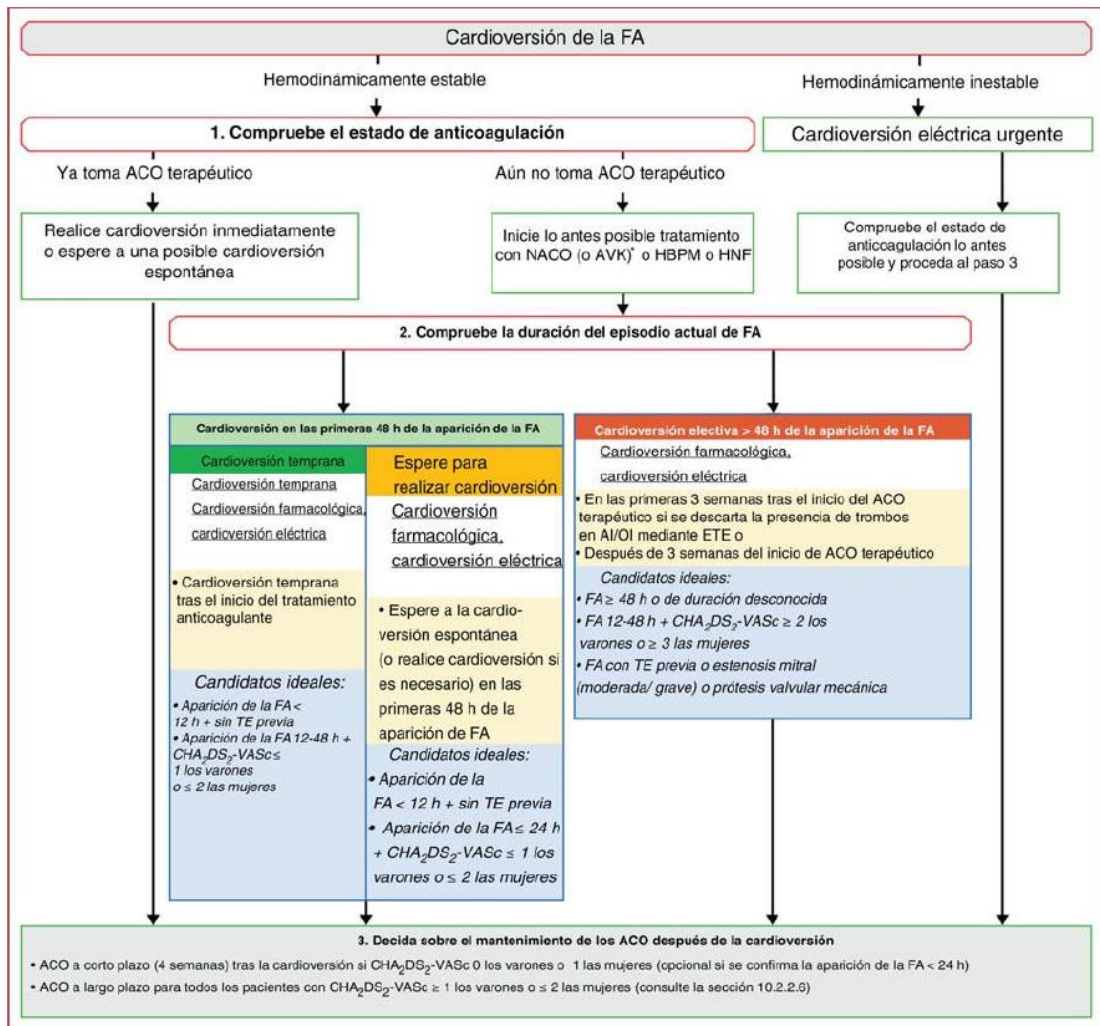


Figura 4: Diagrama de flujo para la toma de decisiones sobre la cardioversión de la FA dependiendo de la presentación clínica, la aparición de FA, el tratamiento anticoagulante oral y los factores de riesgo de ictus.

ACO: anticoagulante oral; AI: aurícula izquierda; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CVE: cardioversión eléctrica; ETE: ecocardiografía transesofágica; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; OI: orejuela izquierda; TE: tromboembolia.

Existen dos posibilidades para conseguir restaurar el RS de forma aguda: con fármacos antiarrítmicos (FAA), cardioversión farmacológica (CVF) o mediante un choque eléctrico, cardioversión eléctrica (CVE).

La CVE restaura el RS de manera más eficaz y más rápida, especialmente para FA más prolongada, pero requiere sedación, es el método de elección para pacientes con grave deterioro hemodinámico y FA de nueva aparición. La tasa

de conversión a RS (aunque sea transitoria) es muy alta (90%)¹¹⁸, su eficacia puede aumentarse administrando FAA previamente¹¹⁹. Además, los antiarrítmicos administrados antes del procedimiento incrementan la probabilidad de mantener el ritmo sinusal a largo plazo¹²⁰.

La CVF suele ser de gran eficacia durante los primeros 7 días de evolución de la FA. Su principal ventaja respecto a la eléctrica es que no precisa anestesia, pero tiene el inconveniente de su menor eficacia y la posibilidad de proarritmia, por lo que son necesarios monitorización continua durante su administración. Los FAA pueden restaurar el RS en aproximadamente el 55% de los pacientes con FA de reciente aparición¹²¹. La administración de flecainida y propafenona (tanto por vía intravenosa como oral) es eficaz para la CVF, pero su uso está restringido a pacientes sin cardiopatía estructural, La administración de flecainida intravenosa a pacientes con FA de más de 24 h tiene una eficacia del 67-92% a las 6 h; también puede administrarse por vía oral, con una leve reducción de la eficacia. La propafenona tiene una tasa de cardioversión entre el 41 y el 91% después de su administración intravenosa. El tiempo de cardioversión varía de 30 min a 2 h¹²². Además, con ambos fármacos se puede indicar su autoadministración, estrategia denominada “pill in the pocket”. Esto puede ser efectivo para pacientes seleccionados con episodios poco frecuentes de FA paroxística, una vez establecida previamente la seguridad de esta estrategia en el hospital¹²³.

El vernakalant intravenoso es el fármaco con un efecto de cardioversión más rápido, incluso para pacientes con IC leve (NYHA I-II) o CI, y es más efectivo que la amiodarona^{124, 125} o la flecainida¹²⁶, siempre que no presenten hipotensión arterial o estenosis aórtica grave. Presenta una eficacia descrita del 50-70% de manera rápida y segura¹²⁷.

La amiodarona según las guías de práctica clínica de FA se puede emplear en pacientes con IC o CI^{1,2,44}. Aunque su uso es seguro si existe cardiopatía estructural, posee una muy escasa efectividad aguda para la restauración del ritmo sinusal en la FA, con un perfil de efectos secundarios a largo plazo no desdeñable, lo que no aconseja su uso para la conversión aguda de la FA de reciente comienzo^{114, 128}. Las guías canadienses sugieren que la amiodarona

i.v sea considerada para el control agudo de la frecuencia en pacientes con disfunción VI significativa (FEVI 40%), IC descompensada, o hipotensión, cuando la cardioversión no está indicada ¹⁰⁹.

2.2.3. Fármacos antiarrítmicos a largo plazo

Tras la restauración del RS, en más del 70% de los pacientes la arritmia recurrirá en 1 año si no se prescribe tratamiento, pero los FAA tienen efectos secundarios y no pueden administrarse universalmente. Su efectividad tampoco es completamente satisfactoria, por lo que el objetivo del tratamiento no debe ser mantener al paciente sin episodios de FA, sino reducir el número de episodios y mejorar su tolerabilidad, es decir, se busca incrementar la calidad de vida de los pacientes. También es importante recordar que antes de plantearse el uso de FAA, hay que tratar enérgicamente la cardiopatía del paciente (planteando el empleo sistemático de bloqueadores beta si la sufre) y los determinantes de la arritmia, en especial la HTA, presente en el 57% de los pacientes con FA evaluados en los SUH. Por lo tanto, a un elevado número de pacientes en los que se logra la reversión en los SUH, se les debería prescribir FAA para el mantenimiento del RS ^{128, 129}. Sin embargo, el estudio HERMES-AF, el estudio más amplio y representativo del manejo de la FA en los SUH españoles, muestra que tras la restauración del RS se prescriben fármacos para mantener el RS en menos de la mitad de los pacientes elegibles ¹²⁹.

A pesar de que los FAA muestran una eficacia limitada para el mantenimiento del RS a medio y largo plazo, y su uso se vea limitado por sus efectos adversos, su empleo sigue siendo el método más empleado como tratamiento preventivo de la FA ¹³⁰. Los FAA reducen las recurrencias de FA hasta en un 50%, siendo los resultados variables en función del tipo de fármaco, la evolución de la FA y la cardiopatía estructural. La prescripción de un FAA debe ser individualizada para cada paciente, siendo la seguridad el primer principio que prevalece. El fármaco a administrar se elige en función de la presencia o no de cardiopatía y en función del tipo y grado de esta ^{114, 131}.

Amiodarona es el FAA más efectivo, pero con un perfil de efectos secundarios a largo plazo que limita su utilización ^{131, 132}. Los FAA IC están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural por su efecto proarrítmico y el sotalol posee pocos efectos secundarios no cardiovasculares, pero prolonga el intervalo QT y produce bradicardia, lo que le confiere importante potencial proarrítmico en población de riesgo ¹³³, no se recomienda en mujeres ni en pacientes con disfunción ventricular.

Ablación de venas pulmonares:

La ablación de la FA engloba un conjunto de técnicas transcatéter y quirúrgicas que abordan el sustrato y/o los desencadenantes de la FA para una mayor eficiencia en el control del ritmo sinusal. Múltiples estudios han mostrado su superioridad frente a los FAA incluso como terapia de primera línea, reduciendo las recurrencias, la carga arrítmica, los ingresos y mejorando la calidad de vida, sin presentar mayores eventos adversos ^{2,79,109,134}. La ablación con catéter de la FA es efectiva para mantener el RS en pacientes con FA paroxística o persistente ². El beneficio clínico más importante es la reducción de los síntomas relacionados con la arritmia. La mejoría de los síntomas también se observó recientemente en otro ECA, el estudio CABANA ¹³⁴, pero la ablación con catéter no redujo significativamente la variable principal compuesta de muerte, ictus discapacitante, sangrado mayor o parada cardiaca, comparada con el tratamiento farmacológico ¹³⁵. Además, el manejo inicial con ablación ha mostrado reducir la progresión a FA persistente en comparación con los fármacos. En FA persistente la ablación alcanza mayor grado de recomendación tras el fracaso de los FAA, pero en los pacientes con insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular y taquimiocardiopatía puede alcanzar un nivel de recomendación muy elevado (clase I y IIa) ².

2.2.4. Tratamiento de las comorbilidades

La mayoría de medidas que tienen impacto en la prevención de FA se relacionan con los hábitos de vida. El estilo de vida, la enfermedad cardiovascular y determinados factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del remodelado auricular y, por ello, al desarrollo de FA. Las intervenciones dirigidas a llevar

hábitos de vida saludables, así como a corregir factores de riesgo cardiovascular, han demostrado reducir la aparición y progresión de la FA, por ello todos los niveles asistenciales contribuyen a la prevención y el tratamiento de las comorbilidades asociadas a la FA ². Por otro lado, el remodelado del sustrato auricular es un fenómeno dinámico y progresivo que puede verse influenciado por un correcto control de los factores de riesgo cardiovascular, cambios en el estilo de vida y opciones farmacológicas (“upstream therapies”; betabloqueantes o bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona), que pueden disminuir la carga arrítmica y la progresión a formas más avanzadas de la enfermedad ^{2,62-64,109}.

Factores cruciales que deben formar parte del tratamiento integral del paciente es un buen control de la tensión arterial. Su adecuado tratamiento reduce la incidencia de FA, especialmente cuando se realiza con fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina como los IECA/ARA2 y en pacientes con IC o hipertrofia ventricular izquierda ¹³⁶. Los betabloqueantes se asocian a una reducción de FA de nueva aparición en pacientes con IC que están en RS, así como las recurrencias sintomáticas de la FA ¹³⁷. Los bloqueadores de los receptores de la aldosterona también han mostrado reducir la incidencia de FA en pacientes con disfunción ventricular e IC en combinación con los IECA y los betabloqueantes ¹³⁸. Otros fármacos como las estatinas han mostrado cierto efecto en la FA postoperatoria ¹³⁹.

2.3. Manejo de la FA en los Servicios de Urgencias

A los SUH acuden pacientes con FA con diferentes perfiles clínicos ^{65,140,141}, datos que son fundamentales a la hora de elegir las estrategias de manejo terapéutico más adecuadas y planificar y gestionar los recursos disponibles.

Los pacientes con FA que acuden a los SUH españoles, son en su mayoría pacientes mayores, con una edad media de 75 años, presentan una elevada comorbilidad, un alto porcentaje de síntomas agudos relacionados con la arritmia y un alto riesgo tromboembólico ^{65,140,141}. Estos datos son de especial importancia, a la hora de diseñar las pautas de manejo que deben realizarse en este ámbito asistencial.

La actuación médica ante todo paciente con FA en los SUH debe contemplar sistemáticamente los siguientes objetivos ^{2,62-64,79,109,114}.

- 1) Aliviar los síntomas del paciente;
- 2) Realizar una correcta estratificación del riesgo tromboembólico y proceder a las medidas oportunas para su minimización;
- 3) Atender a consecuencias deletéreas y la inestabilidad si la hubiera. Además, la atención a las comorbilidades es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del paciente con FA.

Para alcanzar estos objetivos generales se dispone de las siguientes **estrategias de manejo** concretas ^{103,114} :

- 1) Control de la frecuencia ventricular hasta alcanzar el control de los síntomas, una correcta tolerancia al esfuerzo y evitar la aparición de complicaciones.
- 2) Control del ritmo: restauración del ritmo sinusal y su mantenimiento posterior.
- 3) Estratificación del riesgo y medidas profilácticas de la tromboembolia. Dadas las catastróficas consecuencias del ictus y la elevada frecuentación de pacientes con FA a los servicios de urgencias, dicho objetivo tiene especial importancia en este ámbito asistencial.

Por último, en los SUH es fundamental valorar inicialmente la existencia de inestabilidad hemodinámica (hipotensión arterial asociada a disfunción orgánica con riesgo vital inmediato), ya que se debe tratar inmediatamente mediante cardioversión eléctrica urgente. Siempre deberán evaluarse la existencia de factores desencadenantes (el más frecuente en los SU es la sepsis, sobre todo en ancianos) para su tratamiento concomitante. La inestabilidad, las comorbilidades y las complicaciones condicionan los criterios de ingreso hospitalario, aunque en la mayoría de los casos los pacientes pueden ser manejados ambulatoriamente.

2.4. FA en el paciente anciano con comorbilidad

El anciano con FA es especialmente vulnerable a desarrollar complicaciones tromboembólicas en el territorio arterial; de hecho, la FA es la primera causa de ictus embólico y de ictus prevenible y en particular, la edad es el factor de riesgo de mayor peso para el desarrollo de tromboembolia arterial. Así, la prevalencia de ictus se incrementa desde el 1,5% en el sector de 50-59 años hasta el 23% en el grupo de 80-89 años, y estos episodios ocasionan una mayor mortalidad y discapacidad en este grupo de pacientes. Por ello, la tromboembolia arterial, en forma de ictus o de embolia sistémica, es la complicación más grave de la FA¹⁴². Dada la elevada efectividad de la profilaxis de la misma con anticoagulantes¹⁴³, constituye la principal estrategia de manejo de la FA y un objetivo terapéutico en todos los ámbitos asistenciales^{54,103,114}. En este escenario, los médicos deben considerar cuidadosamente las comorbilidades y los medicamentos concomitantes al tratar a pacientes con FA.

Con el envejecimiento de la población cada vez es más frecuente que un mismo individuo padezca más de una enfermedad. La comorbilidad es un problema frecuente en las personas mayores que contribuye a la complejidad de este grupo poblacional y supone un factor de riesgo de eventos adversos de salud: deterioro funcional, discapacidad, dependencia, institucionalización, hospitalización, mala calidad de vida y muerte. La comorbilidad influye en el pronóstico, asociándose con peor calidad de vida, con un mayor consumo de recursos sanitarios y con mayor mortalidad¹⁴⁴. Se define comorbilidad como cualquier entidad (enfermedad, condición de salud) adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad guía y multimorbilidad como la presencia de al menos 2 condiciones médicas o psiquiátricas crónicas que pueden o no interactuar entre sí. La prevalencia de multimorbilidad en la FA oscila entre 69,5 y 98%, para diferentes escenarios de estudio y población¹⁴⁵.

La FA coexiste frecuentemente con otras comorbilidades, como hipertensión, CI e IC. Un tercio de los pacientes con FA tienen ERC concomitante, que tiene implicaciones importantes para el tratamiento, no solo por su asociación con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia, sino también porque varios ACOD se eliminan al menos parcialmente por vía renal¹⁴⁶.

Otro factor importante en estos pacientes es la polifarmacoterapia; la alta prevalencia de enfermedades crónicas en el paciente mayor condiciona un elevado consumo de medicamentos que favorece la aparición de interacciones entre fármacos y de efectos adversos, por lo que la respuesta farmacológica es diferente que en los jóvenes. La polifarmacia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, reacciones adversas, hospitalizaciones más prolongadas, mayores tasas de reingreso y mayor riesgo de tromboembolismo y hemorragia mayor ¹⁴⁷.

La mayoría de los pacientes con FA que se presentan en los SUH son de edad avanzada y tienen múltiples comorbilidades ^{65,140,141,148,149}. Estos factores pueden afectar no solo el pronóstico de estos pacientes, sino también las decisiones de tratamiento, específicamente con respecto a las decisiones de ACO ^{140,141}. Por lo tanto, el perfil clínico de un paciente debe evaluarse cuidadosamente como parte del proceso de decisión de manejo médico, porque la información relacionada con los factores pronósticos será crucial para decidir las estrategias de tratamiento y guiar la terapia ¹⁵⁰.

La ACO en ancianos en los SUH es un auténtico desafío por la frecuente asociación con condicionantes de salud relevantes que pueden modificar no solo la indicación del tratamiento, sino también el tipo y dosis de anticoagulantes, la tolerancia, adherencia, la seguridad y los resultados de salud deseados. Un estudio chino realizado en el SUH demuestra que la multimorbilidad se asoció con peores resultados en pacientes chinos con FA en el SUH ¹⁵¹.

En un registro danés, en el que se incluyeron casi 50.000 pacientes ≥ 70 años los investigadores observaron que los pacientes con comorbilidad elevada recibían con menos probabilidad tratamiento anticoagulante ¹⁵². Aunque de acuerdo a la evidencia clínica disponible y recomendaciones de las guías ^{2,62-64,78,109}, los pacientes mayores con FA y comorbilidades también se benefician de recibir tratamiento anticoagulante, aspecto muy a tener en cuenta en la práctica clínica habitual ¹⁵²⁻¹⁵³, sin embargo se pone de manifiesto en distintos trabajos y registros publicados que no se implementan estas recomendaciones y constituye un área de mejora muy importante en la práctica clínica ^{65,140,141,152}.

Las guías de manejo de la FA recomiendan el tratamiento anticoagulante calculado mediante la escala CHA2DS2-VASc y la edad es un factor que

incrementa de forma significativa el riesgo embólico, de forma que aquellos pacientes con edad superior a 75 años tienen indicación de tratamiento anticoagulante sin necesidad de otras características clínicas adicionales ^{2, 54,109}.

En el anciano, además de valorar riesgo trombótico y hemorrágico, es adecuado realizar una valoración geriátrica integral (VGI) que analice otros factores determinantes, como la capacidad funcional, el riesgo de dependencia, el estado cognitivo, las comorbilidades, las caídas o la situación social. La VGI es una herramienta de utilidad en los SUH a la hora de realizar el diagnóstico del paciente mayor frágil. Los pacientes mayores y frágiles, comparados con los no frágiles son más vulnerables, y presentan mayor probabilidad de experimentar acontecimientos adversos, tanto con tratamiento anticoagulante como sin él ^{152,154}.

La correcta elección de la estrategia antitrombótica es esencial. Esta decisión no siempre es sencilla, especialmente en la población mayor que acude a los SUH ya que hay que tener en cuenta una serie de factores para evaluar y asegurar que los beneficios sean mayores a los riesgos ¹⁵³. Por ello, la prescripción de ACO en la fase aguda sigue siendo controvertida especialmente en los pacientes mayores, que pueden presentar un mayor riesgo de caídas, menor adherencia y mayor riesgo de hemorragia ¹⁵⁵. Recientemente, el estudio EMERG-AF mostró que la ACO prescrita en el SUH asoció una reducción de la mortalidad global sin presentar una mayor tasa de hemorragia grave ¹⁴⁰. Sin embargo, no hay estudios que analicen los beneficios a largo plazo de la anticoagulación prescrita a los pacientes mayores en la fase aguda.

2.5. FA en la mujer

Existe una creciente evidencia respecto a las diferencias existentes entre mujeres y hombres en diferentes aspectos de las enfermedades. Algunas de estas diferencias son atribuibles a características demográficas o a la enfermedad en sí misma (sus síntomas o la respuesta al tratamiento), otras están en relación con inequidades de la atención médica (retrasos en exploraciones o en el tratamiento, y diferencias en el mismo) y en otros casos, como el pronóstico, están en relación con todos estos factores.

La influencia del sexo en la fisiopatología cardiovascular está teniendo mayor reconocimiento en las últimas décadas y muestra diferencias entre los sexos, desde la anatomía, hasta la respuesta fisiológica. Así, se han objetivado diferencias importantes en la tasa de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio, ictus y tromboembolia venosa (TEV), que avalan la idea que el sexo es una variable diferencial importante en el riesgo de enfermedad cardiovascular ¹⁵⁶, y mientras que se ha acumulado evidencia con respecto a las diferencias específicas del sexo en la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular, las diferencias entre mujeres y hombres con FA han recibido menos atención.

Existen diferencias específicas por sexo en la epidemiología, la fisiopatología, la presentación, el pronóstico y el tratamiento de la FA y son cada vez más reconocidas. En primer lugar, 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). Así, las mujeres con FA generalmente presentan una expresión sintomática distinta y tienen una peor calidad de vida, un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y muerte que los hombres con FA ^{157,158}. Por otro lado, y a pesar de que el sexo femenino otorga *per se* una puntuación superior en la escala CHA2DS2-VASc, la existencia de inequidades en el manejo lleva a que a las mujeres se prescriba menos ACO que a los hombres y sean tratadas de forma más conservadora ^{157,159}.

La capacidad para obtener resultados específicos por sexo está aún más limitada por la infrarrepresentación de las mujeres en los ensayos de prevención de enfermedades cardiovasculares. Sólo el 25-30% de los participantes en los ensayos principales de warfarina eran mujeres, y aunque la proporción de participantes femeninas ha aumentado en los ensayos de los ACODs, sigue siendo todavía tan solo de un 39% ^{157 160}.

En general, las mujeres tienen una incidencia y una prevalencia ajustadas por edad más bajas de FA que los hombres; sin embargo, dada la mayor longevidad de las mujeres, el número absoluto de hombres y mujeres con FA es similar ³.

En el caso particular de los SUH, las mujeres con FA son mayores y con una mayor carga de comorbilidades que los hombres, lo que las hace más propensas a ser ingresadas ¹⁶¹. Recientemente se ha publicado un gran estudio realizado en SUH en la provincia de Alberta, Canadá, donde se demuestra que las mujeres con FANV dadas de alta del SUH tienen menos probabilidades de recibir ACO que los hombres. Cuando se inicia el tratamiento con anticoagulantes orales, las mujeres tienen una alta adherencia a los ACOD y ambos sexos tienen un control deficiente de la Warfarina. Sin embargo, al año las mujeres tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar un accidente cerebrovascular ¹⁵⁹. Esto enfatiza aún más la recomendación de las guías de práctica clínica de usar ACOD como la primera línea de terapia para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes elegibles con FANV, y de la necesidad de abordar la existencia de diferencias de sexo en la profilaxis de la tromboembolia ^{2,79,109,157,161}.

2.6. FA e Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es una de las principales causas de hospitalización y representa una de las mayores cargas económicas y médicas dentro de cualquier sistema público de salud. Es una afección potencialmente mortal asociada con una mortalidad por todas las causas a los 30 días de aproximadamente el 10 % y una tasa de rehospitalización (debido a la persistencia o nueva ICA) del 20 % ^{162,163}. Los SUH juegan un papel central en el manejo de la ICA, ya que alrededor del 90% de los pacientes con esta afección acuden a un SUH para atender sus síntomas ¹⁶⁴.

La FA es el trastorno del ritmo cardíaco que más comúnmente se asocia a la IC, tanto con fracción de eyección preservada como reducida, empeorando los síntomas y aumentando el riesgo de episodios cardioembólicos ⁵⁴. La aparición de una FA en la IC tiene implicaciones pronósticas, probablemente porque es un indicador de un mayor deterioro estructural cardíaco ¹⁶⁵. Por otra parte, la FA puede llevar por sí misma al desarrollo de IC por taquicardiomiopatía,

La ICA es una comorbilidad frecuente en pacientes con FA que acuden a los SUH. La asociación de la FA con la IC fue reconocida por primera vez hace casi un siglo, y diversos estudios han establecido que a menudo coexisten,

predisponen el uno al otro y comparten factores de riesgo comunes, incluyendo hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad de las válvulas cardíacas ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Así, la aparición de FA en pacientes con IC aumenta la mortalidad ^{165, 166}, y el desarrollo de IC en pacientes con la FA se ha asociado con una menor supervivencia en algunos grandes estudios ^{167,168-169}.

Se ha demostrado que los pacientes con ICA en los SUH son más mayores que aquellos con ICA incluidos en registros y ensayos clínicos ^{163,164,168}. En consecuencia, algunos aspectos relevantes del perfil clínico de los pacientes descompensados difieren, y el número de comorbilidades concurrentes suele ser mayor. Una revisión extensa reciente ha demostrado que está presente en el 24,4-53,1% de los casos ¹⁷⁰.

Por todo ello, hace años que la FA y la IC son consideradas dos epidemias cardiovasculares y estas dos entidades frecuentemente coexisten en un solo paciente ¹⁷¹.

II. JUSTIFICACIÓN

II.-JUSTIFICACIÓN

2.1. Importancia del manejo de la FA en la fase aguda

La FA es la arritmia más frecuentemente atendida en los SUH y su prevalencia incrementa con la edad, constituye el 4-5% de las urgencias generales y más del 10% de los ingresos en el área médica^{50,65,172}. Presenta una prevalencia creciente, principalmente en los pacientes mayores que acumulan más del 60% de las consultas por FA, colectivo de pacientes que en los países occidentales acude (o es derivados) cada vez con mayor frecuencia a urgencias ante sintomatología de reciente comienzo o crónica reagudizada, en especial en el área cardiovascular^{140,173}. 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 los SUH, 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^{141,151}. En este sentido, una estrategia terapéutica planificada ya desde los servicios de urgencias que incluya la evaluación precoz y sistemática de las necesidades de profilaxis de la enfermedad tromboembólica^{2,79,109}, pueden ser claves para conseguir beneficios clínicos en términos de morbimortalidad que recientes estudios clínicos demuestran en el paciente con FA^{62-64,79,108,109,114}.

2.2. Profilaxis de la tromboembolia en el paciente mayor.

Esta arritmia se asocia a una elevada morbimortalidad debido a sus complicaciones, la más grave de las cuales es la tromboembolia en el territorio arterial (cerebral o sistémico)¹⁷⁴. La prevención del ictus es la piedra angular del tratamiento de la FA, la alta efectividad del tratamiento anticoagulante para prevenir estas complicaciones ha hecho que se generalice en todos los ámbitos asistenciales^{44,103,175}. Dados los devastadores efectos del ictus en los pacientes con FA existe acuerdo general que la mejor profilaxis es la más precoz, y que debe plantearse en todos los ámbitos asistenciales en los que estos pacientes son atendidos^{140,176}. Por todo ello el SUH puede constituir un escalón asistencial adecuado para el inicio de la ACO en los pacientes mayores con FA, con el fin de asegurar una tromboprofilaxis precoz. Esta estrategia de manejo en los SUH es de mayor importancia en los pacientes mayores, que tienen todo un elevado

riesgo de tromboembolia, y que con frecuencia consultan (o son referidos) a los SUH en el primer episodio detectado de FA.

La prescripción de la ACO desde los SUH siempre ha sido controvertida ¹⁵⁵, pero recientes estudios han mostrado el beneficio de iniciarla en fase aguda y han confirmado su seguridad, lo que convertiría a los SUH en un ámbito ideal para el inicio de una profilaxis precoz ^{140,177,178}.

Las personas mayores son las más beneficiadas para la ACO ya que, el riesgo embólico asociado con la FA aumenta con la edad ^{176,179,180}. Sin embargo, dado que el riesgo de hemorragia es mayor en este grupo de personas ^{180,181}, muchos médicos se muestran reacios a prescribirlo y, en consecuencia, la ACO en las personas mayores generalmente está infrautilizada ^{65,179,141}. Por ello, iniciar la profilaxis de la FA en fase aguda de forma precoz en el paciente anciano puede contribuir al beneficio de la ACO en estos pacientes. En este sentido, estudios previos han mostrado que los ancianos son un grupo en los que la prescripción de ACO es más escasa, pese a que en general su riesgo de tromboembolia es muy superior ^{140, 141}.

La ACO en los pacientes ancianos con FA es una entidad compleja debido al elevado número de comorbilidades frecuentemente asociadas, como las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal, los trastornos cognitivos, las caídas o la polimedicación. Además, es imprescindible recordar que es el colectivo que más beneficio obtiene de la ACO dado su mayor riesgo de tromboembolia y que, salvo en los casos de contraindicación, constituye la base del tratamiento de la FA en el paciente mayor ^{179,181}.

Sin embargo, y pese a la importancia capital del tema y la elevada frecuentación de ancianos en los SUH, no existen estudios que analicen los beneficios a largo plazo de la anticoagulación prescrita a los pacientes mayores en la fase aguda.

2.3. Diferencias de sexo en la profilaxis de la tromboembolia

Varios estudios observacionales han mostrado que el sexo femenino es un factor independientemente relacionado con una ausencia de prescripción de ACO en pacientes mayores con FA, y, a pesar de tener un riesgo trombótico mayor por el hecho de ser mujer, se anticoagulan menos en diversos escalones asistenciales de la práctica diaria, incluidos los SUH ^{45,141,157-159}. Además, existe

una creencia extendida de que las mujeres mayores son más vulnerables que los hombres a la hemorragia asociada a la warfarina, lo que contribuye a la renuencia existente a anticoagular a las ancianas con FA ¹⁶⁰.

Como se ha comentado previamente, en las últimas 3 décadas existe una creciente evidencia respecto a las diferencias existentes entre hombres y mujeres en diferentes aspectos de las enfermedades cardiovasculares, 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. Por otro lado, inequidades en el manejo llevan a que a las mujeres se prescriba menos ACO que a los hombres y sean tratadas de forma más conservadora^{45,141,157-159}. Además, 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 tromboprolifaxis entre mujeres y hombres mayores. Estos datos son cruciales para la toma de decisiones sobre el manejo en los SUH en un área fundamental como es la prescripción de profilaxis de la tromboembolia, la base del manejo actual de la FA, en el colectivo más numeroso atendido en la práctica diaria por esta arritmia, los pacientes mayores

2.4. Impacto de la comorbilidad y el perfil clínico de los pacientes en la prescripción de ACO en la práctica diaria

El manejo de la FA en los SUH es un proceso complejo y debe basarse en los datos obtenidos después de una evaluación cuidadosa y exhaustiva de los factores de riesgo pronóstico del paciente (mortalidad, eventos tromboembólicos y hemorragia grave) y el perfil clínico y funcional. Sin embargo, la información sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con FA atendidos en urgencias es escasa.

La mayoría de los pacientes con FA que se presentan en los SUH son de edad avanzada y tienen múltiples comorbilidades.^{66,140,141,148,149}. Estos factores pueden afectar no sólo el pronóstico de estos pacientes, sino también las

decisiones de tratamiento, específicamente con respecto a las decisiones de ACO ¹. Por lo tanto, el perfil clínico de un paciente debe evaluarse cuidadosamente como parte del proceso de decisión de manejo médico, porque la información relacionada con los factores pronósticos será crucial para decidir estrategias de tratamiento y guiar la terapia ¹⁵⁰. Además, la información sobre los factores asociados con un mal pronóstico es esencial para mejorar los resultados del manejo y la calidad asistencial ⁶⁵.

Sin embargo, los estudios sobre los factores pronósticos en la FA suelen realizarse fuera del ámbito de los SUH ^{2,166-167}, por lo que la información sobre la fase aguda es realmente muy escasa, y prácticamente limitada a 2 estudios realizados en los SUH de China ^{182,183}. La mayoría de los estudios sobre el pronóstico de la FA se realizan en otros ámbitos asistenciales, donde los pacientes suelen ser más jóvenes y tienen menos comorbilidades, los síntomas clínicos suelen ser estables y la carga asistencial es más predecible ⁷⁻¹⁰. En los SUH, la situación clínica y el manejo son tiempo-dependientes, los pacientes tienen muchas comorbilidades y los pacientes con FA con frecuencia son dados de alta a casa después de haber sido vistos solo por el médico del servicio de urgencias ^{65,140,141,148}. Por todo ello, los resultados clínicos y los resultados de la terapia pueden ser diferentes de otros entornos asistenciales; por tanto, es imprescindible identificar el impacto del perfil clínico de los pacientes en los resultados del tratamiento y el pronóstico para establecer las decisiones de manejo más adecuadas en la práctica diaria de los SUH.

Finalmente, dentro de las comorbilidades asociadas a la FA la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es una de las más frecuentemente observadas en pacientes con FA que acuden a los SUH ^{140,141}, pero se sabe poco sobre el pronóstico de los pacientes que presentan ambas enfermedades. La ICA es una afección potencialmente mortal, asociada con un incremento de la mortalidad por todas las causas y con un incremento en las necesidades de hospitalización ^{148,170,187}. Los SUH desempeñan un papel central en el manejo tanto de la FA como de la ICA, pero los pacientes atendidos en los SUH son mayores que los incluidos en ensayos clínicos y registros basados en pacientes hospitalizados, el perfil clínico de estos pacientes difiere en algunos aspectos relevantes, y el número de comorbilidades concurrentes suele ser mayor ¹⁸⁵. El desarrollo de ICA

en pacientes con FA se ha asociado con una reducción de la supervivencia en algunos estudios extensos ^{186,187}. Sin embargo, los estudios en el contexto agudo, donde los pacientes tienen características específicas ^{65, 185}, son escasas y no muestran los mismos resultados. Así, aunque la ICA es una complicación frecuente en pacientes con FA que acuden a los SUH, la evidencia relativa a su impacto en el pronóstico es muy escasa, y esto podría identificar un área para la mejora del manejo en pacientes agudos.

De acuerdo con todas las carencias citadas, el estudio de los beneficios y riesgos de la prescripción de ACO como profilaxis de la tromboembolia en el colectivo de pacientes más numeroso, los pacientes mayores, y el análisis de los factores que inciden en su perfil de eficacia y seguridad, como son las diferencias de sexo y el impacto de comorbilidad de los pacientes (en particular la ICA como complicación cardíaca mayor) puede aportar información crucial para el manejo de pacientes complejos con un pronóstico muy desfavorable, y en los que es preciso aquilatar todas las intervenciones con el fin de mejorar este grave pronóstico. Sin embargo, la información sobre la prescripción de ACO en la fase aguda a los colectivos citados es muy escasa, fragmentaria y sin seguimiento que permita evaluar su impacto en el pronóstico de los pacientes. Es por tanto necesario conocer en detalle las características de los pacientes, los patrones de manejo, sus resultados y la influencia del tratamiento y las comorbilidades en el pronóstico de los pacientes, para identificar áreas concretas en los que implementar estrategias de mejora de la calidad asistencial. Con este motivo se desarrolló el estudio multicéntrico nacional **EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation)** ¹⁴⁰, promovido por el Grupo de Arritmias Cardíacas y Síncope de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), cuyos resultados se exponen, analizan y discuten en esta tesis doctoral por compendio de publicaciones (las cuales se exponen en el (anexo 1) ^{150,185,188}.

III.HIPÓTESIS

III.- HIPÓTESIS

- El inicio de la ACO en pacientes mayores con FA en fase aguda desde los SUH es segura y beneficiosa.
- En la población anciana con FA, hay diferencias de sexo en los resultados de la ACO prescrita en la fase aguda.
- Dada la comorbilidad que presenta la población que acude a los SUH con FA, es posible identificar comorbilidades como factores pronósticos a largo plazo, que puedan ayudar a tomar decisiones en la ACO de los pacientes con FA en los SUH.
- La ICA es una de las comorbilidades más frecuentes asociadas a la FA, y asocia un impacto en el pronóstico de los pacientes que acuden a los SUH con FA en fase aguda.

IV. OBJETIVOS

IV.- OBJETIVOS

1. Analizar los beneficios y seguridad a largo plazo de la ACO prescrita en los SUH a pacientes mayores con FA
2. Determinar las diferencias de sexo en los resultados de la ACO a pacientes mayores en los SUH.
3. Definir la persistencia terapéutica de la ACO prescrita en los SUH a pacientes mayores con FA.
4. Estudiar la adherencia a las recomendaciones de ACO en los pacientes mayores con FA y las razones esgrimidas para una ausencia de prescripción en los SUH.

Estos 4 objetivos se abordan en la publicación 1: “Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. *Emergencias* 2023; 35:252-260”.

5. Establecer el pronóstico a largo plazo (mortalidad, complicaciones tromboembólicas y/o hemorrágicas) de los pacientes con FA que acuden a los SUH.
6. Identificar los factores asociados a un mal pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con FA que acuden a los SUH.
 - a. En particular el impacto de la ACO en el pronóstico los pacientes con comorbilidad.

Los objetivos 5 y 6 se abordan en la publicación 2: “Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective the EMERG-AF study. *Am J Emerg Med* 2021;50: 270–277”.

7. Estudiar la influencia de la ICA en un pronóstico adverso a largo plazo en los pacientes con FA atendidos en los SUH.
 - a. Precisar el impacto de la ICA en el desarrollo de cada una de las complicaciones cardiovasculares a largo plazo

El objetivo 7 se aborda en la publicación 3: “Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF ancillary study. Eur J Emerg Med 2021; 28:210–217.”

8. Proponer acciones concretas de mejora del tratamiento en los SUH para optimizar los resultados del manejo.

Este último objetivo se aborda en las tres publicaciones citadas.

V.MARCO TEÓRICO

V.-MARCO TEÓRICO

5.1. Marco temporal

La investigación científica que da lugar a esta tesis doctoral se desarrolla a través del estudio EMERG-AF (Emergency Department Stroke Prophylaxis and Guidelines Implementation in Atrial Fibrillation), implementado durante los años 2013 y 2014.

5.2. Marco conceptual

En las últimas décadas, la FA se ha convertido en la arritmia sostenida más prevalente tratada en los SUH. Las complicaciones más graves son el accidente cerebrovascular o la embolia sistémica, y debido a la alta efectividad de los ACO en la prevención de estas complicaciones, existe un acuerdo general de que la profilaxis de la tromboembolia es el pilar del manejo de la FA en todos los entornos de atención médica.

5.3. Marco teórico

Los SUH constituyen a priori una excelente oportunidad para prescribir profilaxis precoz de la tromboembolia en la proporción significativa de pacientes con FA con alto riesgo que no reciben tratamiento con ACO y en los episodios de reciente diagnóstico. Sin embargo, el inicio de la ACO en los SUH sigue siendo controvertido, y debido a su complejidad y la necesidad de un seguimiento adecuado, algunos autores han postulado que el papel de los médicos de los SUH debe ser informar al paciente sobre la necesidad de profilaxis del ictus y la ACO debe prescribirse en otros entornos de atención médica. Además, se ha asumido que los beneficios de una profilaxis temprana del accidente cerebrovascular iniciada en los SUH son comparables a los logrados en otros entornos de atención médica, pero ningún estudio hasta la fecha ha abordado prospectivamente los resultados a largo plazo de esta prescripción. Por lo tanto, el análisis de la viabilidad y la seguridad y los beneficios a largo plazo de la prescripción de ACO podría ayudar a desarrollar recomendaciones más categóricas para la profilaxis del accidente cerebrovascular en este contexto.

Más aún, no existe evidencia suficiente sobre los beneficios y riesgos de la prescripción de ACO como profilaxis de la tromboembolia en el colectivo de pacientes más numeroso, los pacientes mayores, y el análisis de los factores

que inciden en su perfil de eficacia y seguridad, como son las diferencias de sexo y el impacto de comorbilidad de los pacientes (en particular la insuficiencia cardíaca aguda como complicación cardíaca mayor) puede aportar información crucial para el manejo de pacientes complejos.

El estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation) se diseñó para analizar la prescripción de tromboprolifaxis en pacientes con FA atendidos en urgencias, sus resultados a largo plazo en términos de hemorragia grave, ictus o embolia sistémica, ingresos hospitalarios y/o muerte, y los factores relacionados con estos resultados (edad, sexo, comorbilidad) y con el pronóstico de los pacientes.

VI.METODOLOGÍA

VI.-METODOLOGÍA

Dado que los resultados de esta tesis doctoral se basan en 3 análisis del citado estudio EMERG-AF, la metodología ha de referirse forzosamente a la ideada y utilizada en el mismo. Así, en primer lugar, se expondrá la metodología general del estudio y posteriormente la de cada uno de los 3 subanálisis que conforman esta tesis por compendio de publicaciones.

6.1. METODOLOGÍA GLOBAL DEL ESTUDIO EMERG-AF

6.1.1. Diseño y entorno del estudio:

El estudio EMERG-AF se desarrolló con el objetivo de analizar la prescripción de tromboprolifaxis en pacientes con FA atendidos en los SUH, y sus resultados a largo plazo.

Se trata de un estudio de cohortes multicéntrico, prospectivo, y observacional realizado en 62 SUH españoles entre el 1 de abril de 2013 y el 1 de junio de 2014. Los hospitales e investigadores participantes se enumeran en el Anexo 2. Los datos fueron recogidos en 3 etapas: 1) primera visita, entre el 1 y el 30 de abril de 2013, en el momento de la visita al SUH e inclusión en el estudio; 2) primer seguimiento, al mes \pm 2 semanas después de la inclusión; y 3) segundo seguimiento, al año \pm 4 semanas después de la inclusión.

En España, el Sistema Nacional de Salud ofrece atención de urgencia a todos los pacientes que asisten a los SUH independiente de su nacionalidad, cobertura de aseguramiento o situación laboral. Para garantizar que la muestra era representativa del sistema sanitario español, los centros se seleccionaron de acuerdo al catálogo nacional de hospitales del Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales: los centros se estratificaron de acuerdo al tamaño, localización geográfica y complejidad y de forma ponderada de acuerdo a estas categorías se seleccionó para participar al 25% de los centros de España. El estudio fue promovido por el Grupo de Arritmias Cardíacas y Síncope de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

6.1.2. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la Orden Ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

Además, el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustaron a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio, el promotor, los investigadores y demás aceptan las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Científica (CEIC) de cada hospital y se obtuvo por escrito el consentimiento informado (CI) (Anexo 3) de todos los pacientes incluidos. Para garantizar la confidencialidad, sólo los médicos responsables de cada paciente tuvieron acceso a su identidad; en la base de datos central sólo existían números de identificación para cada paciente y estaba protegida mediante claves de acceso.

6.1.3. Selección de participantes

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes > 18 años que acudieron a los SU por cualquier causa durante el periodo de estudio, en los que existían antecedentes de FA documentados en su historia clínica o en los que se demostró en un ECG realizado a criterio de su médico durante la evaluación clínica. Se excluyeron aquellos pacientes que la presencia de cualquier condición médica o psicológica, a criterio del investigador impidiera dar el CI. Los pacientes que participaban en algún ensayo clínico y los pacientes con flutter auricular fueron también excluidos.

6.1.4. Recogida y procesamiento de datos

Los datos se recogieron en la primera visita a los SUH (1 al 30 de abril de 2013) en estudio de inclusión, y al mes y 1 año después de la inclusión para abordar los resultados a corto y largo plazo. El seguimiento incluyó una llamada telefónica y una revisión de la historia clínica electrónica de cada paciente en cada etapa.

Se proporcionaron copias del protocolo del estudio EMERG-AF (incluidas definiciones, comorbilidad y códigos) a todos los investigadores colaboradores que participaron en cada SUH, quienes fueron instruidos por el investigador principal en como registrar los datos, que podrían registrarse directamente en un archivo electrónico centralizado o primero transferido en una hoja de datos y luego transferido al archivo centralizado. Esta información se recopiló mediante entrevistas a los pacientes y sus familiares y luego se verificó o completó mediante revisión de historias clínicas. El investigador principal de cada centro revisó las historias clínicas de los pacientes incluidos para evitar violaciones del protocolo y confirmar los datos recopilados.

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al criterio clínico de su médico responsable. El comité científico del estudio no realizó recomendaciones terapéuticas ni educación específica sobre la FA y su manejo.

6.1.5. Cálculo del tamaño muestral

Se consideró necesario incluir al menos 1138 pacientes para que la muestra fuera representativa, asumiendo una tasa de anticoagulación del 60%, un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 2 colas, una sensibilidad de $\pm 3\%$ y unas pérdidas de seguimiento del 10%. Para garantizar una distribución homogénea de los pacientes entre los centros y la consecución del mínimo de pacientes necesarios, cada centro incluyó un mínimo de 16 pacientes y un máximo de 19 pacientes.

6.1.6. Variables y definiciones

En el cuaderno de recogida de datos (anexo 4) se recogieron variables clínicas, de manejo, destino y evolución. En caso de no prescribir ACO se preguntaron las causas de esta actitud, mediante la selección de una serie de respuestas múltiples que recogen las principales causas de no prescripción que se han descrito en los estudios de práctica clínica ^{65, 141, 172, 177} :

- Elevado riesgo hemorrágico
- No indicación de ACO según el médico responsable

- Remitido a otro profesional sanitario / ámbito asistencial para iniciar la ACO
- Deterioro psico-físico
- Caídas frecuentes
- Previsible mal cumplimiento terapéutico
- Alergia al ACO
- Abuso de alcohol u otra toxicomanía.
- Rechazo del paciente
- Otros motivos
- No especificado

La siguiente información se incluyó en la hoja de recogida de datos (anexo 4).

- Variables demográficas: edad y sexo
- Antecedentes personales: insuficiencia cardiaca crónica previa, disfunción ventricular (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%), HTA, DM, ictus previo, cardiopatía isquémica conocida, miocardiopatía dilatada, cardiopatía hipertensiva o miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia renal crónica, discapacidad, FA previa, duración de episodio de FA actual.
- Riesgo trombótico por el CHA2DS2-VASc score, y el riesgo hemorrágico por el HAS-BLED score
- Presentación clínica: la presencia de insuficiencia cardíaca aguda, incluyendo frecuencia cardíaca, estado hemodinámico,
- Datos analíticos: función renal (medido por el valor de creatinina),
- Actitud final: alta o ingreso del paciente
- Profilaxis del accidente cerebrovascular (tratamiento antiplaquetario y anticoagulante) prescrito en alta del servicio de urgencias (incluido la alta domiciliaria y el ingreso hospitalario).

Se definieron las siguientes variables: los episodios de FA se consideraron prolongados si duraron más de 48 h de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica ^{1,2, 44}. La discapacidad se definió como dependencia

para las actividades de la vida diaria: caminar, alimentarse, lavarse, vestirse y continencia. Dependiendo de la capacidad para realizar estas actividades básicas y de acuerdo con la Escala de Katz ¹⁸⁹, los pacientes se clasificaron como totalmente independientes (equivalente a Katz A), parcialmente dependiente (correspondiente a Katz B a F), y totalmente dependiente (Katz G). La insuficiencia renal crónica se definió como una Tasa de filtración glomerular (TFGe) inferior a 60 ml / min por 1,73 metros cuadrados (calculados mediante la fórmula de Cockcroft-Gault), persistiendo durante 3 meses o más ^{1,190}. La hemorragia mayor se definió como aquella con riesgo vital debido a su localización (intracraneal, intraespinal, pericárdica, etc.), riesgo de secuelas graves (intraocular, articular, intramuscular con síndrome compartimental) o que requirió ingreso, cirugía o transfusión de hemoderivados ¹⁹¹. Los pacientes fueron categorizados como dados de alta cuando fueron enviado a casa después de haber sido atendido únicamente por el personal de urgencias, independientemente del tiempo de estancia en el servicio de urgencias.

6.1.7. Seguimiento

El seguimiento se realizó a 1 año \pm 4 meses de la visita al SUH mediante entrevista telefónica y revisión de la historia clínica de los pacientes. Se recogieron datos sobre la tromborprofilaxis durante el seguimiento, la aparición de episodios de tromboembolia, episodios de hemorragia y mortalidad (fecha y causa de la muerte). En el caso de que se produjera tromboembolia o hemorragia, se registraron el tipo de sangrado (menor o mayor) o el tipo de complicación embólica (ictus o embolia sistémica), respectivamente, junto con la fecha de presentación, la localización anatómica, la gravedad y la evolución. El comité científico analizó todas las hojas de recogidas de datos para detectar inconsistencias y, en ese caso, realizar investigaciones y requerir repuestas y datos originales cuando fue necesario.

6.1.8. Análisis estadístico general

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 26.0 (IBM, North Castle, Nueva York, EEUU), estableciendo un dintel de riesgo para un error

tipo I de dos colas del 5%. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas como media y desviación estándar (DE), o, si no se distribuyen normalmente, como mediana y rango. Las diferencias en los perfiles clínicos entre los pacientes con y sin anticoagulación al alta se analizaron para grupos independientes mediante el test exacto de Fisher o el test t de Student, para variables cuantitativas o cualitativas, respectivamente.

Se construyeron modelos de regresión logística univariada para determinar el riesgo de hemorragia grave o muerte. Los modelos estimaron el cociente de riesgos instantáneos o Hazard Ratio (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95% utilizando los factores demográficos y clínicos más relevantes: edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca aguda, disfunción ventricular, cardiopatía estructural, discapacidad, enfermedad cerebrovascular, FA previa, puntuación CHA2DS2-VASc, puntuación HAS-BLED, tratamiento antiagregante, sangrado grave previo, motivo de consulta al SU relacionado con la FA (sí / no), y destino al alta del SU (alta o ingreso).

Dado que la prescripción de ACO fue la principal variable de interés, se realizaron una serie de análisis multivariantes, ajustando por cada uno de los factores citados para evaluar su relevancia como potencial predictora independiente de episodios de hemorragia o de la muerte.

Todos los análisis se realizaron también para pacientes sin profilaxis previa de la tromboembolia.

6.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 1.

(Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. *Emergencias* 2023; 35:252-260.9) ¹⁸⁸.

6.2.1. Diseño del estudio

Este análisis post-hoc del estudio EMERG-AF analiza los beneficios y seguridad a largo plazo de la ACO prescrita en los SUH a pacientes mayores con FA, y las diferencias en función del sexo.

6.2.2. Variables del estudio

Se consideraron pacientes mayores a aquellos de ≥ 75 años. Se definió disfunción ventricular como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$. El resto de las variables y definiciones no difieren de lo expuesto sobre el estudio global.

6.2.3. Variables de resultado

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.

6.2.4. Análisis estadístico

Además de los análisis descritos en la serie global, adaptados a la población de este subanálisis, se realizaron dos análisis de sensibilidad: uno incluyó solo a los pacientes sin ACO previa, y el otro incluyó únicamente pacientes dados de alta desde el SU 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.

6.3. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 2.

(Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective. The EMERG-AF study. Am J Emerg Med 2021;50: 270–277) ¹⁵⁰.

6.3.1. Diseño del estudio

Este análisis secundario del estudio EMERG-AF analiza el impacto que tienen los factores clínicos y las estrategias de manejo en el pronóstico de los pacientes con FA que acuden a los SUH, con el fin de identificar aquellos relacionados con un peor pronóstico a corto y largo plazo, ya que constituye una información crucial para guiar las decisiones de manejo.

6.3.2. Variables de estudio

Se analizaron todos los pacientes incluidos en el estudio, sin limitaciones de edad y sexo. Se evaluó la función renal mediante una determinación analítica de creatinina sérica y posterior cálculo automatizado del filtrado glomerular mediante la fórmula Cockcroft-Gault. Los episodios de FA se consideraron de duración prolongada cuando era mayor de 48 horas. El resto de las variables recogidas y las definiciones no difieren de lo expuesto sobre el estudio global.

6.3.3. Variables de resultado

La variable de resultado primaria fue una variable combinada compuesta por la mortalidad por todas las causas, hemorragia mayor y/o tromboembolia durante 1 año de seguimiento.

Las variables de resultado secundarias fueron cada uno de los componentes de la variable principal analizados por separado, la mortalidad cardiovascular al año y la variable combinada analizada a los 30 días de seguimiento.

6.3.4. Análisis estadístico

Las diferencias en los perfiles de los pacientes con o sin el resultado primario se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba t para la prueba de grupos independientes o la prueba U de Mann-Whitney (si no se distribuyen normalmente) para las variables cuantitativas.

Se utilizó la regresión de Cox para investigar asociaciones significativas ajustadas y no ajustadas entre los factores estudiados y los resultados. Para ajustar los modelos multivariantes se utilizaron factores demográficos (edad y sexo) y todas las variables clínicas que se asociaron a un determinado desenlace ($p < 0,05$) en el análisis univariante.

Antes del análisis multivariante, se utilizó imputación múltiple para producir 50 conjuntos de datos que reemplazaban los valores faltantes en las variables introducidas en el modelo (disfunción ventricular previa, frecuencia cardíaca al llegar, valor de creatinina al ingreso).

Para confirmar la solidez de nuestro estudio, realizamos tres análisis de sensibilidad diferentes: uno en el que el modelo no tuvo en cuenta los dos factores asociados con la decisión del médico de urgencias, es decir, el ingreso y la profilaxis de la tromboembolia al alta del SUH (análisis de sensibilidad A); una segunda en la que el modelo no tuvo en cuenta el efecto del ingreso (análisis de sensibilidad B); y un tercero en el que el modelo no tuvo en cuenta el efecto de la profilaxis de la tromboembolia al alta del SUH (análisis de sensibilidad C). Las diferencias entre los grupos se expresaron como HR no ajustados y ajustados con IC del 95 %. En todos los casos, se aceptó la significación estadística si el valor de p era $<0,05$ o si el IC del 95% de las estimaciones de riesgo excluía el valor 1.

6.4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO 3.

(Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF ancillary study. *Eur J Emerg Med* 2021; 28:210–217) ¹⁸⁵.

6.4.1. Diseño del estudio

Este análisis secundario del estudio EMERG-AF analiza el impacto negativo que tiene en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con FA que acuden a los SUH, el desarrollar ICA, la principal complicación cardíaca de la arritmia

En base a esto, los pacientes incluidos en este estudio fueron divididos según la presencia o ausencia de ICA a su llegada a los SUH. El diagnóstico de ICA fue realizado por el médico y confirmado por el investigador principal de cada centro, y se basó en la revisión de la historia clínica y todas las pruebas complementarias realizadas durante su estancia en urgencias y hospitalización, siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología ¹⁹². Cuando estaba disponible, el diagnóstico se confirmó por péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP) o ecografía pulmonar y cardíaca a pie de cama.

6.4.2. Variables del estudio

Se analizaron todos los pacientes incluidos en el estudio, sin limitaciones de edad y sexo. Se recogieron la existencia de insuficiencia cardíaca crónica y/o disfunción ventricular previas (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%) y la función renal (medida por valor de creatinina), El resto de las variables recogidas y las definiciones no difieren de lo expuesto sobre el estudio global.

6.4.3. Variables de resultado

La variable de resultado primario fue el compuesto de mortalidad por todas las causas, hemorragia mayor y/o tromboembolia (ictus y/o embolia sistémica) y otros acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE: incluyeron ICA, síndrome coronario agudo, arritmia ventricular o cualquier otra arritmia que requiera ingreso o cause la muerte) durante 1 año de seguimiento.

Las variables de resultado secundarias fueron cada uno de los componentes de la variable principal analizados por separado, la mortalidad cardiovascular al año y la variable combinada analizada a los 30 días de seguimiento.

6.4.4. Análisis estadístico

Las diferencias en los perfiles de los pacientes con o sin el resultado primario se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba t para la prueba de grupos independientes o la prueba U de Mann-Whitney (si no se distribuyen normalmente) para las variables cuantitativas.

Se utilizó un modelo de regresión logística para investigar las asociaciones significativas ajustadas y no ajustadas entre la ICA y las variables de resultados. Para la mortalidad por todas las causas, se utilizó una regresión de Cox. Los modelos estimaron la razón de riesgo u odds ratio (OR) y el IC del 95% para pacientes con ICA con respecto a pacientes sin ICA. Para ajustar los modelos, utilizamos factores demográficos (edad, sexo y discapacidad) y todos los factores clínicos variables que se distribuyeron de manera diferente entre los grupos de pacientes con y sin ICA ($p < 0,1$) en el análisis univariado.

Dado que la presencia de ICA fue la principal variable de interés, realizamos un análisis multivariante, ajustando por estos factores para evaluar su relevancia como un posible predictor independiente para las variables de resultado primaria y secundarias. Antes del análisis multivariante, se utilizó la metodología de imputación múltiple para producir 50 conjuntos de datos que reemplazaron los valores que faltaban de las variables introducidas en el modelo (disfunción ventricular).

Se realizó un análisis de la interacción con las características clínicas más relevantes (edad, sexo, discapacidad, disfunción ventricular, insuficiencia renal, inestabilidad hemodinámica, ingreso y ACO en el momento del alta) en aquellas variables de resultado asociadas significativamente con la ICA.

VII. RESUMEN DE LOS **RESULTADOS**

VII.- RESUMEN DE LOS RESULTADOS

7.1. RESULTADOS GLOBALES DEL ESTUDIO EMERG-AF

Durante el período de estudio, se incluyeron 1162 pacientes (previamente se excluyeron 68 pacientes presentar criterios de exclusión) con una edad media de 74.7 años [DE 11,2], de los cuales 590 [50.8%] eran mujeres. Los pacientes presentaban abundantes comorbilidades y la mayoría de ellos (88%) tenían un alto riesgo de tromboembolia de acuerdo a la escala CHA₂DS₂-VASc. Las características de los pacientes se ilustran en la tabla 5.

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio EMERG-AF

Variable	Total, n=1162, n (%)
Edad, media (DE)	74.7±11.2
Sexo (femenino)	590 (50.8)
Cardiopatía estructural	585 (50.3)
Insuficiencia cardiaca aguda	406 (34.9)
Disfunción del ventrículo izquierdo	209 (18)
Hipertensión	868 (74.7)
Ictus previo	172 (14.8)
Embolia sistémica previa	19 (1.6)
Diabetes mellitus	316 (27.2)
Insuficiencia renal	191 (16.4)
CHA₂DS₂-VASc	
0	49 (4.2)
1	89 (7.7)
≥2	1024 (88.1)
HAS-BLED	
<3	568 (48.9)
≥3	594 (51.1)
Discapacidad	126 (10.8)
Total	8 (0.7)
Tipos de FA	
Primer episodio	178 (15.3)
Paroxística	312 (26.9)
Persistente	131 (11.3)
Permanente	541 (46.6)

Queja principal	
Relacionada con FA *	681 (58.6)
Otras	481 (41.4)
Duración del episodio	
<48 h	210 (18.1)
>48 h	539 (46.4)
Desconocida	413 (35.5)

*Relacionado con la FA o su tratamiento.

Prescripción de ACO en los SUH y resultados a largo plazo

Al alta de los SUH, 935 pacientes (80,5%) recibían tratamiento ACO, prescrito *de novo* en el SUH en 237 pacientes (55,2% de los 429 sin ACO previa).

A 1 año, presentaron episodios de hemorragia mayor 48 (4,1%) pacientes y fallecieron 151 (12,9%) pacientes. La ACO prescrita por primera vez en el servicio de urgencias no se relacionó con hemorragia grave [Hazard ratio (HR) 0,976; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,294–3,236] y se asoció con una disminución de la mortalidad (HR 0,398; IC del 95 %, 0,231–0,686). El ajuste por las principales características clínicas y sociodemográficas, el tratamiento antiagregante plaquetario concomitante o el destino (alta o ingreso) no afectó los resultados¹⁴⁰.

A continuación, se presentan los principales resultados de los 3 análisis que conforman esta tesis por compendio y que se exponen de forma más detallada en el anexo 1 ^{150,185,188}.

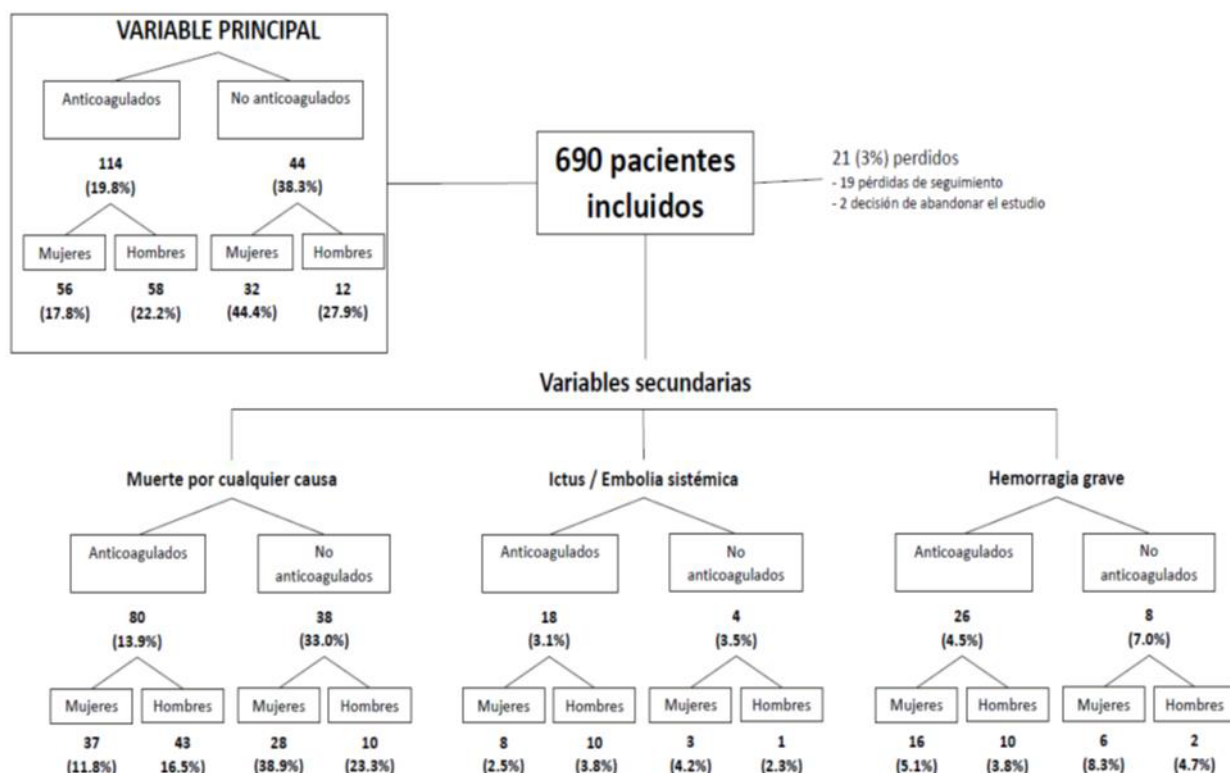
7.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO 1

(Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. *Emergencias* 2023; 35:252-260.9) ¹⁸⁸.

7.2.1. Características de los pacientes.

Durante el periodo de estudio se incluyeron 690 pacientes con edad ≥ 75 , que constituyeron la población diana de este subanálisis (figura 5).

Figura 5. Diagrama de flujo y población diana.



De los pacientes incluidos 386 (55,9%) fueron mujeres, con una edad media de 81 años (rango intercuartil 7,0). Las características clínicas de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 6. Tras la evaluación en el SUH, 349 (50,6%) pacientes ingresaron y 341 (49,4%) fueron dados de alta.

Tabla 6. 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
CHA₂DS₂-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)	

7.2.2. 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 ACO se exponen en las tablas 7 y 8; no hubo en ellas diferencias significativas entre sexos ni según destino.

Tabla 7. 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 n (%)
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

Tabla 8. Principales razones esgrimidas por los médicos de urgencias para no prescribir anticoagulación según destino.

	Total N = 117 n (%)	Ingreso N = 69 n (%)	Alta N = 46 n (%)	P n (%)
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

7.2.3. Seguimiento

Tras 1 año de la inclusión, se perdió en el seguimiento a 21 pacientes (3%) (Figura 5). De los 669 pacientes restantes (97%), 118 (17%) habían fallecido. De los pacientes en los que se inició la ACO 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%; $p = 0,254$).

7.2.4. 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 5). En 39 de estos pacientes (24%), los eventos tuvieron lugar durante los 30 primeros días. La ACO 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 6-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 8). 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 0,197-

0,646, $p = 0,001$). Cuando se analizaron exclusivamente los pacientes dados de alta desde el SUH, esta asociación no alcanzó significación estadística (HR: 0,571, IC 95%: 0,299-1,092, $p = 0,090$).

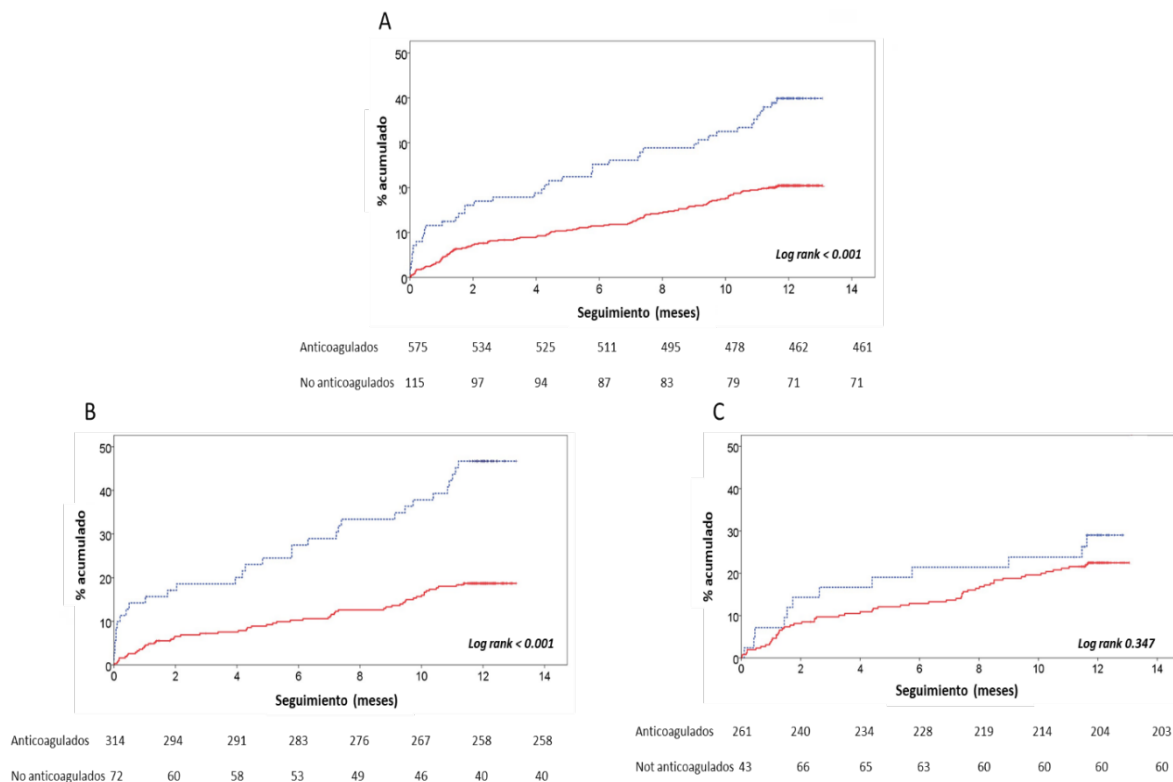
Tabla 9. Análisis multivariante de los factores asociados con la variable principal en la población global del estudio y separados por sexos.

	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.

La interacción por razón del sexo fue significativa ($p = 0,037$, Figura 3). Cuando se analizaron exclusivamente a las mujeres, la ACO 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 6-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 9).

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de la variable principal de resultado: (A) en todos los pacientes, (B) en mujeres y (C) en hombres.



En los análisis de sensibilidad, la asociación entre ACO 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 ACO 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, $p = 0,024$).

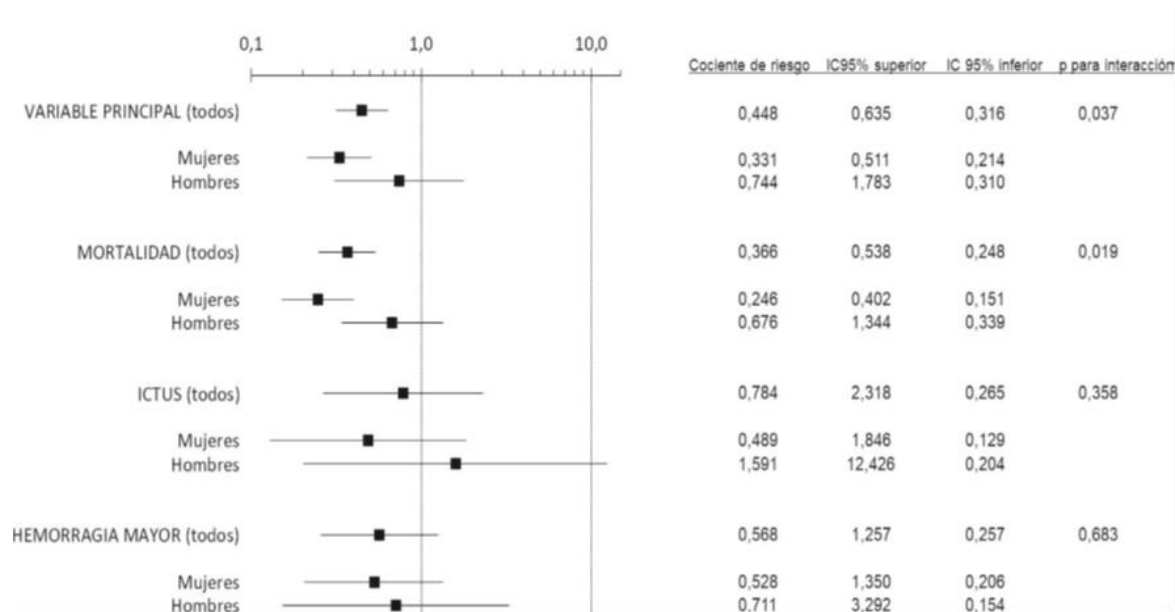


Figura 7. Interacción de la variable sexo en la variable de resultado principal y las variables de resultado secundarias.

Cuando se analizaron solamente los hombres, la ACO 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 6-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 8 se muestran otros factores asociados a un incremento en la variable principal, globalmente y separado por sexos.

7.2.5. 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 5); en 23 pacientes (19,5%) la muerte fue de causa cardiovascular. El tratamiento anticoagulante se asoció con un descenso en la mortalidad (HR: 0,401, IC 95%: 0,270-0,597, $p < 0,001$, Tabla 9), 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 7). 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 9) 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 7). En las mujeres, los factores asociados a un incremento en la mortalidad fueron la insuficiencia renal crónica y la discapacidad (Tabla 10).

En los hombres la ACO 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, $p = 0,988$).

Tabla 10. 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 riesgo); IC: intervalo de confianza. Los valores de p en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

Ictus o embolia sistémica

Existieron 22 episodios de tromboembolia (2,7%), 11 en mujeres (2,8%) y 11 en hombres (3,6%) (Figura 5); en 3 casos fueron mortales. La ACO 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 pacientes (4,9%), 5 de ellas mortales (Figura 5). 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 7).

7.3. RESULTADOS ESTUDIO 2

(Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective. The EMERG-AF study. Am J Emerg Med 2021;50: 270–277)¹⁵⁰.

7.3.1. Características de los pacientes

Se incluyeron 1162 pacientes, de los que completaron el seguimiento 1107 (96,4%), y constituyen la población diana de este análisis secundario del estudio EMERG-AF (figura 8).

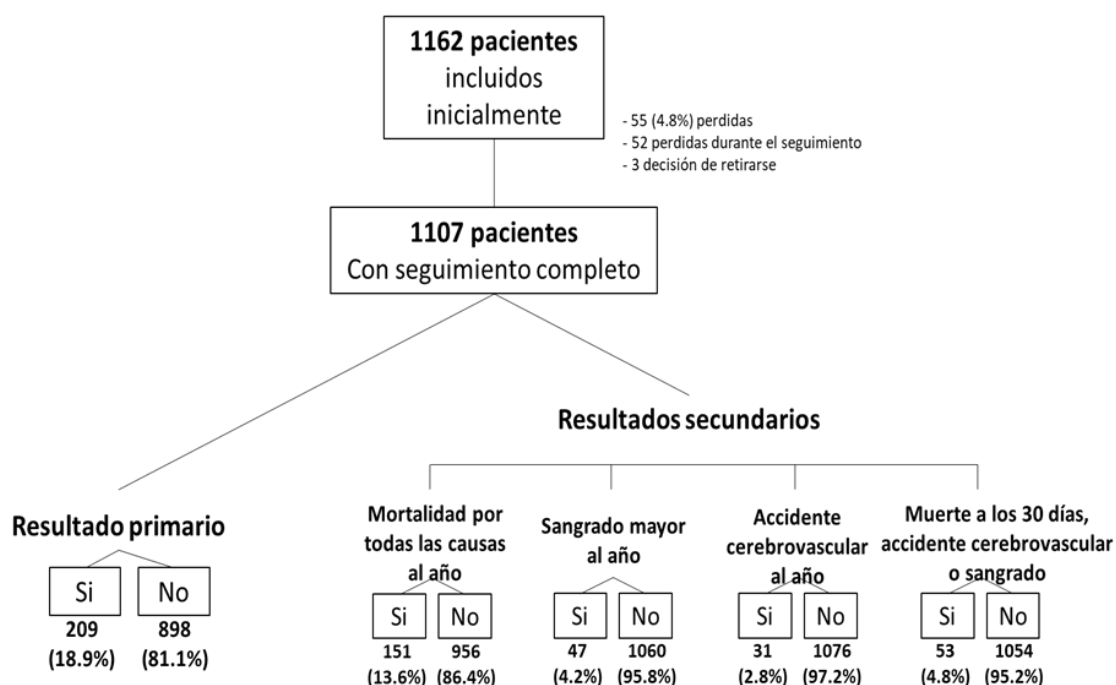


Figura 8. Diagrama de flujo y población diana del subanálisis 2.

Los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes se exponen en la tabla 11.

Tabla 11. Características demográficas y clínicas de todos los pacientes, globalmente y según el resultado primario.

	Total n=1107 n (%)	Resultado primario presente n=209 n (%)	Resultado primario ausente n=898 n (%)	p
Relacionado con el paciente				
Edad (mediana, IQ rango)	77 (14)	82 (11.5)	76 (14)	<0.001
Edad ≥75	660 (59.6)	157 (75.1)	503 (56.0)	<0.001
Sexo (mujer)	561 (50.7)	104 (49.8)	457 (50.9)	0.769
Descapacidad	124 (11.2)	51 (24.4)	73 (8.1)	<0.001
Hipertensión	833 (75.2)	166 (79.4)	667 (74.3)	0.120
Diabetes	308 (27.8)	75 (35.9)	233 (25.9)	0.004
Enfermedad isquémica del corazón	109 (9.8)	34 (16.3)	75 (8.4)	0.001
Enfermedad cardíaca dilatada	65 (5.9)	18(8.6)	47 (5.2)	0.061
Cardiopatía hipertensiva	164 (14.8)	30 (14.4)	134 (14.9)	0.835
Cardiopatía hipertrofica	69 (6.2)	19 (9.1)	50 (5.6)	0.058
Enfermedad cardíaca valvular	280 (25.3)	54 (25.8)	226 (25.2)	0.841
Fracción de eyección reducida (≤40%) (n=1064)	70 (6.6)	21 (10.7)	49 (5.6)	0.010
Accidente cerebrovascular anterior o SE	177 (16.0)	42 (20.1)	135 (15.0)	0.072
Previo AF	941 (85.0)	193 (92.3)	748 (83.3)	0.001
Fallo renal	182 (16.4)	68 (32.5)	114 (12.7)	<0.001
Enfermedad pulmonar crónica	229 (20.7)	60 (28.7)	169 (18.8)	0.001
Cáncer	104 (9.4)	31 (14.8)	73 (8.1)	0.003
CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2†	940 (84.9)	198 (94.7)	742 (82.6)	<0.001
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	145 (69.4)	424 (47.2)	<0.001
Relacionado con el episodio				
Principal queja relacionada con AF o su tratamiento	648 (58.5)	103 (49.3)	545 (60.7)	0.003
Duración del episodio > 48 horas o desconocido	919 (83.0)	195 (93.3)	724 (80.6)	<0.001
Inestabilidad Hemodinámica	39 (3.5)	10 (4.8)	29 (3.2)	0.272
Frecuencia cardíaca a la llegada > 110 (n=1095)	374 (34.2)	57 (27.3)	317 (35.8)	0.020
Insuficiencia cardíaca aguda	262 (23.7)	69 (33.0)	193 (21.5)	<0.001
Creatinina ≥ 2mg/dL (n=1070)	97 (9.1)	32 (15.4)	65 (7.5)	<0.001
Admisión	488 (44.1)	126 (60.3)	362 (40.3)	<0.001
Tratamiento anticoagulante al alta	894 (80.8)	155 (74.2)	739 (82.3)	0.007
Antiplaquetario al alta	258 (23.3)	57 (27.3)	201 (22.4)	0.132

IQ: intercuartil; SE: embolia sistémica; AF: fibrilación auricular

†≥3 en mujeres

7.3.2. Variable de resultado primaria

Durante el período de seguimiento de un año, la variable primaria ocurrió en 209 pacientes (18,9%) (Figura 8). Los factores asociados de forma independiente con este resultado fueron la discapacidad (HR 2,064, IC 95 % 1,478–2,882, $p < 0,001$), el antecedente de FA conocida previamente (HR 1,829, IC 95 % 1,096–3,051, $p = 0,024$), la FA de larga duración (HR 1,849, IC 95% 1,052-3,252, $p = 0,041$), la insuficiencia renal crónica (HR 2,073, IC 95% 1,433-2,999, $p < 0,001$) y el ingreso hospitalario (HR 1,430, IC 95% 1,058-1,932, $p = 0,021$). La ACO al alta se asoció inversamente con la aparición de la variable primaria (HR 0,576, IC 95% 0,415-0,801) (figura 9 y tabla 12).

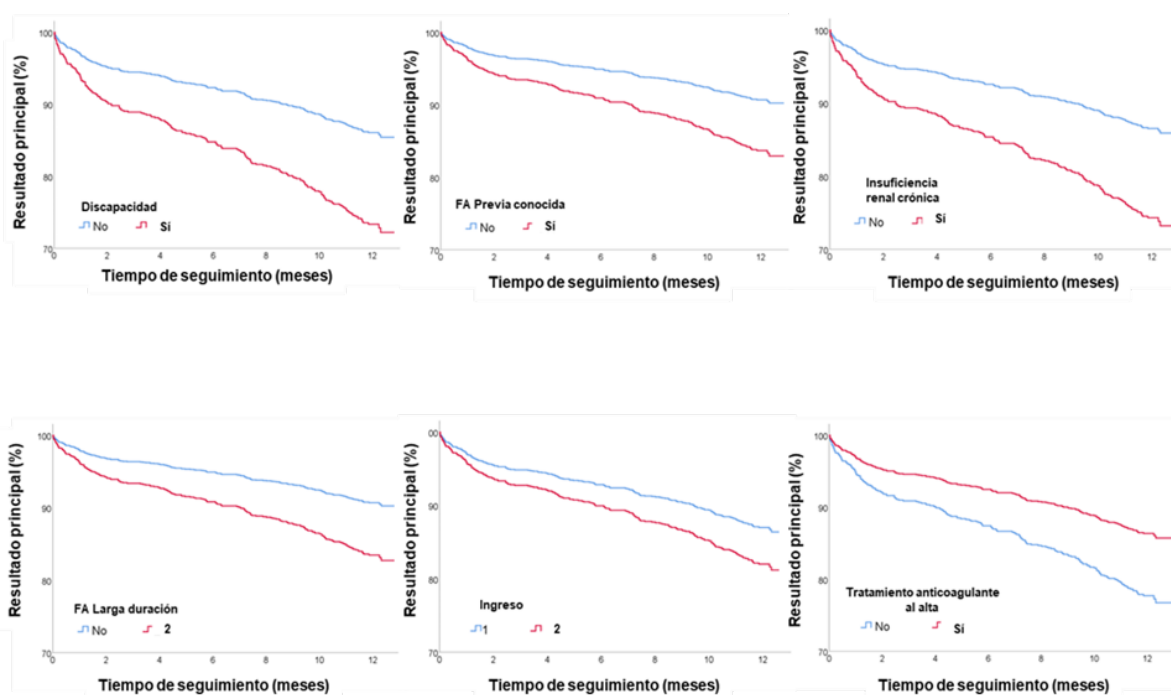


Figura 9. Regresión de Cox ajustada de factores asociados con el resultado primario: A) Discapacidad, B) FA previa conocida, C) Insuficiencia renal crónica, D) FA de larga duración, E) Ingreso, F) Tratamiento anticoagulante al alta.

Tabla 12. Factores asociados con el resultado principal

Variable	Total n=1107 n (%)	Resultado primario presente n=209 n (%)	Resultado primario ausente n=898 n (%)	Análisis no ajustado			Análisis multivariante ajustado		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edad >=75	660 (59.6)	157 (75.1)	503 (56.0)	2.181	1.594-2.986	<0.001	1.403	0.982-2.005	0.063
Sexo (femalen)	561 (50.7)	104 (49.8)	457 (50.9)	0.968	0.738-1.271	0.816	0.984	0.737-1.313	0.912
Discapacidad	124 (11.2)	51 (24.4)	73 (8.1)	3.133	2.283-4.298	<0.001	2.064	1.478-2.882	<0.001
Diabetes	308 (27.8)	75 (35.9)	233 (25.9)	1.509	1.137-2.003	0.004	1.064	0.792-1.428	0.682
Enfermedad isquémica del corazón	109 (9.8)	34 (16.3)	75 (8.4)	1.884	1.299-2.733	0.001	1.443	0.975-2.136	0.067
Fracción de eyección reducida (≤40%)	70 (6.6)	21 (10.7)	49 (5.6)	1.908	1.213-3.001	0.005	1.446	0.899-2.328	0.128
Previo AF	941 (85.0)	193 (92.3)	748 (83.3)	2.223	1.335-3.702	0.002	1.829	1.096-3.051	0.024
Insuficiencia renal	182 (16.4)	68 (32.5)	114 (12.7)	2.711	2.026-3.626	<0.001	2.073	1.433-2.999	<0.001
Enfermedad pulmonar crónica	229 (20.7)	60 (28.7)	169 (18.8)	1.568	1.160-2.120	0.003	1.200	0.873-1.649	0.261
Cáncer	104 (9.4)	31 (14.8)	73 (8.1)	1.844	1.259-2.700	0.002	1.339	0.902-1.988	0.148
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 †	940 (84.9)	198 (94.7)	742 (82.6)	3.472	1.892-6.372	<0.001	1.411	0.701-2.842	0.347
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	145 (69.4)	424 (47.2)	2.312	1.722-3.104	<0.001	1.051	0.739-1.496	0.780
Queja principal relacionada con la FA o su tratamiento	648 (58.5)	103 (49.3)	545 (60.7)	0.661	0.504-0.868	0.003	0.991	0.726-1.354	0.956
Duración del episodio > 48 horas o desconocido	919 (83.0)	195 (93.3)	724 (80.6)	3.030	1.761-5.212	<0.001	1.849	1.052-3.252	0.041
Frecuencia cardíaca a la llegada > 110	374 (34.2)	57 (27.3)	317 (35.8)	0.711	0.525-0.965	0.029	1.069	0.763-1.499	0.699
Insuficiencia cardíaca aguda al ingreso	262 (23.7)	69 (33.0)	193 (21.5)	1.652	1.244-2.220	0.001	0.947	0.683-1.312	0.744
Creatinina ≥2mg/dL	97 (9.1)	32 (15.4)	65 (7.5)	1.918	1.309-2.810	0.001	0.960	0.613-1.505	0.860
Ingreso	488 (44.1)	126 (60.3)	362 (40.3)	2.077	1.573-2.741	<0.001	1.430	1.058-1.932	0.021
Tratamiento anticoagulante al alta	894 (80.8)	155 (74.2)	739 (82.3)	0.644	0.472-0.878	0.005	0.576	0.415-0.801	0.001

FA: fibrilación auricular

*Mortalidad al año, hemorragia mayor y/o ictus o embolismo sistémico

†≥3 en mujeres

La discapacidad, la FA previa y la insuficiencia renal permanecieron significativamente asociadas en los tres análisis de sensibilidad. La duración prolongada de la FA siguió siendo significativa en el análisis de sensibilidad A y B, pero no en el C (sin tener en cuenta el tratamiento ACO al alta). El ingreso, cuando se consideró en el análisis, permaneció significativamente asociado con el resultado primario, y la ACO al alta, cuando se consideró, permaneció inversamente asociada con el resultado.

7.3.3. Variables de resultado secundarias.

La mortalidad por todas las causas al año se produjo en 151 pacientes (13,6 %) (Figura 8) y se asoció de forma independiente con la edad ≥ 75 años (HR 1,557, IC 95 % 1,007–2,409, $p = 0,047$), discapacidad (HR 2,296, 95 % IC 1.578-3.340, $p < 0.001$), insuficiencia renal crónica (HR 2.092, 95% IC 1.361-0.3.214, $p < 0.001$) e ingreso (HR 1.575, 95% IC 1.099-2.259, $p = 0.014$), e inversamente asociado con la ACO al alta (HR 0,438, IC 95% 0,303-0,633, $p < 0,001$) (Tabla 13). La asociación de mortalidad con discapacidad e insuficiencia renal crónica, pero no con la edad, siguió siendo significativa en los tres análisis de sensibilidad. El ingreso, cuando se consideró, permaneció significativamente asociado con la mortalidad, y la ACO al alta, cuando se consideró, permaneció inversamente asociada con la mortalidad.

Sesenta y cuatro pacientes (42,4% de los fallecidos) fallecieron por causas cardiovasculares. La mortalidad cardiovascular al año se asoció de forma independiente con la discapacidad, la cardiopatía isquémica y el ingreso (tabla 13). Dado que la anticoagulación no estaba en el modelo multivariante, solo se pudo realizar un análisis de sensibilidad, sin considerar el ingreso. En este análisis, la discapacidad y la cardiopatía isquémica permanecieron significativamente asociadas con la mortalidad cardiovascular.

Tabla 13. Factores Asociados con mortalidad

Variable	Total n=1107 n(%)	Muertos n=151 n (%)	Vivos n=956 n (%)	Análisis no ajustado			Análisis multivariante ajustado		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edad >=75	660 (59.6)	118 (78.1)	542 (56.7)	2.570	1.747-3.780	<0.001	1.557	1.007-2.409	0.047
Sexo (femenino)	561 (50.7)	74 (49.0)	561 (50.7)	1.076	0.782-1.481	0.653	0.974	0.693-1.369	0.878
Discapacidad	124 (11.2)	43 (28.5)	81 (8.5)	3.739	2.625-5.326	<0.001	2.296	1.578-3.340	<0.001
Diabetes	308 (27.8)	59 (39.1)	249 (26.0)	1.714	1.236-2.376	0.001	1.206	0.857-1.697	0.284
Cardiopatía isquémica	109 (9.8)	23 (15.2)	86 (9.0)	1.744	1.119-2.718	0.014	1.167	0.732-1.860	0.515
Cardiopatía dilatada	65 (5.9)	15 (9.9)	50 (5.2)	1.939	1.138-3.306	0.015	1.360	0.753-2.455	0.308
Fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$) (n=1064)	70 (6.6)	18 (12.7)	52 (5.6)	2.296	1.400-3.766	0.001	1.669	0.954-2.921	0.073
Insuficiencia renal	182 (16.4)	55 (36.4)	127 (13.3)	3.225	2.314-4.493	<0.001	2.092	1.361-3.214	0.001
Enfermedad pulmonar crónica	229 (20.7)	48 (31.8)	181 (18.9)	1.861	1.321-2.622	<0.001	1.390	0.967-1.998	0.075
Cancer	104 (9.4)	26 (17.2)	78 (8.2)	2.193	1.437-3.346	<0.001	1.352	0.870-2.102	0.180
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 †	940 (84.9)	145 (96.0)	795 (83.2)	4.566	2.018-10.331	<0.001	1.556	0.608-3.986	0.361
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	110 (72.8)	459 (48.0)	2.701	1.887-3.866	<0.001	1.080	0.706-1.650	0.723
Queja principal relacionado con la FA o su tratamiento	648 (58.5)	71 (47.0)	577 (60.4)	0.612	0.445-0.843	0.003	0.993	0.700-1.409	0.970
Duración del episodio > 48 horas o desconocido	919 (83.0)	143 (94.7)	776 (81.2)	3.852	1.890-7.851	<0.001	2.106	0.961-4.612	0.056
Insuficiencia cardiaca aguda al ingreso	262 (23.7)	53 (35.1)	209 (21.9)	1.826	1.307-2.550	<0.001	0.922	0.633-1.344	0.673
Creatinina ≥ 2 mg/dL	97 (9.1)	28 (18.7)	69 (7.5)	2.533	1.680-3.820	<0.001	1.243	0.763-2.027	0.383
Ingreso	488 (44.1)	97 (64.2)	391 (40.9)	2.438	1.748-3.400	<0.001	1.575	1.099-2.259	0.014
Tratamiento anticoagulante al alta	894 (80.8)	104 (68.9)	790 (82.6)	0.493	0.350-696	<0.001	0.438	0.303-0.633	<0.001

FA: Fibrilación auricular

† ≥ 3 en mujeres

Tabla 14. Factores Asociados con mortalidad cardiovascular

Variable	Total n=1107 n(%)	Mortalidad cardiovascular presente n=64 n (%)	Mortalidad cardiovascular ausente n=1043 n (%)	Análisis no ajustados			Análisis multivariante ajustados		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edad >=75	660 (59.6)	52 (81.3)	608 (58.3)	3.088	1.649-5.786	<0.001	1.745	0.886-3.438	0.107
Sexo (female)	561 (50.7)	34 (53.1)	527 (50.5)	1.090	0.667-1.781	0.731	1.157	0.691-1.938	0.580
Discapacidad	124 (11.2)	18 (28.1)	106 (10.2)	3.592	2.082-6.197	<0.001	2,160	1.222-3.819	0.008
Hipertension	833 (75.2)	56 (87.5)	777 (74.5)	2.325	1.108-4.876	0.026	1.540	0.700-3.387	0.283
Cardiopatía isquémica	109 (9.8)	15 (23.4)	94 (9.0)	2.944	1.651-5.250	<0.001	1.957	1.060-3.613	0.032
Cardiopatía dilatada	65 (5.9)	8 (12.5)	57 (5.5)	2.486	1.185-5.216	0.016	1.654	0.716-3.819	0.239
Fracción de eyección reducida (≤40%)	70 (6.6)	10 (17.2)	60 (6.0)	3.213	1.625-6.354	0.001	1.728	0.801-3.730	0.163
Accidente cerebrovascular anterior o ES	177 (16.0)	16 (25.0)	161 (15.4)	1.789	1.016-3.150	0.044	1.375	0.784-3.122	0.315
Insuficiencia renal	182 (16.4)	21 (32.8)	161 (15.4)	2.704	1.604-4.558	<0.001	1.564	0.784-3.122	0.205
CHA ₂ DS ₂ -VASCs ₂ †	940 (84.9)	63 (98.4)	877 (84.1)	11.776	1.633-84.909	0.014	2.771	0.404-18.992	0.350
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	46 (71.9)	523 (50.1)	2.542	1.474-4.384	0.001	0.903	0.456-1.787	0.769
Duración del episodio > 48 horas o desconocido	919 (83.0)	59 (92.2)	860 (82.5)	2.520	1.012-6.280	0.047	0.942	0.368-2.411	0.902
Frecuencia cardiaca a la llegada > 110	374 (34.2)	14 (21.9)	360 (34.9)	0.534	0.295-0.967	0.038	0.694	0.375-1.284	0.244
Insuficiencia cardiaca aguda al ingreso	262 (23.7)	28 (43.8)	234 (22.4)	2.603	1.589-4.266	<0.001	1.433	0.828-2.481	0.199
Creatinina ≥ 2mg/dL	97 (9.1)	12 (19.0)	85 (8.4)	2.565	1.367-4.810	0.003	1.554	0.731-3.307	0.252
Ingreso	488 (44.1)	44 (68.8)	444 (42.6)	2.942	1.734-4.992	<0.001	1.807	1.017-3.212	0.044

FA: fibrilación auricular ; ES: embolismo sistémico. †≥3 en mujeres

Sesenta y cuatro pacientes (42,4% de los fallecidos) fallecieron por causas cardiovasculares. La mortalidad cardiovascular al año se asoció de forma independiente con la discapacidad, la cardiopatía isquémica y el ingreso (tabla 14). Dado que la ACO no estaba en el modelo multivariante, solo se pudo realizar un análisis de sensibilidad, sin considerar el ingreso. En este análisis, la discapacidad y la cardiopatía isquémica permanecieron significativamente asociadas con la mortalidad cardiovascular.

El sangrado mayor al año ocurrió en 47 pacientes (4,2%) y se asoció con enfermedad arterial coronaria (HR 2,435, IC 95% 1,154-5,139, p = 0,020), miocardiopatía hipertrófica (HR 2,510, IC 95% 1,116-5,647, p = 0,026) e insuficiencia renal crónica (HR 2,409, IC 95% 1,290-4,499, p = 0,006) (Tabla 15). Dado que ni la decisión de ingreso ni la anticoagulación al alta fueron factores asociados con hemorragia mayor en el análisis no ajustado, no se aplicaron los análisis de sensibilidad.

Tabla 15. Factores asociados con la aparición de hemorragia mayor.

Variable	Total n=1107 n(%)	Sangrado mayor presente n=47 n (%)	Sangrado mayor ausente n=1060 n (%)	Análisis no ajustado			Análisis ajustado multivariantes		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edad ≥75	660 (59.6)	33 (70.2)	627 (59.2)	1.672	0.894-3.128	0.108	1.386	0.734-2.620	0.315
Sexo (mujer)	561 (50.7)	27 (57.4)	534 (50.4)	0.760	0.426-1.355	0.352	1.485	0.815-.704	0.196
Cardiopatía isquémica	109 (9.8)	9 (19.1)	100 (9.4)	2.343	1.133-4.848	0.022	2.435	1.154-5.139	0.020
Cardiopatía hipertrofica	69 (6.2)	7 (14.9)	62 (5.8)	2.580	1.151-5.784	0.021	2.510	1.116-5.647	0.026
Insuficiencia renal	182 (16.4)	15 (31.9)	167 (15.8)	2.638	1.428-4.876	0.002	2.409	1.290-4.499	0.006

Se produjo ictus o embolia sistémica al año en 31 pacientes (2,8%). El único factor asociado a estos eventos fue la puntuación HAS-BLED ≥ 3 (HR 2,289, IC 95% 1,042-5,027, p = 0,039), por lo que no se realizó el análisis multivariante.

El resultado compuesto de mortalidad por todas las causas, hemorragia mayor y/o accidente cerebrovascular o embolia sistémica a los 30 días se produjo en 53 pacientes (4,8 %) y se asoció de forma independiente solo con la discapacidad (Tabla 16), que siguió siendo significativa en los tres análisis de sensibilidad.

Tabla 16. Factores asociados a mortalidad por cualquier causa, hemorragia mayor y/o ictus o embolismo sistémico a los 30 días de seguimiento

Variable	Total n=1107 n(%)	Resultado compuesto de 30 días		Análisis no ajustados			Análisis multivariante ajustados		
		presente n=53 n (%)	ausente n=1054 n (%)	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Edad >=75	660 (59.6)	38 (71.7)	622 (59.0)	1.740	0.957-3.163	0.069	1,001	0.521-1.923	0.996
Sexo (mujer)	561 (50.7)	29 (54.7)	532 (50.5)	1.182	0.688-2.030	0.545	1.271	0.723-2.233	0.406
Discapacidad	124 (11.2)	16 (30.2)	108 (10.2)	3.630	2.019-6.526	<0.001	2.386	1.284-4.434	0.,006
FEr	70 (6.6)	7 (13.7)	63 (6.2)	2.325	1.047-5.163	0.038	1.568	0.67-3.743	0.311
Enfermedad isquémica del corazón	109 (9.8)	11 (20.8)	98 (9.3)	2.488	1.281-4.832	0.007	1.707	0.841-3.466	0.139
Insuficiencia renal	182 (16.4)	14 (26.4)	168 (15.9)	1.855	1.007-3.416	0.047	1.269	0.650-2.478	0.485
Cancer	104 (9.4)	11 (20.8)	93 (8.8)	2.625	1.351-5.098	0.004	1.905	0.963-3.770	0.064
CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ ≥2*	940 (84.9)	51 (96.2)	889 (84.3)	4.630	1.127-19.017	0.034	2.743	1.247-6.035	0.200
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	37 (69.8)	532 (50.5)	2.236	1.244-4.019	0.007	1.104	0.564-2.161	0.772
Inestabilidad hemodinámica	39 (3.5)	5 (9.4)	34 (3.2)	3.066	1.221-7.702	0.017	1.961	0.753-5.103	0.168
Insuficiencia cardíaca aguda	262 (23.7)	20 (37.7)	242 (23.0)	1.999	1.147-3.483	0.015	1.104	0.594-2.051	0.754
Admisión	488 (44.1)	36 (67.9)	452 (42.9)	2.752	1.546-4.899	0.001	1.750	0.934-3.278	0.083
Antiplaquetario al alta	258 (23.3)	20 (37.7)	238 (22.6)	2.042	1.172-3.559	0.012	1.349	0.713-2.552	0.358
ACO alta	894 (80.8)	37 (69.8)	857 (81.3)	0.535	0.298-0.962	0.037	0.619	0.316-1.212	0.162

*≥3 en mujeres

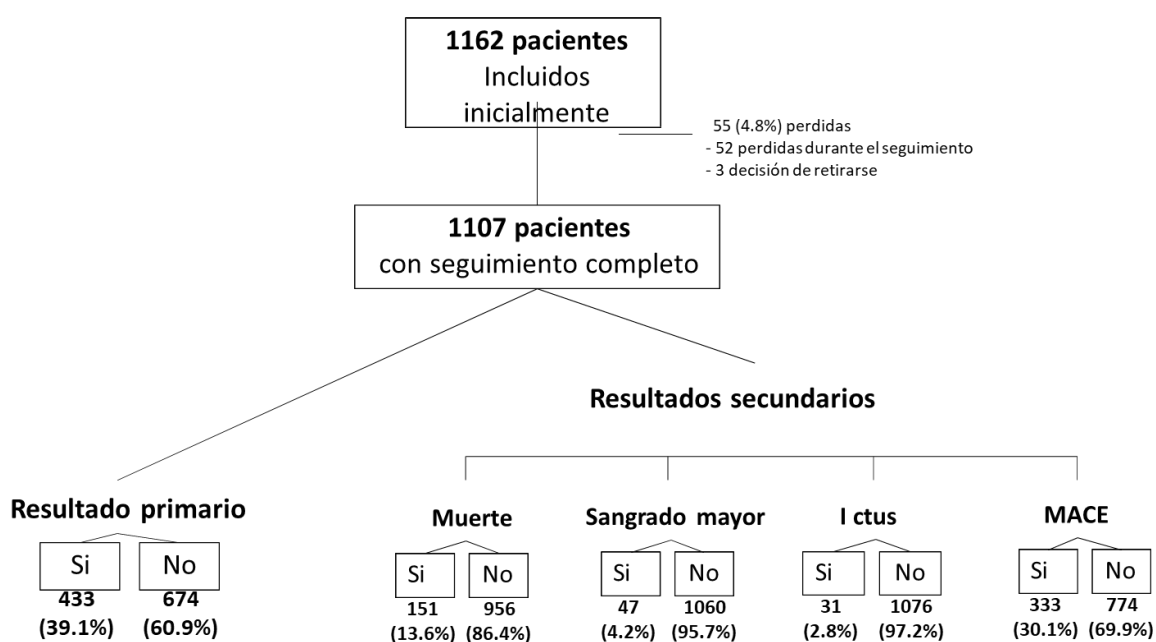
7.4. RESULTADOS DEL ESTUDIO 3.

(Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF ancillary study. Eur J Emerg Med 2021; 28:210–217) ¹⁹¹.

7.4.1. Características de los pacientes

Durante el período de estudio se incluyeron 1162 pacientes. Después de un año, 55 pacientes (4,8%) no completaron el seguimiento, por lo que los 1107 pacientes restantes constituyen la población diana de este subanálisis (figura 10).

Figura 10. Diagrama de flujo y población diana del estudio



MACE incluyó insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo o arritmia que causó la muerte o requirió ingreso. MACE, evento cardiovascular mayor.

De ellos 262 pacientes (23,7%) presentaban ICA, y constituyen la población de especial interés. Las características clínicas de los pacientes con y sin ICA se detallan en la tabla 17.

Tabla 17. Características clínicas de los pacientes incluidos.

Variable	Total n=1107 n (%)	FA CON ICA n=262	FA SIN ICA n=845	p
Relacionadas con los pacientes				
Edad (mediana, rango intercuartílico)	74.7 ± 11.1	78.7±9.2	73.5±11.4	<0.001
Edad ≥ 75 años	660 (59.6)	197 (75.2)	463 (54.8)	<0.001
Sexo (femenino)	561 (50.7)	144 (55.0)	417 (49.3)	0.112
Discapacidad	124 (11.2)	49 (18.7)	75 (8.9)	<0.001
Hipertensión	833 (75.2)	218 (83.2)	615 (72.8)	0.001
Diabetes mellitus	308 (27.8)	97 (37.0)	211 (25.0)	<0.001
Insuficiencia cardíaca crónica	389 (35.1)	173 (66.0)	216 (25.6)	<0.001
Fracción de eyección (n=1064)				0.001
Reducida (≤40%)	70 (6.6)	28 (11.4)	42 (5.1)	
Preservada (>40%)	994 (93.4)	217 (88.6)	777 (94.9)	
Cardiopatía estructural	566 (51.1)	176 (67.2)	390 (46.2)	<0.001
Ictus previo	165(14.9)	37 (14.1)	128 (15.1)	0.684
Insuficiencia renal	182 (16.4)	76 (29.0)	106 (12.5)	<0.001
FA previa	941 (85.0)	229 (87.4)	712 (84.3)	0.213
CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2 ^a	940 (84.9)	256 (97.7)	684 (80.9)	<0.001
HAS-BLED≥3	569 (51.4)	170 (64.9)	399 (47.2)	<0.001
Relacionado con el episodio de FA				
Larga duración del episodio ^b	919 (83.0)	253 (96.6)	666 (78.8)	<0.001
Inestabilidad hemodinámica ^c	39 (3.5)	21 (8.0)	18 (2.1)	<0.001
FC a la llegada > 110 lpm	374 (34.2)	93 (35.5)	281 (33.7)	0.600
Ingreso	488 (44.1)	196 (74.8)	292 (34.6)	<0.001
ACO al alta del SU	894 (80.8)	221 (84.4)	673 (79.6)	0.091

FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto;

^a ≥3 en mujeres.

^b >48 horas o duración desconocida.

^c Presión arterial sistólica a la llegada < 90 mmHg, edema pulmonar, angina o síncope.

7.4.2. Variable de resultado primaria

Durante el período de seguimiento de 1 año, el resultado primario ocurrió en 433 pacientes (39,1%) (figura 10). La ICA se asoció de forma significativa e independiente con la variable de resultado primaria, OR ajustada 1,417 (IC del

95 %, 1,018–1,972; P = 0,040) (Tabla 17). En un modelo multivariante tan ajustado, no hubo interacción para cualquiera de los subgrupos analizados en el análisis estratificado (figura 11).

Tabla 18. Asociación de ICA con la variable primaria y las variables secundarias en pacientes con FA: análisis univariante y multivariante

Variable	Total n=1107 n (%)	FA con insuficiencia cardiaca aguda, n=262	FA sin insuficiencia cardiaca aguda, n=845	Análisis no ajustado			Análisis multivariado ajustado		
				OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Resultado primario									
Variable combinada ^a	433 (39.1)	147 (56.1)	286 (33.8)	2.498	1.883-3.314	<0.001	1.417	1.018-1.972	0.040
Resultado secundario									
Sangrado mayor	47 (4.2)	11 (4.2)	36 (4.3)	0.985	0.494-1.963	0.965	0.567	0.264-1.216	0.146
Ictus	31 (2.8)	9 (3.4)	22 (2.6)	1.331	0.605-2.927	0.477	1.441	0.569-3.651	0.443
MACE a un año ^b	333 (30.1)	121 (46.2)	212 (25.1)	2.562	1.920-3.419	<0.001	1.804	1.290-2.524	0.001
Mortalidad a un año	151 (13.6)	53 (20.2)	98 (11.6)	1.993	1.338-2.792	<0.001	0.920	0.629-1.345	0.666

MACE : Eventos cardiovasculares mayores

^aMortalidad al año , sangrado mayor y/o accidente cerebrovascular y/u otros eventos cardiovascular mayores,

^bEventos cardiovasculares mayores (MACE), tales como insuficiencia cardiaca aguda, síndrome coronario agudo , o arritmia que causó la muerte o requirió ingreso.

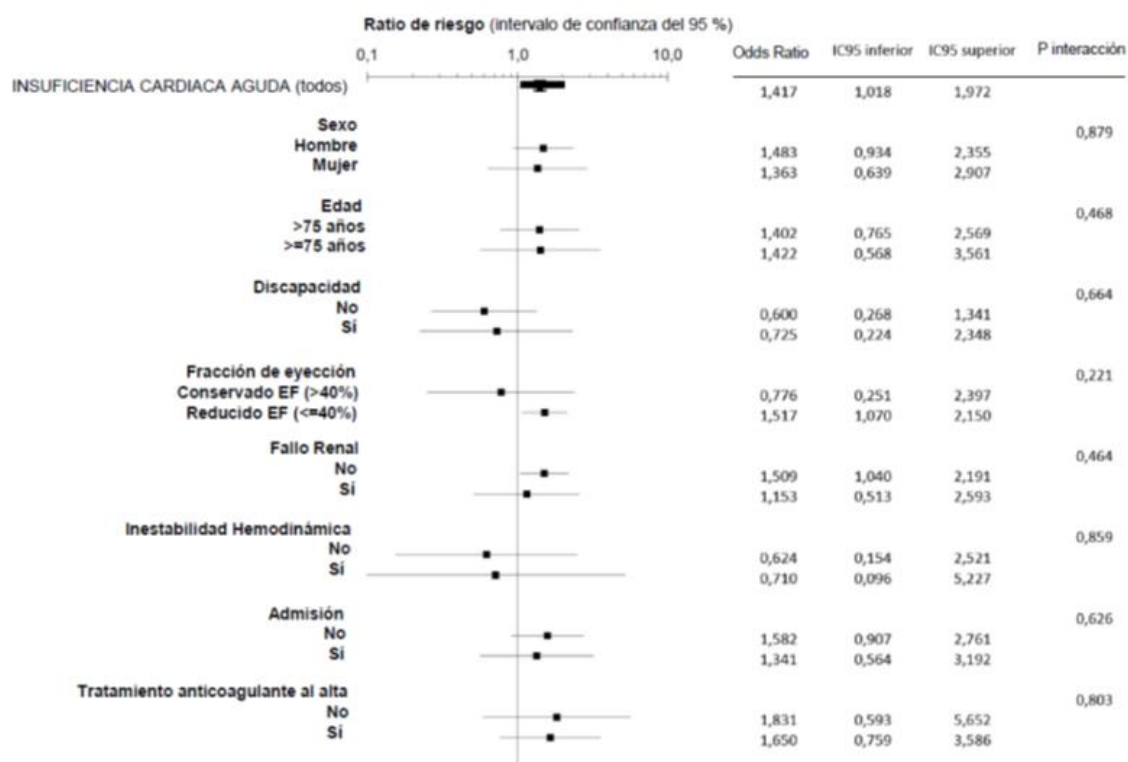


Figura 11. Asociación de la ICA con la variable primaria de acuerdo a las posibles interacciones.

7.4.3. Variables de resultado secundarias

La mortalidad por todas las causas al año se produjo en 151 pacientes (13,6%), hemorragia mayor en 47 pacientes (4,2%), ictus en 31 pacientes (2,8%) y otros MACE en 333 pacientes (30,1%) (figura 10). La ICA solo se relacionó de forma independiente con MACE a 1 año (OR 1,804; IC 95 %, 1,290–2,524; P = 0,001) (Tabla 17). No hubo interacción entre esta asociación y cualquiera de los subgrupos analizados. La ICA no se asoció de forma independiente a ictus (OR 1,441; IC 95%, 0,569–3,651; P = 0,443), sangrado (OR 0,563; IC 95%, 0,261–1,212; P = 0,146) o mortalidad por todas las causas a 1 año (OR 0,920; IC del 95 %, 0,629–1,345; P = 666), (tabla 17, figura 11).

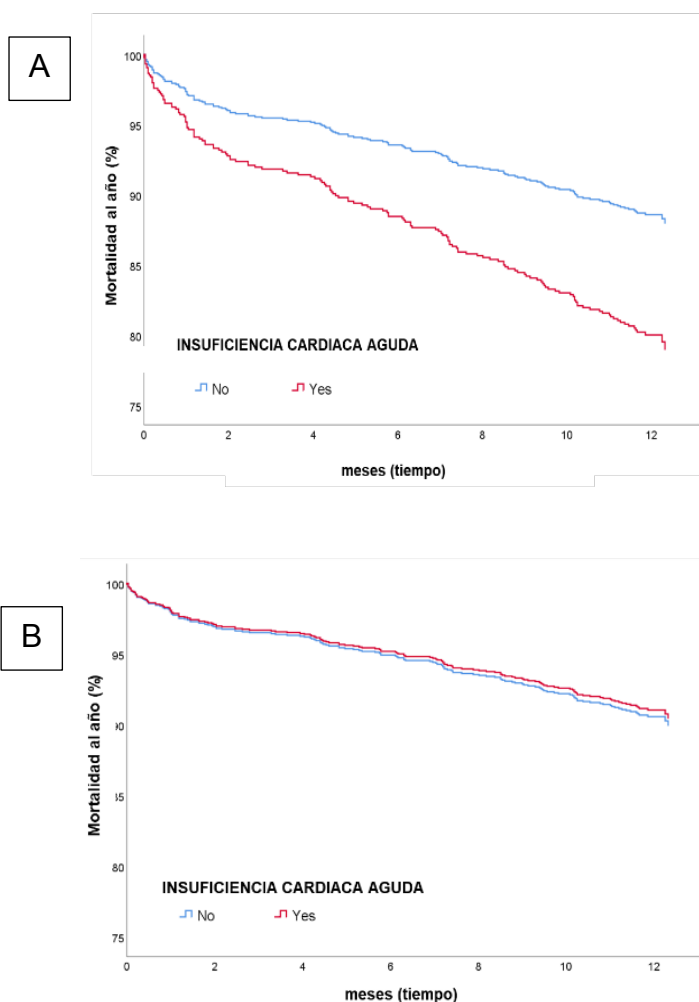


Figura 12. Curvas de regresión de Cox de mortalidad según la presencia o no de ICA. (a) Análisis no ajustado. (b) Análisis ajustado.

VIII. DISCUSIÓN

VIII. DISCUSIÓN

El EMERG-AF es el primer estudio hasta la fecha en analizar prospectivamente los efectos a largo plazo de la contribución de los SUH a la profilaxis de la tromboembolia en pacientes con FA, tanto en la prescripción de ACO *de novo* en pacientes de alto riesgo como en el refuerzo de la indicación y el fomento de la adherencia a largo plazo en aquellos pacientes que ya toman anticoagulantes.

En esta muestra representativa de los SUH en España, las características clínicas y el riesgo de tromboembolia de los pacientes incluidos son comparables a los de la población global con FA, especialmente aquellos atendidos en los SUH, como se describe en los estudios más extensos hasta la fecha ^{65,141,193}. Por lo tanto, los resultados obtenidos pueden ser ampliamente aplicables a la práctica diaria de la fase aguda.

Las decisiones de manejo de la FA en la fase aguda deben basarse en los beneficios de las diferentes estrategias por un lado y por otro el impacto de los factores de riesgo y comorbilidades en el pronóstico de los pacientes (y que pueden antagonizar los beneficios terapéuticos). Sin embargo, y como se ha comentado previamente, la evidencia disponible sobre el pronóstico de los pacientes de los SUH y los resultados de los tratamientos prescritos en fase aguda es muy insuficiente. En esta tesis por compendio de publicaciones hemos pretendido analizar diferentes facetas de la estrategia de profilaxis de la tromboembolia y de los procesos de decisión del manejo basados en el impacto de las comorbilidades y los resultados del tratamiento en el pronóstico de los pacientes, aspectos fundamentales para decidir el manejo y para los que no hasta el momento no existía suficiente evidencia de calidad. Así, además de los beneficios y riesgos de la ACO prescrita en los SUH, los 3 subanálisis del estudio EMERG-AF que constituyen esta tesis doctoral abordan también otros aspectos críticos para el manejo de la FA en la fase aguda: los beneficios de la ACO desde los SUH al colectivo más números y complejo, los pacientes mayores, las

diferencias de sexo y el impacto de las distintas comorbilidades y del tratamiento en el pronóstico de los pacientes, con un especial énfasis en la ICA, la principal complicación cardíaca grave de la FA.

8.1. Beneficios de la ACO en pacientes mayores con FA y diferencias de sexo.

Este extenso estudio multicéntrico muestra que la ACO 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 analizan a los pacientes en los que se inició la ACO en los SU y a los pacientes evaluados exclusivamente en los mismos.

Los pacientes mayores son los que más se benefician de la ACO ^{175,176,194,195}, constituyen una proporción mayoritaria de los pacientes atendidos en los SUH por FA ^{65,172}, y son con frecuencia dados de alta desde el SUH sin otra evaluación hospitalaria ^{65,172,141,178}. El estudio EMERG-AF, como corroboran otros estudios recientes ^{141, 159}, demuestra que el SUH es un lugar ideal para el inicio de la ACO en los pacientes mayores con FA, con el fin de asegurar una tromboprofilaxis precoz. Esta estrategia de manejo en los SUH es de la mayor importancia en los pacientes mayores, que todos tienen un elevado riesgo de tromboembolia ^{172, 194,195}, y que con frecuencia consultan (o son referidos) a los SUH en el primer episodio detectado de FA ^{65,141,172}, ya que cuanto más precozmente se inicia la ACO, son mayores las posibilidades de evitar las catastróficas consecuencias del ictus ^{2,54,140}.

El inicio de la ACO en los SUH continua sujeto a controversia, especialmente en los pacientes mayores, que pueden presentar un mayor riesgo de caídas, menor adherencia al tratamiento, y mayor riesgo de hemorragia ^{141,155,172,176,195}. Sin embargo, el presente subanálisis muestra que los pacientes mayores en

tratamiento ACO no solo 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 los SUH son comparables a los conseguidos cuando se comienza en otros ámbitos asistenciales ^{140,159,177}. Además, la adherencia a largo plazo fue elevada en nuestro estudio, y corrobora los datos de otros estudios donde la adherencia a la ACO iniciada en los SUH es superior a la lograda cuando esta es aplazada y referida a otros escalones asistenciales ^{140,177,178}. Este aspecto es especialmente relevante ya que uno de los motivos principales encontrados en nuestro estudio para no iniciar la ACO en los 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 ACO en los propios SUH a todos los pacientes mayores elegibles.

Una de las principales razones de esta renuencia a iniciar la ACO en los SUH es la supuesta falta de información, en un medio en el que debido a la escasez de tiempo las prioridades pueden ser diferentes. Sin embargo, estudios realizados en los 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 ^{196,197}. Este enfoque integral y multiprofesional contribuye a explicar los buenos resultados de la prescripción de ACO 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 muerte ^{27,198}, pero el papel de otros factores como la discapacidad

y la fragilidad, presentes en muchos pacientes mayores, ha sido menos estudiado en la ACO ^{199,200}. Los datos de nuestro 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 ACO 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, 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 tromboprofilaxis 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 anticoagulación ²⁰¹⁻²⁰⁴. 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 ²⁰¹; apixabán asoció una mayor reducción de la tasa de hemorragia mayor en las mujeres ²⁰², y ambas dosis de dabigatrán asociaron una mayor reducción de la hemorragia grave en hombres ²⁰³.

En la práctica diaria, Islam y su grupo encontró en los SUH un mayor riesgo de tromboembolia y menor uso de tromboprofilaxis en las mujeres, pero no analizaron su efecto en cada sexo ni en los pacientes mayores ¹⁵⁹.

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 nuestro 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, ejemplificando 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 ^{205,206}.

8.2. Factores asociados a un mal pronóstico en pacientes con FA: la perspectiva de los SUH.

Nuestros resultados en este estudio mostraron que casi una quinta parte de estos pacientes presentó un evento adverso (mortalidad, hemorragia mayor o tromboembolismo) después de un año, y que este mal pronóstico se asoció con comorbilidades comunes que se encuentran con frecuencia en pacientes con FA atendidos en el SUH, como discapacidad, insuficiencia renal crónica y FA de larga duración. Por el contrario, la ACO al alta del SUH se asoció fuertemente con un mejor pronóstico. Casi todos estos resultados se confirmaron en los tres análisis de sensibilidad, lo que apunta la solidez del estudio y también guía el proceso de decisión y gestión en los SUH, ya que estos resultados están disponibles antes de que se tomen las decisiones sobre el ingreso y la prescripción de anticoagulantes.

Aunque las comorbilidades asociadas con la FA son frecuentes ¹⁴¹, la evidencia de su influencia en el pronóstico a largo plazo de los pacientes en el SUH es escasa. La mayoría de los estudios sobre el pronóstico de la FA se realizan en otros entornos sanitarios, donde los pacientes suelen ser más jóvenes y tienen menos comorbilidades, los síntomas clínicos suelen ser estables y la carga asistencial es más predecible ^{7-10,167}.

El tratamiento en los SUH depende de varios factores, como el tiempo de evolución, y las comorbilidades asociadas, los pacientes con FA suelen ser dados de alta después de haber sido vistos solo por el médico del SUH ^{65, 140,141,148}. Por lo tanto, los resultados clínicos y los resultados de la terapia

pueden ser diferentes de otros entornos. Nuestros resultados reflejan la práctica diaria en los SUH y podrían ayudar a individualizar el manejo, de acuerdo con su perfil clínico individual y los resultados a largo plazo de la terapia.

La insuficiencia renal es importante porque no solo se asocia con un peor pronóstico general, sino también con mortalidad y sangrado mayor. Estos resultados son de gran relevancia clínica porque la insuficiencia renal es muy prevalente en pacientes con FA ^{190,207}, especialmente en pacientes de mayor edad y con comorbilidades, como los incluidos en nuestro estudio. La insuficiencia renal se ha asociado a menudo con un peor pronóstico en pacientes con FA atendidos en diferentes entornos ^{27,207-209}, y se considera un predictor independiente de mortalidad, ictus y hemorragia mayor ¹⁶⁷. Sin embargo, los estudios en el entorno agudo son escasos ^{182,183}. Nuestros resultados confirman que, en los SUH, como en otros entornos asistenciales, se debe tener en cuenta la insuficiencia renal al decidir el tratamiento a largo plazo de los pacientes y, especialmente, para guiar las decisiones de manejo ^{2,79}.

Con respecto a la hemorragia mayor, aunque la insuficiencia renal debe evaluarse sistemáticamente al prescribir la profilaxis del ictus ^{1,2,210}, el beneficio de la ACO en nuestro estudio sigue siendo alto incluso en presencia de insuficiencia renal, como se refleja en estudios en otros ámbitos asistenciales ^{211,212}. Nuestros resultados confirman que la ACO sigue siendo el pilar de la terapia en los servicios de urgencias incluso en pacientes con insuficiencia renal, aunque, por supuesto, la función renal debe monitorizarse de cerca en pacientes con FA, particularmente en la fase aguda donde puede existir deterioro de la misma por procesos o medicaciones intercurrentes.

En nuestro estudio, el sangrado mayor, además de la insuficiencia renal crónica, se asoció con la existencia de cardiopatía isquémica. La doble o triple terapia antitrombótica que a menudo se prescribe a estos pacientes ²¹³, podría explicar el aumento del riesgo de sangrado encontrado en pacientes con cardiopatía isquémica, aunque ninguno de los dos tratamientos se asoció por separado con un aumento del sangrado. Es bastante interesante que el score CHA2DS2-Vasc

no fue un predictor independiente de tromboembolismo, como tampoco lo fue el score HAS-BLED de sangrado mayor. Con respecto a esto último, algunos estudios han encontrado una baja capacidad para predecir hemorragias mayores en la práctica diaria ¹⁸³. Además, algunos estudios han demostrado que principalmente la puntuación CHA2DS2-VASc (y en menor medida, la puntuación HAS-BLED) son predictores de riesgo cardiovascular global y mortalidad cardiovascular ¹⁵⁴. En una población anciana comórbida con una alta proporción de pacientes anticoagulados como la de nuestro estudio, la mortalidad probablemente esté relacionada con el riesgo cardiovascular global y las condiciones comórbidas, y eso podría interferir con la capacidad de estas escalas para predecir tromboembolismo o sangrado, respectivamente. En cualquier caso, las razones de esta falta de capacidad para predecir eventos embólicos y hemorrágicos siguen siendo oscuras y justifican una investigación prospectiva.

La discapacidad fue el factor que mostró mayor asociación con mal pronóstico tanto a corto como a largo plazo, y esta asociación se mantuvo significativa en todos los análisis de sensibilidad, y con mayor relevancia que la edad. Estos resultados refuerzan la idea ya sugerida por otros autores de que la discapacidad, la fragilidad y el estado funcional son más relevantes que la edad en términos de pronóstico ^{214,215}. De hecho, nuestros resultados confirman que no es la edad sino el perfil de riesgo del paciente el factor decisivo al prescribir la profilaxis de la tromboembolia en pacientes mayores, después de una evaluación integral que incluya la discapacidad, la fragilidad, el riesgo cardiovascular y el estado funcional ¹⁷⁷.

Los pacientes mayores con discapacidad, comorbilidades o insuficiencia renal, como los que se atienden con frecuencia en los SUH ^{65,140,141,148}, son precisamente los pacientes en los que la decisión de anticoagular es más compleja, ya que estas comorbilidades aumentan tanto el riesgo de tromboembolia como el de hemorragia. Además, la prescripción de ACO a largo plazo en los SUH es controvertida ^{140,141,177}. Nuestros resultados favorecen la

ACO, primero porque ni la discapacidad ni la mayoría de las comorbilidades, ni siquiera la edad, se asociaron significativamente con el sangrado mayor, y segundo, porque la ACO se asoció significativamente con mejores resultados, incluso ajustando por todos los posibles factores de confusión y sin tener en cuenta el ingreso hospitalario. Uno de los pocos estudios con un seguimiento prolongado de pacientes con FA atendidos en los SUH, realizado en China, mostró una tasa de mortalidad y tromboembolia mucho más alta que la de nuestro estudio, mientras que la tasa de ACO al alta fue mucho menor y los que permanecieron con ACO tuvieron un mejor pronóstico que aquellos que no lo hicieron ¹⁸². Aunque no se analizó la influencia de la discapacidad y la insuficiencia renal, estos resultados, al igual que los nuestros, respaldan la estrategia de que los pacientes de riesgo con FA deben ser dados de alta del SUH con ACO.

Finalmente, la FA previa y los episodios de FA de larga duración también se asociaron con un peor pronóstico. Este hallazgo no es sorprendente porque los episodios de FA de larga duración a menudo se asocian con pacientes de edad avanzada y comorbilidades como la cardiopatía estructural grave, y los estudios en otros entornos han mostrado un peor pronóstico para la FA permanente en comparación con otros tipos de FA ¹⁶⁶.

8.3. Asociación de la ICA con la aparición de complicaciones cardiovasculares graves en los pacientes con FA atendidos en los SUH.

Aunque la ICA es una comorbilidad frecuente en pacientes con FA que acuden a los SUH, la evidencia sobre el pronóstico de los pacientes que presentan ambas enfermedades es insuficiente. En el presente estudio, incluimos pacientes con FA atendidos en los SUH, una cuarta parte de ellos con una insuficiencia cardíaca concomitante. Los principales resultados fueron que la coexistencia de la ICA está asociada a la aparición de eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo o arritmias graves), pero no tiene un impacto en la mortalidad al año.

Estudios previos han demostrado que la coexistencia de FA e insuficiencia cardíaca se asocia con un peor pronóstico en pacientes crónicos estables, principalmente debido a una mayor mortalidad, pero también debido a un mayor ingreso en general y MACE. La mayoría de estos estudios se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca que desarrollan FA. Así, estos pacientes tienen peor pronóstico y mayores tasas de mortalidad que pacientes con FA que desarrollan insuficiencia cardíaca, aunque no se pueden sacar conclusiones firmes debido a la heterogeneidad de los estudios ^{216,217}.

En general, los resultados generales muestran que el desarrollo de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia a una mayor tasa de mortalidad y eventos cardiovasculares, especialmente cuando la insuficiencia cardíaca es grave ^{141, 218}. Sin embargo, los estudios en la fase aguda son escasos y no muestran los mismos resultados ^{65,140,141, 219-121}.

Teniendo en cuenta el gran número de pacientes con ambas enfermedades que acuden a los SUH, los costes crecientes y las complicaciones graves asociadas, estudiar su influencia en el pronóstico a largo plazo podría ilustrar un área de mejora del manejo y así mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, no existen estudios sobre el impacto de la ICA en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con FA que acuden a los SUH, por lo que no hay evidencia para unas recomendaciones sólidas.

El presente estudio, realizado exclusivamente en pacientes de los SUH con un seguimiento de 1 año, muestra una mayor prevalencia de eventos adversos y MACE, pero no demuestra una mayor mortalidad. Estos resultados fueron consistentes porque no se encontró interacción con ninguna variable clínica relevante.

Esta diferencia de resultados en MACE con respecto a la mortalidad probablemente se deba a diferentes razones. El hecho de tener un factor de descompensación tratable identificable puede tener un papel en esta ausencia de relación de la ICA con mortalidad. Otra posible explicación es que los

pacientes con FA e ICA que consultan al SUH son una población anciana y comórbida con una mayor prevalencia de discapacidad, y probablemente todas esas características tienen mayor influencia en la mortalidad que la FA o ICA.

Otros estudios han demostrado la influencia de estos factores en el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FA ^{223,224}, y probablemente también influyan en la fase aguda. Además, los factores previamente mencionados a veces pueden impedir la prescripción de ACO. Este tema es de suma importancia porque se ha demostrado que la prescripción de ACO en los SUH en pacientes con FA con alto riesgo de tromboembolia contribuye a la disminución de la mortalidad ¹⁴⁰. Aparte de este papel importante en la profilaxis de la tromboembolia, el beneficio del papel de los SUH en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con FA se ha demostrado en estudios dirigidos al empoderamiento del paciente y la educación para la salud ¹⁹⁷. Los resultados obtenidos en el presente estudio refuerzan la importancia del papel de los SUH en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con FA, particularmente en pacientes mayores y comórbidos, que no suelen ser atendidos en los servicios de cardiología.

Sin embargo, el hallazgo del impacto en eventos cardiovasculares e ingresos es de relevancia clínica porque estos factores influyen en gran medida en la calidad de vida de los pacientes. En una población anciana, esto es de suma importancia, sobre todo teniendo en cuenta que mejorar la calidad de vida es un objetivo principal en pacientes con FA. En este sentido, parece razonable y atractivo, planificar intervenciones terapéuticas para optimizar el tratamiento y garantizar un adecuado seguimiento con el fin de disminuir las complicaciones cardiovasculares, y por lo tanto mejorar la calidad de vida de este grupo comórbido de pacientes.

8.4. Limitaciones y fortalezas

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 ello, 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. 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.

El pronóstico a largo plazo es complejo de evaluar y está fuertemente relacionado con los perfiles de riesgo de los pacientes y también con el manejo médico en los SUH y, en particular, en otros entornos de atención médica después del alta ^{6,9,10, 140}. El estudio EMERG-AF no fue diseñado para aislar el impacto del manejo en los SUH en el pronóstico de los pacientes, sino para identificar los factores relacionados con un pronóstico adverso en la clínica diaria, y así contribuir a guiar el manejo y optimizar sus resultados en la práctica habitual. Por lo tanto, no se consideraron las intervenciones terapéuticas durante el seguimiento que podrían haber afectado el pronóstico. Sin embargo, todos los pacientes recibieron atención estándar y nuestros datos reflejan la práctica clínica diaria, y podrían guiar estrategias de mejora de la calidad asistencial en el mundo real.

El estudio EMERG-AF fue diseñado para estudiar la tromboprolifaxis. Por lo tanto, no se obtuvieron datos detallados sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la inclusión. Sin embargo, dado que las variables de resultado miden acontecimientos a 1 año, el tratamiento agudo inicial probablemente tenga una influencia limitada en los resultados generales. En cualquier caso, son necesarios estudios diseñados específicamente con ese propósito para confirmar la validez externa de estos resultados. Por otro lado, el diagnóstico de la ICA fue realizado por el médico del SUH y confirmado por el investigador principal de cada centro, y se basó en la revisión de las historias clínicas y todas las pruebas complementarias realizadas durante la estancia en el SUH y la

hospitalización, siguiendo los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁹². Aunque los datos clínicos son buenos predictores de ICA^{226,227}, y aunque en muchos pacientes se realizó una medición del péptido natriurético o una ecografía pulmonar o cardíaca, no se disponía de datos exhaustivos sobre estos aspectos y, por lo tanto, en una pequeña proporción de los pacientes la clasificación pudo ser errónea.

El estudio EMERG-AF no se diseñó para comparar las diferencias en la efectividad entre la tromboprolifaxis prescrita en los SUH frente a otros escalones asistenciales por lo que no se deben inferir tales conclusiones de los resultados del estudio.

En el otro lado de la balanza, los subanálisis que integran esta tesis doctoral constituyen las series más largas de la literatura en analizar las diferentes facetas de la estrategia de profilaxis de la tromboembolia y de los procesos de decisión del manejo basados en el impacto de las comorbilidades y los resultados del tratamiento en el pronóstico de los pacientes, aspectos fundamentales para decidir el manejo y para los que hasta el momento no existía suficiente evidencia de calidad.

Así, se abordan por primera vez en un estudio multicéntrico de ámbito nacional aspectos críticos para el manejo de la FA en la fase aguda como los beneficios de la ACO desde los SUH a los pacientes mayores, las diferencias de sexo y el impacto de las distintas comorbilidades y del tratamiento en el pronóstico de los pacientes, con un especial énfasis en la ICA, la principal complicación cardíaca grave de la FA.

Nuestro estudio es el único en incluir exclusivamente pacientes de los SUH con un seguimiento posterior a largo plazo, lo que permite aportar datos originales y de relevancia para la práctica clínica diaria de los SUH.

Por otro lado, el EMERG-AF es el estudio más extenso sobre los resultados de la ACO y el pronóstico de los pacientes con FA que acuden a los SUH existente en la literatura. Se trata también de un estudio de práctica diaria en una muestra

representativa de la medicina de urgencias, multicéntrico de ámbito nacional, que incluye hospitales de todos los niveles de complejidad, por lo que sus resultados son generalizables a la práctica totalidad de SUH. La muestra estudiada es representativa de los SUH en España y las características clínicas y el riesgo de tromboembolia de los pacientes incluidos son comparables a los de la población global con FA, especialmente aquellos atendidos en SUH de Europa, Canadá, Estados Unidos y Australia, como se describe en los estudios más extensos hasta la fecha ^{65,141,193,228}. Por lo tanto, y aunque estudios de validación en otros sistemas sanitarios son necesarios, la validez externa del EMERG-AF parece garantizada, y los resultados obtenidos pueden ser ampliamente aplicables a la práctica diaria de la fase aguda. Su carácter observacional aporta información de gran importancia para conocer las características clínicas y el manejo real de estos pacientes, datos imprescindibles para evaluar la calidad del manejo en urgencias e identificar áreas concretas de mejora.

Este estudio permite establecer por primera vez los resultados de la ACO en pacientes de alto riesgo habituales en la clínica diaria (ancianos, comorbilidades) y los factores que influyen en el pronóstico a largo plazo de pacientes con FA atendidos en los SUH, para así identificar el perfil clínico de los pacientes de riesgo más elevado de complicaciones y contribuir así a la toma de decisiones en urgencias. Este perfil de riesgo, junto con las áreas de mejora en el manejo identificadas en el estudio EMERG-AF, permiten planificar estrategias de mejora de la calidad del manejo en los SUH, con el objetivo de contribuir a mejorar pronóstico tan adverso de estos pacientes.

8.5. Perspectiva global del SUH: ACO, edad, diferencias de sexo y comorbilidad

En definitiva, este extenso estudio muestra que la ACO 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, están justificado generalizar la prescripción de ACO 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.

El manejo de la FA en los SUH es un proceso complejo y debe basarse en una evaluación cuidadosa y exhaustiva de los factores de riesgo, pronóstico del paciente (mortalidad, eventos tromboembólicos y hemorragia grave) y el perfil clínico y funcional. La información sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con FA atendidos en urgencias es escasa. Nuestro gran estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de pacientes con FA atendidos en los SUH mostró que la ACO debe considerarse el pilar de la terapia debido a su impacto positivo en el pronóstico, incluso en paciente con comorbilidades graves. Por el contrario, comorbilidades como la insuficiencia renal, la larga duración de la FA y la discapacidad se relacionaron con resultados adversos y deben ser decisivas para guiar las decisiones de manejo en pacientes con FA, y se debe planificar una estrecha monitorización de las mismas durante el seguimiento para minimizar su impacto en el pronóstico de los pacientes.

Por último, el mayor estudio que ha analizado la influencia de la ICA en la mortalidad a largo plazo en pacientes con FA tratados en los SUH, muestra que la coexistencia de la ICA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, aunque no tiene un impacto en la mortalidad a 1 año. Por ello es importante planificar un seguimiento cuidadoso de estos pacientes para prevenir y/o tratar estas frecuentes complicaciones cardiovasculares que presentan en la evolución.

IX. CONCLUSIONES

IX.-CONCLUSIONES

1. La ACO 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.
2. Entre estos pacientes mayores con FA, las mujeres se benefician más que los hombres de iniciar la ACO en la fase aguda
3. La persistencia terapéutica de los pacientes en los que se inició la ACO en el SUH fue muy elevada, el 84,5% continuaba en tratamiento ACO al año, sin diferencias significativas entre sexos.
4. En nuestro estudio la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica es elevada, aunque mejorable, ya que 8 de cada 10 pacientes mayores se encuentra en tratamiento ACO al alta del SUH.
 - Las principales razones esgrimidas por los médicos de urgencias para no prescribir ACO fueron: alto riesgo de hemorragia, no indicación para anticoagulación y retrasar la decisión hasta evaluación por otro profesional, sin diferencias significativas entre sexos ni según destino de los pacientes.
5. El pronóstico de los pacientes con FA que acuden a los SUH es muy adverso, ya que al año 1 de cada 5 pacientes ha experimentado un acontecimiento adverso grave (muerte, tromboembolia o hemorragia).
6. Las comorbilidades como la insuficiencia renal, la larga duración de la FA y la discapacidad se relacionaron con resultados adversos y deben ser decisivos para guiar las decisiones de manejo en pacientes con FA.
 - La ACO tuvo un impacto positivo en el pronóstico y debe ser la base del tratamiento en el SUH de los pacientes con FA y comorbilidad.
7. La ICA es una comorbilidad frecuente y de gran relevancia clínica, pues asocia un pronóstico muy grave: en 1 año el 40% de los pacientes con ICA y FA atendidos en los SUH presenta un acontecimiento adverso grave (mortalidad, tromboembolia, hemorragia y/o eventos cardiacos mayores).

- La coexistencia de la ICA en pacientes con FA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares graves (insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo o arritmias graves), aunque no tiene impacto en la mortalidad a 1 año.
8. Se proponen como acciones concretas para mejorar los resultados del manejo de los pacientes con FA en los SUH.
- Los SUH constituyen un ámbito ideal para iniciar la prescripción de ACO en los pacientes mayores con FA, por sus resultados comparables o incluso superiores a los logrados en otros escalones asistenciales en cuanto a seguridad y reducción en la mortalidad, y por la alta adherencia de los pacientes al tratamiento.
 - Dados sus beneficios en la mortalidad es preciso generalizar la prescripción de ACO en los SUH a todos los pacientes mayores con FA que no presenten contraindicación para la misma, sin retrasar ni derivar la decisión a otros ámbitos asistenciales.
 - Existen diferencias de sexo en los beneficios y seguridad de la ACO en pacientes mayores, por lo que es preciso aplicar una perspectiva de sexo a la tromboprolifaxis de la FA en la fase aguda.
 - Las comorbilidades como la insuficiencia renal, la larga duración de la FA y la discapacidad se relacionaron con resultados adversos. Deben identificarse y ser factores decisivos para guiar las decisiones de manejo en pacientes con FA.
 - Es preciso además realizar una estrecha monitorización de estos factores durante el seguimiento para minimizar su impacto en el pronóstico de los pacientes.
 - Por el contrario, aún en pacientes con comorbilidades, la ACO asocia un impacto positivo en el pronóstico y debe ser considerada la base del manejo de la FA con comorbilidad en los SUH.
 - La ICA es una comorbilidad frecuente y que asocia un pronóstico adverso. Es necesario identificar a estos pacientes en los SUH para un manejo integral de sus patologías y una planificación cuidadosa

del manejo agudo y el seguimiento posterior para contribuir a prevenir y tratar precozmente las complicaciones cardiovasculares.

X.REFERENCIAS **BIBLIOGRAFICAS**

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360-420.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 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(5):373-498.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, et al; en representación de los colaboradores del estudio OFRECE. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67:259-69.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370-5.
5. Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949-53.
6. Perez-Villacastin J, Perez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013;66(7):561-565.
7. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring

- device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):47-52.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837–47.
 9. Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Cordero A, et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:103-9.
 10. Barrios V, Escobar C, Echarri R. Atrial fibrillation and coronary heart disease: Fatal attraction. *J Atr Fibrillation.* 2009;1:262-9.10
 11. Lubitz SA, Bauer KA, Benjamin EJ, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation in older adults: Existing knowledge gaps and areas for innovation: A summary of an American Federation for Aging research seminar. *JAm Geriatr Soc.* 2013;61:1798-803.2.
 12. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.*2015;386:154-62.
 13. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306:1018-22.
 14. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido M A, Esteve-Ruizbet I, et al. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):2-7 1131-3587.

15. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med.* 1995 May;98(5):476-84.
16. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 371–8.
17. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392–8.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
19. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009; 119: 2516–25.
20. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316–21.
21. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306:1018-22.
22. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, et al. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol.* 1988;61:714-7.
23. Marzal Martín D, Rodríguez Padial L. Etiología y prevención de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):8-11.

24. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:84-92.
25. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, et al. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J.* 1970;32(5):652-659.
26. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):75-78.
27. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625-35.
28. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158:629-36.
29. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2003;21(6):1012-1016.
30. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565-571.
31. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-4.

32. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-2477.
33. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Heart Rhythm*. 2011;8(8):1160-1166.
34. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):281-289.
35. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1572-1577.
36. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: The framingham heart study. *Circulation*. 2015;131(19):1648-1655.
37. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2004;164(15):1675-1678.
38. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135(12):1061-1073.
39. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA*. 1976;235(1):39-41.
40. Hald EM, Enga KF, Lochen ML, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: The tromso study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000483.

41. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(24):2886-91.
42. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108(24):3006-10.
43. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2010;304(20):2263-2269.
44. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130: e199-267.
45. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
46. Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al. The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 Suppl 3:S2-7.
47. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106(19):2479-2485.
48. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107(13):1816-1821.

49. J.L. Merino J.L. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16(A):12-19
50. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. Circulation. 2011;124(20):2264-2274.
51. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation. 1995;92(7):1954-1968.
52. Casclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1-11.
53. Zipes DP, Jalife J. Cardiac electrophysiology, From Cell to Bedside. 6 th edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1365
54. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group 2016. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-2962.
55. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. J Am Coll Cardiol. 2011;57(5):563-571.
56. Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? Heart Rhythm. 2015;12(1):234-241.
57. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The registry of the german competence NETwork on atrial fibrillation: Patient characteristics and initial management. Europace. 2009;11(4):423-434.

58. Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Am J Med.* 2006;119(5):448.e1-448.19.
59. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, et al. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(12):1402-1409.
60. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1501-1517
61. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The european heart rhythm association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965-972.
62. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med.* 2018;131:1359-1366.e6.
63. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2019;19:1695–1703.
64. Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1261–1267.

65. Del Arco C, Martín A, Laguna P, et al. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med.* 2005;46:424-30.
66. Martín A, Aramburu FJ, Fernández C, et al. Análisis de la contribución de los servicios de urgencias en España al manejo de la fibrilación auricular subsidiaria de restauración del ritmo sinusal (Estudio RHYTHM-AF España). *Emergencias (supl).* 2011;23:81.
67. Lip GY. Hypercoagulability and haemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart.* 1997;77(5):395-396. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3):e000250.
68. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
69. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke prevention in atrial fibrillation III study. the SPAF III writing committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *JAMA.* 1998;279(16):1273-1277.
70. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: The AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(9):861-867.

71. Senoo K, Proietti M, Lane DA, et al. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation taking warfarin. *Am J Med.* 2016;129(6):600-607.
72. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330-393.
73. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132:194-204.
74. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1969;23:208-16.
75. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:851-5.
76. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, et al. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J.* 2001;22:1741-7.
77. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:307-16.

78. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. On behalf of the ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarkerbased ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016; 387:2302-11.
79. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125-e141.
80. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, et al. Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications. *JAMA* 2014;312:647-9.
81. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic Complications After Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation The FinCV (Finnish CardioVersion) Study. *JACC*. 2013;62:1187-92.
82. Antonielli E, Pizzuti A, Dogliani S , et al. Absence of left atrial stunning after cardioversion of recent-onset atrial fibrillation in patients at low-stroke risk. *Eur J Emerg Med*. 2017;24:217-23.
83. Bah A, Nuotio I, Grönberg T, et al. Sex, age, and time to cardioversion. Risk factors for cardioversion of acute atrial fibrillation from the FinCV study. *Ann Med* 2017; 49: 254–9.
84. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, et al. Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications. *JAMA* 2014; 312: 647–9.

85. Grönberg T, Hartikainen JEK, Nuotio I, et al. Anticoagulation, CHA2DS2VASc Score, and Thromboembolic Risk of Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation (from the FinCV Study). *Am J Cardiol* 2016; 117: 1294–8.
86. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1411-20.
87. Handin RI. The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(5):987-93.
88. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160s-98s.
89. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1087-107.
90. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45.
91. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-2037.

92. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):968-977.
93. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A, CALIFA study researchers. Quality of vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: Prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(9):761-768.
94. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
95. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144(5):1555-1563.
96. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021 Oct 9;23(10):1612-1676.
97. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
98. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
99. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.

100. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
101. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(19):2441-2448.
102. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-1912.
103. Martín A, Merino JL, Arco C, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:801-16.
104. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-1833.
105. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-1840.
106. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109(12):1509-1513.

107. Denus S, Sanoski C, Carlsson J, et al. Rate vs rhythm control in atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:258-62.
108. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383:1305-16.
109. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2020;36:1847-948.
110. Pacxker DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial FibrillationThe CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:1261-1274.
111. Cossio FJ, Alliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace.* 2008;10:21-7.
112. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2222-31. 2.
113. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:2987_2996 3.
114. Martín A, Calvo D, Llamas P, et al. Manejo de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2023). Documento de

consenso del Grupo de Arritmias Cardiacas y Síncope de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, la Asociación del Ritmo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2023. Emergencias in press.

115. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, et al. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132:1604-12.
116. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
117. Khan SS, Gheorghiade M. Digoxin use in atrial fibrillation: A critical reappraisal. *Lancet*. 2015;385(9985):2330-2332.
118. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):588-594.
119. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101(11):1282-1287.
120. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (flec-SL): A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet*. 2012;380(9838):238-246.
121. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, et al. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: Results of the german RHYTHM-AF study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(10):713-723.

122. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1318-1324.
123. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2384-2391.
124. Bash LD, Buono JL, Davies GM, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012; 26:167–179.
125. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, et al.; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2:652–659.
126. Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Leikkala M, et al. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:114–120.
127. Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: Evidence in support of the ESC guidelines. *Europace*. 2014;16(2):162-173.
128. Martín A. Tratamiento agudo de la fibrilación auricular en urgencias. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):14-20.
129. Fernández-Simón A, Martín A, Suero C, et al. Análisis del tratamiento para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular prescrito

en los servicios de urgencias: subanálisis del estudio HERMES-AF. *Emergencias* 2022; 34:111-118.

130. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-1840.
131. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD005049.
132. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861-1872.
133. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989 Aug 10;321(6):406-12.
134. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:1275–1285
135. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA.*2019;321:1261–1274.
136. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2299-2307.

137. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-2243.
138. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: Results from the EMPHASIS-HF (eplerenone in mild patients hospitalization and Survival study in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1598-1603.
139. Kuhn EW, Liakopoulos OJ, Stange S, et al. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: A meta-analysis of 90,000 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(1):17-26.
140. Coll-Vinent B, Martín A, Sánchez J, et al.; EMERG-AF Investigators. 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; 48:1344–1352.
141. Coll-Vinent B, Martín A, Malagón F, et al; HERMES-AF Investigators; HERMES-AF Investigators. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: searching for management improvement opportunities in the emergency department: the HERMES-AF study. *Ann Emerg Med*. 2015; 65:1–12.
142. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk Factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22:983–8.
143. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015; 15:143.

144. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, et al. Multiple Chronic Conditions: Prevalence, Health Consequences, and Implications for Quality, Care Management, and Costs. *J Gen Intern Med.* 2007;22(3):391-5.
145. Guo X, Li M, Du X, Jiang C, et al. Multimorbidity, polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly patients with atrial fibrillation: A report from the China Atrial Fibrillation Registry Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 6;9:988799.
146. Chen MA. Multimorbidity in Older Adults with Atrial Fibrillation. *Clin Geriatr Med.* 2016 May;32(2):315-29.
147. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, et al. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology.* 2015;61(4):301-09.
148. Jacob J, Cabello I, Yuguero O, et al. Emergency Atrial Fibrillation Registry of the Catalan Institute of Health (URGFAICS): analysis by type of atrial fibrillation and revisits within 30 days. *Emergencias.* 2019;31:99–106.
149. Rozen G, Hosseini SM, Kaadan MI, et al. Emergency department visits for atrial fibrillation in the United States: trends in admission rates and economic burden from 2007 to 2014. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009024.
150. Varona M, Coll-Vinent B, Martín A, 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;50:270-277.
151. Wang J, Yang YM, Zhu J, et al. Multimorbidity and Polypharmacy in Chinese Emergency Department Patients With Atrial Fibrillation and Impacts on Clinical Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 28;9:806234.

152. Rasmussen PV, Pallisgaard JL, Hansen ML, et al. Treatment of older patients with atrial fibrillation by morbidity burden. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Jan 5;8(1):23-30.
153. Petidier Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguerón García A, et al. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión [Oral anticoagulation therapy in the elderly population with atrial fibrillation. A review article]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018 Nov-Dec;53(6):344-355.
154. Gullón A, Formiga F, Camafort M, et al. NONAVASC study group. Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med*. 2018 Jan;47:69-74
155. Barrett TW, Marill KA. Anticoagulation for emergency department patients with atrial fibrillation: is our duty to inform or prescribe?. *Ann Emerg Med*. 2013;62:566–568. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.05.027.
156. Celentano A, Palmieri V, Arezzi E, et al. Gender differences in left ventricular chamber and midwall systolic function in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens*. 2003;21:1415---23.
157. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):321-32
158. Kassim NA, Althouse AD, Qin D, Leef G, et al. Gender differences in management and clinical outcomes of atrial fibrillation patients. *J Cardiol*. 2017;69:195-200.

159. Islam S, Dover DC, Daniele 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.
160. Gomberg-Maitland M, Wenger NK, Feyzi J, et al. Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1947-53.
161. Scheuermeyer FX, Mackay M, Christenson J, et al. There Are Sex Differences in the Demographics and Risk Profiles of Emergency Department (ED) Patients With Atrial Fibrillation and Flutter, but no Apparent Differences in ED Management or Outcomes. *Acad Emerg Med.* 2015 Sep;22(9):1067-75.
162. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 1;63(12):1123-1133.
163. Llorens P, Escoda R, Miró O, et al. Characteristics and clinical course of patients with acute heart failure and the therapeutic measures applied in Spanish emergency departments: based on the EAHFE registry (Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments). *Emergencias* 2015; 27:11–22.
164. Romero R, Gaytán JM, Aguirre A, et al; ICA-SEMES Research Group. The role of atrial fibrillation in the short-term outcomes of patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2019 Jun;108(6):622-633.
165. Pandey A, Kim S, Moore C, et al. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2017;5:44–52.6.

166. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med.* 2016;129:1278–87.
167. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354: i4482.
168. Jacob J, Cabello I, Yuguero O, et al. Emergency Atrial Fibrillation Registry of the Catalan Institute of Health (URGFAICS): analysis by type of atrial fibrillation and revisits within 30 days. *Emergencias.* 2019;31:99–106.
169. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):740–746.
170. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:660-6.
171. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009 May 12;119(18):2516-25
172. Laguna P, Martín A, del Arco C, et al; 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.

173. McDonald AJ, Pelletier AJ, Ellinor PT, et al. Increasing US emergency department visit rates and subsequent hospital admissions for atrial fibrillation from 1993 to 2004. *Ann Emerg Med.* 2008;51:58–65. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.03.007.
174. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295–304.
175. 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.
176. Patti G, Lucerna M, Pecun L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, De Caterina R. 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 Jul 23;6(7):e005657.
177. Atzema CL, Austin PC, Chong AS, et al. The Long-Term Use of Warfarin Among Atrial Fibrillation Patients Discharged From an Emergency Department With a Warfarin Prescription. *Ann Emerg Med.* 2015;66:347-354.e2
178. Atzema CL, Jackevicius CA, Chong A, et al. Prescribing of oral anticoagulants in the emergency department and subsequent long-term use by older adults with atrial fibrillation. *CMAJ.* 2019;19:E1345-E1354

179. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation - A Nationwide Cohort Stud *Circulation*. 2018;138:37–47.
180. 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 Jan;46(1):143-50.
181. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827–837.
182. Yang YM, Shao XH, Zhu J, et al. One-Year Outcomes of Emergency Department Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Registry in China. *Angiology*. 2015;66:745-752.
183. Yang YM, Shao XH, Zhu J, et al. Risk factors and incidence of stroke and MACE in Chinese atrial fibrillation patients presenting to emergency departments: a national wide database analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:242-247.
184. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920-5
185. Coll-Vinent B, Varona M, Martin A, et al. Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF ancillary study. *Eur J Emerg Med* 2021;28:210-217.
186. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A

- systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:660-6.
187. McMurray JJ, Ezekowitz JA, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):451-60.
188. Varona M, Coll-Vinent B, Martín A, et al, en representación de los investigadores del estudio EMERG-AF. Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. *Emergencias* 2023; 35:252-260.
189. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914–919.
190. Mahmood M, Lip GYH. Nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and severe renal dysfunction. *Rev Esp Cardiol.* 2018;7:847–55.
191. 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 antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:692-694.
192. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with

the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 14, July 2012, Pages 1787–1847.

193. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129:1568–1576.
194. Lip GY, Clementy N, Pericart L, et al. 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.
195. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, 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.
196. Fuenzalida Inostroza CI, Ferró Ricart I, Siches Cuadra C, et al. Nurse-led educational intervention in patients with atrial fibrillation discharged from the emergency department reduces complications and shortterm admissions. *Emergencias*. 2015;27:75-81.
197. 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.
198. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. 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.
199. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, 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.

200. Proietti M, Romiti GF, Raparelli V, 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.
201. Zelniker TA, Ardissino M, Andreotti F, 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.
202. Vinereanu D, Stevens SR, Alexander JH, 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.
203. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E,. 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.
204. 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.
205. Sabouret P, Depret-Bixio L, Cotte FE, 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.
206. Cheng EY, Kong MH. Gender Differences of Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:1021-7.

207. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *AmHeart J.* 2010;159:1102–7.
208. Guo Y, Wang H, Zhao X, et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168:4678–84.
209. Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107:912–6.
210. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.*
211. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2471–82.
212. Salim I, Al Suwaidi J, AlBinali HA, et al. Impact of chronic kidney disease on the presentation and outcome of patients hospitalized with atrial fibrillation: insights from Qatar. *Angiology.* 2018;69:212–9.
213. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;26(347):969–74.
214. ER McGrath, Kapral MK, Fang J, et al. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology.* 2013;81:825–32.
215. Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol.* 2009;104:1092–7.

216. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32:695–703.
217. Pandey A, Kim S, Moore C, et al.; ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail* 2017; 5:44–52.
218. Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, et al. The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *JACC Heart Fail* 2014; 2:269–277.
219. Gil V, Miró Ò, Schull MJ, et al.; ICA-SEMES Research Group. Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade score performance for 7-day mortality prediction in patients with heart failure attended at the emergency department: validation in a Spanish cohort. *Eur J Emerg Med* 2018; 25:169–177.
220. Miró Ò, Rossello X, Gil V, et al.; ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167:698–705.
221. Miró Ò, Levy PD, Möckel M, et al. Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med*; 2017; 24:2–12.
222. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, et al. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Intern Med J* 2010; 40:347–356.
223. Pulignano G, Del Sindaco D, Tinti MD, et al.; IMAGE-HF Study Investigators. Atrial fibrillation, cognitive impairment, frailty and disability in

- older heart failure patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17:616–623.
224. Gullón A, Formiga F, Camafort M, et al. NONAVASC study group. Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med.* 2018 Jan;47:69-74
225. Wändell P, Carlsson AC, Holzmann MJ, et al. The association between relevant co-morbidities and prevalent as well as incident heart failure in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018; 72:26–32.
226. Roncalli J, Picard F, Delarche N, et al. Predictive criteria for acute heart failure in emergency department patients with acute dyspnoea: the PREDICA study. *Eur J Emerg Med* 2019; 26:400–404.
227. Miró Ò, Gil V. Accurate predictions in the emergency department will lead to improvements in patient outcomes: about the urgency to apply this concept to patients with dyspnoea and acute heart failure. *Eur J Emerg Med* 2019; 26:390–391.
228. Martín A, Coll-Vinent B, Suero C, et al. Benefits of rhythm control and rate control in recent-onset atrial fibrillation. *Acad Emerg Med* 2019; 26:1034-1043.

XI. ANEXOS

ANEXO-1.- TRABAJOS ORIGINALES

Publicación 1

Varona M, Martín A, Sánchez J, Tamargo J, Cancio M, Sánchez S, Carbajosa J, Fernández de Simón A, Ríos J, Del Arco C, Ormaetxe J, Suero C, Coll-Vinent B; Investigadores del estudio EMERG-AF. Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. *Emergencias*. 2023;35(4):252-260.

- Factor impacto (2022): 5,500
- Primer cuartil (Q1 "Emergency Medicine", nº 4/54).

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.

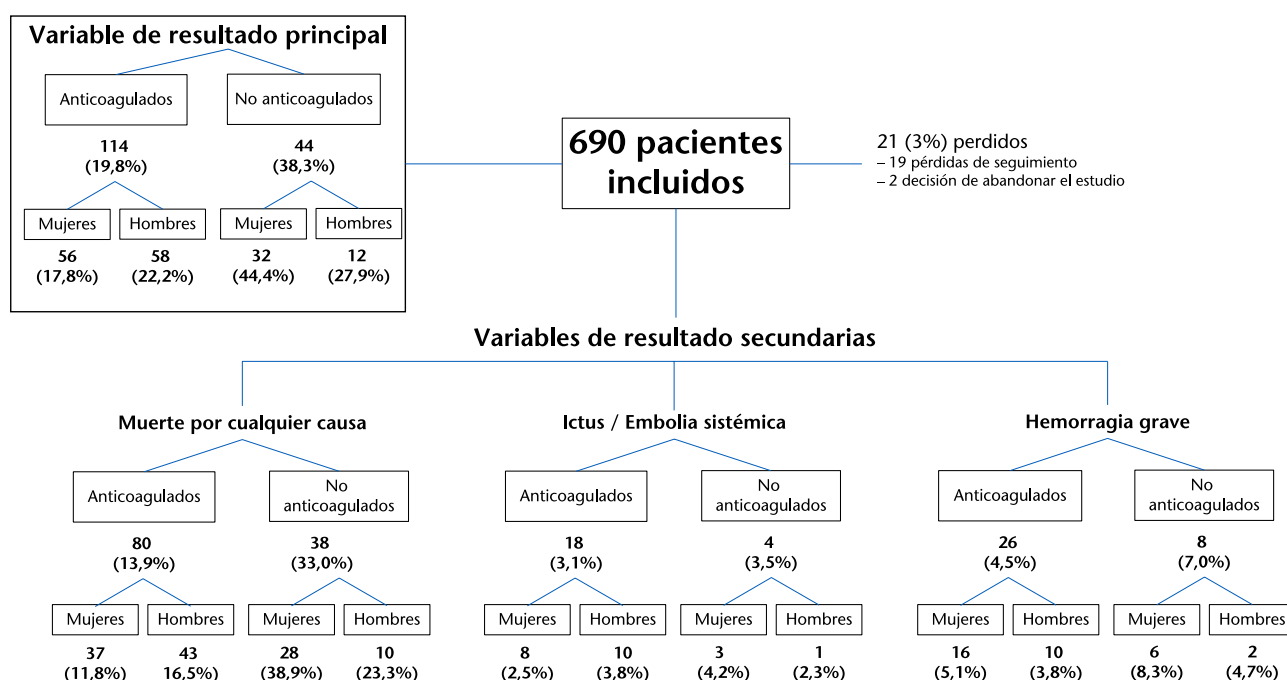


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

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-

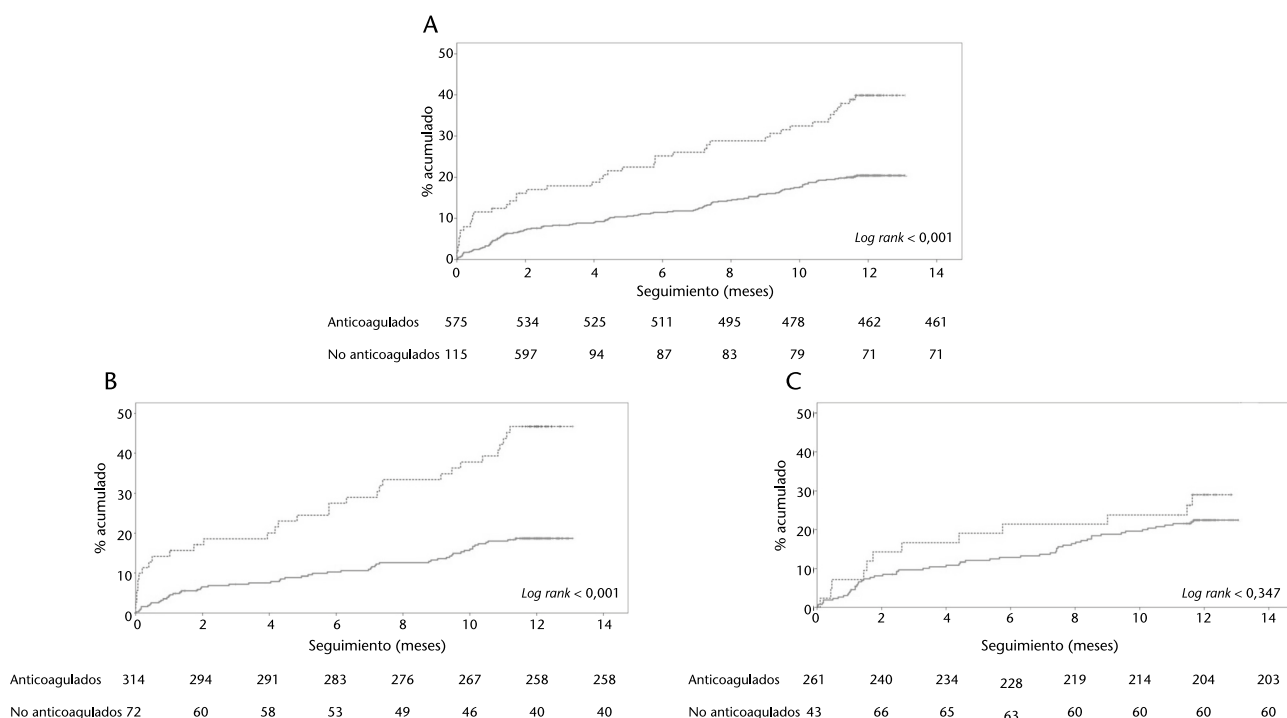


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la variable principal de resultado: (A) en todos los pacientes, (B) en mujeres y (C) en hombres.

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-

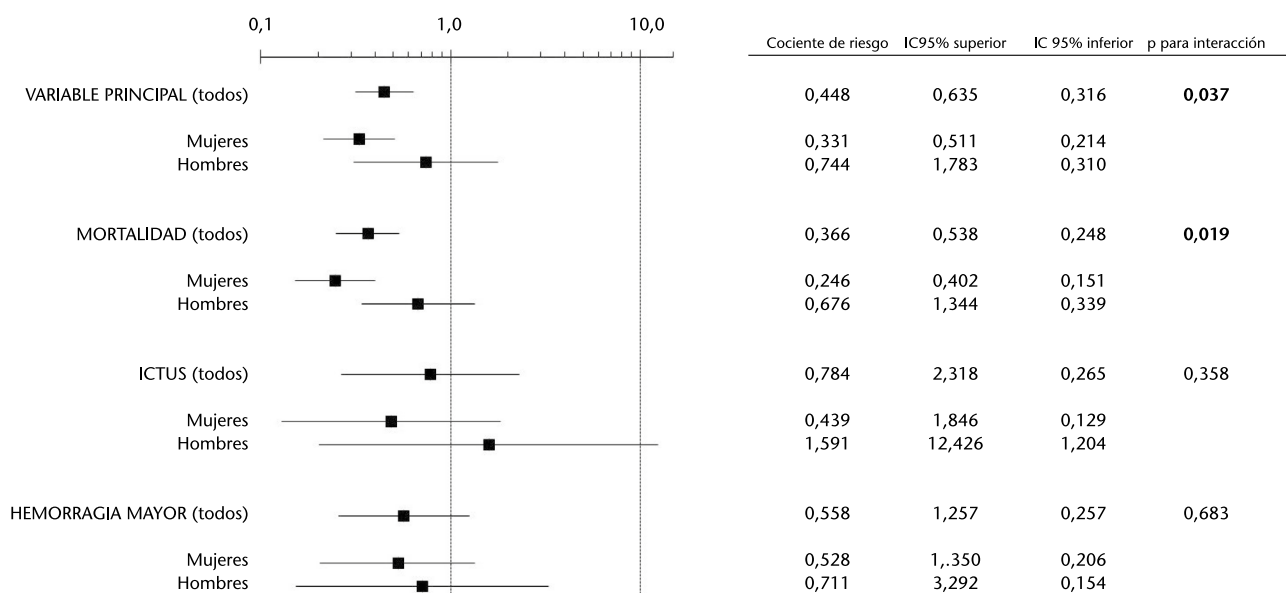


Figura 3. Interacción de la variable sexo en la variable de resultado principal y las variables de resultado secundarias. Los valores de p en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

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 riesgo); 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 trombotoprolaxis 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 iclus, 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 M^a 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); M^a José Marchena (H. Juan Ramón Jiménez, Huelva); José M^a 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. Clínic, Barcelona); Olga M^a 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 Riambau (H. Josep Trueta, Girona); José Vicente (H. Clínico, Valencia); Carmen Gargallo (H. La Fe, Valencia); José Carbajosa (H. General de Alicante); M^a Elena Díaz (H. San Juan, Alicante); Francisco J Navarro (H. Marina Baixa, Villajoyosa); Pedro García (H. Ribera Salud de Alzira, Valencia); Ana M^a Peiró (H. Arnau de Vilanova, Valencia); Mercedes Varona (H. de Basurto, Bilbao); Manuel Cancio (H. de Donostia, San Sebastián); Ignacio López (H. de Cruces); M^a 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^o 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.

Publicación 2

Varona M, Coll-Vinent B, Martín A, Carbajosa J, Sánchez J, Tamargo J, Cancio M, Sánchez S, Del Arco C, Ríos J, Fernández-Simón A, Ormaetxe JM, Suero C; EMERG-AF investigators (Appendix 1). Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective the EMERG-AF study. American Journal of Emergency Medicine. 2021;50:270-277. doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.055.

- Factor impacto (2021): 4,093
- Primer cuartil (Q1 “Emergency Medicine”, nº 8/54).



Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective the EMERG-AF study



Mercedes Varona, MD ^{a,b,*}, Blanca Coll-Vinent, MD, PhD ^{a,c}, Alfonso Martín, MD, PhD ^{a,d}, José Carbajosa, MD ^{a,e}, Juan Sánchez, MD, PhD ^{a,f}, Juan Tamargo, MD, PhD ^g, Manuel Cancio, MD ^{a,h}, Susana Sánchez, MD, PhD ^{a,i}, Carmen Del Arco, MD, PhD ^{a,j}, José Ríos, BSc, MSc ^k, Amparo Fernández-Simón, MD ^{a,l}, José M. Ormaetxe, MD, PhD ^m, Coral Suero, MD ^{a,n}, on behalf of the EMERG-AF investigators (Appendix 1)

^a Arrhythmia Division, Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES), Spain

^b Emergency Department, Hospital Universitario de Basurto, Spain

^c Emergency Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Unitat de Fibril·lació Auricular, University of Barcelona, Spain

^d Emergency Department, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

^e Emergency Department, Hospital General de Alicante, Spain

^f Emergency Department, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^g Department of Pharmacology, CIBERCV, Universidad Complutense, Madrid

^h Emergency Department, Hospital Universitario de Donostia, Spain

ⁱ Emergency Department, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain

^j Emergency Department, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

^k Laboratory of Biostatistics & Epidemiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain

^l Emergency Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^m Cardiac Arrhythmia Unit, Hospital Universitario de Basurto, Spain

ⁿ Emergency Department, Hospital de la Axarquía, Málaga, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 June 2021

Received in revised form 12 July 2021

Accepted 26 July 2021

Available online xxxx

Keywords:

Atrial fibrillation

Clinical factors

Emergency department

Prognosis

ABSTRACT

Objective: We sought to identify the factors associated with a worse prognosis in Emergency Department (ED) patients with atrial fibrillation (AF), crucial information to guide management decisions.

Methods: This is a secondary analysis of a prospective, multicenter, observational cohort of consecutive AF patients attended in 62 EDs in Spain. Clinical variables were collected on enrollment. Follow-up was performed at 30 days and one year. The primary composite outcome was all-cause mortality, major bleeding and/or stroke at one year. Secondary outcomes were each of these components considered separately, plus one-year cardiovascular mortality and the composite outcome at 30 days.

Results: We analyzed 1107 patients. The primary outcome occurred in 209 patients (18.9%), one-year all-cause mortality in 151 (13.6%), major bleeding in 47 (4.2%), and stroke in 31 (2.8%). Disability (HR 2.064, 95% CI 1.478–2.882), previous known AF (HR 1.829, 95% CI 1.096–3.051), long duration of the AF episode (HR 1.849, 95% CI 1.052–3.252) and renal failure (HR 2.073, 95% CI 1.433–2.999) were independently associated with the primary outcome, whereas anticoagulation at discharge was inversely associated (HR 0.576, 95% CI 0.415–0.801). Disability was associated with mortality, cardiovascular mortality, and the composite at 30 days, and renal failure with mortality and major bleeding.

Conclusions: Comorbidities like renal failure, long AF duration and disability were related to adverse outcomes and should be decisive to guide management decisions in ED patients with AF.

Anticoagulation had a positive impact on prognosis and should be the mainstay of therapy in AF patients attended in ED.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

* Corresponding author at: Emergency Department, Hospital Universitario de Basurto, C/Avenida Montevideo N° 18, 480013, Spain.

E-mail address: mercedes.varonapeinador@osakidetza.eus (M. Varona).

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in clinical practice, accounting for one third of hospitalizations for cardiac rhythm disturbance and for almost 5% of all Emergency Department (ED) visits [1–6]. This setting plays a central role in AF

management, not only because of the high prevalence of the arrhythmia, but also because more than two thirds of these patients are discharged after being seen only by the ED physician [2–5].

Most patients with atrial fibrillation presenting at the ED are of advanced age and have multiple comorbidities [2–6]. These factors may affect not only the prognosis of these patients but also treatment decisions, specifically with regard to anticoagulation decisions [4]. Therefore, a patient's clinical profile must be carefully evaluated as part of the medical management decision process, because information related to prognostic factors will be crucial to decide treatment strategies and guide therapy [3]. Moreover, information about factors associated with a poor prognosis is essential to improve management and quality of life assessments [2]. However, studies on prognostic factors in AF are usually performed outside the ED setting [7–10], and therefore, information concerning the acute phase is scarce [5].

The aim of this study was to identify the factors associated with a poor short and long-term prognosis in patients with AF attending the ED.

2. Methods

2.1. Study setting

The EMERG-AF study was designed to analyze mid- and long-term outcomes of patients with AF attended in EDs. This ancillary study is a sub-analysis of the impact of clinical factors and management strategies on a patient's prognosis. The study method has already been reported in the literature [4]. Briefly, the EMERG-AF was a prospective, multicenter, observational cohort study carried out in 62 EDs in Spain. Each site enrolled up to 20 patients from 1 to 30 April 2013, and these patients were followed until June 2014. Participating hospitals are listed in the on-line Appendix S1.

Data were collected prospectively at the first ED visit (study enrollment), and at 30 days and one year after enrollment. Follow-up included a phone call and a review of each patient's electronic medical record.

2.2. Patients

The EMERG-AF study enrolled consecutive patients older than 18 years attended in the ED for any reason during the study period, with AF demonstrated in an electrocardiogram obtained when the treating ED physician considered it necessary during clinical evaluation, independently of the duration of the episode or the temporal pattern of the arrhythmia (paroxysmal, persistent, or permanent). Exclusion criteria included the diagnosis of atrial flutter and participation in any clinical trial. Informed consent was obtained in all cases.

To guarantee confidentiality, access to patient identity was restricted to the treating ED physician. The central database contained identification numbers for all individual study participants and was password protected.

2.3. Data collection

The information was collected in a centralized electronic file after interviewing patients or their relatives and was later checked and completed by chart review. The following information was included on the initial data collection sheet: age, sex, previous chronic heart failure, ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$), hypertension, diabetes, previous stroke, known ischemic heart disease, dilated cardiomyopathy, hypertensive heart disease or hypertrophic cardiomyopathy, chronic renal impairment, disability, previous AF, duration of the current AF episode, CHA₂DS₂-VASc score, HAS-BLED score [12], clinical presentation, including heart rate, hemodynamic status, renal function (measured by creatinine value), the presence of acute heart failure on enrollment, final outcome (discharge or admission), and stroke

prophylaxis (antiplatelet and anticoagulant treatment) prescribed at discharge from the ED (including discharge home and hospital admission). AF episodes were considered prolonged if lasted more than 48 h. Disability was defined as dependence for the daily life activities: walking, feeding, washing, dressing, and continence. Depending on the capability to perform these basic activities and according to the Katz scale [11], patients were classified as totally independent (equivalent to Katz A), partially dependent (corresponding to Katz B to F), and totally dependent (Katz G). Chronic kidney failure was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 60 ml/min per 1.73 square meters (calculated using the Cockcroft-Gault formula), persisting for 3 months or more [10,12–15]. Major bleeding was defined as one with potential risk of death because of its location (e.g., intracranial, gastrointestinal) or that required admission, surgery, or blood transfusion [3,4,10,12]. Patients were categorized as discharged when they were sent home after being seen by ED staff only, irrespective of the time spent in the ED.

The follow-up analysis included the following variables: mortality, major bleeding, and stroke or systemic embolism. All these endpoints were recorded with date of occurrence and outcome.

A scientific committee independently reviewed all datasheets to detect inconsistencies but made no therapeutic recommendations and provided no specific instructions about AF and its management during the data collection. The principal investigators at each site responded to any queries made by the committee, as required.

2.4. Outcome measures

The primary composite outcome was all-cause mortality, major bleeding, and/or stroke or systemic embolism at one year. Secondary outcomes were each of the components in the composite outcome at one year, analyzed separately, plus one-year cardio-vascular mortality and the composite outcome analyzed at 30 days of follow-up.

2.5. Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as frequency and percentage, and continuous variables as mean and standard deviation (SD), or, if not normally distributed, as median and range. Differences in the profiles of patients with or without the primary outcome were assessed by Fisher's exact test for qualitative variables, and *t*-test for independent groups test or Mann–Whitney *U* test (if non-normally distributed) for quantitative variables.

Cox regression was used to investigate unadjusted and adjusted significant associations between studied factors and outcomes. To adjust the models we used demographic factors (age and sex) and all clinical variables which were associated to a given outcome ($p < 0.05$) in the univariate analysis.

Prior to the multivariate analysis, multiple imputation was used to produce 50 datasets replacing the missing values in the variables introduced in the model (previous ventricular dysfunction, heart rate on arrival, creatinine value at admission).

To confirm the robustness of our model, we performed three different sensitivity analyses: one in which the model did not take into account the two factors associated with the emergency physician's decision, i.e. admission and stroke prophylaxis at discharge from the ED (sensitivity analysis A); a second one in which the model did not take into account the effect of admission (sensitivity analysis B); and a third in which the model did not take into account the effect of stroke prophylaxis at discharge from the ED (sensitivity analysis C).

Differences between groups were expressed as unadjusted and adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95% CI). In all cases, statistical significance was accepted if the *p* value was < 0.05 or if the 95% CI of the risk estimations excluded the value 1. The analyses were performed with the SPSS (v.26) statistical software package (IBM, Armonk, New York, USA).

2.6. Ethics

All patients were treated according to the treating physician's criteria using standardized protocols at each site, based on current clinical guidelines. The EMERG-AF study followed the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, and patients gave their informed consent to participate and to be contacted for follow-up. The study was approved by the Scientific Ethics Committee of each participating hospital.

3. Results

During the study period, 1162 patients were enrolled (68 patients were previously excluded since they meet exclusion criteria). After one year, 55 patients (4.8%) were lost to follow-up, so the analysis was finally performed in the remaining 1107 patients. The reasons for loss to follow-up were change of address or other factors making contact impossible (52 patients) and decision to withdraw (3 patients) (Fig. 1).

Median age (interquartile [IQ] range) was 77 (14) years and comorbidities were common. Demographic data, clinical characteristics, comorbidities and conditions at admission are listed in Table 1.

3.1. Primary outcome

During the one-year follow-up period, the primary outcome occurred in 209 patients (18.9%) (Figure 1). Factors independently associated with this outcome were disability (HR 2.064, 95% CI 1.478–2.882, $p < 0.001$), previously known AF (HR 1.829, 95% CI 1.096–3.051, $p = 0.024$), long duration of the AF episode (HR 1.849, 95% CI 1.052–3.252, $p = 0.041$), chronic renal failure (HR 2.073, 95% CI 1.433–2.999, $p < 0.001$), and admission (HR 1.430, 95% CI 1.058–1.932, $p = 0.021$). Anticoagulation at discharge was inversely associated with the primary outcome (HR 0.576, 95% CI 0.415–0.801) (Table 2, Fig. 2).

Disability, previous AF and renal failure remained significantly associated in all three sensitivity analyses. Long AF duration remained

significant in sensitivity analysis A and B, but not C (without taking into account anticoagulant treatment at discharge). Admission, when considered in the analysis, remained significantly associated with the primary outcome, and anticoagulation at discharge, when considered, remained inversely associated with the outcome (Supplementary material, Tables S1-A, S1-B and S1-C).

3.2. Secondary outcomes

One-year all-cause mortality occurred in 151 patients (13.6%) (Figure 1) and was independently associated with age ≥ 75 years (HR 1.557, 95% CI 1.007–2.409, $p = 0.047$), disability (HR 2.296, 95% CI 1.578–3.340, $p < 0.001$), chronic renal failure (HR 2.092, 95% CI 1.361–0.3.214, $p < 0.001$) and admission (HR 1.575, 95% CI 1.099–2.259, $p = 0.014$), and inversely associated with anticoagulation at discharge (HR 0.438, 95% CI 0.303–0.633, $p < 0.001$) (Table 3). The association of mortality with disability and chronic renal failure, but not with age, remained significant in all three sensitivity analyses. Admission, when considered, remained significantly associated with mortality, and anticoagulation at discharge, when considered, remained inversely associated with mortality (Supplementary material, Tables S2-A, S2-B and S2-C).

Sixty-four patients (42.4% of the deceased) died of cardio-vascular causes. One-year cardio-vascular mortality was independently associated with disability, ischemic heart disease and admission (Table 4). Since anticoagulation was not in the multivariate model, only one sensitivity analysis, without considering admission, could be performed. In this analysis, disability and ischemic heart disease remained significantly associated with cardio-vascular mortality (Supplementary material, Tables S3-A).

One-year major bleeding occurred in 47 patients (4.2%) and was associated with coronary artery disease (HR 2.435, 95% CI 1.154–5.139, $p = 0.020$), hypertrophic cardiomyopathy (HR 2.510, 95% CI 1.116–5.647, $p = 0.026$) and chronic renal failure (HR 2.409, 95% CI 1.290–4.99, $p = 0.006$) (Table 5). Since that neither the admission decision nor anticoagulation at discharge were factors associated with major bleeding in the unadjusted analysis, sensitivity analyses did not apply.

Stroke or systemic embolism at one year occurred in 31 patients (2.8%). The only factor associated with these events was HAS-BLED

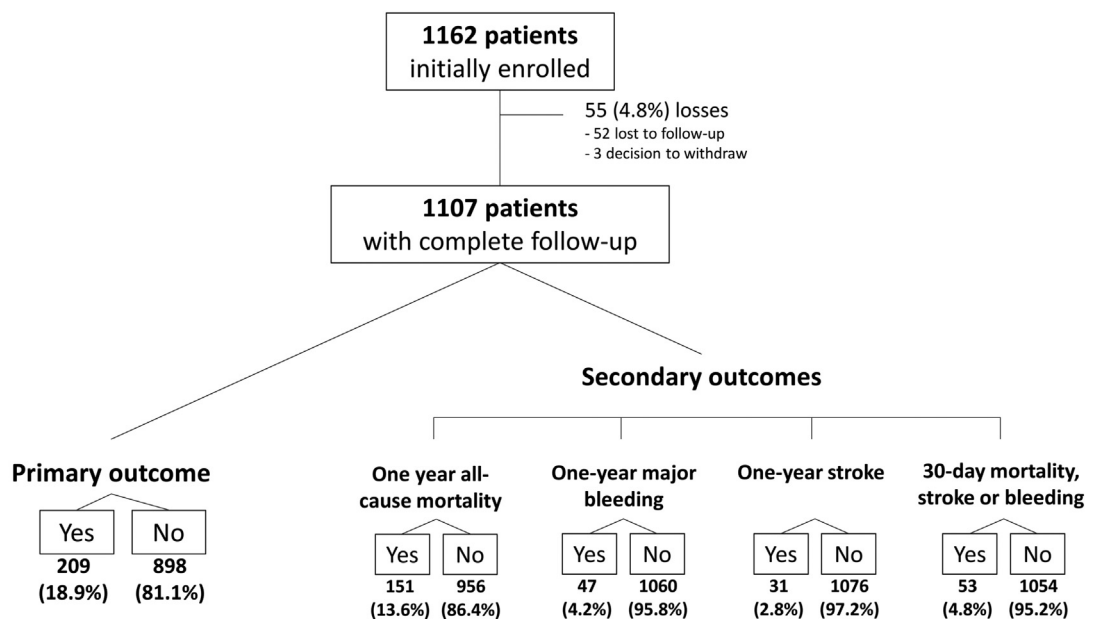


Fig. 1. Flow chart of enrolled patients.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of all patients, globally and according to the primary outcome.

Variable	Total n = 1107 n (%)	Primary outcome present n = 209 n (%)	Primary outcome absent n = 898 n (%)	p
Related to the patient				
Age (median, IQ range)	77 (14)	82 (11.5)	76 (14)	<0.001
Age ≥ 75	660 (59.6)	157 (75.1)	503 (56.0)	<0.001
Sex (female)	561 (50.7)	104 (49.8)	457 (50.9)	0.769
Disability	124 (11.2)	51 (24.4)	73 (8.1)	<0.001
Hypertension	833 (75.2)	166 (79.4)	667 (74.3)	0.120
Diabetes	308 (27.8)	75 (35.9)	233 (25.9)	0.004
Ischemic heart disease	109 (9.8)	34 (16.3)	75 (8.4)	0.001
Dilated heart disease	65 (5.9)	18(8.6)	47 (5.2)	0.061
Hypertensive heart disease	164 (14.8)	30 (14.4)	134 (14.9)	0.835
Hyperthropic heart disease	69 (6.2)	19 (9.1)	50 (5.6)	0.058
Valvular heart disease	280 (25.3)	54 (25.8)	226 (25.2)	0.841
Reduced ejection fraction (≤40%) (n = 1064)	70 (6.6)	21 (10.7)	49 (5.6)	0.010
Previous stroke or SE	177 (16.0)	42 (20.1)	135 (15.0)	0.072
Previous AF	941 (85.0)	193 (92.3)	748 (83.3)	0.001
Renal failure	182 (16.4)	68 (32.5)	114 (12.7)	<0.001
Chronic pulmonary disease	229 (20.7)	60 (28.7)	169 (18.8)	0.001
Cancer	104 (9.4)	31 (14.8)	73 (8.1)	0.003
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2†	940 (84.9)	198 (94.7)	742 (82.6)	<0.001
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	145 (69.4)	424 (47.2)	<0.001
Related to the episode				
Main complaint related to AF or its treatment	648 (58.5)	103 (49.3)	545 (60.7)	0.003
Duration of episode > 48 h or unknown	919 (83.0)	195 (93.3)	724 (80.6)	<0.001
Hemodynamic instability	39 (3.5)	10 (4.8)	29 (3.2)	0.272
Heart rate on arrival > 110 (n = 1095)	374 (34.2)	57 (27.3)	317 (35.8)	0.020
Acute heart failure	262 (23.7)	69 (33.0)	193 (21.5)	<0.001
Creatinine ≥ 2 mg/dL (n = 1070)	97 (9.1)	32 (15.4)	65 (7.5)	<0.001
Admission	488 (44.1)	126 (60.3)	362 (40.3)	<0.001
Anticoagulant treatment at discharge	894 (80.8)	155 (74.2)	739 (82.3)	0.007
Antiplatelet at discharge	258 (23.3)	57 (27.3)	201 (22.4)	0.132

IQ: interquartile; SE: systemic embolism; AF: atrial fibrillation.
† ≥3 in women.

score ≥ 3 (HR 2.289, 95% CI 1.042–5.027, p = 0.039), and therefore the multivariate analysis was not performed.

The composite outcome of all-cause mortality, major bleeding and/or stroke or systemic embolism at 30 days occurred in 53 patients (4.8%) and was independently associated only with disability (Table 6), which remained significant in all three sensitivity analyses (Supplementary material Tables S4-A, S4-B and S4-C).

4. Discussion

The EMERG-AF study is one of the largest studies in the literature analyzing the prognosis of patients with AF attended in EDs. Our results showed that almost a fifth of these patients presented an adverse outcome (mortality, major bleeding or a thromboembolic event) after one year, and that this poor prognosis was associated with common

Table 2
Factors associated with the main outcome.*

Variable	Total n = 1107 n (%)	Primary outcome present n = 209 n (%)	Primary outcome absent n = 898 n (%)	Unadjusted analysis			Adjusted multivariate analysis		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age ≥75	660 (59.6)	157 (75.1)	503 (56.0)	2.181	1.594–2.986	<0.001	1.403	0.982–2.005	0.063
Sex (female)	561 (50.7)	104 (49.8)	457 (50.9)	0.968	0.738–1.271	0.816	0.984	0.737–1.313	0.912
Disability*	124 (11.2)	51 (24.4)	73 (8.1)	3.133	2.283–4.298	<0.001	2.064	1.478–2.882	<0.001
Diabetes	308 (27.8)	75 (35.9)	233 (25.9)	1.509	1.137–2.003	0.004	1.064	0.792–1.428	0.682
Ischemic heart disease	109 (9.8)	34 (16.3)	75 (8.4)	1.884	1.299–2.733	0.001	1.443	0.975–2.136	0.067
Reduced ejection fraction (≤40%)	70 (6.6)	21 (10.7)	49 (5.6)	1.908	1.213–3.001	0.005	1.446	0.899–2.328	0.128
Previous AF*	941 (85.0)	193 (92.3)	748 (83.3)	2.223	1.335–3.702	0.002	1.829	1.096–3.051	0.024
Renal failure*	182 (16.4)	68 (32.5)	114 (12.7)	2.711	2.026–3.626	<0.001	2.073	1.433–2.999	<0.001
Chronic pulmonary disease	229 (20.7)	60 (28.7)	169 (18.8)	1.568	1.160–2.120	0.003	1.200	0.873–1.649	0.261
Cancer	104 (9.4)	31 (14.8)	73 (8.1)	1.844	1.259–2.700	0.002	1.339	0.902–1.988	0.148
CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2†	940 (84.9)	198 (94.7)	742 (82.6)	3.472	1.892–6.372	<0.001	1.411	0.701–2.842	0.347
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	145 (69.4)	424 (47.2)	2.312	1.722–3.104	<0.001	1.051	0.739–1.496	0.780
Main complaint related to AF or its treatment	648 (58.5)	103 (49.3)	545 (60.7)	0.661	0.504–0.868	0.003	0.991	0.726–1.354	0.956
Duration of episode > 48 h or unknown*	919 (83.0)	195 (93.3)	724 (80.6)	3.030	1.761–5.212	<0.001	1.849	1.052–3.252	0.041
Heart rate on arrival > 110	374 (34.2)	57 (27.3)	317 (35.8)	0.711	0.525–0.965	0.029	1.069	0.763–1.499	0.699
Acute heart failure on admission	262 (23.7)	69 (33.0)	193 (21.5)	1.652	1.244–2.220	0.001	0.947	0.683–1.312	0.744
Creatinine ≥ 2 mg/dL	97 (9.1)	32 (15.4)	65 (7.5)	1.918	1.309–2.810	0.001	0.960	0.613–1.505	0.860
Admission*	488 (44.1)	126 (60.3)	362 (40.3)	2.077	1.573–2.741	<0.001	1.430	1.058–1.932	0.021
Anticoagulant treatment at discharge*	894 (80.8)	155 (74.2)	739 (82.3)	0.644	0.472–0.878	0.005	0.576	0.415–0.801	0.001

AF: atrial fibrillation

* One-year mortality, major bleeding and/or stroke or systemic embolism (bold letter)

† ≥3 in women.

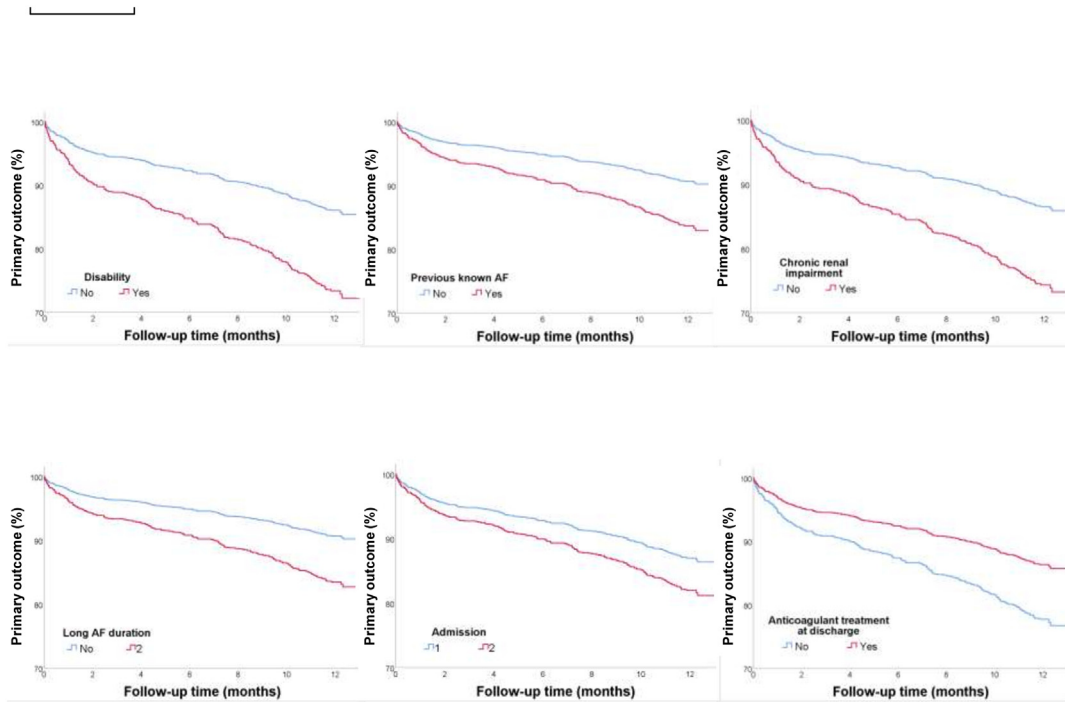


Fig. 2. Adjusted Cox regression of factors associated with the primary outcome: A) Disability, B) Previous known AF, C) Chronic renal impairment, D) long AF duration, E) Admission, F) Anticoagulant treatment at discharge. AF: atrial fibrillation.

comorbidities frequently found in patients with AF seen in the ED, such as disability, chronic renal failure, and a long AF duration. On the contrary, anticoagulation at discharge of the ED was strongly associated with a better prognosis. Almost all these results were upheld in the three sensitivity analyses, which points to robustness and also guides the management decision process, since these results are in place before decisions are made on whether to admit patients and whether to prescribe anticoagulants.

Although comorbidities associated with AF are frequent [3], evidence of their influence on the long-term prognosis of patients in the ED is scarce, and largely limited to two studies performed in EDs in

China [13,14]. The majority of studies on AF prognosis are conducted in other healthcare settings, where patients are usually younger and have fewer comorbidities, clinical symptoms are usually stable and the care burden is more predictable [7–1].^o In the ED, medical conditions and management are time-dependent, patients have comorbidities and AF patients are frequently discharged home having been seen by the ED physician alone [2–5]. Therefore, clinical outcomes and results of therapy may be different from other settings. Our results reflect daily practice in EDs and could help individualize management, according to their individual clinical profile and long-term results of therapy.

Table 3
Factors associated with mortality.

Variable	Total n = 1107 n (%)	Dead n = 151 n (%)	Alive n = 956 n (%)	Unadjusted analysis			Adjusted multivariate analysis		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age ≥75	660 (59.6)	118 (78.1)	542 (56.7)	2.570	1.747–3.780	<0.001	1.557	1.007–2.409	0.047
Sex (female)	561 (50.7)	74 (49.0)	561 (50.7)	1.076	0.782–1.481	0.653	0.974	0.693–1.369	0.878
Disability	124 (11.2)	43 (28.5)	81 (8.5)	3.739	2.625–5.326	<0.001	2.296	1.578–3.340	<0.001
Diabetes	308 (27.8)	59 (39.1)	249 (26.0)	1.714	1.236–2.376	0.001	1.206	0.857–1.697	0.284
Ischemic heart disease	109 (9.8)	23 (15.2)	86 (9.0)	1.744	1.119–2.718	0.014	1.167	0.732–1.860	0.515
Dilated heart disease	65 (5.9)	15 (9.9)	50 (5.2)	1.939	1.138–3.306	0.015	1.360	0.753–2.455	0.308
Reduced ejection fraction (≤40%) (n = 1064)	70 (6.6)	18 (12.7)	52 (5.6)	2.296	1.400–3.766	0.001	1.669	0.954–2.921	0.073
Renal failure	182 (16.4)	55 (36.4)	127 (13.3)	3.225	2.314–4.493	<0.001	2.092	1.361–3.214	0.001
Chronic pulmonary disease	229 (20.7)	48 (31.8)	181 (18.9)	1.861	1.321–2.622	<0.001	1.390	0.967–1.998	0.075
Cancer	104 (9.4)	26 (17.2)	78 (8.2)	2.193	1.437–3.346	<0.001	1.352	0.870–2.102	0.180
CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2†	940 (84.9)	145 (96.0)	795 (83.2)	4.566	2.018–10.331	<0.001	1.556	0.608–3.986	0.361
HAS-BLED ≥3	569 (51.4)	110 (72.8)	459 (48.0)	2.701	1.887–3.866	<0.001	1.080	0.706–1.650	0.723
Main complaint									
Related to AF or its treatment	648 (58.5)	71 (47.0)	577 (60.4)	0.612	0.445–0.843	0.003	0.993	0.700–1.409	0.970
Duration of episode > 48 h or unknown	919 (83.0)	143 (94.7)	776 (81.2)	3.852	1.890–7.851	<0.001	2.106	0.961–4.612	0.056
Acute heart failure on admission	262 (23.7)	53 (35.1)	209 (21.9)	1.826	1.307–2.550	<0.001	0.922	0.633–1.344	0.673
Creatinine ≥ 2 mg/dL	97 (9.1)	28 (18.7)	69 (7.5)	2.533	1.680–3.820	<0.001	1.243	0.763–2.027	0.383
Admission	488 (44.1)	97 (64.2)	391 (40.9)	2.438	1.748–3.400	<0.001	1.575	1.099–2.259	0.014
Anticoagulant treatment at discharge	894 (80.8)	104 (68.9)	790 (82.6)	0.493	0.350–696	<0.001	0.438	0.303–0.633	<0.001

AF: atrial fibrillation.
† ≥3 in women.

Table 4
Factors associated with cardiovascular mortality.

Variable	Total n = 1107 n (%)	Cardio-vascular mortality present n = 64 n (%)	Cardio-vascular mortality absent n = 1043 n (%)	Unadjusted analysis			Adjusted multivariate analysis		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age ≥75	660 (59.6)	52 (81.3)	608 (58.3)	3.088	1.649–5.786	<0.001	1.745	0.886–3.438	0.107
Sex (female)	561 (50.7)	34 (53.1)	527 (50.5)	1.090	0.667–1.781	0.731	1.157	0.691–1.938	0.580
Disability	124 (11.2)	18 (28.1)	106 (10.2)	3.592	2.082–6.197	<0.001	2.160	1.222–3.819	0.008
Hypertension	833 (75.2)	56 (87.5)	777 (74.5)	2.325	1.108–4.876	0.026	1.540	0.700–3.387	0.283
Ischemic heart disease	109 (9.8)	15 (23.4)	94 (9.0)	2.944	1.651–5.250	<0.001	1.957	1.060–3.613	0.032
Dilated heart disease	65 (5.9)	8 (12.5)	57 (5.5)	2.486	1.185–5.216	0.016	1.654	0.716–3.819	0.239
Reduced ejection fraction (≤40%)	70 (6.6)	10 (17.2)	60 (6.0)	3.213	1.625–6.354	0.001	1.728	0.801–3.730	0.163
Previous stroke or SE	177 (16.0)	16 (25.0)	161 (15.4)	1.789	1.016–3.150	0.044	1.375	0.784–3.122	0.315
Renal failure	182 (16.4)	21 (32.8)	161 (15.4)	2.704	1.604–4.558	<0.001	1.564	0.784–3.122	0.205
CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2†	940 (84.9)	63 (98.4)	877 (84.1)	11.776	1.633–84.909	0.014	2.771	0.404–18.992	0.350
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	46 (71.9)	523 (50.1)	2.542	1.474–4.384	0.001	0.903	0.456–1.787	0.769
Duration of episode > 48 h or unknown	919 (83.0)	59 (92.2)	860 (82.5)	2.520	1.012–6.280	0.047	0.942	0.368–2.411	0.902
Heart rate on arrival > 110	374 (34.2)	14 (21.9)	360 (34.9)	0.534	0.295–0.967	0.038	0.694	0.375–1.284	0.244
Acute heart failure on admission	262 (23.7)	28 (43.8)	234 (22.4)	2.603	1.589–4.266	<0.001	1.433	0.828–2.481	0.199
Creatinine ≥ 2 mg/dL	97 (9.1)	12 (19.0)	85 (8.4)	2.565	1.367–4.810	0.003	1.554	0.731–3.307	0.252
Admission	488 (44.1)	44 (68.8)	444 (42.6)	2.942	1.734–4.992	<0.001	1.807	1.017–3.212	0.044

AF: atrial fibrillation; SE: systemic embolism.

† ≥3 in women.

Renal failure is important because it is not only associated with an overall worse prognosis but also with mortality and major bleeding separately. These results are of great practical relevance because renal failure is highly prevalent in patients with AF [15,16], particularly in older patients and those with comorbidities, such as those included in our study. Renal failure has been often associated with a worse prognosis in patients with AF attended in different settings [17–19] and is considered an independent predictor of mortality, stroke and major bleeding [7]. However, studies in the acute setting are scarce [13,14]. Our results confirm that in the ED, as in other settings, renal impairment must be considered when deciding on patients' long term management and especially to guide therapy [20,21]. With respect to major bleeding, although renal failure must be systematically evaluated when prescribing stroke prophylaxis [8–12], the benefit of anticoagulation in our study is still high even in the presence of renal impairment, as reflected in studies in other healthcare settings [22,23]. Our results confirm that oral anticoagulation remains the mainstay of therapy even in ED patients with renal failure, although renal function must of course be closely monitored in patients with AF, particularly in the ED.

In our study, major bleeding, in addition to chronic renal failure, was associated with coronary artery disease. The double or triple antithrombotic therapy often prescribed to these patients [24] could explain the increased bleeding risk found in patients with ischemic heart disease, although neither of the two treatments was separately associated with increased bleeding. It is quite interesting that the CHA₂DS₂-Vasc score was not an independent predictor of thromboembolism as neither was the HAS-BLED score a predictor of major bleeding. Concerning the latter, some studies has found a low ability to predict major bleeding in daily practice [14]. Additionally, some studies have shown that mainly the CHA₂DS₂-VAsC score (and to a lesser degree, the HAS-BLED score) are predictors of global cardiovascular risk and

cardiovascular mortality [26]. In a comorbid, elder population with a high proportion of patients anticoagulated as that enrolled in our study, mortality is probably related with the global cardiovascular risk and comorbid conditions, and that could interfere with the ability of these scales on predicting either thromboembolism or bleeding respectively. In any case, the reasons for these lack of ability for predicting embolic and bleeding events remains obscure and warrants further prospective investigation.

Disability was the factor that showed the strongest association with a poor prognosis both in the short and the long term, and this association remained significant in all sensitivity analyses, and with greater relevance than age. These results strengthen the idea already suggested by other authors that disability, frailty and functional status are more relevant than age in terms of prognosis [25–27]. Indeed, our results confirm that it is not age but a patient's risk profile that should be the deciding factor when prescribing stroke prophylaxis in elderly patients, after a comprehensive evaluation that includes disability, frailty, cardiovascular risk, and functional status [28].

Older patients with disabilities, comorbidities or renal impairment, such as those frequently seen in the ED [2–5], are precisely the patients in whom the decision to prescribe anticoagulation is more complex, since both stroke and bleeding risk are increased. In addition, the prescription of long-term oral anticoagulation in the ED is controversial [3,4,28]. Our results favor anticoagulation, first because neither disability nor the majority of comorbidities – not even age – were significantly associated with major bleeding, and second, because anticoagulation was significantly associated with better outcomes, even adjusting for all possible confounders and not taking into account hospital admission. One of the few studies with a long follow-up of patients with AF attended in EDs, in China, showed a much higher rate of mortality and stroke than those in our study, while the rate of anticoagulation at discharge was

Table 5
Factors associated with major bleeding.

Variable	Total n = 1107 n (%)	Major bleeding present n = 47 n (%)	Major bleeding absent n = 1060 n (%)	Unadjusted analysis			Adjusted multivariate analysis		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age ≥ 75	660 (59.6)	33 (70.2)	627 (59.2)	1.672	0.894–3.128	0.108	1.386	0.734–2.620	0.315
Sex (female)	561 (50.7)	27 (57.4)	534 (50.4)	0.760	0.426–1.355	0.352	1.485	0.815–0.704	0.196
Ischemic heart disease	109 (9.8)	9 (19.1)	100 (9.4)	2.343	1.133–4.848	0.022	2.435	1.154–5.139	0.020
Hypertrophic heart disease	69 (6.2)	7 (14.9)	62 (5.8)	2.580	1.151–5.784	0.021	2.510	1.116–5.647	0.026
Renal failure	182 (16.4)	15 (31.9)	167 (15.8)	2.638	1.428–4.876	0.002	2.409	1.290–4.499	0.006

Table 6

Factors associated with all-cause mortality, major bleeding and/or stroke or systemic embolism after 30 days of follow-up.

Variable	Total n = 1107 n (%)	30-day composite outcome present n = 53 n (%)	30-day composite outcome absent n = 1054 n (%)	Unadjusted analysis			Adjusted multivariate analysis		
				HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age ≥75	660 (59.6)	38 (71.7)	622 (59.0)	1.740	0.957–3.163	0.069	1.001	0.521–1.923	0.996
Sex (female)	561 (50.7)	29 (54.7)	532 (50.5)	1.182	0.688–2.030	0.545	1.271	0.723–2.233	0.406
Disability	124 (11.2)	16 (30.2)	108 (10.2)	3.630	2.019–6.526	<0.001	2.386	1.284–4.434	0.006
FEr	70 (6.6)	7 (13.7)	63 (6.2)	2.325	1.047–5.163	0.038	1.568	0.67–3.743	0.311
Ischemic heart disease	109 (9.8)	11 (20.8)	98 (9.3)	2.488	1.281–4.832	0.007	1.707	0.841–3.466	0.139
Renal failure	182 (16.4)	14 (26.4)	168 (15.9)	1.855	1.007–3.416	0.047	1.269	0.650–2.478	0.485
Cancer	104 (9.4)	11 (20.8)	93 (8.8)	2.625	1.351–5.098	0.004	1.905	0.963–3.770	0.064
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2*	940 (84.9)	51 (96.2)	889 (84.3)	4.630	1.127–19.017	0.034	2.743	1.247–6.035	0.200
HAS-BLED ≥ 3	569 (51.4)	37 (69.8)	532 (50.5)	2.236	1.244–4.019	0.007	1.104	0.564–2.161	0.772
Hemodynamic instability	39 (3.5)	5 (9.4)	34 (3.2)	3.066	1.221–7.702	0.017	1.961	0.753–5.103	0.168
Acute heart failure	262 (23.7)	20 (37.7)	242 (23.0)	1.999	1.147–3.483	0.015	1.104	0.594–2.051	0.754
Admission	488 (44.1)	36 (67.9)	452 (42.9)	2.752	1.546–4.899	0.001	1.750	0.934–3.278	0.083
Antiplatelet at discharge	258 (23.3)	20 (37.7)	238 (22.6)	2.042	1.172–3.559	0.012	1.349	0.713–2.552	0.358
ACO alta	894 (80.8)	37 (69.8)	857 (81.3)	0.535	0.298–0.962	0.037	0.619	0.316–1.212	0.162

* ≥3 in women.

much lower, and those who remained on anticoagulation had a better prognosis than those who did not [13]. Although the influence of disability and renal impairment were not analyzed, these results, like ours, support the strategy that at-risk patients with AF should be discharged from the ED with a recommendation for anticoagulation.

Finally, previous AF and long-lasting AF episodes were also associated with a worse prognosis. This finding is unsurprising because long-lasting AF episodes are often associated with elderly patients and comorbidities such as severe structural heart disease, and studies in other settings have shown a worse prognosis for permanent AF compared to other types of AF [9].

The study had several limitations. Long-term prognosis is complex to evaluate and strongly related to both patients' risk profiles and also to medical management in the ED and in particular in other healthcare settings after discharge [6,9,10]. The EMERG-AF study was not designed to isolate the impact of ED management on patients' prognosis, but to identify the factors related with adverse outcomes in daily clinical practice, and then help guide optimal management under conditions of routine care. Therefore, we did not take into account therapeutic interventions during follow-up that could have affected the prognosis. However, all patients received standard of care and our data reflect management in daily clinical practice, and could guide quality improvements in real-world clinical practice [3,12]. As the objective of the study was not to assess the immediate consequence of AF but the global prognosis of these patients, we included patients with any complaint, and therefore, in some cases the cause of death could be unrelated with the arrhythmia. Nevertheless, our data illustrate the real global prognosis of AF patients and could help the daily physicians to identify patient profiles of patients who can benefit from different management approaches.

Additionally, our results can be generalized to the Spanish National Health System and other closely related systems. Although differences among health care systems could influence the external validity of our results, the characteristics and clinical presentation of the study population are an accurate reflection of patients with AF seen in EDs in Europe, and fairly similar to those described in studies and registries in Canada and to some in the United States. Therefore, and at least as a first approach, our results are widely applicable to other countries with similar health care systems [3,29].

Verbal information provided by patients at one-year follow-up could be affected by recall bias. However, all serious complications would have been seen in a hospital and included in a patient's medical records, which were reviewed to ensure accuracy of outcome information.

Finally, the study was performed before the current ESC and AHA AF guidelines were updated. Nevertheless, in those more recent versions, there are no substantial changes in recommended management in the ED or at discharge that could affect the results observed [10,12,20,21]. Indeed, recommendations for the overall management of patient comorbidities and cardiovascular risk factors together with stroke prophylaxis remain almost unchanged [20,21].

5. Conclusion

The ED management of AF is a complex process and should be data driven after a careful and comprehensive evaluation of a patient's prognostic risk factors (mortality, thromboembolic events, and major bleeding), and clinical and functional profile. Information concerning the long-term prognosis of patients with AF attended in EDs is scarce. Our large, multicenter, prospective cohort study of ED patients showed that oral anticoagulation should be considered the mainstay of therapy in patients with AF attended in the ED due to its positive impact on prognosis. Conversely, comorbidities such as renal failure, long AF duration and disability were related to adverse outcomes and should be decisive to guide management decisions in ED patients with AF, with close monitoring during follow-up in order to minimize their impact on patients' prognosis.

Financial support

The study was supported by a grant from Bayer Hispania, which had no influence on the content of the article.

Disclosures

BC, AM and CS have received modest honoraria from Bayer, Boehringer-Ingelheim and Bristol Myers-Squibb for participation on speakers and advisory boards.

The rest of the authors do not have any relevant financial interests concerning this manuscript.

Credit author statement

As the corresponding author I ensure that the descriptions are accurate and agreed by all authors. Author contributions: AM, BC and MV conceived and designed the study. AM obtained research funding. AM, BC, MV, CS, JS, JT, MC, SS, JC, AF, AG, NM and CA supervised the acquisition of the data and undertook recruitment of participating centers and

patients. JR, GC, OM and BC provided statistical advise. AM, BC, OM and MV were responsible of analysis and interpretation of the data, including quality control. MV, AM and BC drafted the manuscript and all authors contributed to manuscript revisions for important intellectual content. MV, AM and BC take responsibility for the paper as a whole.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.07.055>.

References

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
- [2] 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.
- [3] Coll-Vinent B, Martín A, Malagón F, et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: searching for management improvement opportunities in the emergency department: the HERMES-AF study. *Ann Emerg Med*. 2015;65:1–12.
- [4] Coll-Vinent B, Martín A, Sánchez J, 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.
- [5] Jacob J, Cabello I, Yuguero O, et al. Emergency Atrial Fibrillation Registry of the Catalan Institute of Health (URGFALCS): analysis by type of atrial fibrillation and revisits within 30 days. *Emergencias*. 2019;31:99–106.
- [6] Rozen G, Hosseini SM, Kaadan MI, et al. Emergency department visits for atrial fibrillation in the United States: trends in admission rates and economic burden from 2007 to 2014. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009024.
- [7] Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
- [8] Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;167:735–42.e2.
- [9] Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2016;129:1278–87.
- [10] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18:1609–78.
- [11] Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of ill-ness in the aged the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 1963;185:914–9.
- [12] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360–420.
- [13] Yang YM, Shao XH, Zhu J, et al. One-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation: a prospective, multicenter registry in China. *Angiology*. 2015;66:745–52.
- [14] Yang YM, Shao XH, Zhu J, et al. Risk factors and incidence of stroke and MACE in Chinese atrial fibrillation patients presenting to emergency departments: a national wide database analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173:242–7.
- [15] Mahmood M, Lip GYH. Nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and severe renal dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2018;7:847–55.
- [16] Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102–7.
- [17] Guo Y, Wang H, Zhao X, et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013;168:4678–84.
- [18] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625–35.
- [19] Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;107:912–6.
- [20] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
- [21] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–32.
- [22] Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471–82.
- [23] Salim I, Al Suwaidi J, AlBinali HA, et al. Impact of chronic kidney disease on the presentation and outcome of patients hospitalized with atrial fibrillation: insights from Qatar. *Angiology*. 2018;69:212–9.
- [24] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;26(347):969–74.
- [25] ER McGrath, Kapral MK, Fang J, et al. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology*. 2013;81:825–32.
- [26] Gullón A, Formiga F, Camafort M, et al. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med*. 2018;47:69–74.
- [27] Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol*. 2009;104:1092–7.
- [28] Atzema CL, Austin PC, Chong AS, et al. The long-term use of warfarin among atrial fibrillation patients discharged from an emergency department with a warfarin prescription. *Ann Emerg Med*. 2015;66:347–354.e2.
- [29] Martín A, Coll-Vinent B, Suero C, et al. Benefits of rhythm control and rate control in recent-onset atrial fibrillation: the HERMES-AF study. *Acad Emerg Med*. 2019;26(9):1034–43.

Publicación 3

Coll-Vinent B, Varona M, Martín A, Carbajosa J, Sánchez J, Tamargo J, Cancio M, Sánchez S, Del Arco C, Miró Ò, Ríos J, García A, Fernández-Simón A, Miota N, Suero C; EMERG-AF investigators (Appendix 1). Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF ancillary study. *European Journal of Emergency Medicine*. 2021;28(3):210-217. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000779.

- Factor impacto (2021): 4,951
- Primer cuartil (Q1 “Emergency Medicine” nº 7/54).

Association between acute heart failure and major cardiovascular events in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: an EMERG-AF ancillary study

Blanca Coll-Vinent^{a,b}, Mercedes Varona^{a,c}, Alfonso Martín^{a,d}, José Carbajosa^{a,e}, Juan Sánchez^{a,f}, Juan Tamargo^g, Manuel Cancio^{a,h}, Susana Sánchez^{a,i}, Carmen del Arco^{a,j}, Òscar Miró^{a,b}, José Ríos^k, Ana García^{a,b}, Amparo Fernández-Simón^{a,l}, Natalia Miota^b and Coral Suero^{a,m}; on behalf of the EMERG-AF investigators (Appendix 1).

Background There is little evidence concerning the impact of acute heart failure (AHF) on the prognosis of atrial fibrillation patients attending the emergency department (ED).

Objective To know the influence of AHF on adverse long-term outcomes in patients presenting with atrial fibrillation in ED.

Design, setting and participants Secondary analysis of a prospective, multicenter, observational cohort of consecutive atrial fibrillation patients, performed in 62 Spanish EDs.

Exposure Patients presenting with atrial fibrillation in ED were divided by the presence or absence of AHF at arrival.

Outcome measures and analysis Primary outcome: combination of 1-year all-cause mortality, major bleeding, stroke and other major cardiovascular events (MACE). Secondary outcomes: each of these events analyzed separately. Cox and logistic regression were used to investigate adjusted significant associations between AHF and outcomes.

Main results Totally, 1107 consecutive ED patients with atrial fibrillation attending ED were analyzed, 262 (23.7%) with AHF. The primary outcome occurred in 433 patients (39.1%), 1-year all-cause mortality in 151 patients (13.6%), major bleeding in 47 patients (4.2%), stroke in 31 patients (2.8%) and other MACE in 333 patients (30.1%). AHF was independently related to the primary outcome [odds ratio

(OR), 1.422; 95% confidence interval (CI), 1.020–1.981; $P=0.037$] and 1-year MACE (OR, 1.797; 95% CI, 1.285–2.512; $P=0.001$), but not to 1-year all-cause mortality, stroke or bleeding.

Conclusions The coexistence of AHF in patients presenting with atrial fibrillation in ED is associated to a worse 1-year outcome mainly due to MACE, but does not impact in overall mortality. *European Journal of Emergency Medicine* 28: 210–217 Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

European Journal of Emergency Medicine 2021, 28:210–217

Keywords: acute heart failure, atrial fibrillation, emergency department, prognosis

^aArrhythmia Division, Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES), ^bEmergency Department, Hospital Clínic, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Unitat de Fibril·lació Auricular, University of Barcelona, Catalunya, ^cEmergency Department, Hospital Universitario de Basurto, ^dEmergency Department, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, ^eEmergency Department, Hospital General de Alicante, ^fEmergency Department, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, ^gDepartment of Pharmacology, Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Universidad Complutense, Madrid, ^hEmergency Department, Hospital Universitario de Donostia, ⁱEmergency Department, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, ^jEmergency Department, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, ^kLaboratory of Biostatistics and Epidemiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, ^lEmergency Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla and ^mEmergency Department, Hospital de la Axarquía, Málaga, Spain

Correspondence to Dr. B. Coll-Vinent, MD, PhD, Emergency Department, Hospital Clínic, Barcelona, C/ Villaruel 170. 08036 Barcelona, Spain
Tel: +34932279833; e-mail: bcvinent@clinic.cat

Received 6 June 2020 Accepted 2 September 2020

Introduction

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia encountered in clinical practice. It accounts for one-third of hospitalizations for cardiac rhythm disturbance and for near 5% of all the emergency department (ED) visits [1–5]. This setting plays a central role in the management of atrial fibrillation, not only because of the high prevalence of the arrhythmia, but also because more than two-thirds of them are discharged with no other attention than the one provided by the ED physician [4,5].

Although rarely life-threatening in the acute phase, atrial fibrillation has important potential consequences [1]. Acute heart failure (AHF) is one of the most frequent accompanying complications observed in patients with atrial fibrillation [4,5]. It is a life-threatening condition, associated with a 10% 30-day all-cause mortality, which is frequently seen at the EDs [6–10]. In addition, about 90% of patients with heart failure attend an ED because of acute symptoms. Depending on the country and the healthcare system, the percentage of AHF discharged

from the ED ranges between 16 and 36% [8–10]. Patients with AHF attending ED are older than patients with AHF included in clinical trials and registries on the basis of hospitalized patients. Accordingly, the clinical profile of these patients differs greatly due to a higher prevalence of concurrent comorbidities [8–10].

The association of atrial fibrillation with heart failure was first recognized almost a century ago, and it is now established that they often coexist, predispose one to the other and share common risk factors, including hypertension, diabetes, coronary disease and valve heart disease [9]. The development of heart failure in patients with atrial fibrillation has been associated with reduced survival in some large worldwide studies [11,12], but there are scarcely any studies performed in the acute setting. Recently, Romero *et al.* in a cohort of 6045 AHF patients attending the ED reported that the coexistence of atrial fibrillation does not impact the short-term outcomes [13]. However, the impact of AHF in patients attending the ED because of a decompensated atrial fibrillation episode has not been reported, particularly its influence on long-term prognosis, and this could identify an area for management improvement in acute patients. The aim of this study was to assess if AHF is associated with adverse long-term outcomes in patients presenting with atrial fibrillation in the acute setting.

Methods

Setting

We performed a secondary analysis of 1162 patients included in the EMergency dEpartment sTRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation (EMERG-AF)

study [14]. This was a prospective, multicenter, observational cohort study carried out in 62 Spanish EDs. Each center included up to 20 patients from 1 to 30 April 2014, which were followed until June 2014. Participating hospitals are listed in Appendix 1.

Data were collected prospectively at the first ED visit on study inclusion, and at 1 year after the inclusion to address long-term outcomes. Follow-up included a phone call and a review of each patient's electronic medical record.

Patients

The EMERG-AF study included consecutive patients older than 18 years attended in the ED for any reason during the study period with atrial fibrillation demonstrated in an electrocardiogram obtained when the treating ED physician considered it necessary during clinical evaluation. Exclusion criteria included the diagnosis of atrial flutter and inclusion in any clinical trial. Informed consent was obtained in all cases.

Patients finally included in the EMERG-AF study were divided according to the presence or absence of AHF at ED arrival. Diagnosis of AHF was performed by the treating physician and confirmed by the principal investigator

of each center, and was based on the review of medical charts and all complementary tests conducted during ED stay and hospitalization, following the criteria of the European Society of Cardiology [15]. When available, confirmation by natriuretic peptides or bedside thoracic ultrasound was performed.

To guarantee confidentiality, access to patient identity was restricted to the treating ED physician. The central database contained identification numbers for individual study participants and was password protected.

Variables included in the study

The information was collected in a centralized electronic file after interviewing patients or their relatives and later checked and completed by a chart review. The following information was included on the initial data collection sheet: age, sex, previous chronic heart failure, ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$), hypertension, diabetes, previous stroke, known structural heart disease, renal impairment, disability [according to the Katz index of independence in activities of daily living scale [16]], previous atrial fibrillation, duration of the current atrial fibrillation episode, CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years -2 points, Diabetes previous Stroke -2 points, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category -female) score [17], HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs or alcohol) score [17], clinical presentation, including heart rate, hemodynamic status, renal function (measured by creatinine value), and the presence of AHF, patients' final outcome (discharge or admission) and stroke prophylaxis prescribed at discharge. Patients were considered to be discharged when they were sent home with no other medical attention than the one provided by the ED staff, irrespective of the time spent in the ED.

The follow-up analysis included the following variables: major bleeding events, systemic embolism and stroke events, AHF, ventricular arrhythmia, any other arrhythmia requiring admission or causing death, acute coronary syndrome and mortality.

The study's scientific committee independently reviewed all datasheets to detect inconsistencies but made no therapeutic recommendations and provided no specific instructions about atrial fibrillation and its management during the data collection. All patients were treated according to the treating physician criteria using standardized protocols in each center, based on the current clinical guidelines. As needed, a query was made to the principal investigator at the corresponding center to resolve any questions.

Outcomes

The primary outcome was the combination of 1-year all-cause mortality, major bleeding, stroke and other major

cardiovascular events (MACE), which included AHF, acute coronary syndrome, ventricular arrhythmia, any other arrhythmia requiring admission or causing death. Secondary outcomes were 1-year all-cause mortality, major bleeding, stroke and other MACE considered separately.

Statistical analysis

All analyses were performed with the SPSS 25.0 statistical software package, accepting a risk threshold for a two-sided type I error of 5%. Qualitative variables are expressed as frequency and percentage, and continuous variables as mean and SD, or, if not normally distributed, as median and range. Differences in the profiles of patients with or without AHF were assessed by Fisher's exact test for qualitative variables, and the *t* test for independent groups test or Mann–Whitney *U* test (if non-normally distributed) for quantitative variables.

Logistic regression was used to investigate unadjusted and adjusted significant associations between AHF and outcomes when those could have happened more than once. For all-cause mortality, a Cox regression was used. The models estimated the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for patients with AHF with respect to patients without AHF. To adjust models, we used demographic factors (age, sex and disability) and all clinical variables which were differently distributed between AHF and non-AHF groups ($P < 0.1$) in the univariate analysis. Because the presence of AHF at presentation was the main variable of interest, we conducted a multivariate analysis, adjusting by these factors to assess its relevance as a potential independent predictor for the primary and secondary outcomes. Prior to multivariate analysis, the multiple imputation methodology was used to produce 50 datasets replacing the missing values in the variables introduced in the model (ventricular dysfunction).

An analysis of interaction with relevant clinical features (age, sex, disability, ventricular dysfunction, renal failure, hemodynamic instability, admission and anticoagulation at discharge) was planned to be performed for those outcomes significantly associated with AHF.

Differences between groups were expressed as unadjusted and adjusted OR with 95% CI. Statistical significance was accepted if the *P* value was < 0.05 .

Ethics

The EMERG-AF study followed the Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, and patients gave informed consent to participate and to be contacted for follow-up. The study was approved by the scientific ethics committee of each participating hospital.

Results

During the study period, 1162 patients were included. After 1 year, 55 patients (4.8%) were lost to follow-up, so

the analysis was finally performed in the remaining 1107 patients. The reasons for losses to follow-up were change of address or other factors making contact impossible (52 patients) and decision to withdraw (3 patients). According to the treating physician, in 648 patients (58.5%), atrial fibrillation was the main complaint. AHF was present in 262 (23.7%) patients. Comorbid conditions were common, especially in patients with AHF. Demographic, clinical characteristics and comorbidities of the recruited population, globally and according to AHF status, are listed in Table 1.

Primary outcome

During the 1-year follow-up period, the primary outcome occurred in 433 patients (39.1%) (Fig. 1). AHF was independently associated with the primary outcome, with an adjusted OR of 1.417 (95% CI, 1.018–1.972; $P = 0.040$) (Table 2). In such an adjusted model, there was no interaction for any of the subgroups analyzed in the stratified analysis (Fig. 2).

Secondary outcomes

One-year all-cause mortality occurred in 151 patients (13.6%), major bleeding in 47 patients (4.2%), stroke in 31 patients (2.8%) and other MACE in 333 patients (30.1%) (Fig. 1). AHF was only independently related to 1-year MACE (OR 1.804; 95% CI, 1.290–2.524; $P = 0.001$) (Table 2). There was no interaction between this association and any of the analyzed subgroups. AHF was not independently associated to stroke (OR 1.441; 95% CI, 0.569–3.651; $P = 0.443$), bleeding (OR 0.563; 95% CI, 0.261–1.212; $P = 0.146$) or 1-year all-cause mortality (OR 0.920; 95% CI, 0.629–1.345; $P = 0.666$) (Table 2, Fig. 3).

Discussion

Although AHF is a frequent concurrent complication in patients attending the ED because of atrial fibrillation-related symptoms, the evidence concerning the prognosis of patients who develop this complication is insufficient. In the present study, patients with atrial fibrillation attending EDs were included, with nearly one-fourth of them having a concurrent AHF. The main results were that the coexistence of AHF is associated with the increased risk of 1-year combined overall adverse outcomes, but it does not have an impact on the 1-year mortality.

Previous studies have shown that the coexistence of AHF in patients with atrial fibrillation is associated with a poorer prognosis in chronic stable patients, mainly because of a higher mortality but also because of an increased overall admission and MACE. The majority of these studies are performed in patients with heart failure who develop atrial fibrillation. Thus, these patients have a poorer prognosis and higher mortality rates than patients with atrial fibrillation who develop heart failure, although firm conclusions cannot be drawn because of the heterogeneity of the studies [18,19].

Table 1 Clinical features of patients included

Variable	Total n=1107 n (%)	Atrial fibrillation with acute heart failure, n=262	Atrial fibrillation without acute heart failure, n=845	P value
Related to the patient				
Age (median, interquartil range)	77 (14)	80 (9.5)	76 (15)	<0.001
Age ≥75 years	660 (59.6)	197 (75.2)	463 (54.8)	<0.001
Sex (female)	561 (50.7)	144 (55.0)	417 (49.3)	0.112
Disability	124 (11.2)	49 (18.7)	75 (8.9)	<0.001
Hypertension	833 (75.2)	218 (83.2)	615 (72.8)	0.001
Diabetes mellitus	308 (27.8)	97 (37.0)	211 (25.0)	<0.001
Chronic heart failure	389 (35.1)	173 (66.0)	216 (25.6)	<0.001
Ejection fraction (n=1064)				0.001
Reduced (≤40%)	70 (6.6)	28 (11.4)	42 (5.1)	
Preserved (>40%)	994 (93.4)	217 (88.6)	777 (94.9)	
Structural heart disease	566 (51.1)	176 (67.2)	390 (46.2)	<0.001
Previous stroke	165(14.9)	37 (14.1)	128 (15.1)	0.684
Renal failure	182 (16.4)	76 (29.0)	106 (12.5)	<0.001
Previous atrial fibrillation	941 (85.0)	229 (87.4)	712 (84.3)	0.213
CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2 ^a	940 (84.9)	256 (97.7)	684 (80.9)	<0.001
HAS-BLED≥3	569 (51.4)	170 (64.9)	399 (47.2)	<0.001
Related to the atrial fibrillation episode				
Long duration of episode ^b	919 (83.0)	253 (96.6)	666 (78.8)	<0.001
Reason for consultation related to atrial fibrillation				
Hemodynamic instability ^c	39 (3.5)	21 (8.0)	18 (2.1)	<0.001
Heart rate on arrival >110 bpm	374 (34.2)	93 (35.5)	281 (33.7)	0.600
Creatinine ≥2 mg/dL	97 (8.8)	31 (11.8)	66 (7.8)	0.044
Admission	488 (44.1)	196 (74.8)	292 (34.6)	<0.001
Anticoagulant treatment at discharge from the ED	894 (80.8)	221 (84.4)	673 (79.6)	0.091

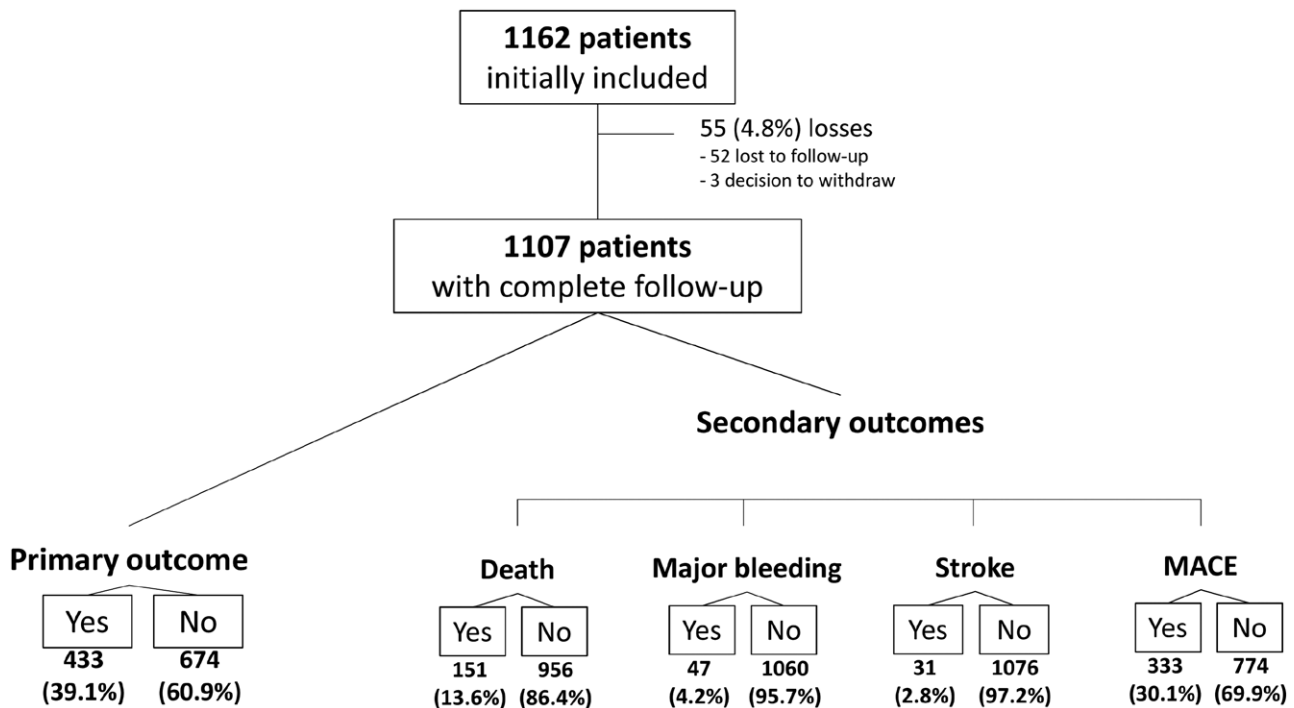
bpm, beats per minute; CHA₂DS₂-VASc, Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years -2 points, Diabetes previous Stroke -2 points, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category -female; ED, emergency department; HAS-BLED, Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INRs, Elderly, Drugs or alcohol.

^a≥3 in women.

^b>48 h or unknown duration.

^cSystolic blood pressure on arrival < 90 mmHg, pulmonary edema, angina or syncope.

Fig. 1



Flow chart of included patients. MACE included acute heart failure, acute coronary syndrome, or arrhythmia that caused death or required admission. MACE, major cardiovascular event.

Table 2 Association of acute heart failure in patients with atrial fibrillation and outcomes in univariate and multivariate analyses

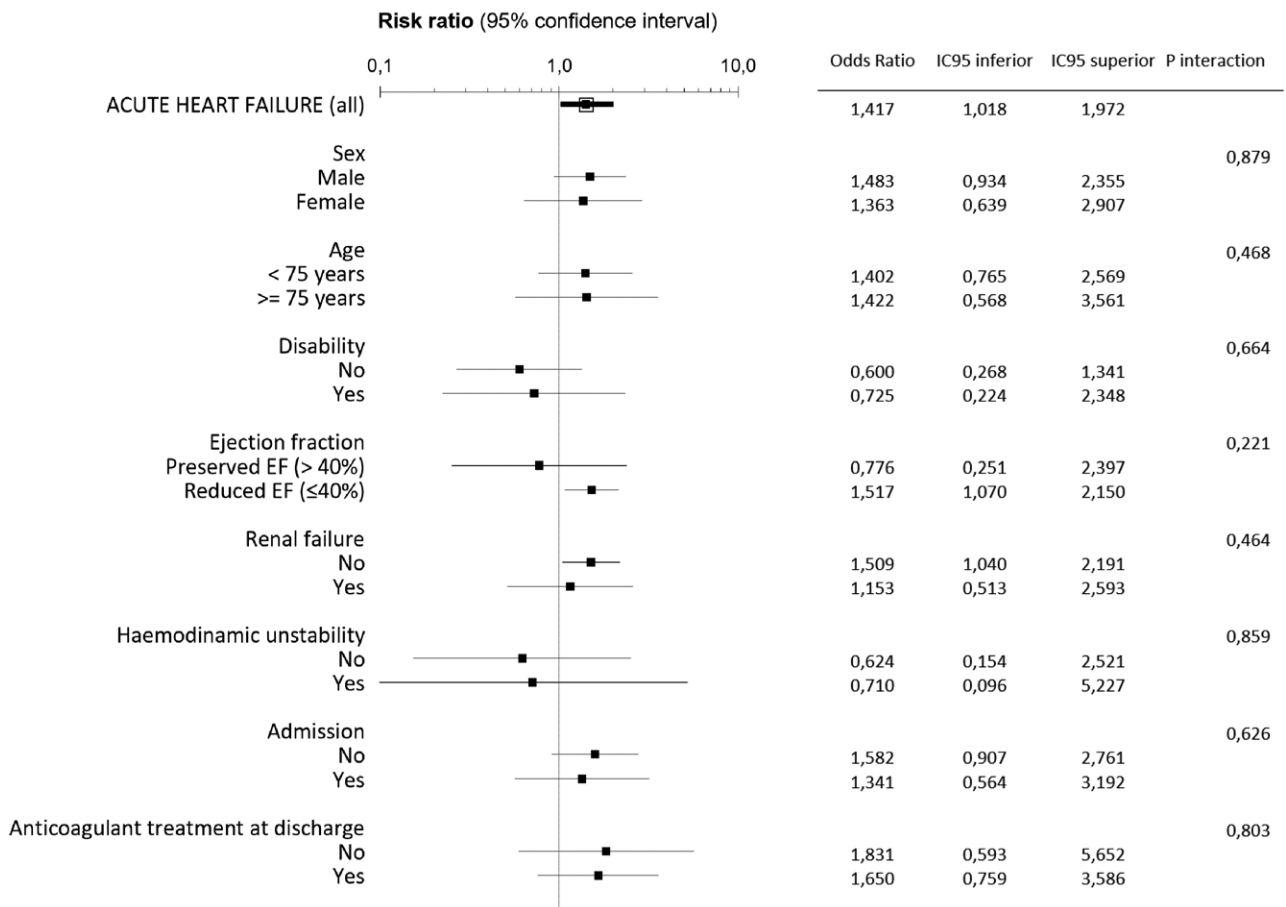
Variable	Total n=1107 n (%)	AF with acute heart failure, n=262	AF without acute heart failure, n=845	Unadjusted analysis			Adjusted multivariate analysis		
				OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Primary outcome									
Combined variable ^a	433 (39.1)	147 (56.1)	286 (33.8)	2.498	1.883–3.314	<0.001	1.417	1.018–1.972	0.040
Secondary outcomes									
Major bleeding	47 (4.2)	11 (4.2)	36 (4.3)	0.985	0.494–1.963	0.965	0.563	0.261–1.212	0.146
Stroke	31 (2.8)	9 (3.4)	22 (2.6)	1.331	0.605–2.927	0.477	1.441	0.569–3.651	0.443
1-year MACE ^b	333 (30.1)	121 (46.2)	212 (25.1)	2.562	1.920–3.419	<0.001	1.804	1.290–2.524	0.001
1-year mortality	151 (13.6)	53 (20.2)	98 (11.6)	1.993	1.338–2.792	<0.001	0.920	0.629–1.345	0.666

MACE, major cardiovascular events

^a1-year mortality, major bleeding, stroke or other major cardiovascular events.

^bMajor cardiovascular events (MACE), such as acute heart failure, acute coronary syndrome, or arrhythmia that caused death or required admission.

Fig. 2

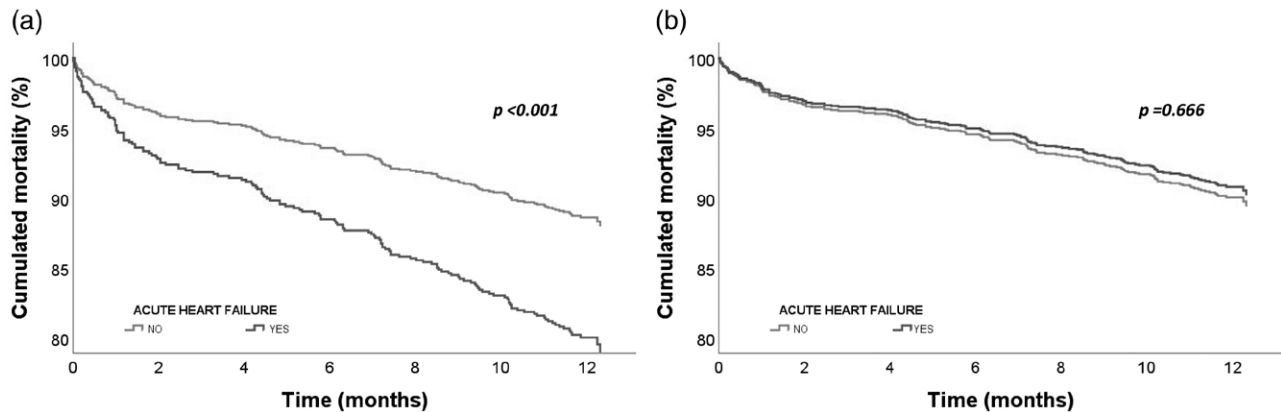


Association of heart failure with the primary outcome according to possible interactions.

However, studies in the acute setting, where patients have specific features [4–10], are scarce and do not show the same results. On the one hand, with respect to the influence of AHF on atrial fibrillation patients, as stated previously, Romero *et al.* [12] did not show an increase in short-term (30day) mortality in AHF patients attending the ED who presented with atrial fibrillation with respect to those in sinus rhythm.

On the other hand, studies about the influence of AHF on the prognosis of patients with atrial fibrillation presenting at the ED have not been performed. Some studies showed indirect data about short-term prognosis. They reported a higher rate of death or MACE at 30 days in patients with atrial fibrillation attending the ED in whom edema or pulmonary congestion in the chest X-ray were present or were treated with

Fig. 3



Cox regression curves of mortality according to the presence or absence of acute heart failure. (a) Unadjusted analysis. (b) Adjusted analysis.

furosemide [20,21]. However, in all of them, the mortality rate at 30 days was very low, and the cardiovascular events studied were few, not definite, and heterogeneous among studies. Therefore, solid conclusions about the impact of AHF in atrial fibrillation patients cannot be made at the light of the available evidence. Taking into account a large number of patients with both diseases in EDs, the increasing costs and severe complications associated, addressing its influence on long-term prognosis could illustrate the area for management improving and thus improving patients' quality of life. In this context, there are no studies to date regarding the influence of AHF on the long-term prognosis of patients with atrial fibrillation presenting at the ED. The present study, performed exclusively with ED patients and including a 1-year follow-up, does show a higher prevalence of adverse events and MACE, but does not demonstrate a higher mortality. These results were consistent because there was no interaction found with any relevant clinical variable.

This difference in results on MACE with respect to mortality is probably due to different reasons. The fact of having an identifiable treatable decompensating factor may have a role in this absence of relationship of AHF with mortality. Another possible explanation is that patients with atrial fibrillation and AHF who consult the ED are an elderly and comorbid population with also a higher prevalence of disability, and probably all those features have a higher influence on mortality than atrial fibrillation or AHF themselves. Other studies have demonstrated the influence of these factors in the prognosis of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [22,23], and probably they also have an influence in the acute phase. In addition, these features can sometimes prevent from prescribing anticoagulant treatment. This issue is of utmost importance because it has been demonstrated that prescription of anticoagulation in the ED in patients with atrial fibrillation at the high risk of

stroke contributes to decreased mortality [11,24]. Apart from this important role in stroke prophylaxis, the beneficial role of the ED in the long-term prognosis in patients with atrial fibrillation has been demonstrated in studies addressed to patient empowering and health education [25]. The results obtained in the present study strengthen the importance of the role of ED in the long-term prognosis in patients with atrial fibrillation, particularly in elderly and comorbid patients, who usually do not attend cardiology or speciality departments.

Nevertheless, the finding of an impact on cardiovascular events and admissions is of clinical relevance because these factors greatly influence patients' quality of life. In an elderly population, this is of the utmost importance, especially considering that improving quality of life is a main objective in patients with atrial fibrillation. In this sense, therapeutic interventions to optimize treatment and to guarantee an adequate follow-up with the aim of decreasing cardiovascular complications, and therefore improving quality of life of this comorbid group of patients, seem reasonable and attractive.

Limitations

Our study presents some limitations

Verbal information obtained from patients at 1-year follow-up could have been affected by recall bias. However, all serious complications would likely have been attended in a hospital and reflected in the official records reviewed to ensure accuracy of outcome information.

The EMERG-AF study was not designed to compare differences in outcomes according to AHF. Therefore, detailed data about heart failure treatment were not obtained at inclusion. However, because the main endpoint is 1-year outcomes, initial acute treatment should have limited influence in overall results. Further studies designed specifically with that purpose are needed to confirm the external validity of these results.

Diagnosis of AHF was performed by the treating physician and confirmed by the principal investigator of each center, and was based on the review of medical charts and all complementary tests conducted during ED stay and hospitalization, following the criteria of the European Society of Cardiology [15]. Although clinical data are good predictors of AHF [26,27], and although in many patients, a natriuretic peptide measurement or lung or cardiac ultrasound were performed, specific data on these issues were not available. Therefore, misclassification for a little part of patients could have happened.

Conclusion

In conclusion, this article represents the largest study that has analyzed the influence of AHF on long-term mortality in patients with atrial fibrillation treated in the EDs and shows that the coexistence of AHF is associated with a higher risk of developing 1-year cardiovascular events, although it does not have an impact on the 1-year mortality. Further studies concerning the impact of quality of life and costs of this cardiovascular events are warranted to help determine if specific interventions should be made in patients with AHF and atrial fibrillation to improve the quality of management in the acute setting.

Acknowledgements

The study was supported by a grant from Bayer Hispania, which had no influence on the content of the article.

Conflicts of interest

B.C., A.M. and C.S. have perceived modest honoraria from Bayer, Boehringer-Ingelheim and Bristol Myers-Squibb for specific speech and advisory board. There are no conflicts of interest for the remaining authors.

Appendix 1. Collaborators and participating hospitals

Coral Suero (H. U. Carlos Haya, Málaga); Ana M^a 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); M^a José Marchena (H. Juan Ramón Jiménez, Huelva); José M^a 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 Yague, 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. Clínic, Barcelona); Olga M^a Trejo (H. U. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona);

Alfons Aguirre (H. del Mar, Barcelona); Eva Ruiz (H. U. Vall D'Hebrón, Barcelona); Mercè Almirall (H.U. Arnau de Vilanova, Lleida); Xavier Palom Rico (H-U. Bellvitge); Pere Riambau (H. Josep Trueta, Girona); José Vicente (H. Clínico, Valencia); Carmen Gargallo (H. La Fe, Valencia); José Carbajosa (H. General de Alicante); M^a Elena Díaz (H. San Juan, Alicante); Francisco J Navarro (H. Marina Baixa, Villajoyosa); Pedro García (H. Ribera Salud de Alzira, Valencia); Ana M^a Peiró (H. Arnau de Vilanova, Valencia); Mercedes Varona (H. de Basurto, Bilbao); Manuel Cancio (H. de Donostia, San Sebastián); Ignacio López (H. de Cruces); M^a Teresa García (H. Comarcal Do Salnes, Vilagarcía de Arosa); Luis Amador (H. Meixocero 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 Jan 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 Bilbaíno (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-Lizarrá); Luís García Castrillo (H. Marqués de Valdecilla. Santander); Cristina Flaño/Javier Ochoa (H. San Pedro. La Rioja).

References

- 1 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; **129**:837–847.
- 2 Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; **108**:711–716.
- 3 Rozen G, Hosseini SM, Kaadan MI, Biton Y, Heist EK, Vangel M, et al. Emergency department visits for atrial fibrillation in the United States: trends in admission rates and economic burden from 2007 to 2014. *J Am Heart Assoc* 2018; **7**:e009024.
- 4 Coll-Vinent B, Martín A, Malagón F, Suero C, Sánchez J, Varona M, et al.; HERMES-AF Investigators; HERMES-AF Investigators. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: searching for management improvement opportunities in the emergency department: the HERMES-AF study. *Ann Emerg Med* 2015; **65**:1–12.
- 5 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**:424–430.
- 6 Gil V, Miró O, Schull MJ, Llorens P, Herrero-Puente P, Jacob J, et al.; ICA-SEMES Research Group. Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade score performance for 7-day mortality prediction in patients with heart failure attended at the emergency department: validation in a Spanish cohort. *Eur J Emerg Med* 2018; **25**:169–177.

- 7 Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, *et al.*; ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017; **167**:698–705.
- 8 Miró Ò, Levy PD, Möckel M, Pang PS, Lambrinou E, Bueno H, *et al.* Disposition of emergency department patients diagnosed with acute heart failure: an international emergency medicine perspective. *Eur J Emerg Med* 2017; **24**:2–12.
- 9 Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, *et al.* Characteristics and clinical course of patients with acute heart failure and the therapeutic measures applied in Spanish emergency departments: based on the EAHFE registry (Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments). *Emergencias* 2015; **27**:11–22.
- 10 Storrow AB, Jenkins CA, Self WH, Alexander PT, Barrett TW, Han JH, *et al.* The burden of acute heart failure on U.S. emergency departments. *JACC Heart Fail* 2014; **2**:269–277.
- 11 Wändell P, Carlsson AC, Holzmann MJ, Ärnlov J, Sundquist J, Sundquist K. The association between relevant co-morbidities and prevalent as well as incident heart failure in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 2018; **72**:26–32.
- 12 Wasychuk CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Intern Med J* 2010; **40**:347–356.
- 13 Romero R, Gaytán JM, Aguirre A, Llorens P, Gil V, Herrero P, *et al.*; ICA-SEMES Research Group. The role of atrial fibrillation in the short-term outcomes of patients with acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2019; **108**:622–633.
- 14 Coll-Vinent B, Martín A, Sánchez J, Tamargo J, Suero C, Malagón F, *et al.*; EMERG-AF Investigators. 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**:1344–1352.
- 15 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, *et al.*; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**:891–975.
- 16 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**:914–919.
- 17 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, *et al.*; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; **12**:1360–1420.
- 18 Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**:695–703.
- 19 Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, *et al.*; ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail* 2017; **5**:44–52.
- 20 Atzema CL, Dorian P, Fang J, Tu JV, Lee DS, Chong AS, Austin PC. A clinical decision instrument to predict 30-day death and cardiovascular hospitalizations after an emergency department visit for atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation in the Emergency Room, Part 2 (AFTER2) study. *Am Heart J* 2018; **203**:85–92.
- 21 Barrett TW, Jenkins CA, Self WH. Validation of the risk estimator decision aid for atrial fibrillation (RED-AF) for predicting 30-day adverse events in emergency department patients with atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2015; **65**:13–21.e3.
- 22 Pulignano G, Del Sindaco D, Tinti MD, Di Lenarda A, Alunni G, Senni M, *et al.*; IMAGE-HF Study Investigators. Atrial fibrillation, cognitive impairment, frailty and disability in older heart failure patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; **17**:616–623.
- 23 Gullón A, Formiga F, Camafort M, Mostaza JM, Díez-Manglano J, Cepeda JM, *et al.*; NONAVASC study group. Vascular Risk Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med* 2018; **47**:69–74.
- 24 Yang YM, Shao XH, Zhu J, Zhang H, Liu Y, Gao X, *et al.* One-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation: a prospective, multicenter registry in China. *Angiology* 2015; **66**:745–752.
- 25 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.
- 26 Roncalli J, Picard F, Delarche N, Faure I, Pradeau C, Thicoipe M, *et al.* Predictive criteria for acute heart failure in emergency department patients with acute dyspnoea: the PREDICA study. *Eur J Emerg Med* 2019; **26**:400–404.
- 27 Miró Ò, Gil V. Accurate predictions in the emergency department will lead to improvements in patient outcomes: about the urgency to apply this concept to patients with dyspnoea and acute heart failure. *Eur J Emerg Med* 2019; **26**:390–391.

ANEXO 2. HOSPITALES E INVESTIGADORES DEL ESTUDIO EMERG-AF

Coral Suero (H. U. Carlos Haya, Málaga); Ana M^a 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); M^a José Marchena (H. Juan Ramón Jiménez, Huelva); José M^a 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 Yague, 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. Clínic, Barcelona); Olga M^a Trejo (H. U. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona); Alfons Aguirre (H. del Mar, Barcelona); Eva Ruiz (H. U. Vall D'Hebrón, Barcelona); Mercè Almirall (H.U. Arnau de Vilanova, Lleida); Xavier Palom Rico (H-U. Bellvitge); Pere Riambau (H. Josep Trueta, Girona); José Vicente (H. Clínico, Valencia); Carmen Gargallo (H. La Fe, Valencia); José Carbajosa (H. General de Alicante); M^a Elena Díaz (H. San Juan, Alicante); Francisco J Navarro (H. Marina Baixa, Villajoyosa); Pedro García (H. Ribera Salud de Alzira, Valencia); Ana M^a Peiró (H. Arnau de Vilanova, Valencia);

Mercedes Varona (H. de Basurto, Bilbao); Manuel Cancio (H. de Donostia, Sán Sebastián); Ignacio López (H. de Cruces); M^a Teresa García (H. Comarcal Do Salnes, Vilagarcía de Arosa); Luis Amador (H. Meixoeiro Complexo 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 Jan 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 Bilbaíno (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-Lizarrá); Luís García Castrillo (H. Marqués de Valdecilla. Santander); Cristina Flaño/Javier Ochoa (H. San Pedro. La Rioja).

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO EMERG-AF

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio EMERG-AF

Título: “Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”

Código de estudio: BAY-FIB-2012-01

Promotor: Bayer Hispania S.L.

Versión: Final, 19 de septiembre de 2012

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para solicitarle su autorización para participar en este estudio, en el que está previsto incluir unos 1.150 pacientes de aproximadamente 50 hospitales de todo el territorio español que, como en su caso, acudan al Servicio de Urgencias y a los que se les diagnostique fibrilación auricular mediante un ECG o en los que la fibrilación auricular ya esté documentada en su historia clínica.

Para ello, es necesario que previamente usted reciba la información correcta y suficiente, de este modo pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio.

Por favor, lea detenidamente y con atención esta hoja informativa, y no dude en ponerse en contacto con su médico para cualquier duda que le pueda surgir acerca de este documento y/o de la información sobre el estudio que le presentamos a continuación.

Participación en el estudio

Debe saber que su participación es absolutamente voluntaria, por lo que es necesario que antes de su inclusión en el estudio haya dado su autorización por escrito mediante la firma de un consentimiento informado. Usted puede negarse a participar o puede retirar su consentimiento para la utilización de sus datos cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación al equipo de investigación y sin que ello suponga ninguna alteración en la relación con su médico en cualquier momento del estudio. Además, la atención médica que reciba siempre será la mejor para usted y sólo estará determinada por las características clínicas de su enfermedad y el criterio de su médico, independientemente de que su decisión sea la de participar o no en el presente estudio.

Si tiene cualquier duda, por favor, pregunte libremente a su médico.

Descripción y objetivo del estudio

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente. Se caracteriza por que, en lugar de una única onda eléctrica para cada latido, la actividad eléctrica de la aurícula se desorganiza, se vuelve caótica y genera múltiples ondas a la vez para cada latido de forma que el ritmo cardiaco se vuelve irregular.

La principal complicación que puede suceder en la fibrilación auricular es la acumulación de sangre en las aurículas debido a la contracción incorrecta de las mismas. Ese estancamiento de sangre favorece la formación de coágulos que, ocasionalmente, pueden salir del corazón siguiendo la circulación sanguínea y obstruir alguna de las arterias del cuerpo. Como consecuencia, esa parte del organismo deja de recibir el aporte de sangre necesario, dando lugar a la pérdida de su función. Este proceso se denomina embolia y, a pesar de que puede ser grave en cualquier lugar del cuerpo, lo es especialmente, cuando ocurre en el cerebro.

El Comité Científico de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias y Urgencias (SEMES) acaba de publicar las nuevas guías para el manejo de la fibrilación auricular. En estas guías se establecen recomendaciones para mejorar el manejo de pacientes con fibrilación auricular. Uno de los elementos novedosos de estas guías es que han establecido un nuevo esquema para cuantificar el riesgo de formación de embolias en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, basándose en factores de riesgo independientes.

Este nuevo esquema de estratificación del riesgo se conoce como CHA₂DS₂-VASc y se basa en un sistema de puntuación de 1 ó 2 puntos, en función de las características del paciente, obteniéndose una puntuación máxima de 9 puntos. Así se ha establecido que se asignarán 2 puntos a una historia clínica de accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio o edad \geq 75 años. Y se asignará 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca reciente, enfermedad vascular, como infarto de miocardio, y si el género del paciente es femenino.

Por este motivo, el estudio EMERG-AF es el primer estudio puesto en marcha en Servicios de Urgencias Generales tras la implantación de estas nuevas guías para el manejo de la fibrilación auricular, cuyo objetivo primordial será evaluar el efecto en la aparición de eventos embólicos, siguiendo en todo momento con la práctica clínica habitual de su médico.

Procedimientos del estudio

Su participación en el estudio no implica la realización de ningún procedimiento fuera de los habituales que se llevarían a cabo para el manejo de su enfermedad, según la práctica clínica habitual. Únicamente se va a realizar la recogida de algunos datos de su historia clínica.

Para todos los pacientes que sean incluidos en el presente estudio (aproximadamente, 1.150), se recogerán los siguientes datos: edad, género raza, antecedentes personales (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular isquémica, etc), comorbilidades. Se recopilará información acerca de la fibrilación auricular que usted padece y el motivo que le ha llevado a acudir al Servicio de Urgencias. Además, se anotarán los resultados de las evaluaciones realizadas en el Servicio de Urgencias, tales como duración de la fibrilación auricular, constantes vitales (presión arterial, temperatura corporal y frecuencia cardíaca), electrocardiograma, INR, creatinina etc. Así mismo, se registrará cuál es su evolución recibe el alta desde el Servicio de Urgencias, permanece en la Unidad de Observación o ingresa en un área del hospital. Y finalmente, se anotarán las instrucciones que su médico le haya dado tras recibir el alta o tras su ingreso hospitalario.

Trascurrido el primer año, se anotarán datos de la evolución de su enfermedad en dos momentos, a las 6 ± 2 semanas y a los 12 meses ± 2 semanas desde su visita al Servicio de Urgencias, mediante la recogida de los datos de su historia clínica o entrevista telefónica.

En ambos momentos, se anotará la fecha y la puntuación CHA₂DS₂-VASc que su médico le haya asignado. Además, se recogerán los datos sobre las posibles complicaciones embólicas y hemorrágicas tanto mayores como menores que usted haya podido sufrir, describiendo la localización de la misma, la fecha y la evolución posterior. Así como, las causas o motivos que le hayan hecho acudir de nuevo al Servicio de Urgencias. Por último, se registrará el número total de ingresos en el Servicio de Urgencias que usted haya tenido desde la última visita, el tiempo total que usted ha permanecido en el mismo y se anotará también si ha tenido algún problema al tomar la medicación.

Duración prevista del estudio y número de sujetos participantes

Se estima que en este estudio participen aproximadamente 1.150 sujetos que, como a usted, acuden al Servicio de Urgencias y a los que se les ha diagnosticado de fibrilación auricular mediante un ECG o en los que la fibrilación está documentada en su historia clínica.

La finalización del estudio está prevista para abril del 2014, cuando hayan transcurrido 12 meses tras la inclusión del último paciente en el estudio.

Beneficios posibles por participar en el estudio

Dado que la realización del estudio únicamente consiste en recoger información de su historia clínica sobre su enfermedad y evolución, no hay beneficios específicos relacionados con su participación. No obstante, los resultados que se obtengan de este estudio completarán el conocimiento de la enfermedad y podrá ser usado por la comunidad científica y médica para establecer nuevas investigaciones y mejorar la calidad asistencial de los pacientes con su misma enfermedad.

Riesgos derivados del estudio

Para este estudio no se le realizará ninguna prueba ni seguimiento adicional al habitual, únicamente se llevará a cabo una recogida de datos de su historia clínica acerca de su enfermedad y evolución en las visitas de seguimiento rutinarias. De esta forma, no tendrá un

riesgo adicional diferente al que de por sí tiene con su enfermedad, ya que su tratamiento y cuidado no cambiará en modo alguno por motivos relacionados con su participación en el estudio.

Confidencialidad

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, Protección de Datos de Carácter Personal y Real Decreto 1720/2007, los datos personales y de salud (ya consten en su historia clínica ya los haya proporcionado como consecuencia de su participación en este estudio) que se recojan con motivo de este estudio son los necesarios para cubrir los objetivos del mismo. Estos datos serán identificados por medio de un código para garantizar la confidencialidad de su identidad y únicamente el médico tendrá acceso a esta información.

No obstante, los representantes autorizados del promotor (monitores clínicos, auditores...) pueden necesitar acceder a su historia clínica que contiene datos personales (no codificados) con el fin de garantizar que el estudio se esté llevando a cabo de forma adecuada y que los datos documentados son correctos. También podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y Comités Éticos de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán, en todo momento, la confidencialidad de esta información así como el médico y las personas que actúen en su nombre.

Los datos que se recojan con motivo de este estudio, entre los que se encontrarán datos personales y de salud (ya consten en su historia clínica ya los haya proporcionado como consecuencia de su participación en este estudio) serán procesados y analizados por Bayer Hispania S.L., Unipersonal con domicilio en Avda. Baix Llobregat ,3-5 08970 Sant Joan Despi, Barcelona con la finalidad de evaluarlos científicamente. Si usted decide participar en este estudio estará consintiendo expresamente en la recogida y en el tratamiento de sus datos personales y de salud por el promotor, así como en el acceso a los mismos por las personas mencionadas en el párrafo anterior. Todo ello de conformidad con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y con la normativa que la desarrolla.

Asimismo, los resultados del estudio podrán ser comunicados a las Autoridades Sanitarias y eventualmente a la comunidad científica a través de congresos y publicaciones sin que su identidad sea desvelada en ningún momento.

Usted podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose al promotor cuyos datos constan en la presente hoja o dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

Sus datos se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos. Usted podrá solicitar su cancelación en cualquier momento. Si usted no lo solicita, los datos se conservarán durante el plazo que sea necesario para preservar su salud o la de terceras personas relacionadas con usted. Fuera de estos supuestos, los datos únicamente podrán conservarse, con fines de investigación, de forma anónima, sin que sea posible su identificación.

Información adicional y teléfono de contacto

Es importante que sepa que el presente estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica acreditado en España y cumple con toda la legislación vigente en España.

Su médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al procedimiento del estudio.

Si durante cualquier momento tiene alguna duda y quiere contactar con el médico responsable del estudio en este centro, Dr. _____, podrá hacerlo en el teléfono _____.

Si está de acuerdo en participar en este estudio, por favor exprese su consentimiento escrito rellenando el documento disponible a continuación.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título: “Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”

Código de estudio: BAY-FIB-2012-01

Promotor: Bayer Hispania S.L.

Versión: Final, 19 de septiembre de 2012

Yo,
(nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información sobre el estudio titulado “Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”.

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor.....

Comprendo que mi decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, acceso y comunicación de mis datos personales y de salud para fines de investigación médica, según lo establecido en la hoja de Información que se me ha entregado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Recibiré una copia firmada de la hoja de información y del consentimiento informado.

.....
Nombre y apellidos del paciente (en mayúsculas)

Firma del paciente

____/____/____
Fecha

.....
Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

Firma del investigador

____/____/____
Fecha

**ANEXO 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO EMERG-
AF.**

Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias

Cuaderno de Recogida de Datos

PROGRAMACIÓN: Que en eCRD pueda filtrar introduciendo el nombre del centro. Además, el nombre del centro debe aparecer siempre en todas las páginas de los pacientes de ese centro.

Investigador: _____

Centro: _____

Nº de centro:

Nº de paciente:

Normas generales de cumplimentación:Tipos de campos:

- Abierto: Deben ser cumplimentados con texto y/o número: “ ”
- Listados de selección única o múltiple:
 - Listados con campos “○”: Debe seleccionarse únicamente una de las opciones.
 - Listados con campos “□”: Puede seleccionarse más de una opción.
- Desplegable: Debe seleccionarse una de la opciones: “ ▼ ”

Campos de fecha:

- Deberán ser completados con las fechas en el formato dd/mm/aaaa, tal y como aparece indicado: “ ”

Abreviaturas:

	<i>Día</i>	<i>Mes</i>	<i>Año</i>	
ACO				Anticoagulante oral
ACV				Accidente cerebrovascular
AINEs				Antiinflamatorio no esteroideo
AIT				Ataque isquémico transitorio
APL				Antiagregante plaquetario
AVK				Antivitaminas K
ECG				Electrocardiograma
FA				Fibrilación auricular
IAM				Infarto agudo de miocardio
ICC				Insuficiencia cardiaca congestiva
INR				International normalized ratio
lpm				Latidos por minuto
MMII				Miembros inferiores
MMSS				Miembros superiores
NA				No aplica
ND				No determinado
ORL				Otorrinolaringología
PAD				Presión arterial diastólica
PAS				Presión arterial sistólica
SAOS				Síndrome apnea obstructiva del sueño
SCA				Síndrome coronario agudo
SNC				Sistema nervioso central
TE				Tromboembolismo
TdP				Torsade de pointes
TV/FV				Taquicardia ventricular/Fibrilación ventricular

VISITA BASAL

Fecha de la visita:

Día Mes Año

CONSENTIMIENTO INFORMADO

¿Ha firmado el paciente el consentimiento informado?: Sí → Fecha de firma:

Día Mes Año

No

PROGRAMACIÓN: La fecha de la firma de C.I debe ser igual o anterior a la fecha de la visita.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El paciente debe cumplir todos y cada uno de los siguientes criterios para participar en el estudio:

- | | Sí | No |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> Pacientes de ambos sexos de edad \geq 18 años. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="checkbox"/> Pacientes que acudan al Servicio de Urgencias y a los que se les diagnostique fibrilación auricular mediante un ECG o en los que la fibrilación auricular esté documentada en su historia clínica. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="checkbox"/> Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El paciente no puede participar en el estudio si cumple alguno de los siguientes criterios:

- | | Sí | No |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> Presencia de cualquier condición médica o psicológica, que a criterio del investigador impida dar el consentimiento informado. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="checkbox"/> Pacientes con diagnóstico exclusivo de flúter auricular. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="checkbox"/> Pacientes que estén participando en ensayos clínicos. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

PROGRAMACIÓN
GLOBO INFORMATIVO

¡OJO! Pacientes con historia clínica de diagnóstico exclusivo de flúter auricular y no de FA

VISITA BASAL

CONFIRMACIÓN DE LA PATOLOGÍA

¿Cómo se ha confirmado la existencia de FA? Documentado en Historia Clínica
 ECG realizado en Urgencias

DATOS DEMOGRÁFICOS

Edad: años Género: Hombre Mujer
 Raza: Caucásica No caucásica , especificar:

ANTECEDENTES CLÍNICOS CONOCIDOS

Antecedentes personales

	Sí	No	
Insuficiencia cardíaca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Disfunción del ventrículo izquierdo:	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	PROGRAMACIÓN. Si se selecciona "SÍ", se desbloquea: Grado ≤40%: <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Hipertensión arterial:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Diabetes mellitus:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Enfermedad cerebrovascular isquémica (Ictus/AIT):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Embolia sistémica no SNC:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Enfermedad arterial periférica:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
IAM previo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Placa de ateroma aórtico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Cardiopatía estructural:	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	

PROGRAMACIÓN. Si selecciona "SÍ", se desbloquea (Sólo puede seleccionar como máx. 2 opciones) : ↓

Especificar:

<input type="checkbox"/> Valvular	<input type="checkbox"/> Hipertrofica
<input type="checkbox"/> Isquémica	<input type="checkbox"/> Congénita
<input type="checkbox"/> Hipertensiva	<input type="checkbox"/> Desconocida
<input type="checkbox"/> Dilatada	<input type="checkbox"/> Otra: <input type="text"/>

VISITA BASAL

COMORBILIDADES

		Sí	No
Función renal alterada :	<i>GLOBO INFORMATIVO: Presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica ≥ 2,27mg/dl.</i>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aclaramiento	<input type="text"/> ml/min <input type="radio"/> ND		
Diálisis	Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>		
Alteración función hepática:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alcoholismo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tratamiento con AINEs / Fármacos hemorrágicos:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipertiroidismo:		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Elevado riesgo hemorrágico		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad pulmonar crónica (EPOC o SAOS)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad oncológica		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Discapacidad psico-física: →	<i>GLOBO INFORMATIVO: Limitación de las actividades básicas de la vida diaria</i>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

GLOBO INFORMATIVO: Enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el Límite Superior de la Normalidad, en asociación con AST/ALT/FA > 3 veces el Límite Superior de la Normalidad, etc.)

PROGRAMACIÓN, se desbloquea:

Especificar:
 Total Parcial

ANTECEDENTES DE FIBRILACIÓN AURICULAR NA

Tipo: Paroxística Persistente Permanente

¿Ablación previa? Sí No

Tratamiento actual para la tromboprolifaxis de la FA:

¿El paciente está en tratamiento para profilaxis de TE?

No Sí → **PROGRAMACIÓN. Si selecciona "SÍ", se desbloquea: ↓**

Tratamiento con APL: No Sí → **PROGRAMACIÓN: se desbloquea: ↓**

Ácido acetilsalicílico Clopidogrel
 Prasugrel Ticagrelor
 Otros. Especifique:

Tratamiento con ACO: No Sí → **PROGRAMACIÓN: se desbloquea: ↓**

Acenocumarol Dabigatrán Apixabán
 Warfarina Rivaroxabán
 Otro. Especifique:

PROGRAMACIÓN. Si selecciona una de las 2 opciones indicadas, se desbloquea: ↓

PROGRAMACIÓN. Nota informativa: control mensual durante 6 meses

¿Controles periódicos del INR? Sí No No disponible

INR lábil (dificultad para mantener el INR 2-3 >60% de los controles): Sí No No disponible

VISITA BASAL

MOTIVO DE CONSULTA EN URGENCIAS

- Relacionado con FA o su tratamiento → **PROGRAMACIÓN. Si selecciona esta opción, se desbloquea**

Especificar:

PROGRAMACIÓN. DEBE APARECER ESTE AVISO: Se define como HEMORRAGIA MAYOR:
 • Hemorragia fatal
 • Sangrado sintomático en un área crítica u órgano, tales como sangrado intracraneal, sangrado intrarraquídeo, sangrado intraocular, sangrado del retro peritoneo, sangrado intra articular o pericardio o intramuscular con síndrome compartimental
 • El sangrado que provoca una caída de Hb de 2.0g/L o más, o una transfusión de sangre de dos o más unidades.

- Palpitaciones Embolia/Ictus/AIT
- Dolor torácico Síncope
- Disnea Mareo
- Proarritmia farmacológica . Especificar: TV/FV TdP Bradicardia/Bloqueo
- Hemorragia por antitrombóticos. Especificar:
 - Hemorragia mayor por ACO Hemorragia menor por ACO
 - Hemorragia mayor por APL Hemorragia menor por APL
- Efectos secundarios no cardiovasculares. Especificar:
 - Respiratorio SNC Otros, especificar:
 - Digestivo Locomotor Renal

- Remitido a Urgencias por reconocimiento casual de la FA

- Otro (no relacionado con FA ni su tratamiento) → **PROGRAMACIÓN. Si selecciona esta opción, se desbloquea: ↓**

Especificar:

- Cardiovascular Renal
- Respiratorio Cirugía
- SNC Síndrome febril
- Digestivo Traumatismo
- Locomotor Otros, especificar:

EVALUACIÓN DEL EPISODIO DE URGENCIAS

DURACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

- Menos de 48 horas Más de 48 horas Desconocida

CONSTANTES VITALES

Frecuencia cardíaca: lpm **Presión arterial:** P.A.S.: mmHg
Temperatura: °C P.A.D.: mmHg

VISITA BASAL

EVALUACIÓN DEL EPISODIO DE URGENCIAS

ECG NDQTc: mseg

Ritmo: FA Flúter auricular Otros, especificar:

Sinusal Marcapasos

DETERMINACIÓN INR EN URGENCIAS No Sí NDINR (más reciente disponible) Fecha INR: ND
Día Mes Año

PUNTUACIÓN DE RIESGO EMBÓLICO

CAMPO OCULTO

Puntuación CHADS₂:CAMPO
AUTOCALCULADOPuntuación CHA₂DS₂-VASc:CAMPO
AUTOCALCULADO

Escala HAS-BLED:

CAMPO
AUTOCALCULADOCREATININA ND mg/dlInestabilidad hemodinámica No SíInsuficiencia cardiaca aguda No Sí

FA secundaria

FA secundaria: No Sí. Especificar causa → Síndrome febril Hipertiroidismo Tromboembolismo pulmonar Alcohol Drogas de abuso Fármacos Miocarditis SCA Otro. Especificar:

VISITA BASAL

DESTINO DEL PACIENTE

Tiempo total de estancia en Urgencias: horas

Alta a domicilio desde el Servicio de Urgencias:

¿Remitido al alta a Consulta externa? No Sí

PROGRAMACIÓN. Si selecciona "SÍ", se desbloquea: ⌵

- Medicina interna
- Neurología
- Unidad de arritmia
- Geriatria
- Cardiología
- Otra

¿Control en Atención Primaria? No Sí

¿El paciente ha precisado observación en el Servicio de Urgencias? No Sí

PROGRAMACIÓN. Si selecciona "SÍ", se desbloquea: ⌵

Indique causa:

- Falta de control de la arritmia
- Estudio de la arritmia
- Complicación embólica de la FA
- Complicación cardíaca de la FA. Especificar: ICC Síndrome coronario agudo
- Complicación del tratamiento de la arritmia. Especificar ⌵
 - Intoxicación digitálica
 - Hemorragia mayor por ACO
 - Hemorragia mayor por APL
 - ICC
 - Hemorragia menor por ACO
 - Hemorragia menor por APL
 - Bradicardia/Bloqueo
- Cardiovascular sin relación con la arritmia o su tratamiento
- No cardiovascular

PROGRAMACIÓN. DEBE APARECER ESTE AVISO: Se define como HEMORRAGIA MAYOR:

- Hemorragia fatal
- Sangrado sintomático en un área crítica u órgano, tales como sangrado intracraneal, sangrado intrarraquídeo, sangrado intraocular, sangrado del retro peritoneo, sangrado intra articular o pericardio o intramuscular con síndrome compartimental.
- El sangrado que provoca una caída de Hb de 2.0g/L o más, o una transfusión de sangre de dos o más unidades.

PROGRAMACIÓN. Si selecciona "HEMORRAGIA MAYOR POR ACO/APL", se desbloquea:

En caso de hemorragia mayor, acción tomada:

- Transfusión
- Cirugía
- Otra

VISITA BASAL

DESTINO DEL PACIENTE

Hospitalización → PROGRAMACIÓN. Si selecciona esta opción se desbloquea ↴:

Servicio responsable:

→ PROGRAMACIÓN →

Opciones:

- UCE
- Cardiología
- Medicina interna
- Geriatría
- UCI
- Unidad de arritmias
- Neurología
- Otro:

Indique causa:

- Falta de control de la arritmia
- Estudio de la arritmia
- Complicación embólica de la FA
- Complicación cardíaca de la FA. Especificar: ICC Síndrome coronario agudo
- Complicación del tratamiento de la arritmia. Especificar ↴
 - Intoxicación digitalica Hemorragia mayor por ACO Hemorragia mayor por APL
 - ICC Hemorragia menor por ACO Hemorragia menor por APL
 - Bradicardia/Bloqueo
- Cardiovascular sin relación con la arritmia o su tratamiento
- No cardiovascular

PROGRAMACIÓN. DEBE APARECER ESTE AVISO: Se define como HEMORRAGIA MAYOR:

- Hemorragia fatal
- Sangrado sintomático en un área crítica u órgano, tales como sangrado intracraneal, sangrado intrarraquídeo, sangrado intraocular, sangrado del retro peritoneo, sangrado intra articular o pericardio o intramuscular con síndrome compartimental.
- El sangrado que provoca una caída de Hb de 2.0g/L o más, o una transfusión de sangre de dos o más unidades.

PROGRAMACIÓN.

Si selecciona "HEMORRAGIA MAYOR POR ACO/APL", se desbloquea:

En caso de hemorragia mayor, acción tomada:

- Transfusión
- Cirugía
- Otra

Exitus

ALERTA: Recuerde cumplimentar el formulario de finalización temprana

VISITA BASAL

INSTRUCCIONES AL ALTA/INGRESO

PROFILAXIS TROMBOEMBOLISMO

OPCIÓN 1: EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE SE INDICÓ TRATAMIENTO ACO PREVIO:

En aquellos pacientes que estaban en tratamiento con ACO, ¿se mantiene el tratamiento con ACO previo?

 Sí No

PROGRAMACIÓN. Si selecciona "No", se desbloquea: ↓

 Se suspende el tratamiento con ACO previo Se cambia por otro tratamiento Cambio de fármaco

PROGRAMACIÓN. Si selecciona, se desbloquea

 Acenocumarol Dabigatrán Warfarina Rivaroxabán Otro. Especifique: Apixabán Cambio de pauta

Motivo por el que no se mantiene el tratamiento ACO previo:

 No indicado Deterioro psico-físico Alergia o intolerancia previas Toxicomanía Previsible mal cumplimiento terapéutico Caídas frecuentes Hemorragia mayor previa (en relación con la anticoagulación) Hemorragia menor previa (en relación con la anticoagulación) Rechazo del paciente No datos suficientes hasta completar el estudio Remitido para valorar ACO a otro nivel asistencial Mal control previo del INR Administrativos Mejora de la eficacia antitrombótica Elevado riesgo hemorrágico: Enfermedad péptica Hemorragia mayor previa (sin relación con la anticoagulación) Hemorragia menor previa (sin relación con la anticoagulación) Accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses Alteraciones de la hemostasia Neoplasia Cirugía o técnica cruenta o traumatismo reciente en los últimos 3 meses Lesiones potencialmente sangrantes Uso fármacos potencialmente hemorrágicos Alteración función hepática Insuficiencia renal Alcoholismo Sangrado actual

VISITA BASAL

INSTRUCCIONES AL ALTA/INGRESO

PROFILAXIS TROMBOEMBOLISMO

OPCIÓN 2: EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO SE INDICÓ TRATAMIENTO ACO PREVIO, APARECERÁ:

¿Tratamiento con ACO? Sí. Por favor, seleccione:

Acenocumarol

Warfarina

Dabigatrán

Rivaroxabán

Otro, especifique:

Apixabán

No, seleccione el motivo

PROGRAMACIÓN. Si selecciona ↓

MOTIVOS:

- No indicado
- Deterioro psico-físico
- Alergia o intolerancia previas
- Toxicomanía
- Previsible mal cumplimiento terapéutico
- Caídas frecuentes
- Hemorragia mayor previa (en relación con la anticoagulación)
- Hemorragia menor previa (en relación con la anticoagulación)
- Rechazo del paciente
- No datos suficientes hasta completar el estudio
- Remitido para valorar ACO a otro nivel asistencial
- Mal control previo del INR
- Administrativos
- Mejora de la eficacia antitrombótica
- Elevado riesgo hemorrágico:
 - Enfermedad péptica
 - Hemorragia mayor previa (sin relación con la anticoagulación)
 - Hemorragia menor previa (sin relación con la anticoagulación)
 - Accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses
 - Alteraciones de la hemostasia
 - Neoplasia
 - Cirugía o técnica cruenta o traumatismo en los últimos 3 meses
 - Lesiones potencialmente sangrantes
 - Uso fármacos potencialmente hemorrágaros
 - Alteración función hepática
 - Insuficiencia renal
 - Alcoholismo
 - Sangrado actual

VISITA BASAL

INSTRUCCIONES AL ALTA/INGRESO

TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

¿Tratamiento con APL? No Sí: Por favor, seleccione: ↴

- | | | |
|---|-------------------------------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> Ácido acetilsalicílico | <input type="checkbox"/> | Clopidogrel |
| <input type="checkbox"/> Prasugrel | <input type="checkbox"/> Ticagrelor | |
| <input type="checkbox"/> Otros. Especifique: | <input type="text"/> | |

¿Se suprime algún tratamiento antiplaquetario previo? No Sí

VISITA DE SEGUIMIENTO 1

Fecha de la visita:

Día Mes Año

Por favor seleccione una opción:

- Visita a las 6 ± 2 semanas
- Visita a los 12 meses ± 2 semanas

PUNTUACIÓN DE RIESGO EMBÓLICO / HEMORRÁGICO

Edad: años

	Sí	No
Insuficiencia cardíaca:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disfunción del ventrículo izquierdo de grado $\leq 40\%$:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipertensión arterial:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes mellitus:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad cerebrovascular isquémica (Ictus/AIT):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Embolia sistémica no SNC:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad arterial periférica:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IAM previo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Placa de ateroma aórtico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Función renal alterada:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Aclaramiento ml/min NDDiálisis Sí No

Alteración función hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alcoholismo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Elevado riesgo hemorrágico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tratamiento con AINEs / Fármacos hemorrágicos:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

INR lábil (dificultad para mantener el INR 2-3 >60% de los controles):

- Sí No No disponible

GLOBO INFORMATIVO:
Presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 2,27$ mg/dl.

GLOBO INFORMATIVO:
Enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el Límite Superior de la Normalidad, en asociación con AST/ALT/FA > 3 veces el Límite Superior de la Normalidad, etc.)

VISITA DE SEGUIMIENTO 1

PUNTUACIÓN DE RIESGO EMBÓLICO

CAMPO OCULTO

Puntuación CHADS₂:
CAMPO
AUTOCALCULADOPuntuación CHA₂DS₂-VASc:
CAMPO
AUTOCALCULADO

Escala HAS-BLED:

CAMPO
AUTOCALCULADO

CONTROL INR

 Sí No ND

PROGRAMACIÓN. Únicamente se activa si el paciente está en tratamiento con AVK

INR (más reciente disponible)

Fecha INR:

Día Mes Año

 ND

COMPLICACIONES EMBÓLICAS

 NA

Fecha del evento:

Día Mes Año

Tipo de complicación embólica:

- AIT
 Ictus
 Embolia sistémica

PROGRAMACIÓN. Si selecciona esta opción, se desbloquean las siguientes opciones: ↓

Localización :

- MMII MMSS
 Abdominal Renal
 Otros:

Evolución:

- Sin secuelas
 Secuelas
 Exitus

- Independiente Dependencia parcial
 Dependencia total

ALERTA: Recuerde cumplimentar el formulario de finalización prematura

VISITA DE SEGUIMIENTO 1

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS MAYOR/MENOR

 NAFecha del evento:
Día Mes AñoTipo de hemorragia: Traumática No traumática

- Hemorragia menor.** Seleccione:
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Epístaxis | <input type="checkbox"/> Gingivorragia |
| <input type="checkbox"/> Hematuria | <input type="checkbox"/> Cutánea (incluyendo hematomas) |
| <input type="checkbox"/> Digestiva | <input type="checkbox"/> Oral-faringoamigdalar |
| <input type="checkbox"/> Metrorragia | <input type="checkbox"/> Pulmonar |
| <input type="checkbox"/> Otras: <input type="text"/> | |

- Hemorragia mayor.** Seleccione:
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Intraparenquimatosa | <input type="checkbox"/> Epidural |
| <input type="checkbox"/> Subdural | <input type="checkbox"/> Subaracnoidea |
| <input type="checkbox"/> Digestiva alta | <input type="checkbox"/> Digestiva baja |
| <input type="checkbox"/> Hematuria | <input type="checkbox"/> Metrorragia |
| <input type="checkbox"/> Pulmonar | <input type="checkbox"/> ORL |
| <input type="checkbox"/> Oral | <input type="checkbox"/> Hematoma. Especificar localización: <input type="text"/> |

- Evolución:** Sin secuelas Secuelas Exitus
- Independiente Dependencia parcial
- Dependencia total

ALERTA: Recuerde cumplimentar el formulario de finalización prematura

VISITA DE SEGUIMIENTO 1

MANEJO DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO NA¿ Modificación del tratamiento ACO pautado en Urgencias? No Sí**PROGRAMACIÓN.** Si se selecciona "Sí", se desbloquea: ↓ Se suspende tratamiento ACO Se cambia de tratamiento ACO: Cambio de pauta Cambio de fármaco: **PROGRAMACIÓN.** Si se selecciona, se desbloquea: ↓ Acenocumarol Dabigatrán Warfarina Rivaroxabán Otro. Especifique: Apixabán**Causas del cambio o suspensión del tratamiento:** Evento embólico Evento hemorrágico Otros efectos secundarios. Especificar: Incremento riesgo embólico Incremento riesgo hemorrágico Mala tolerancia al tratamiento previo, especificar causa: Mal control del INR Diferente criterio de otro médico: Cardiología Hematología Geriátrica Medicina interna Unidad de Arritmias Atención primaria. Otros, especificar: Otras causas. Especificar:

VISITA DE SEGUIMIENTO 1

NÚMERO TOTAL DE VISITAS / INGRESOS

Nº total de visitas al Servicio de Urgencias desde la última visita:
(sin contar con la visita basal)

 NA

Nº de visitas por motivos cardiovasculares:
(sin contar con la visita basal)

 NA

Nº de visitas por otros motivos:
(sin contar con la visita basal)

 NA

Nº total de ingresos hospitalarios desde la última visita:
(sin contar con la visita basal)

 NA

Nº de ingresos por motivos cardiovasculares :
(sin contar con la visita basal)

 NA

Nº de ingresos por otros motivos:
(sin contar con la visita basal)

 NA

¿El paciente ha cumplimentado correctamente el tratamiento anticoagulante? No Sí

PROGRAMACIÓN. Si se selecciona "No", se desbloquea:
↓

Causas de no cumplimentación del tratamiento:

VISITA DE SEGUIMIENTO 2

Fecha de la visita:
 Día Mes Año

- Por favor seleccione una opción: Visita a las 6 ± 2 semanas
 Visita a los 12 meses ± 2 semanas

PUNTUACIÓN DE RIESGO EMBÓLICO / HEMORRÁGICO

Edad: años

	Sí	No
Insuficiencia cardíaca:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disfunción del ventrículo izquierdo de grado $\leq 40\%$:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipertensión arterial:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diabetes mellitus:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad cerebrovascular isquémica (Ictus/AIT):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Embolia sistémica no SNC:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad arterial periférica:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IAM previo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Placa de ateroma aórtico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Función renal alterada:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Aclaramiento ml/min ND

Diálisis Sí No

Alteración función hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alcoholismo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Elevado riesgo hemorrágico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tratamiento con AINEs / Fármacos hemorrágiparos:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

INR lábil (dificultad para mantener el INR 2-3 >60% de los controles):

Sí No No disponible

GLOBO INFORMATIVO:
 Presencia de diálisis
 crónica o trasplante renal
 o creatinina sérica \geq
 2,27mg/dl.

GLOBO INFORMATIVO:
 Enfermedad hepática
 crónica (p. ej., cirrosis) o
 evidencia bioquímica de
 trastorno hepático
 significativo (p. ej.,
 bilirrubina > 2 veces el
 Límite Superior de la
 Normalidad, en
 asociación con
 AST/ALT/FA > 3 veces el
 Límite Superior de la
 Normalidad, etc.)

VISITA DE SEGUIMIENTO 2

PUNTUACIÓN DE RIESGO EMBÓLICO

CAMPO OCULTO

Puntuación CHADS₂:CAMPO
AUTOCALCULADOPuntuación CHA₂DS₂-VASc:CAMPO
AUTOCALCULADO

Escala HAS-BLED:

CAMPO
AUTOCALCULADO

CONTROL INR

 Sí No ND**PROGRAMACIÓN.** Únicamente se activa si el paciente está en tratamiento con AVK

INR (más reciente disponible)

Fecha INR:

 ND

Día Mes Año

COMPLICACIONES EMBÓLICAS

 NA

Fecha del evento:

Día Mes Año

Tipo de complicación embólica:

- AIT
 Ictus
 Embolia sistémica

PROGRAMACIÓN. Si selecciona esta opción, se desbloquean las siguientes opciones: ↓

Localización :

- MMII MMSS
 Abdominal Renal
 Otros:

Evolución:

 Sin secuelas Secuelas Exitus Independiente Dependencia parcial Dependencia total**ALERTA:** Recuerde cumplimentar el formulario de finalización prematura

VISITA DE SEGUIMIENTO 2

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS MAYOR/MENOR NA

Fecha del evento:
Día Mes Año

Tipo de hemorragia: Traumática No traumática

- Hemorragia menor.** Seleccione:
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Epístaxis | <input type="checkbox"/> Gingivorragia |
| <input type="checkbox"/> Hematuria | <input type="checkbox"/> Cutánea (incluyendo hematomas) |
| <input type="checkbox"/> Digestiva | <input type="checkbox"/> Oral-faringoamigdalar |
| <input type="checkbox"/> Metrorragia | <input type="checkbox"/> Pulmonar |
| <input type="checkbox"/> Otras: <input type="text"/> | |

- Hemorragia mayor.** Seleccione:
- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Intraparenquimatosa | <input type="checkbox"/> Epidural |
| <input type="checkbox"/> Subdural | <input type="checkbox"/> Subaracnoidea |
| <input type="checkbox"/> Digestiva alta | <input type="checkbox"/> Digestiva baja |
| <input type="checkbox"/> Hematuria | <input type="checkbox"/> Metrorragia |
| <input type="checkbox"/> Pulmonar | <input type="checkbox"/> ORL |
| <input type="checkbox"/> Oral | <input type="checkbox"/> Hematoma. Especificar localización:
<input type="text"/> |

- Evolución:** Sin secuelas
- Secuelas → Independiente Dependencia parcial
- Exitus ↓ Dependencia total

ALERTA: Recuerde cumplimentar el formulario de finalización prematura

VISITA DE SEGUIMIENTO 2

MANEJO DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO NA¿ Modificación del tratamiento ACO pautado en la visita anterior? No Sí**PROGRAMACIÓN.** Si se selecciona "Sí", se desbloquea: ↓ Se suspende tratamiento ACO Se cambia de tratamiento ACO: Cambio de pauta Cambio de fármaco: **PROGRAMACIÓN.** Si se selecciona, se desbloquea: ↓ Acenocumarol Dabigatrán Warfarina Rivaroxabán Otro. Especifique: Apixabán**Causas del cambio o suspensión del tratamiento:** Evento embólico Evento hemorrágico Otros efectos secundarios. Especificar: Incremento riesgo embólico Incremento riesgo hemorrágico Mala tolerancia al tratamiento previo, especificar causa: Mal control del INR Diferente criterio de otro médico: Cardiología Hematología Geriátría Medicina interna Unidad de Arritmias Atención primaria. Otros, especificar: Otras causas. Especificar:

VISITA DE SEGUIMIENTO 2

NÚMERO TOTAL DE VISITAS / INGRESOS

Nº total de visitas al Servicio de Urgencias desde la última visita : NA
(sin contar con la visita anterior)

Nº de visitas por motivos cardiovasculares: NA
(sin contar con la visita anterior)

Nº de visitas por otros motivos: NA
(sin contar con la visita anterior)

Nº total de ingresos hospitalarios desde la última visita: NA
(sin contar con la visita anterior)

Nº de ingresos por motivos cardiovasculares : NA
(sin contar con la visita anterior)

Nº de ingresos por otros motivos: NA
(sin contar con la visita anterior)

¿El paciente ha cumplimentado correctamente el tratamiento anticoagulante desde la última visita?

No

Sí

PROGRAMACIÓN. Si se selecciona "No", se desbloquea:
↓

Causas de no cumplimentación del tratamiento:

FORMULARIO DE FINALIZACIÓN PREMATURA

¿Ha finalizado el paciente el seguimiento previsto en el estudio prematuramente? Sí No

Fecha finalización prematura:
Día Mes Año

- Motivo de abandono/retirada
- Decisión del paciente
 - Decisión del investigador
 - Pérdida de seguimiento
 - Reacciones adversas
 - Exitus
 - Otros, especificar:

PROGRAMACIÓN.
Si se selecciona, se
desbloquea:

→ Fecha exitus:
Día Mes Año

- ↓ Causas exitus:
- Complicación de la arritmia
 - Insuficiencia cardiaca
 - Ictus/Embolia
 - Síndrome coronario agudo
 - Complicación del tratamiento antiarrítmico
 - Complicación del tratamiento antitrombótico
 - Cardiovascular sin relación con la arritmia o su tratamiento
 - No cardiovascular, especificar:
 - Desconocida

REACCIONES ADVERSAS GRAVES

Debe cumplimentar este apartado sólo si el medicamento del que sospecha que se ha producido la reacción adversa grave es de Bayer Hispania, S.L.

Recuerde que las Sospechas de Reacciones Adversas Graves a medicamentos detectadas en el estudio, deberán ser notificadas directamente por el Investigador al Servicio del Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma en la que ejerza mediante el programa de tarjeta amarilla, según la legislación vigente del Real Decreto 1344/2007.

Descripción de Reacción Adversa:

Medicamento sospechoso:

¿Es el medicamento sospechoso un fármaco cuya titularidad pertenezca al promotor del estudio? Sí No

Fecha inicio:
 Día Mes Año

ALERTA: Recuerde que sólo si el medicamento del que sospecha que se ha producido la reacción adversa grave es de Bayer Hispania, S.L., el investigador debe remitir la información sobre la sospecha a Bayer Hispania, S.L. cumplimentando este apartado.

Intensidad: Leve
 Moderado
 Severo
 Amenaza vida
 Muerte

Desenlace: Recuperación sin secuelas
 Recuperación con secuelas
 Persistencia de la reacción
 Mejorado
 Empeorado
 Muerte
 Seguimiento insuficiente
 Desconocido

PROGRAMACIÓN.
 Si se selecciona, se desbloquea: ↓

PROGRAMACIÓN.
 Si se selecciona, se desbloquea: ↓

Fecha exitus:
 Día Mes Año

Fecha de fin de Reacción Adversa:
 Día Mes Año

Gravedad: Sí No

GLOBO INFORMATIVO:
 1. Fallecimiento
 2. La vida del paciente ha estado en peligro
 3. Hospitalización
 4. Prolongación de la hospitalización
 5. Incapacidad permanente o significativa
 6. Reacción adversa clínicamente relevante
 7. Persistencia de la reacción

Medidas tomadas: Ninguna
 Suspensión del fármaco
 Reducción de dosis
 Terapia reparadora
 Requiere intervención
 Hospitalización
 Desconocida
 Otra, especificar:

REACCIONES ADVERSAS GRAVES

FORMULARIO DE REACCIÓN ADVERSA GRAVE

PROGRAMACIÓN. Si se selecciona «Sí» en Gravedad se desbloquea todo este apartado: ↓

¿Conoce si esta reacción adversa ha sido comunicada por otra vía? Sí No

- Centro autonómico
 Publicación

PROGRAMACIÓN. Si se selecciona, se desbloquea:

Tipo de informe:

- Inicial
 Seguimiento

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Día		Mes		Año			

Sexo: Hombre Mujer

Peso: Kg

Altura: cm

INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

Descripción de la reacción adversa (Incluyendo los resultados relevantes de exploración o de laboratorio)

Diagnóstico Final

- Motivo de la gravedad
- Fallecimiento
 - La vida del paciente ha estado en peligro
 - Hospitalización
 - Prolongación de la hospitalización
 - Incapacidad permanente o significativa
 - Reacción adversa clínicamente relevante

INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Dosis diaria

Vía

Motivo de la prescripción

Fecha de inicio del tratamiento

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Día		Mes		Año			

Fecha de fin del tratamiento

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Día		Mes		Año			

¿Remitió la reacción al suspender la medicación?

Sí No No procede

¿Remitió la reacción al reducir la dosis?

Sí No No procede

¿Reapareció la reacción al administrar de nuevo la medicación?

Sí No No procede

REACCIONES ADVERSAS GRAVES**FORMULARIO DE REACCIÓN ADVERSA GRAVE**

¿Cuál cree que es la relación con el medicamento sospechoso?

- Ninguna
 Remota (poco probable)
 Posible
 Probable
 No varolable

Indicar las medidas realizadas:

- Ninguna Requiere intervención
 Suspensión del fármaco Hospitalización
 Reducción de dosis Desconocida
 Terapia reparadora Otras:

La reacción ocurrió como consecuencia de:

- Incorrecta administración Interacción del fármaco
 Empeoramiento de la reacción Uso inapropiado
 Complicación Falta de eficacia
 Abuso Sobredosis
 Dependencia del fármaco

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

¿Ha estado recibiendo el paciente tratamiento concomitante?

 Sí No**PROGRAMACIÓN. De 1 a N**

Medicamento concomitante:

Dosis diaria

Vía

Motivo de la
prescripción

Fecha de inicio del tratamiento

Día Mes Año

Fecha de fin del tratamiento

Día Mes Año

Datos importantes de la historia clínica (*Diagnósticos, fumador, bebedor, alergias, embarazos, contraceptivos, alteraciones del metabolismo, operaciones, enfermedades crónicas, abuso de drogas, etc.*)

PROCEDENCIA DE LA NOTIFICACIÓN

Nombre y Apellidos del Investigador

Dirección del centro

Profesión

Fecha de la recogida de datos

Día Mes Año

ANEXO 5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO EMERG-AF



“Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”

Código: BAY-FIB-2012-01

Versión: Final, 19 de septiembre de 2012

Investigador Coordinador: Dr. Alfonso Martín Martínez, Hospital Universitario
Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

Promotor: Bayer Hispania S.L.

CONFIDENCIAL

La información contenida en este documento es propiedad del promotor y, por tanto, se le facilita de forma confidencial para que lo revise usted, su equipo investigador, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades competentes. Esta información no será revelada a otras personas sin la previa autorización por escrito del promotor, excepto en la medida en que sea necesario para obtener el consentimiento informado de las personas a las que se les invite a participar en el estudio.

PÁGINA DE FIRMAS DEL PROTOCOLO

Título del protocolo: “Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”

Versión y fecha: Final, 19 de septiembre de 2012

Código: BAY-FIB-2012-01

He leído este protocolo y acepto dirigir este estudio de acuerdo con todas sus estipulaciones, así como con la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008) y la legislación vigente en España en materia de estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano (Orden Ministerial SAS/3470/2009).

Investigador coordinador:

Nombre: _____

Firma:

Fecha: ___/___/___

Promotor:

Nombre: Carles Rafols Priu

Firma:

Fecha: ___/___/___

A TÍTULO Y VERSIÓN DEL PROTOCOLO

Título: “Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias”

Versión y fecha: Final, 19 de septiembre de 2012

B RESPONSABLE DEL ESTUDIO

COMITÉ CIENTÍFICO DEL ESTUDIO

Presidente del comité científico e investigador coordinador del estudio:

Dr. Alfonso Martín Martínez

Jefe del Servicio de Urgencias - Coordinador Sección Arritmias Cardiacas, SEMES

Hospital Universitario Severo Ochoa

Avda Orellana, s/n

28911 Leganés (Madrid)

Tel: +34 914 818 000

E-mail: alfonso.martin@salud.madrid.org

Comité científico:

Profesor Juan Tamargo

Catedrático de Farmacología

Universidad Complutense de Madrid

Av. de Puerta de Hierro

28040 Madrid

Dra. Carmen del Arco Galán

Jefa del Servicio de Urgencias - Secretaria, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES

Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

c/ Diego de León, 62

28005 Madrid

Dr. Juan Sánchez López

Jefe del Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Avda. de las Fuerzas Armadas, 2

18014 Granada

COMITÉ DE COORDINADORES REGIONALES

Se ha establecido un Comité de 6 coordinadores regionales, formado por los siguientes investigadores:

Dra. Blanca Coll-Vinent i Puig

Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES

Hospital Clínic de Barcelona

c/ Villarroel, nº 170

08036 Barcelona

Dra. Coral Suero Méndez

Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n
29010 Málaga

Dra. Mercedes Varona Peinador

Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES
Hospital de Basurto
Avda. de Montevideo, 18
48013 Bilbao, Vizcaya

Dr. Francisco Malagón Caussade

Jefe del Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES
Hospital de Torrejón de Ardoz, Madrid
c/ de Mateo Inurria
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid

Dra. Susana Sánchez Ramón

Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
c/ Dulzaina nº 2, s/n
47012 Valladolid

Dr. José Carbajosa Dalmau

Servicio de Urgencias - Vocal, Sección Arritmias Cardiacas, SEMES
Hospital General Universitario de Alicante
c/ Pintor Baeza, 12
03010 Alicante

C PROMOTOR

Bayer Hispania S.L.
Avda. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Tel: +34 932 284 000

DATOS DE CONTACTO

Responsable Médico Local del Estudio

Dr. Carles Rafols Priu
Tel: +34 934 956 679 / +34 608 751 951
Email: carles.rafols@bayer.com

Estudio EMERG-AF

Responsable Local de Farmacovigilancia

Sr. Joan Aregall

Tel: +34 934 956 748 / +34 608 479 247

Email: drugsafetyspain@bayer.com

Coordinadora Local del Estudio

Almudena González Amo

Tel: +34 934 956 893 / +34 618 805 696

Email: almudena.gonzaleza@bayer.com

Persona responsable de la CRO

Santiago Rodríguez

Dynamic S.L.

Tel: +34 914 561 105/ +34 91 456 11 26

Email: s.rodriguez@dynasolutions.com

D RESUMEN

1 IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN

Bayer Hispania S.L.
Avda. Baix Llobregat 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

Tel: +34 932 284 000

2 TÍTULO DEL ESTUDIO

Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stROKE prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias

3 CÓDIGO DE PROTOCOLO

BAY-FIB-2012-01

4 INVESTIGADOR COORDINADOR Y DIRECCIÓN

Dr. Alfonso Martín Martínez

Jefe del Servicio de Urgencias - Coordinador Sección Arritmias Cardiacas, SEMES
Hospital Universitario Severo Ochoa
Avda Orellana, s/n
28911 Leganés (Madrid)
Tel: +34 914 818 000
E-mail: alfonso.martin@salud.madrid.org

5 TIPO DE CENTROS DONDE SE PREVÉ REALIZAR EL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en aproximadamente 50 Servicios de Urgencias Generales (incluyendo Servicios de Urgencias Médicas, Quirúrgicas y Traumatología) de toda España procurando garantizar una distribución geográfica homogénea.

6 CEIC QUE LO EVALÚA

El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de la Princesa (Madrid).

7 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es evaluar el efecto en la aparición de eventos embólicos, tras la introducción de la escala CHA₂DS₂-VASc en las guías clínicas españolas de fibrilación auricular en pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias Generales.

8 DISEÑO

Estudio observacional no posautorización (No-EPA), prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional.

9 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO

La enfermedad en estudio será la fibrilación auricular en pacientes que se presenten en los Servicios de Urgencias Generales. Se tendrán en cuenta tanto a los pacientes que se les diagnostique fibrilación auricular *de novo* mediante ECG en los Servicios de Urgencia, como los que la enfermedad ya esté documentada en su historia clínica.

10 DATOS DEL TRATAMIENTO OBJETO DE ESTUDIO

En la presente investigación, el tratamiento no es el factor fundamental investigado, sino que los fármacos que sean utilizados para el tratamiento de los pacientes serán empleados según la práctica clínica habitual del centro y sin condicionamiento alguno por la participación de los pacientes en el estudio.

11 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS

La población en estudio está constituida por 1.150 pacientes con fibrilación auricular en fase aguda atendidos en los Servicios de Urgencias Generales de aproximadamente 50 hospitales españoles.

12 CALENDARIO

Se prevé el siguiente calendario. Los tiempos descritos en este apartado, pueden verse modificados por los plazos del proceso administrativo de puesta en marcha del estudio:

- Solicitud de clasificación a la AEMPS: Julio 2012
- Presentación del estudio al CEIC: Septiembre 2012
- Período de inclusión de pacientes en el estudio: Marzo 2013 – Abril 2013 (en cada centro, el periodo de inclusión será de 3-4 semanas)
- Periodo de seguimiento: Abril 2013- Abril 2014
- Cierre de la base de datos: Mayo 2014
- Análisis estadístico: Junio 2014

13 FUENTE DE FINANCIACIÓN

El promotor del estudio, Bayer Hispania S.L., garantiza la no interferencia en los procesos de selección de los casos, análisis de la información y/o presentación de resultados, o cualquier otro proceso que pueda incidir en los resultados del estudio.

Bayer Hispania S.L. asume la financiación del estudio de acuerdo con las directrices del presente protocolo. Esta financiación incluye la totalidad de los materiales necesarios para la realización del estudio, el coste de los procesos de autorización y control ante el CEIC y autoridades sanitarias, el diseño, mantenimiento y gestión de la base de datos, análisis estadístico de la información que se genere. La financiación será en todo caso independiente de los resultados del estudio.

E ÍNDICE

A	TÍTULO Y VERSIÓN DEL PROTOCOLO	3
B	RESPONSABLE DEL ESTUDIO	3
C	PROMOTOR.....	4
D	RESUMEN.....	6
1	Identificación del promotor y dirección.....	6
2	Título del estudio	6
3	Código de protocolo.....	6
4	Investigador coordinador y dirección.....	6
5	Tipo de centros donde se prevé realizar el estudio.....	6
6	CEIC que lo evalúa	6
7	Objetivo principal.....	6
8	Diseño	6
9	Enfermedad o trastorno en estudio.....	6
10	Datos del tratamiento objeto de estudio.....	6
11	Población en estudio y número total de sujetos	7
12	Calendario.....	7
13	Fuente de financiación	7
E	ÍNDICE	8
F	PLAN DE TRABAJO	10
G	OBJETIVOS	16
1	Objetivo principal.....	16
2	Objetivos secundarios	16
H	REVISIÓN DE LA LITERATURA	16
1	Antecedentes	16
2	Manejo de la fibrilación auricular	16
3	Justificación	17
I	MÉTODOS.....	18
1	Diseño de estudio	18
2	Población de estudio	18
2.1	Criterios de inclusión.....	18
2.2	Criterios de exclusión	18
2.3	Seguimiento	18
2.4	Criterios de retirada	18
3	Descripción del tratamiento y exposición	18
4	Fuente de información y ámbito	18
5	Definición operativa de variables	18
5.1	Variable principal	18
5.2	Variables secundarias.....	19
6	Justificación del tamaño muestral	19
7	Métodos para la obtención de datos.....	19
8	Manejo de los datos.....	19
9	Análisis de los datos.....	20
9.1	Métodos estadísticos.....	20
9.2	Aspectos generales del análisis estadístico	20
9.3	Aspectos específicos del análisis estadístico.....	21
9.4	Manejo de los datos perdidos	21
10	Control de calidad.....	21
J	ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES	22
1	Evaluación beneficio-riesgo	22
2	Hoja de información y formulario de consentimiento.....	22
3	Confidencialidad de los datos	22
4	Interferencia con los hábitos de prescripción del médico	23
5	Inspecciones y Auditorias.....	23

K	MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.....	23
L	PLANES DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	23
M	FINANCIACIÓN.....	24
N	MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO	24
O	CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	24
1	Informes de seguimiento y final.....	24
2	Difusión de los resultados	25
3	Suspensión prematura del estudio	25
4	Responsabilidades de los comités del estudio	25
5	Responsabilidades del promotor	25
6	Responsabilidades del investigador	26
7	Responsabilidades del investigador coordinador.....	26
P	ANEXOS.....	27
Anexo 1.	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS ELECTRÓNICO.....	27
Anexo 2.	COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COORDINADOR.....	28
Anexo 3.	COMPROMISO DEL INVESTIGADOR.....	29
Anexo 4.	CONFORMIDAD DEL CEIC	30
Anexo 5.	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	31
Anexo 6.	FORMULARIO DE COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.....	32
Anexo 7.	MEMORIA ECONÓMICA	33
Q	BIBLIOGRAFÍA	34

F PLAN DE TRABAJO

Cada médico seleccionado incluirá pacientes elegibles consecutivos que cumplan los criterios de inclusión (apartado I 2.1). La duración máxima del reclutamiento por centro será de 3-4 semanas.

El estudio se realizará siguiendo la metodología que se describe a continuación:

Una vez obtenida la aprobación del estudio por el CEIC y realizados el resto de trámites necesarios, de acuerdo a la legislación vigente, se procederá al inicio del estudio en los centros participantes. El inicio de todos los centros se realizará en paralelo para garantizar la homogeneidad de la población.

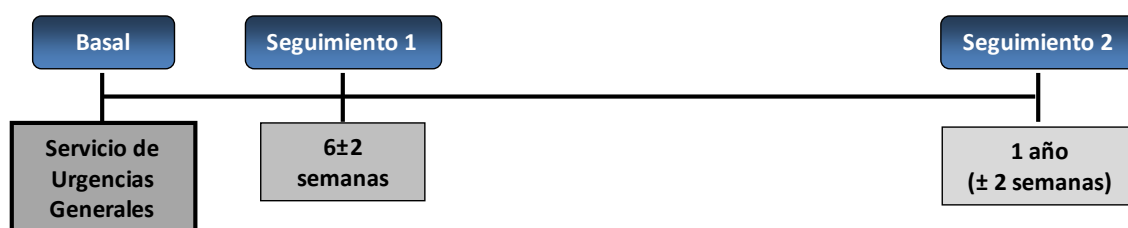
Los investigadores participantes serán los responsables de la inclusión de pacientes en el estudio, tras confirmar que cumplen todos los criterios de selección establecidos (apartado I 2.1). Además de los investigadores participantes, estará la figura del *investigador asociado*, de especial importancia en el caso de aquellos Servicios de Urgencias que se encuentren divididos en departamentos (urgencias médicas, quirúrgicas, traumatología, etc.), ya que intervendrá en el proceso de reclutamiento, bajo la supervisión del investigador principal, con el fin de abarcar el mayor número de pacientes que acudan a urgencias y así evitar los posibles sesgos derivados del reclutamiento. A estos investigadores asociados se les hará entrega de un diploma que certifique su participación en el estudio y figurarán como miembro del grupo de estudio en las publicaciones.

A cada paciente que se le invite a participar en el estudio se le informará acerca del mismo tanto de forma verbal como por escrito, proporcionándole un documento denominado "Hoja de información al paciente" (Anexo 5). No se incluirá a ningún paciente en el estudio hasta que éste haya sido debidamente informado por el investigador y haya otorgado libremente su consentimiento escrito (Anexo 5) a participar en el mismo. El paciente recibirá una copia del formulario de consentimiento informado por escrito firmado y fechado.

Tras confirmar el cumplimiento de todos los criterios de selección, se iniciará la recogida de los datos mediante la cumplimentación de un cuaderno de recogida de datos en formato electrónico (eCRD). Dado el carácter observacional del estudio, en todos los casos, los datos se obtendrán a partir de la información registrada en las historias clínicas en las visitas del estudio realizadas de acuerdo a la práctica clínica habitual de los investigadores participantes.

El desarrollo del estudio contempla una recogida prospectiva de los datos en tres momentos: La **visita basal**, que coincide con el día que el paciente acude al Servicio de Urgencias y **2 visitas de seguimiento presencial o telefónico**, a las 6 (± 2) semanas y al año (± 2 semanas) desde la visita al Servicio de Urgencias (Figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio



A continuación, se describe las variables a recoger en cada una de las visitas del estudio (Tabla 1).

Visita basal (visita al Servicio de Urgencias Generales)

- Codificación (Nº hospital/Nº paciente)
- Fecha de la visita al Servicio de Urgencias
- Cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión del estudio.
 - ¿ECG en SUH? vs ¿ECG y/o antecedentes de FA?

- Datos demográficos:
 - Edad.
 - Género.
 - Raza
- Antecedentes personales:
 - Cardiopatía estructural. Especificar.
 - Diabetes mellitus.
 - Hipertensión arterial.
 - Enfermedad cerebrovascular isquémica (ACV/AIT).
 - Embolismo arterial periférico.
 - Insuficiencia cardíaca o disfunción de ventrículo izquierdo.
 - IAM previo
 - Placa de ateroma aórtico
 - Arteriopatía periférica
- Comorbilidad
 - Discapacidad psicofísica
 - Dependencia parcial / total
 - Insuficiencia renal crónica
 - Hipertiroidismo.
 - Alteración función hepática
 - Alcoholismo / Toxicomanía
 - Tratamiento con AINEs / Fármacos hemorrágicos
- Antecedentes de FA
 - Tipo: paroxística, persistente, permanente.
 - Ablación previa de FA.
 - Tratamiento ACO: acenocumarol, warfarina, dabigatran o rivaroxaban
 - Profilaxis TE [UNICAMENTE SE DESBLOQUEARÁ ESTE APARTADO SI SE HA SELECCIONADO QUE HAY TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL O WARFARINA]
 - Buen control INR/INR lábil (dificultad para mantener el INR entre 2-3 >60% de los controles): Sí/No/No determinado.
- Motivo de consulta
 - Relacionado con la arritmia o su tratamiento
 - Palpitaciones.
 - Disnea
 - Dolor torácico
 - Mareo
 - Síncope
 - Embolismo arterial. Localización
 - Proarritmia farmacológica:
 - TV/FV
 - TdP
 - Bradiarritmia
 - Hemorragia por antitrombóticos:
 - Hemorragia mayor* / menor por ACO
 - Si hemorragia mayor: ingreso, transfusión o cirugía.
 - Hemorragia mayor* / menor por APL
 - Si hemorragia mayor: ingreso, transfusión o cirugía.

*El sangrado mayor, según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH):¹

- Hemorragia fatal
 - Sangrado sintomático en un área crítica u órgano, tales como sangrado intracraneal, sangrado intrarraquídeo, sangrado intraocular, sangrado del retro peritoneo, sangrado intra articular o pericardio o intramuscular con síndrome de compartimiento.
 - El sangrado que provoca una caída de Hb de 2.0g/L o más, o una transfusión de sangre de dos o más unidades.
- Efectos secundarios no cardiovasculares:
 - Especificar fármaco/órgano (SNC, respiratorio, digestivo, locomotor, genitourinario, general).
 - Reconocimiento casual de la arritmia.
 - Otros sin relación con la FA o su tratamiento (CV, SNC, respiratorio, digestivo, locomotor, genitourinario, general, síndrome febril, traumatismo, cirugía).
- Evaluación en Urgencias
 - Duración FA (<48h, >48h, desconocida).
 - Constantes vitales.
 - ECG:
 - Frecuencia cardíaca
 - Ritmo: FA, flutter, sinusal, marcapasos
 - INR
 - Creatinina
 - Inestabilidad hemodinámica
 - Insuficiencia cardíaca aguda
 - FA secundaria. Especificar: Síndrome febril, TEP, hipertiroidismo, fármacos, alcohol, drogas, miocarditis, SCA, otros.
 - Destino del paciente
 - Alta
 - Tiempo de estancia en Urgencias (horas)
 - Control en consultas externas (Cardiología, Medicina Interna, Geriátrica, Unidad de Arritmias)
 - Control en Atención Primaria
 - Observación
 - Especificar causa:
 - Falta de control de la arritmia
 - Estudio de la arritmia
 - Complicación embólica de la FA
 - Complicación cardíaca de la FA. Especificar:
 - Ángor
 - ICC
 - Complicación del tratamiento previo de la arritmia. Especificar:
 - Intoxicación digitálica
 - ICC
 - Bradicardia/Bloqueo
 - Hemorragia (mayor / menor) ACO
 - Acción tomada: ingreso, transfusión, etc.
 - Hemorragia (Mayor / Menor) APL
 - Acción tomada: ingreso, transfusión, etc.
 - Otras, no relacionadas con la arritmia y su tratamiento.

- Evolución:
 - Ingreso
 - Servicio responsable (UCE, cardiología, medicina interna, Geriatría, UCI, Unidad de arritmias, Neurología, otros)
 - Motivo ingreso
 - Exitus
 - Causa
 - Complicación de la arritmia. Especifique:
 - Insuficiencia cardiaca
 - Ictus/embolismo
 - Ángor
 - Complicación del tratamiento antiarrítmico
 - Complicación del tratamiento antitrombótico
 - Cardiovascular sin relación con la arritmia o su tratamiento
 - No cardiovascular.
- Instrucciones al alta/ingreso
 - Profilaxis TE
 - ¿Se mantiene el tratamiento ACO previo? [Esta pregunta se desbloqueará únicamente si se ha seleccionado "Tratamiento ACO previo" en "Antecedentes de FA"]
 - Sí.
 - ¿Seguimiento tratamiento anticoagulante? (U. Anticoagulación, Cardiología, MI, Geriatría, Neurología, AP, No seguimiento).
 - No. Especificar motivo:
 - No indicado
 - Deterioro psico-físico
 - Alergia
 - Intolerancia previa
 - Toxicomanía
 - Previsible mal cumplimiento terapéutico
 - Caídas frecuentes
 - Hemorragia mayor previa (en relación con la anticoagulación)
 - Hemorragia menor previa (en relación con la anticoagulación)
 - Rechazo del paciente
 - No datos suficientes hasta completar estudio
 - Remitido para valorar ACO a otro nivel asistencial
 - Elevado riesgo hemorrágico:
 - Enfermedad péptica
 - Hemorragia mayor previa (sin relación con la anticoagulación)
 - Hemorragia menor previa
 - Accidente cerebrovascular reciente
 - Alteraciones de la hemostasia
 - Neoplasia
 - Cirugía o traumatismo reciente
 - Lesiones potencialmente sangrantes.

- Uso fármacos potencialmente hemorrágicos
 - Alteración función hepática.
 - Insuficiencia renal
 - Alcoholismo
 - Mal control previo del INR
- Indique nuevo tratamiento ACO: acenocumarol, warfarina, dabigatran o rivaroxaban.
- Tratamiento antiplaquetario
 - ASS, clopidogrel, otros. Especifique.
 - ¿Suprime algún tratamiento antiplaquetario previo?
Sí/No

Visitas de seguimiento presencial/telefónico: a las 6 (± 2) semanas y al año (±2 semanas) desde la visita al servicio de urgencias

- Fecha de la visita
- CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc
- Control del INR [En el CRD, este campo sólo se activará si el paciente está en tratamiento con AVK]
- Complicaciones embolicas
 - Localización, fecha, evolución (ingreso, secuelas, muerte)
- Complicaciones hemorrágicas mayor/menor.
 - Localización, fecha, evolución (ingreso, secuelas, muerte)
- Muerte fecha, causas:
 - Complicación de la arritmia
 - Insuficiencia cardiaca
 - Ictus / embolismo
 - Ángor
 - Complicación del tratamiento antiarrítmico
 - Complicación del tratamiento antitrombótico
 - Cardiovascular sin relación con la arritmia o su tratamiento
 - No cardiovascular
- Manejo del riesgo trombotico
 - Tratamiento nuevo pautado: Sí/No
 - Causas [del motivo de urgencias]:
 - Evento embólico
 - Evento hemorrágico mayor/menor
 - Otros efectos secundarios. Especificar.
 - Incremento riesgo embólico
 - Incremento riesgo hemorrágico.
 - Mala tolerancia al tratamiento previo.
 - Diferente criterio de otro médico:
 - Cardiología
 - Hematología
 - Geriatria
 - Medicina interna
 - Unidad de Arritmias
 - Atención primaria
 - Otras causas (campo abierto)
- Número de ingresos al Servicio de Urgencias desde la última visita.

Estudio EMERG-AF

- Tiempo total que ha permanecido el paciente en el Servicio de Urgencias desde la última visita.
- ¿Ha tenido problemas para tomar la medicación anticoagulante?

Tabla 1. Desarrollo del estudio

	Visita basal (visita al Servicio de Urgencias Generales)	Seguimiento presencial / telefónico: 6 ± 2 semanas y 1 año ±2 semanas
Codificación (Nº hospital/Nº paciente)	X	
Fecha de la visita	X	X
Cumplimiento de los criterios de selección del estudio	X	
Datos demográficos	X	
Antecedentes personales	X	
Comorbilidades	X	
Antecedentes de FA	X	
Motivo de consulta	X	
Evaluación en urgencias	X	
Destino del paciente	X	
Instrucciones al alta / ingreso	X	
CHADS ₂ /CHA ₂ DS ₂ -VASc		X
Control del INR		X
Complicaciones embólicas		X
Complicaciones hemorrágicas mayor/menor		X
Muerte fecha, causas		X
Manejo del riesgo trombótico		X
Nº de ingresos al Servicio de Urgencias desde la última visita		X
Tiempo total que ha permanecido el paciente en el Servicio de Urgencias		X
¿Ha tenido problemas para tomar la medicación anticoagulante?		X

En ningún caso la información recogida incluirá datos que permitan conocer la identidad del paciente. Los pacientes incluidos en cada centro llevarán una numeración correlativa, comenzando con el número 001.

Los datos recogidos mediante un e-CRD, se almacenarán en una base de datos registrada ante la Agencia de Protección de Datos. Esta base de datos, una vez finalizado el estudio, será transferida al Departamento de Biometría de la compañía responsable de la gestión de datos del estudio, Dynamic S.L., donde se realizará el análisis de los mismos.

G OBJETIVOS

1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es evaluar el efecto en la aparición de eventos embólicos, tras la introducción de la escala CHA2DS2-VASc en las guías clínicas españolas de fibrilación auricular en pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias Generales.

2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios del estudio son:

- Conocer la tasa de adherencia a las nuevas guías.
- Conocer la evolución posterior de los pacientes.
- Realizar un análisis del impacto en el consumo de recursos hospitalarios utilizados en las visitas a los Servicios de Urgencias y los ingresos hospitalarios.

H REVISIÓN DE LA LITERATURA

1 ANTECEDENTES

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca mantenida más frecuente, y tiene lugar en un 1-2% de la población general. Más de 6 millones de europeos padecen esta arritmia, y se calcula que su prevalencia se va a doblar, como mínimo, en los próximos 50 años a medida que la población envejezca.^{2,3} En la actualidad, se estima que su prevalencia es del 5-6% en pacientes de 65 años y aumenta hasta un 10% en pacientes mayores de 80 años.⁴ La población con FA es heterogénea en términos de riesgo por ictus isquémico, con tasas anuales que varían desde el 2% hasta más del 10%.⁵

La FA está asociada a una tasa elevada de muerte, accidentes cerebrovasculares (ACV) y otros episodios tromboembólicos.⁶ Además, estos fenómenos embólicos implican una tasa de mortalidad dos veces superior (independientemente de otros predictores de mortalidad)⁷ y mayor recurrencia, en comparación con la de accidentes isquémicos de otras etiologías.⁸

2 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

A pesar de todos los aspectos señalados, existe una gran heterogeneidad en el manejo de pacientes con FA. Por ello, es necesario establecer estrategias de acción coordinada para evitar complicaciones y optimizar recursos.

Así las recomendaciones para el manejo de pacientes con FA deben basarse en la presencia o ausencia de factores de riesgo de ACV y tromboembolia. La identificación de los factores de riesgo ha dado lugar a la publicación de diversos esquemas de estratificación del riesgo por ictus en estos pacientes, siendo los más comunes los que clasifican el riesgo en “elevado”, “moderado” o “bajo”.

El esquema de estratificación más simple y sencillo desarrollado es el esquema *Insuficiencia cardiaca, Hipertensión, Edad, Diabetes, Ictus (doble)* o **CHADS₂** de estratificación de riesgo.⁵ Este esquema de estratificación de riesgo puede utilizarse como una forma inicial, rápida y fácil de valoración de riesgo de ACV, ya que se basa en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos si existen antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) y un punto a cada uno de los factores de riesgo: edad ≥ 75 , historia previa de insuficiencia cardíaca, hipertensión o diabetes.⁹

Sin embargo, es importante subrayar que los factores de riesgo son acumulativos, y la presencia simultánea de dos o más factores de riesgo relevantes justificaría un riesgo de ACV lo suficientemente elevado como para requerir tratamiento.

En septiembre de 2010, se publicaron las nuevas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) en el manejo de la FA.⁹ Estas guías resaltaron la relación entre diferentes factores de riesgo y la aparición de la FA, la necesidad de mejorar el manejo de la FA mediante control de ritmo o control de frecuencia, individualizando cada caso, y también desarrollando recomendaciones para optimizar la prevención de las embolias.¹⁰

Así, surgió un nuevo enfoque, basado en factores de riesgo para los pacientes con FA. Este nuevo esquema de estratificación del riesgo puede expresarse también como un acrónimo, **CHA₂DS₂-VASc** (*Insuficiencia cardiaca congestiva, Hipertensión, Edad ≥ 75 [doble], Diabetes mellitus, ACV [doble], Enfermedad vascular, Edad 65-74 años y Categoría de sexo [femenino]*). Tal y como está resumido en la Tabla 2, el CHA₂DS₂-VASc también está basado en un sistema de puntuación en el que se asigna 2 puntos a una historia clínica de ACV/AIT o edad ≥ 75 años y se asigna 1 punto a cada una de las siguientes condiciones: edad 65-74 años, historia de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica, incluida revascularización previa, amputación debida a enfermedad arterial periférica o evidencia angiográfica de enfermedad arterial periférica, etc.) y sexo femenino.¹¹

Tabla 2. Puntuación de CHA₂DS₂-VASc

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad ≥75 años	2
Diabetes mellitus	1
ACV/AIT/tromboembolia	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo: femenino	1
PUNTUACIÓN MÁXIMA	9

Por lo tanto, este nuevo esquema de estratificación del riesgo amplía el esquema CHADS₂ considerando factores de riesgo adicionales de ACV que pueden influir en el manejo de la FA en un pequeño grupo de pacientes con riesgo intermedio.

Las guías actuales de práctica clínica de la ESC en el manejo de la FA han introducido este nuevo esquema de clasificación CHA₂DS₂-VASc para estratificar el riesgo embólico, principalmente en pacientes con puntuación CHADS₂ dentro del rango 0-1 o en pacientes en los que esté indicado realizar una evaluación más exhaustiva del riesgo de ictus.⁹

Del mismo modo, las nuevas guías españolas para el manejo de pacientes con FA en los servicios de urgencias hospitalarios (agosto 2012) llevada a cabo por el Comité Científico de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias y Urgencias (SEMES) y de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), también incluyen las recomendaciones basadas en el esquema CHA₂DS₂-VASc a la hora de estratificar el riesgo de ACV en pacientes con FA.¹²

3 JUSTIFICACIÓN

Por este motivo, el estudio EMERG-AF será el primer estudio desarrollado en los Servicios de Urgencias Generales tras la implementación de las nuevas guías españolas para el manejo de pacientes con FA. El objetivo principal será evaluar el efecto en la aparición de eventos embólicos tras la introducción de la nueva escala de valoración de riesgo, siguiendo la práctica asistencial habitual de los centros.

I MÉTODOS

1 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional no posautorización (No-EPA) prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional. Debido al diseño observacional prospectivo del estudio, los datos se obtendrán en varias visitas, que coincidirán con cualquiera de las que el paciente realizaría de forma rutinaria para el seguimiento de su enfermedad, sin interferir, en ningún caso, con la práctica clínica habitual de su médico.

Para garantizar la objetividad de los datos, éstos se recogerán siempre y cuando estén disponibles en la historia clínica del paciente, o se puedan obtener durante la entrevista mantenida con el mismo, no aplicándose por tanto, ningún tipo de intervención diagnóstica ni terapéutica.

2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos de edad ≥ 18 años.
- Pacientes que acudan al Servicio de Urgencias y a los que se les diagnostique fibrilación auricular mediante un ECG o en los que la fibrilación auricular esté documentada en su historia clínica.
- Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio.

2.2 Criterios de exclusión

- Presencia de cualquier condición médica o psicológica, que a criterio del investigador impida dar el consentimiento informado.
- Pacientes con diagnóstico de flúter auricular.
- Pacientes que estén participando en ensayos clínicos.

2.3 Seguimiento

A los participantes se les hará un seguimiento, dentro la práctica clínica habitual de cada centro participante, durante un periodo de un año.

2.4 Criterios de retirada

El participante podrá revocar en cualquier momento su consentimiento para formar parte del estudio, así como la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive responsabilidad ni perjuicio alguno.

3 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y EXPOSICIÓN

No aplica, ya que se trata de un estudio de diseño observacional No-EPA en el que el aspecto fundamental a investigar no es un medicamento. Los tratamientos administrados serán decididos según el criterio de cada médico investigador de acuerdo a su práctica clínica habitual.

4 FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO

La fuente de información será en todo momento la historia clínica y el propio paciente. El ámbito de desarrollo del estudio será los Servicios de Urgencias Generales (incluyendo Servicios de Urgencias Médicas, Quirúrgicas y Traumatología) de aproximadamente 50 hospitales españoles procurando garantizar una distribución geográfica homogénea.

5 DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

Todas las variables detalladas a continuación se recogerán siempre y cuando que estén disponibles en la historia clínica del paciente, o se puedan obtener durante la entrevista mantenida con el mismo, sin alterar la práctica clínica habitual del centro.

5.1 Variable principal

La variable principal de valoración será la aparición de eventos embólicos a las 6 ± 2 semanas y al año en pacientes con FA que acudieron a los Servicios de Urgencias Generales.^{13,14}

Se definen como eventos embólicos los siguientes términos:

- Accidente isquémico transitorio: .Disfunción neurológica focal de causa vascular con un perfil temporal definido (de minutos a una hora) y con características etiopatogénicas similares al infarto cerebral.
- Embolia sistémica: Oclusión de un vaso sanguíneo sistémico por un trombo producido en el lado izquierdo del corazón o en la aorta.
- Ictus: signos clínicos de trastornos focales de la función cerebral, que se desarrollan rápidamente, con síntomas que duran 24 horas o más o que llevan a la muerte, sin otra causa aparente que un origen vascular.

5.2 Variables secundarias

Las variables secundarias consisten en:

- Conocer el porcentaje de adhesión a las recomendaciones expuestas en las nuevas guías de manejo de FA.
- Determinar el número de eventos embólicos, hemorrágicos, cardiovasculares y muertes.
- Utilización de recursos hospitalarios, definidos como nuevas acudidas al servicio de urgencias tras el episodio inicial, tiempo de estancia en el servicio de urgencias, ingreso en observación, ingreso unidad corta estancia y su duración y/o ingreso hospitalario y su duración.

6 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño de la muestra, se basará en determinar una cantidad de pacientes que permita lograr el objetivo principal del estudio. El cumplimiento de los demás objetivos secundarios del estudio se obtendrá a partir del tamaño determinado por el objetivo principal.

La realización de este cálculo, tiene como interés determinar el impacto de la nueva clasificación CHA₂DS₂-VASc en la práctica clínica habitual, al introducirse en la nueva guía española de manejo de FA, centrándose en este caso en la frecuencia de aparición de ictus en pacientes que asisten a los Servicios de Urgencias con FA.

Por una parte, el trabajo de investigación llevado a cabo por Brian FG informa que 94 de 1.733 pacientes incluidos en el estudio presentaron ictus durante aproximadamente el primer año de seguimiento, lo que significa una incidencia del 5,4%.⁵

Una hipótesis a asumir, es que la nueva clasificación logre disminuir en cierta medida este porcentaje de aparición de ictus, como consecuencia de una clasificación que permita tomar medidas más específicas y eficaces para cada paciente y en consecuencia lograr mejores efectos individualizados. Se asumirá una reducción de hasta un 1,7% la aparición de ictus durante el primer año de seguimiento, es decir estimar que se reducirá hasta un 3,7% la aparición de ictus.

Se ha propuesto entonces, para calcular el tamaño de la muestra, aceptar un riesgo alfa de 0,05 con un riesgo beta de 0,20. En un contraste unilateral y asumiéndose una pérdida de información por pacientes incompletos, datos incongruentes, o no analizables por cualquier otra causa no superior al 15%, se precisaría un total de 1.147 pacientes para detectar una diferencia en la presencia de ictus con relación al valor antes mencionado igual o mayor a 1,7 unidades porcentuales.

El cálculo realizado a partir de los datos antes mencionados, muestra que se necesitaría incluir aproximadamente un total de 1.150 pacientes. Aproximadamente, 20-25 pacientes/centro.

7 MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

La obtención de los datos se efectuará a través de la historia clínica del paciente siempre y cuando estén disponibles, o si no se obtendrán durante en la propia visita, y en todo momento se efectuará de acuerdo a la práctica clínica habitual del médico.

8 MANEJO DE LOS DATOS

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, el investigador y su equipo de investigadores, el promotor o la persona que éste designe, el CEIC, las autoridades sanitarias pertinentes y los responsables del análisis de los mismos.

El contenido de los eCRDs, así como los documentos generados durante el estudio y la base de datos, serán protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Los datos del investigador y del estudio serán introducidos y tratados en un fichero propiedad de Dynamic S.L., c/ Sant Antoni Maria Claret, 434, Barcelona, que se tratará conforme a lo que dispone la mencionada Ley Orgánica, cuyo único propósito será para el desarrollo y buen fin del estudio.

Dynamic S.L. acepta que los datos finalmente registrados en la base de datos central serán propiedad del promotor.

9 ANÁLISIS DE LOS DATOS

9.1 Métodos estadísticos

Una vez finalizado el estudio, después del registro de los datos del último paciente del estudio, se procederá al cierre de la base de datos, y ésta será transferida al Departamento de Biometría de Dynamic S.L., responsable del análisis estadístico.

En este apartado se incluyen las especificaciones para preparar el plan de análisis estadístico final, que se publicará antes del cierre de la base de datos. En el plan de análisis estadístico final se registrará cualquier diferencia introducida con respecto a esta sección estadística. La propuesta de métodos de análisis estadístico que se muestra a continuación, constituye una síntesis de los métodos a emplear sobre los datos recogidos, para dar respuesta a los objetivos de estudio.

La población del análisis estará formada por todos los pacientes que cumplan los criterios de selección. Se detallarán los pacientes que se eliminan del análisis, así como el motivo por el que han sido eliminados.

Se describirán las características de la población y se listarán los datos no disponibles, la media, desviación estándar, mínima y máxima, mediana para variables continuas y listado y porcentaje de variables cualitativas; los valores no disponibles no se contarán en el cálculo del porcentaje. Se presentarán los intervalos de confianza (IC) al 95% para las principales variables cuantitativas de resultados asociadas al objetivo principal y las principales variables secundarias. Los análisis descriptivos se realizarán en la población total, por región.

No se imputarán los datos en ausencia y se dejarán como perdidos. Cuando se requiera un análisis inferencial, se utilizarán test paramétricos para variables continuas y test no paramétricos en el caso de variables ordinales, categóricas o no paramétricas. Los test de hipótesis que se utilicen serán en todos los casos bilaterales y con un nivel de significación de 0,05. Para las variables que no se ajusten a una distribución normal (o paramétrica) se utilizarán los test de hipótesis de Mann Whitney (para datos no pareados) o de Wilcoxon (para datos pareados). En el análisis de tablas de contingencia así como para la comparación de proporciones y/o distribuciones de frecuencias se utilizará el test de chi-cuadrado (o el exacto de Fischer cuando proceda).

Para la realización del análisis se utilizará el software SPSS versión 17.0.

El análisis estadístico de los datos del estudio será realizado por personal del Departamento de Biometría de Dynamic S.L., c/ Azcona, 31, 28028 Madrid.

9.2 Aspectos generales del análisis estadístico

La propuesta de métodos de análisis estadístico que se presenta a continuación constituye una síntesis de los métodos a emplear sobre los datos recogidos para dar respuesta a los objetivos del estudio.

Se hará una descriptiva general de las variables incluidas en el estudio en particular de las escalas utilizadas. Se presentarán las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media desviación típica, mediana, mínimo y máximo) de las variables cuantitativas. Se presentarán los IC al 95% para las principales variables cuantitativas de resultados asociadas al objetivo principal y las principales variables secundarias. Estos cálculos se realizarán tanto para las variables clínicas, como para las escalas, para aquellas que dispongan de puntuación total, puntuaciones resumen, puntuación por dimensiones y puntos de corte para categorización cualitativa, según sea el caso.

No se imputarán los datos en ausencia y se dejarán como perdidos. Cuando se requiera un análisis inferencial, se utilizarán test paramétricos para variables continuas y test no paramétricos en el caso de variables ordinales, categóricas o no paramétricas. Los test de hipótesis que se utilicen serán en todos los casos bilaterales y con un nivel de significación de 0,05. Para las variables que no se ajusten a una distribución normal (o paramétrica) se utilizarán los test de hipótesis de Mann Whitney (para datos no pareados) o de Wilcoxon (para datos pareados). En el análisis de tablas de contingencia así como para la comparación de proporciones y/o distribuciones de frecuencias se utilizará el test de Chi-cuadrado (o el exacto de Fisher cuando proceda).

9.3 Aspectos específicos del análisis estadístico

La propuesta de métodos de análisis estadístico que se muestra a continuación, constituye una síntesis de los métodos a emplear sobre los datos recogidos, para dar respuesta a los objetivos de estudio.

Para el análisis del objetivo principal (evaluar el efecto en la aparición de eventos embólicos, tras la introducción de la escala CHA₂DS₂-VAsC en las guías clínicas españolas de FA en pacientes que acuden a los Servicios de Urgencias Generales). Para ello, se realizará una estadística descriptiva y se obtendrán las frecuencias absolutas y relativas, así como los IC al 95%.

Para dar respuesta a los objetivos secundarios:

- Conocer la tasa de adherencia a las nuevas guías. Se calcularán los porcentajes absolutos, relativos y los IC al 95%.
- Conocer la evolución posterior de los pacientes. Se realizará una estadística descriptiva y se obtendrán las distribuciones correspondientes y los IC al 95%. Además, se realizará una comparación entre grupos: pacientes estratificados por CHADS₂ vs CHA₂DS₂-VAsC; grupo de pacientes que han seguido las recomendaciones vs los que no; grupo de pacientes que han sido anticoagulados en urgencias vs los que ya habían sido anticoagulados previamente.
- Realizar un análisis de impacto de los recursos utilizados. Se calcularán los porcentajes absolutos y relativos de los principales recursos utilizados y conjuntamente con la determinación de los costes unitarios, se realizará el análisis económico correspondiente.

9.4 Manejo de los datos perdidos

El análisis se llevará a cabo únicamente con los datos disponibles. No se imputarán los datos en ausencia y se dejarán como perdidos.

10 CONTROL DE CALIDAD

Todos los datos del estudio se recogerán de la historia clínica del paciente, siguiendo la práctica clínica habitual del centro, para el seguimiento de la enfermedad. Dicha información será transcrita al eCRD y posteriormente transferida a la base de datos del estudio. Todos los datos se almacenarán, garantizando la confidencialidad, seguridad y autenticidad de los mismos.

Las correcciones en los eCRD se efectuarán, en caso necesario, por los propios investigadores. Una vez se hayan hecho las comprobaciones pertinentes de los datos recogidos, se transferirán al Departamento de Biometría de Dynamic S.L. Los datos finalmente registrados en la base de datos central serán propiedad del promotor.

Asimismo, todos los documentos del estudio deberán estar a disposición del personal debidamente cualificado responsable del desarrollo de auditorías o inspecciones que, en el caso de producirse, serán llevadas a cabo. La verificación de los datos del eCRD se deberá realizar por inspección directa de los documentos originales.

J ASPECTOS ÉTICOS/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la Orden Ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales.

Además, el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio, el promotor, los investigadores y demás aceptan las normas éticas nacionales e internacionales sobre investigación.

El protocolo será sometido a la evaluación de un CEIC, previo al inicio de la inclusión de pacientes. Cualquier dato requerido por el protocolo podrá estar sujeto a auditorias por el promotor, organizaciones independientes y/o autoridades competentes; pero la confidencialidad de los datos será siempre condición indispensable y el uso de los datos será única y exclusivamente para los fines protocolizados y comunicados a las autoridades competentes.

1 EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

Dado su carácter observacional no posautorización (No-EPA), el presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los sujetos estudiados, ya que no se aplicará a los pacientes ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos fuera de la práctica clínica habitual. En consecuencia, el beneficio que recibe el paciente se debe a las condiciones propias de su tratamiento, que es independiente del estudio, y que forma parte de la práctica habitual de su médico que está formando parte del presente estudio.

2 HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

A cada sujeto que se le proponga participar en el estudio, se le entregará un documento escrito denominado "Hoja de información al paciente", en el que de forma detallada, se referirán el objetivo y la descripción del estudio, procedimientos del estudio, duración prevista y número de sujetos participantes, beneficios y riesgos posibles derivados de su participación en el mismo, confidencialidad de los datos de carácter personal, así como datos de contacto del médico responsable del estudio, tal y como se presenta en el Anexo 5 de este protocolo. Este documento estará redactado con un vocabulario que permita que su contenido sea completamente legible y comprensible por el paciente.

El investigador deberá informar al paciente sobre la naturaleza voluntaria de su participación y que no supone ningún cambio ni en su tratamiento ni en su atención médica respecto a los que recibiría de no participar. Él contestará a sus dudas y preguntas y de acuerdo con la normativa vigente, obtendrá el consentimiento escrito del sujeto (Anexo 5).

El sujeto participante en el estudio podrá revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Los datos del investigador y del estudio serán introducidos y tratados en un fichero propiedad de Bayer Hispania, S.L. Unipersonal con domicilio en Avenida Baix Llobregat 3-5, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona), que se tratará conforme a la mencionada la Ley Orgánica, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

Los datos recogidos en el curso del Estudio serán identificados por medio de un código para garantizar la confidencialidad de la identidad del paciente y únicamente el investigador tendrá acceso a esta información.

No obstante, los representantes autorizados del promotor podrán necesitar acceder a la historia clínica de los pacientes, que contiene datos personales (no codificados), con el fin de garantizar que el estudio se esté llevando a cabo de forma adecuada y que los datos

documentados son correctos. También podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán en todo momento la confidencialidad de esta información. El contenido del cuaderno de recogida de datos, así como la base de datos donde se registre la información, estarán codificados y protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación y, por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales.

Respecto al cuaderno de recogida de datos en formato electrónico, a cada investigador se le hará entrega mediante documento cerrado un nombre de usuario y una contraseña compuesta de entre 4 y 6 dígitos. Estos códigos están considerados confidenciales e intransferibles y están sometidos a las mismas normas de confidencialidad que el resto de los documentos, incluido el propio protocolo. Es responsabilidad de los investigadores mantener en secreto sus contraseñas y no revelarlas a terceras partes.

El promotor del estudio y sus representantes tendrán códigos de acceso, exclusivamente para la lectura de los e-CRDs, también confidenciales. En ningún momento podrán modificar la información registrada en ellos por los investigadores.

Todo el material, la información (verbal o escrita) y la documentación no publicada que se entregue al investigador, incluidos el presente protocolo y el e-CRD, son propiedad exclusiva del promotor.

El investigador o cualquier persona de su equipo no pueden entregar o revelar esos materiales o información (de forma total o parcial) a personas no autorizadas sin obtener previamente la autorización formal por escrito del promotor.

El investigador considerará como confidencial toda la información recibida, adquirida o deducida durante el estudio y adoptará las medidas necesarias para garantizar que no se rompe la confidencialidad, aparte de la información que deba ser revelada por ley.

4 INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO

Teniendo en cuenta que el proyecto planteado tiene un diseño de tipo observacional, no se aplica ningún tipo de intervención, ya sea diagnóstica o terapéutica fuera de la realizada dentro de la práctica clínica habitual. Se trata de la recogida de datos de la historia clínica de pacientes seleccionados en los que será asignada, por práctica clínica habitual, una estrategia terapéutica concreta, independientemente de la participación en el estudio; no existiendo, por lo tanto, ninguna posibilidad de interferencia con los hábitos de prescripción del médico.

5 INSPECCIONES Y AUDITORIAS

Las autoridades sanitarias, los CEICs y una auditoría autorizada por el investigador pueden solicitar acceso a todos los documentos, eCRDs, así como otra documentación relevante del estudio para llevar a cabo una auditoría o una inspección al centro participante en el estudio. Durante la auditoría o inspección, los registros médicos y otros documentos del estudio podrían copiarse, asegurando que los datos personales de los pacientes son eliminados de los mismos para garantizar la confidencialidad de los datos.

K MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Debido al diseño No-EPA del estudio, el aspecto fundamental investigado no es un medicamento.

Las Sospechas de Reacciones Adversas Graves detectadas en el estudio a medicamentos que no formen parte de las estrategias de coagulación, deberán ser notificadas directamente por el Investigador al Servicio del Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma en la que ejerza mediante el programa de tarjeta amarilla, según la legislación vigente del Real Decreto 1344/2007. Adicionalmente, si el medicamento del que sospecha que se ha producido la reacción adversa es de Bayer Hispania, S.L., el investigador debe remitir la información sobre la sospecha a Bayer Hispania, S.L. dentro de las primeras 24 horas, utilizando el formulario de comunicación de reacciones adversas suministrado por el Promotor (Anexo 6).

L PLANES DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Toda la información relacionada con el estudio es considerada confidencial y propiedad del promotor hasta su publicación, no podrá ser revelada a otros sin previo consentimiento escrito del promotor y no podrá ser utilizada excepto para la realización de este estudio.

Sólo el promotor o sus representantes pueden hacer extensible a los médicos y a los organismos reglamentarios la información obtenida en este estudio, excepto si es requerido mediante una orden.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas científicas, y/o difundidos a través de comunicaciones a congresos.

Es política del promotor instar a la presentación o publicación de los resultados de sus estudios utilizando datos validados para garantizar la exactitud de los resultados.

El comité científico es responsable de las presentaciones o publicaciones. Los resultados del estudio deben enviarse al comité científico para su revisión antes de su publicación.

Todos los investigadores del estudio y miembros del comité autorizan plenamente al comité científico a la presentación o publicación de los resultados. No se permite ninguna otra publicación antes de la publicación principal. Cualquier presentación o publicación posterior de un participante en el estudio debe ser aprobada por el comité científico y hará referencia al estudio y a la publicación principal.

La decisión final de publicar cualquier manuscrito/resumen/presentación se tomará por el comité científico tras avisar previamente al promotor permitiendo su revisión interna y comentarios. Todos los manuscritos/resúmenes/presentaciones deben enviarse a revisión interna por el promotor antes de su envío.

El promotor puede retrasar la publicación o comunicación durante un tiempo limitado para proteger la confidencialidad o naturaleza registrada de cualquier información en ellas contenida.

M FINANCIACIÓN

El promotor del estudio garantiza la no interferencia en los procesos de selección de los casos, análisis de la información y/o presentación de resultados, o cualquier otro proceso que pueda incidir en los resultados del estudio. Bayer Hispania S.L. asume la financiación del estudio de acuerdo con las directrices del presente protocolo. Esta financiación incluye la totalidad de los materiales necesarios para la realización del estudio, el coste de los procesos de autorización y control ante el CEIC y autoridades sanitarias, el diseño, mantenimiento y gestión de la base de datos, y análisis estadístico de la información que se genere. Dado que se trata de una recogida de datos en la que el paciente es tratado de acuerdo a las condiciones normales de la práctica clínica y que no se aplica a los pacientes ninguna intervención diagnóstica, terapéutica o de seguimiento fuera de la práctica clínica habitual, el estudio no implica ningún gasto extraordinario para el investigador o el centro. En todo caso el promotor del estudio dispondrá de una memoria económica del estudio que estará disponible para su consulta en el momento en que sea necesario. La financiación será en todo caso independiente de los resultados del estudio.

N MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO

Todas las modificaciones que sufra el presente protocolo serán comunicadas al CEIC que haya realizado su evaluación. En el caso de enmiendas relevantes, aquellas que afectan a aspectos fundamentales del protocolo del estudio como objetivos, métodos o aspectos éticos, se someterá de nuevo a la evaluación del CEIC que informó favorablemente sobre el mismo, y se solicitará autorización administrativa para dicha enmienda. Para el resto de enmiendas bastará con la notificación al CEIC, justificando el motivo por el que no se considera relevante.

O CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

1 INFORMES DE SEGUIMIENTO Y FINAL

El cierre definitivo del estudio se realizará una vez se hayan completado todos los datos del último paciente del estudio. Tras el cierre de la base de datos se realizará el análisis estadístico y se presentará un informe con los datos descriptivos, que será revisado y aprobado por el promotor del estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, se hará llegar una copia del informe al CEIC que haya autorizado la realización del estudio.

No está prevista la elaboración de informes intermedios de seguimiento.

El hecho de participar en el presente estudio, el investigador se ve obligado a no comunicar ninguna información relacionada con el estudio a terceras personas, ni permitir el acceso a dicha información.

2 DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Ya ha sido descrito en el apartado L “Planes de difusión de los resultados”.

3 SUSPENSIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO

El promotor puede decidir en cualquier momento y por cualquier motivo interrumpir o suspender prematuramente el estudio. Esta decisión se comunicará por escrito al investigador.

De igual modo, si el investigador decidiera retirarse del estudio tendrá que informar inmediatamente al promotor por escrito.

Si procede según la legislación local, se deberá informar al CEIC y a las autoridades competentes.

4 RESPONSABILIDADES DE LOS COMITÉS DEL ESTUDIO

El comité científico, formado por expertos nacionales en cardiología y ritmología serán responsables del asesoramiento científico y las recomendaciones sobre:

- Protocolo y formulario de recogida de datos.
- Metodología.
- Plan de análisis de datos.
- Desarrollo del análisis del impacto en el consumo de recursos hospitalarios utilizados.

Las responsabilidades detalladas del comité científico, su relación con las demás partes responsables de la gestión y desarrollo del ensayo, sus miembros y el objetivo y calendario de sus reuniones se describen en los estatutos del comité científico y en el manual del estudio.

5 RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR

Las responsabilidades del promotor del estudio son:

- Firmar con el investigador coordinador el protocolo y cualquier modificación del mismo.
- Suministrar a los investigadores el protocolo del estudio, cuando aplique.
- Remitir el protocolo al CEIC.
- Solicitar la autorización de la Administración, cuando proceda, y presentar la documentación correspondiente.
- Presentar los informes de seguimiento y final, en los plazos establecidos y comunicar, en su caso, la interrupción y las razones de la misma.
- Entregar copia del protocolo y de los documentos que acrediten el seguimiento de los procedimientos establecidos en las presentes directrices a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde se vaya a realizar el estudio.
- Aplicar un control de calidad en la obtención y el manejo de datos para asegurar que los datos son fiables.
- Identificar las fuentes de financiación del estudio.
- Firmar, en su caso, el contrato con la entidad competente.
- Hacer públicos los resultados del estudio, a ser posible, a través de una revista científica.

6 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR

Las responsabilidades del investigador en cada centro participante serán:

- Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y cualquier modificación del mismo, y están de acuerdo con él en todos sus términos.
- Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorias oportunas.
- Notificar al promotor los acontecimientos adversos que se establecen en el protocolo.
- Notificar a los centros de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma en la que ejerzan las reacciones adversas graves que ocurran con medicamentos que no se utilicen en las estrategias de coagulación.
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Facilitar las auditorias del promotor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.

7 RESPONSABILIDADES DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

Las responsabilidades del investigador coordinador del estudio son las enumeradas anteriormente en el apartado O6 "Responsabilidades del investigador" más las siguientes:

- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.

Anexo 2. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR COORDINADOR

Dr.: _____
con DNI _____ del servicio de _____
del centro _____

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del estudio titulado: **Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias**, versión **Final, 19 de septiembre de 2012** con código de protocolo **BAY-FIB-2012-01**, cuyo promotor es **Bayer Hispania S.L.**

Y se compromete a:

- Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y cualquier modificación del mismo, y están de acuerdo con él en todos sus términos.
- Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorias oportunas.
- Notificar al promotor los acontecimientos adversos según se establezca en el protocolo.
- Notificar a los centros de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma en la que ejerzan las reacciones adversas graves que ocurran con medicamentos que no se utilicen en las estrategias de coagulación.
- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Facilitar las auditorias del promotor y las inspecciones de las autoridades sanitarias.
- Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
- Firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
- Co-responsabilizarse con el promotor de la elaboración de los informes de seguimiento y finales.
- Contribuir a difundir los resultados del estudio, en colaboración con el promotor.

Firma del Investigador: _____ Fecha: ____/____/____

Día Mes Año

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Bayer Hispania S.L.** para que se realice el estudio No-EPA con código de protocolo **BAY-FIB-2012-01**, titulado: **Estudio EMERG-AF (EMergency dEpartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias; (versión Final, 19 de septiembre de 2012)** considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

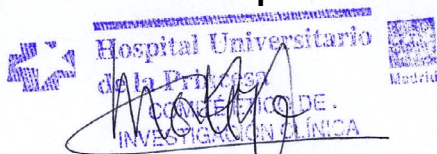
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el **consentimiento informado del paciente (versión final: 19-09-12)** como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio No-EPA sea realizado por la **Dra. Carmen del Arco (Servicio de Urgencias)** como investigador principal en el Hospital Universitario de La Princesa.

Lo que firmo en **Madrid** a **27 de septiembre de 2012**


Hospital Universitario
de La Princesa
COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fdo: Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. M^a del Mar Ortega Gómez, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Certifica

Que el estudio No-EPA, cuyo promotor es **Bayer Hispania S.L.**, con código de protocolo **BAY-FIB-2012-01**, titulado: **Estudio EMERG-AF (EMergency dEartment stRoke prophylaxis and Guidelines implementation in Atrial Fibrillation): Implementación de las Guías de Fibrilación Auricular y profilaxis de ictus de los Servicios de Urgencias; (versión Final, 19 de septiembre de 2012)** y cuyo investigador principal es la **Dra. Carmen del Arco (Servicio de Urgencias)** en el Hospital Universitario de La Princesa:

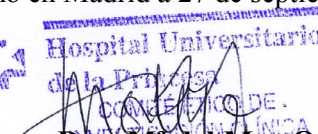
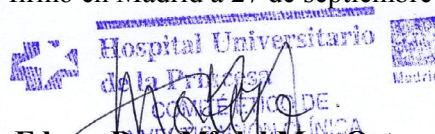
Que en la fecha de aprobación de dicho estudio la composición del CEIC era la siguiente:

- Presidente: Francisco Abad Santos (Servicio de Farmacología Clínica)
Vicepresidente: Rosario Ortiz de Urbina Barba (no perteneciente a profesiones sanitarias, Directora de la Fundación para la Investigación Biomédica).
Secretario: M^a del Mar Ortega Gómez (Especialista en Inmunología Clínica)
Vocales: Dolores Ochoa Mazarro (Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica)
Carmen del Arco Galán (Servicio de Urgencias)
Rafael Fernández Alonso (Fundación para la Investigación Biomédica)
Jesús González Cajal (Servicio de Psiquiatría; miembro del Comité Asistencial de Ética)
Andrés López Romero (Médico de Atención Primaria, Subdirector Médico de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2)
Elena Martín Pérez (Servicio de Cirugía General y Digestiva)
Concepción Martínez Nieto (Farmacéutica, especialista en Farmacia Hospitalaria)
Raquel Nuñez Álvarez (no perteneciente a profesiones sanitarias)
Igor Pinedo García (licenciado en Derecho, no perteneciente al Hospital)
Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)
Jesús Álvarez Duque (Farmacéutico, Atención Primaria, Área 2)
Eduardo Sánchez Sánchez (Subdirector Médico)
Tania Tineo Drove (Servicio de Enfermería)
Licinio Medina Moreno (Jefe Servicio Económico-Financiero)
Alberto Sebastián Palomino (Director de Continuidad Asistencial)
Enrique Alday Muñoz (Servicio de Anestesia y Reanimación)

Que durante la evaluación de este estudio no estuvo presente el investigador principal del estudio Carmen del Arco Galán y existía quorum suficiente para tomar decisiones de acuerdo a nuestros Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Que este CEIC ha sido acreditado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (resolución de renovación de acreditación de fecha 19-07-10).

Lo que firmo en Madrid a 27 de septiembre de 2012

Fdo. Dra. M^a del Mar Ortega Gómez
SECRETARIA DEL C.E.I.C.

Q BIBLIOGRAFÍA

1. Schulman S, and Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3(4):692-4.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21.
4. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(1):7-14.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
6. Laguna P, Martín A, del AC, Gargantilla P. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2004;44(1):3-11.
7. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113(5):359-64.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-67.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
10. Barón-Esquivias G, Gómez F, Amo C, Sainz I, Guisado A, Adriaensens J, et al. Características clínicas y manejo de la fibrilación auricular en las consultas de cardiología y su adecuación a las guía europeas de 2010. *CardiCore* 2012;47(1):30-6.
11. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
12. Martín A, Fernández I, Coll-Vinent B, Tercedor L, del AC, Arribas F, et al. Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012)*. *Emergencias* 2012;24(4):300-24.
13. del AC, Martín A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2005;46(5):424-30.
14. Laguna P, Martín A, del AC, Gargantilla P. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2004;44(1):3-11.

