

# Fibrilación auricular y mujer

## Atrial fibrillation in women

Blanca Coll-Vinent Puig

### Introducción

El sexo y el género son dos de las características más importantes de las personas. Nacemos con un sexo biológico que determina nuestro fenotipo interno y externo, y nos identificamos con un género que influye en nuestras acciones y en nuestra relación con el entorno.

La salud y la enfermedad, como condiciones inherentes a cada persona, también están influenciadas por el sexo y el género. El sexo biológico, entre otros aspectos, determina diferencias anatómicas y estructurales, no solamente referidas a los órganos genitales y al desarrollo de las mamas, sino al peso, la estatura, la distribución de la grasa corporal, el grosor de la piel, la medida y forma de algunos órganos o el calibre de arterias y venas. También implica diferencias a nivel histológico, diferencias en la presencia y expresión de receptores y diferencias hormonales que, a su vez, implicarán diferencias en el metabolismo<sup>1-3</sup>. Todas estas diferencias influyen en la prevalencia y la expresión de las enfermedades, su evolución, su pronóstico, la respuesta terapéutica y los efectos secundarios<sup>1-9</sup>.

A su vez, aspectos relacionados con el género, como determinadas conductas de riesgo, factores ocupacionales, la percepción de la salud, el autocuidado o la relación con el sistema sanitario influyen en el riesgo de desarrollar enfermedades, el diagnóstico precoz, la adherencia y la respuesta terapéutica y el pronóstico<sup>1-4,8-11</sup>.

La fibrilación auricular (FA) no escapa a la influencia del sexo ni a la del género. Cada vez son más los estudios que apoyan la importancia de esta influencia. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no distinguen entre sexo y género ni consideran categorías no binarias. Es por ello que en este artículo utilizaremos mayoritariamente los términos mujer/hombre, asumiendo que las mujeres representan el sexo femenino y los hombres el sexo masculino, y reconociendo que para hacer un análisis preciso de la influencia del sexo y los sesgos de género en la FA (y en la

medicina en general) sería necesario abordar la diversidad de géneros presentes en la sociedad, así como sus interacciones con otras características, como la edad, la etnia o los factores socioeconómicos<sup>12</sup>.

A pesar del conocimiento creciente sobre la importancia de tener en cuenta sexo y género en la FA, la perspectiva de sexo y género en la investigación de esta patología es todavía insuficiente. Globalmente, solamente una tercera parte de pacientes incluidos en los ensayos clínicos son mujeres, lo que implica una infrarrepresentación de más de un 12% respecto a la prevalencia en la población general. Por otro lado, solamente una cuarta parte de los estudios presentan los resultados segregados por sexo, y no todos ellos indican la interacción estadística por sexo<sup>13</sup>. Además, la información sobre la interacción con otros factores relacionados con sexo y género (edad, nivel socioeconómico, etnia) es prácticamente nula<sup>14</sup>.

La falta de evidencia científica se traduce en una falta de recomendaciones específicas para cada sexo. Es cierto que la sensibilidad de las guías clínicas respecto a la perspectiva de sexo/género ha ido en aumento, y ello se ha traducido en apartados específicos sobre aspectos particulares de la FA en la mujer<sup>15,16</sup>. Sin embargo, todavía no hay evidencia suficiente para hacer recomendaciones específicas para los distintos sexos por lo que, salvo en lo referente a anticoagulación, todas las recomendaciones son comunes. Esta falta de recomendaciones específicas por sexo, sumada a una falta de formación sanitaria en este aspecto, se traduce en una ausencia de consideración de sexo y género en el abordaje y tratamiento de la FA y, por tanto, una menor aplicación de la medicina individualizada y una peor práctica clínica.

En esta revisión se resume el conocimiento existente sobre la importancia de tener en cuenta el sexo y el género en la FA para mostrar una primera aproximación a su importancia y así poder optimizar los resultados en salud.

### Filiación de los autores:

Área de Urgencias, Unitat de Fibril·lació Auricular, Comissió de Sexe i Gènere en Salut, Hospital Clínic de Barcelona, España. Grup de Recerca "Urgències: processos i patologies". IDIBAPS. Grupo de Arritmias Cardíacas y Síncope de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), España.

### Correspondencia:

Blanca Coll-Vinent Puig. Área de Urgencias. Hospital Clínic. Villarroel 170. 08036 Barcelona, España.

### E-mail:

bcvinent@clinic.cat

### Información del artículo:

Recibido: 15-7-2024.  
Aceptado: 30-7-2024.  
Online: 19-8-2024.

### Editor responsable:

Guillermo Burillo-Putze.

### DOI:

10.55633/s3me/REUE033.2024

## Diferencias electrofisiológicas y anatómicas

Mujeres y hombres difieren en las propiedades electrofisiológicas del corazón debido a diferencias en el sustrato por el impacto de las hormonas sexuales durante el desarrollo celular, a diferencias en la función autonómica y al impacto de las hormonas sexuales circulantes durante la pubertad. Los estrógenos, la progesterona y la testosterona afectan a la síntesis de proteínas de los canales iónicos y su función. Estas diferencias en los canales iónicos impactan en el periodo refractario, la velocidad de conducción, el potencial de acción y la vulnerabilidad a las arritmias. En general, las mujeres presentan una frecuencia cardíaca más elevada que los hombres, un intervalo QRS más estrecho y un intervalo QT más prolongado, especialmente a partir de la pubertad. En el caso concreto de la FA, además, los hombres tienen una aurícula mayor y una mayor contracción auricular, lo que favorece el desarrollo de la arritmia, y las mujeres presentan mayor número de desencadenantes distintos a las venas pulmonares, lo que puede tener implicaciones terapéuticas<sup>17</sup>.

## Epidemiología

La incidencia de la FA es distinta entre mujeres y hombres. En los hombres, la incidencia es superior hasta la sexta década de la vida, a partir de la cual se iguala, de manera que, dada la mayor longevidad de las mujeres, la prevalencia global es equivalente<sup>14,18-21</sup>. Además, la edad de presentación de la FA es más elevada en las mujeres que en los hombres. La causa exacta de las diferencias en la incidencia según el sexo no está bien establecida, y probablemente sea múltiple. Una explicación sería el efecto protector de los estrógenos, que explicaría la menor incidencia en las mujeres premenopáusicas. Otras explicaciones posibles serían el mayor tamaño auricular en los hombres y la distinta influencia en cada sexo de los otros factores de riesgo asociados a la FA<sup>14,19-21</sup>.

Existen diferencias en los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la FA. Globalmente, las mujeres son mayores, la FA se asocia más a cardiopatía valvular, hipertiroidismo, hipertensión e insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada, y suelen tener más enfermedades concomitantes, mientras que en los hombres es más frecuente la asociación con la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca con función reducida, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e índice de masa corporal elevado, y en ellos también es más frecuente en el postoperatorio<sup>18-26</sup>.

Respecto a los factores asociados a FA, en las dos últimas décadas se han multiplicado los estudios que demuestran que el deporte de alta intensidad se asocia a un mayor riesgo de desarrollar FA. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado solo o mayoritariamente en varones<sup>27,28</sup>. En general, en las mujeres el deporte de alta intensidad confiere un efecto protector para el desarrollo de FA<sup>29-31</sup>. Recientemente, se ha publicado algún estudio que indica que el deporte de élite podría suponer un riesgo de desarrollar FA también en las mujeres, aunque el riesgo relativo es inferior que el que supone para

los hombres<sup>32</sup>. Estas diferencias entre sexos se explicarían por diferencias en el remodelado auricular asociado al deporte de alta intensidad<sup>33,34</sup>. Es importante hacer hincapié en estas diferencias porque podrían implicar diferentes recomendaciones entre los distintos sexos en cuanto al ejercicio físico.

## Presentación, síntomas y diagnóstico

Las mujeres suelen ser más sintomáticas que los hombres. Presentan más frecuentemente palpitaciones y suelen presentarse con una frecuencia cardíaca más elevada que los hombres. También presentan más frecuentemente ansiedad y síntomas inespecíficos, como mareo, disnea o fatiga<sup>35-37</sup>. La mayor sintomatología va asociada también a una peor calidad de vida en las mujeres<sup>23,37-39</sup>, aunque los hombres presentan una mayor intolerancia al esfuerzo<sup>26</sup>.

Por lo que respecta a las consultas a los servicios de urgencias, es frecuente que las mujeres tarden en consultar y que la duración de los síntomas a la llegada sea más prolongada. Ello, junto con el hecho de que a menudo los síntomas iniciales son poco específicos o incluyan la ansiedad, implica que tarden más en ser diagnosticadas<sup>39,40</sup>.

## Pronóstico

En el pronóstico de la FA también hay diferencias notables entre sexos. Las mujeres con FA tienen un mayor riesgo de ictus isquémico que los hombres<sup>36,41-48</sup>. Aunque hay estudios que indican que el sexo femenino por sí solo no es un factor de riesgo independiente, lo cierto es que asociado a otros factores multiplica el riesgo<sup>45</sup>. Además, en las mujeres, los ictus asociados a FA acarreamos una mayor gravedad, morbilidad y mortalidad que en los hombres<sup>46-48</sup>, con una mayor proporción de ictus de gran vaso<sup>46</sup>. Después de una cardioversión, el riesgo de ictus es igualmente mayor en mujeres, tanto si la cardioversión es eléctrica como si es farmacológica o espontánea<sup>49,50</sup>. La demencia vascular también es más frecuente y con mayor riesgo de progresión en mujeres que en hombres con FA<sup>51</sup>.

Por el contrario, las mujeres presentan menor riesgo hemorrágico que los hombres, tanto de hemorragia mayor como de hemorragia intracraneal o de transformación hemorrágica de los ictus<sup>48</sup>.

Globalmente, la mortalidad, tanto cardiovascular como de cualquier causa, también es mayor en las mujeres que en los hombres con FA<sup>42,52,53</sup>, especialmente en los países subdesarrollados<sup>53</sup>, aunque algún estudio demuestra una mortalidad precoz superior en hombres<sup>36,54</sup>. Respecto a la insuficiencia cardíaca, hay resultados discordantes. La mayoría de estudios también indican que el sexo femenino se asocia a un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en los pacientes con FA, especialmente insuficiencia cardíaca con función de eyección preservada<sup>43,53</sup>, aunque en algunos trabajos la incidencia de insuficiencia cardíaca posterior al diagnóstico de FA es superior en hombres que en mujeres<sup>40</sup>.

No existe evidencia suficiente para explicar las diferencias en el pronóstico. Por un lado, se han explicado por una mayor edad y comorbilidad asociada a la FA en muje-

res, aunque ello no explicaría la mayor morbilidad y mortalidad ajustadas. Por otro lado, se han descrito una menor contractilidad y mayor fibrosis auricular en las mujeres, que se asociaría a mayor riesgo de ictus y de mortalidad<sup>17,55-57</sup>. Finalmente, se ha descrito un tratamiento subóptimo en las mujeres (ver apartado correspondiente más adelante) que explicaría tanto el mayor riesgo de ictus e insuficiencia cardiaca como el menor riesgo hemorrágico.

## Respuesta al tratamiento

### Tratamiento anticoagulante

Algunos estudios indican que las mujeres podrían beneficiarse más que los hombres del tratamiento anticoagulante. En algunos de ellos se observa un mayor beneficio en la eficacia con una disminución de la mortalidad<sup>52,58</sup>, especialmente en las mujeres de edad avanzada<sup>58</sup>, mientras que en otros el beneficio es a expensas de la seguridad, con un menor riesgo hemorrágico<sup>59</sup>. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estos estudios no están diseñados específicamente para evaluar estas diferencias, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela. Tampoco hay evidencia suficiente para explicar el motivo de esta mejor eficacia y seguridad.

Por otro lado, las mujeres se benefician más de los anticoagulantes de acción directa respecto a fármacos anti-vitamina K que los hombres, especialmente en base a una mayor seguridad (menor riesgo de sangrado mayor y de sangrado intracraneal)<sup>45,60-64</sup>, excepto en el caso concreto de rivaroxabán<sup>64,65</sup>. Una posible explicación, aunque no la única, sería que las mujeres tratadas con fármacos anti-vitamina K presentan un menor tiempo en rango terapéutico<sup>59,65</sup>, hecho que contribuiría a una menor respuesta a dichos fármacos respecto a los anticoagulantes de acción directa.

### Frecuencia versus ritmo

Respecto a la estrategia de tratamiento, apenas hay estudios que segreguen los resultados por sexo o género, y además estos resultados son discordantes. En uno de los primeros estudios pivotales, el estudio AFFIRM, que no demostró diferencias entre las dos estrategias, no se observó ninguna influencia del sexo en los resultados obtenidos<sup>66</sup>. En el más reciente EAST-AF-NET<sup>67</sup>, que sí que demostró el beneficio del control precoz del ritmo, tampoco se observó interacción por sexo en los resultados. Sin embargo, en el estudio RACE, que globalmente obtuvo resultados similares al AFFIRM, sí que se observaron diferencias entre hombres y mujeres en el efecto de la estrategia: mientras que en los hombres no se observaron diferencias entre las dos estrategias, en las mujeres aleatorizados a control del ritmo frente a las de control de frecuencia, se observó un aumento significativo de la mortalidad, insuficiencia cardiaca, complicaciones tromboembólicas y efectos secundarios de los fármacos antiarrítmicos<sup>68</sup>. En la misma línea, un estudio observacional posterior<sup>69</sup> en 139.767 mujeres y 135.850 hombres de edad  $\geq 75$  años, demostró una mayor incidencia de insuficiencia cardiaca en las mujeres respecto a hombres entre los pa-

cientes en los que se había optado por control del ritmo, aunque no se encontraron diferencias en los otros resultados (ictus o riesgo de hemorragia).

### Fármacos antiarrítmicos

Por lo general, las mujeres tienen una mayor toxicidad farmacológica puesto que acumulan más fármaco, ya que tienen un menor volumen de distribución (menor agua corporal), mayor masa grasa, mayor acumulación de fármacos liposolubles, metabolismo hepático más lento, y menor filtrado glomerular<sup>3,4</sup>.

Los fármacos antiarrítmicos no son una excepción a esta mayor toxicidad<sup>70</sup>. Además, el QT en las mujeres es más largo por lo que cualquier fármaco que interfiera en el QT tiene mayor riesgo de proarritmia en ellas<sup>16,71</sup>.

Concretamente, el riesgo de taquicardia ventricular helicoidal secundario a la toma de sotalol es superior en mujeres<sup>72</sup>. Este riesgo también es superior en mujeres en el tratamiento con amiodarona, aunque globalmente el riesgo es inferior a sotalol<sup>70</sup>. Respecto a la amiodarona, también se ha descrito mayor asociación a necesidad de marcapasos en las mujeres<sup>73</sup>. Por otro lado, la digoxina se ha asociado a mayor riesgo de mortalidad en mujeres con insuficiencia cardiaca<sup>74</sup>. Los betabloqueantes en general son bien tolerados, pero hay algunas excepciones: los niveles de metoprolol en plasma son hasta un 40% mayores en mujeres que en hombres para la misma dosis, con el consiguiente aumento de efectos secundarios<sup>4</sup>.

### Técnicas no farmacológicas

En general, las mujeres presentan peores resultados que los hombres después de una ablación de FA, aunque los resultados son discordantes según los estudios. Por un lado, presentan más complicaciones, tanto respecto al procedimiento como cardiovasculares<sup>75-77</sup>. El motivo de las complicaciones no está bien establecido. Las mujeres tienen unas aurículas más pequeñas que los hombres, con unas paredes más finas y unos vasos sanguíneos más pequeños, lo que podría incrementar el riesgo de complicaciones al utilizar instrumentos desarrollados y adaptados para hombres.

Por otro lado, algunos estudios refieren una mayor recurrencia tras una ablación en las mujeres<sup>76-78</sup>. La mayor tasa de recurrencia en las mujeres también se ha observado en algunos estudios tras la cardioversión eléctrica<sup>79</sup>.

### Embarazo

El embarazo es una condición intrínsecamente ligada al sexo femenino. La FA está presente en aproximadamente 60 de cada 100.000 embarazos. Aunque la prevalencia es baja, la incidencia es creciente debido a la edad creciente de las mujeres embarazadas y a la mayor supervivencia de las pacientes con cardiopatía congénita subyacente. Sin embargo, apenas hay estudios en mujeres embarazadas porque suelen ser excluidas de los ensayos clínicos. Ello implica que la evidencia en las recomendaciones de las guías clínicas sea pobre<sup>15,16</sup>.

En general, se recomienda la estrategia del control del

ritmo sobre el control de frecuencia. La cardioversión eléctrica es segura para madre y feto<sup>80</sup> y es la opción terapéutica recomendada. En las pacientes hemodinámicamente estables sin cardiopatía estructural, también se puede realizar cardioversión farmacológica con procainamida o flecainida<sup>15,16,80</sup>. Sin embargo, dado que no se puede descartar el efecto teratogénico, el tratamiento farmacológico se reserva como segunda opción, especialmente en el primer trimestre del embarazo. Algunos estudios indican buenos resultados con ablación con catéter a partir del segundo trimestre, lo que podría suponer una buena alternativa para evitar un tratamiento farmacológico a largo plazo potencialmente teratogénico<sup>15,80</sup>.

Respecto al tratamiento anticoagulante, está recomendado en las mujeres con alto riesgo trombotico<sup>81</sup>. Se debe tener en cuenta que el embarazo de por sí ya aumenta este riesgo. Los fármacos antivitaminas K pueden utilizarse a partir del segundo trimestre. En el tratamiento con heparina de bajo peso molecular deberían monitorizarse los niveles del factor anti-Xa. Los anticoagulantes de acción directa están contraindicados en el embarazo dado que no hay suficiente evidencia de eficacia y seguridad<sup>16,80</sup>.

### Relación con el sistema sanitario

El tratamiento en mujeres es más conservador que en hombres, aun ajustando por factores de confusión. A pesar de que las mujeres son más sintomáticas, en ellas se realiza menos control del ritmo que en los hombres. Además, cuando se realiza control del ritmo, más frecuentemente se realiza con fármacos y se realizan menos cardioversiones eléctricas y técnicas de ablación de venas pulmonares<sup>36,52,70,82,83</sup>. Por el contrario, en las mujeres se realiza más frecuentemente ablación del nodo con implante de marcapasos y se prescriben más frecuentemente fármacos frenadores<sup>36,75</sup>. Respecto a estos, las mujeres reciben menos betabloqueantes y más digoxina, a pesar del mayor riesgo de efectos adversos con este fármaco<sup>14,24,36</sup>.

También en las mujeres hay una menor tendencia a prescribir anticoagulación, aun en equivalencia de riesgo, y se prescriben menos anticoagulantes de acción directa<sup>52,68,84</sup> sin que haya explicación científica que lo avale.

Las diferencias clínicas en los resultados de las distintas opciones terapéuticas no son suficientes para explicar el sesgo de sexo/género en el tratamiento de la FA, puesto que los estudios que demuestran este sesgo están ajustados por factores de confusión. Además, respecto al tratamiento anticoagulante, las mujeres se beneficiarían más, si cabe, del mismo, y particularmente de los anticoagulantes de acción directa. Posibles explicaciones para este sesgo serían diferencias raciales, diferencias de acceso, preferencias de las y los pacientes, o características clínicas diferenciales no medidas, aunque probablemente haya sesgos no justificables.

### Implicaciones y futuro

Todas las diferencias expuestas no se limitan a hechos descriptivos, sino que tienen relevancia clínica, puesto que pueden influir en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico: ¿estamos ofreciendo el tratamiento más óptimo para las o los pacientes?, ¿las dosis utilizadas son las correctas?, ¿estamos siendo equitativas/os?, ¿queremos hacer una medicina individualizada?

En urgencias todas estas preguntas cobran especial relevancia, puesto que en este ámbito se toman decisiones importantes (ritmo o frecuencia, anticoagulación) que en la mayoría de los casos van a depender únicamente de los profesionales de urgencias, dado el elevado porcentaje de altas en pacientes con FA.

No podemos cerrar los ojos a una evidencia tan creciente como lógica. Una buena praxis en el abordaje de las y los pacientes con FA pasa por individualizar por sexo y género en investigación, docencia y asistencia. Y hacerlo está en nuestras manos.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Conflicto de intereses:** La autora declara no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

**Financiación:** La autora declara la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** La autora ha confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes, acuerdo de publicación y cesión de derechos de los datos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet*. 2020;396:565-82.
2. Gendered Innovations in Science, Health & Medicine, Engineering and Environment.

Gendered Innovations | Stanford University. Última visita en junio 2024.

3. Rodríguez-Reyes M. Perspectiva de género y problemas de salud relacionados con los medicamentos. En: *Monografías de Farmacia Hospitalaria: Salud con perspectiva de género* (nº 21). Barcelona: Bayer Hispania SL, 2024.
4. Farkouh A, Riedl T, Gottardi R, Czejka M, Kautzky-Willer A. Sex-Related Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Frequently Prescribed Drugs: A Review of the Literature. *Adv Ther*. 2020;37:644-55.
5. Marrugat J, Sala J, Masía R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera*. *JAMA*. 1998;280:1405-9.
6. Lakbar I, Einav S, Laleveé N, Martin-Loeches I, Pastene B, Leone M. Interactions between Gender and Sepsis-Implications for the Future. *Microorganisms*. 2023;11:746.
7. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210067.
8. Morrison LJ, Schmicker RH, Weisfeldt ML, Bigham BL, Berg RA, Topjian AA, et al; Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. Effect of gender on outcome of out of hospital cardiac arrest in the Resuscitation Outcomes Consortium. *Resuscitation*. 2016;100:76-81.
9. Ruiz Azpiazú JI, Fernández del Valle P, Escriche MC, Royo Embid S, Fernández Barreras C, Azeli Y, et al. Incidencia, tratamiento y factores asociados con la supervivencia de la parada cardiaca extrahospitalaria atendida por los servicios de emergencias en España: informe 2022 del registro OHSCAR. *Emergencias*. 2024;36:131-9.
10. Flores-Umanzor E, Cepas-Guillén P, Freixa X, Regueiro A, Tizón-Marcos H, Brugaletta S, et al. Perfil clínico y pronóstico de pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados en la red Codi IAM. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76:881-90.
11. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, Bao H, Krumholz HM, Lorenze NP, et al. Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms Among Young Patients With Myocardial Infarction: Evidence from the VIRGO

- Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation*. 2018;137:781-90.
12. Martín-Sánchez FJ, Valls Carbó A, Miró Ò, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, et al. Socio-Demographic Health Determinants Are Associated with Poor Prognosis in Spanish Patients Hospitalized with COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2021 ; 36: 3737-3742.
  13. Noubiap JJ, Thomas G, Nyaga UF, Fitzgerald JL, Gallagher C, Middeldorp ME, Sanders P. Sex disparities in enrollment and reporting of outcomes by sex in contemporary clinical trials of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2022;33:845-54.
  14. Gomez SE, Fazal M, Nunes JC, Shah S, Perino AC, Narayan SM, et al. Racial, ethnic, and sex disparities in atrial fibrillation management: rate and rhythm control. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66:1279-90.
  15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, 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;42:373-498.
  16. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1-e156.
  17. Zeitler EP, Birgersdotter-Green U, Poole JE, Albert CM, Al-Khatib SM, Ali-Ahmed F, et al. Arrhythmias in Female Patients: Incidence, Presentation and Management. *Circulation Research*. 2022;130:474-95.
  18. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al; BiomarcARE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136:1588-97.
  19. Shiyovich A, Chodick G, Azani L, Tirosh M, Shuy M, Pereg D, et al. Sex-specific contemporary trends in incidence, prevalence and survival of patients with non-valvular atrial fibrillation: A long-term real-world data analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0247097.
  20. Volgman AS, Benjamin EJ, Curtis AB, Fang MC, Lindley KJ, Naccarelli GV, et al; American College of Cardiology Committee on Cardiovascular Disease in Women. Women and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2021;32:2793-807.
  21. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15:136-44.
  22. McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, Zachariah J, Aragam J, Larson MG, et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010;121:667-74.
  23. Durán-Bobín O, Elices-Teja J, González-Melchor L, Vázquez-Caamaño M, Fernández-Obanza E, González-Babarro E, et al. Differences in the Clinical Profile and Management of Atrial Fibrillation According to Gender. Results of the REGistro GallEgo Intercéntrico de Fibrilación Auricular (REGUEIFA) Trial. *J Clin Med*. 2021;10:3846.
  24. Dagres N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;48:572-7.
  25. Ball J, Løchen ML, Wilsaard T, Schirmer H, Hopstock LA, Morseth B, et al. Sex Differences in the Impact of Body Mass Index on the Risk of Future Atrial Fibrillation: Insights From the Longitudinal Population-Based Tromsø Study. *J Am Heart Assoc*. 2018:e008414.
  26. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini Met al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:24-31.
  27. Newman W, Parry-Williams G, Wiles J, Edwards J, Hulbert S, Kipourou K, et al. Risk of atrial fibrillation in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2021;55:1233-8.
  28. Li X, Cui S, Xuan D, Xuan C, Xu D. Atrial fibrillation in athletes and general population: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13405.
  29. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800-7.
  30. Sun GZ, Guo L, Wang XZ, Song HJ, Li Z, Wang J, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its risk factors in rural China: a cross-sectional study. *Int J Cardiol* 2015;182:13-7.
  31. Azarbal F, Stefanick ML, Salmoirago-Blotcher E, Manson JE, Albert CM, LaMonte MJ, et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001127.
  32. Drca N, Larsson SC, Grannas D, Jensen-Urstad M. Elite female endurance athletes are at increased risk of atrial fibrillation compared to the general population: a matched cohort study. *Br J Sports Med*. 2023;57:1175-9.
  33. Aaroe M, Tischer SG, Christensen R, Dall CH, Thune JJ, Rasmussen H. Atrial remodeling associated with sporting discipline, sex and duration in elite sports: a cross-sectional echocardiographic study among Danish elite athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2024;10:e001880.
  34. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace*. 2009;11:11-7.
  35. Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzaeva N, Blankenberg S et al. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:1024-30.
  36. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation I and patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:282-91.
  37. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, et al. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:6.
  38. Gleason KT, Dennison Himmelfarb CR, Ford DE, Lehmann H, Samuel L, Han HR, et al. Association of sex, age and education level with patient reported outcomes in atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:85.
  39. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:321-32.
  40. Scheuermeyer FX, Mackay M, Christenson J, Grafstein E, Pourvali R, Heslop C, 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;22:1067-75.
  41. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Oduyayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.
  42. Islam S, Dover DC, Daniele P, Hawkins NM, Humphries KH, Kaul P, Sandhu RK. 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.
  43. Panchoy SB, Sharma PS, Panchoy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014;113:485-90.
  44. Cove CL, Albert CM, Andreotti F, Badimon L, Van Gelder IC, Hylek EM. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms. *Thromb Haemost*. 2014;111:385-91.
  45. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018;137:832-40.
  46. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTi-coagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112:1687-91.
  47. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
  48. Khunte M, Chen H, Colasurdo M, Chaturvedi S, Malhotra A, Gandhi D. Sex discrepancies in the population incidence of stroke and hemorrhage related to atrial fibrillation or flutter. *Cerebrovasc Dis*. 2024. doi: 10.1159/000538108. Epub ahead of print.
  49. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish Cardio-Version) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1187-92.
  50. Bah A, Nuotio I, Grönberg T, Ylitalo A, Airaksinen KEJ, Hartikainen JEK. Sex, age, and time to cardioversion. Risk factors for cardioversion of acute atrial fibrillation from the FinCV study. *Ann Med*. 2017;49:254-9.
  51. Wood KA, Han F, Ko YA, Wharton WW. Is the association between cognitive disease progression and atrial fibrillation modified by sex? *Alzheimers Dement*. 2023;19:4163-73.
  52. 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.
  53. 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;129:837-47.
54. Renoux C, Patenaude V, Suissa S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001402.
  55. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammatory biomarkers and atrial fibrillation: potential role of inflammatory pathways in the pathogenesis of atrial fibrillation-induced thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13:192-201.
  56. Li Z, Wang Z, Yin Z, Zhang Y, Xue X, Han J, et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017;8:53714-29.
  57. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, Brachmann J, Marrouche NF. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:1086-92.
  58. Varona M, Martín A, Sánchez J, Tamargo J, Cancio M, Sánchez S, et al. Diferencias de sexo en los beneficios de la anticoagulación en pacientes ancianos con fibrilación auricular: un subanálisis del estudio EMERG-AF. *Emergencias*. 2023;35:252-60.
  59. Senoo K, Lip GHY. Female Sex, Time in Therapeutic Range, and Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Taking Warfarin. *Stroke*. 2016;47:1665-8.
  60. 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 16;143:673-84.
  61. Proietti M, Cheli P, Basili S, Mazirek M, Lip GYH. Balancing thromboembolic and bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): a systematic review and meta-analysis on gender differences. *Pharmacol Res*. 2017;117:274-82.
  62. Law SWY, Lau WCY, Wong ICK, Lip GYH, Mok MT, Siu CW, et al. Sex-Based Differences in Outcomes of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:271-82.
  63. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA, et al; COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. 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.
  64. Palamaner Subash Shantha G, Bhavne PD, Girotra S, Hodgson-Zingman D, Mazur A, Giudici M, et al. Sex-Specific Comparative Effectiveness of Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003418.
  65. Rago A, Pirozzi C, D'Andrea A, Di Micco P, Papa AA, D'Onofrio A, et al. Gender Differences in Atrial Fibrillation: From the Thromboembolic Risk to the Anticoagulant Treatment Response. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59:254.
  66. Curtis AB, Gersh BJ, Corley SD, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, et al; AFFIRM Investigators. Clinical factors that influence response to treatment strategies in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:645-9.
  67. Van Gelder IC, Ekrami NK, Borof K, Fetsch T, Magnussen C, Mulder BA, et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Sex Differences in Early Rhythm Control of Atrial Fibrillation in the EAST-AFNET 4 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:845-7.
  68. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Rancho AV, Veeger NJ, Crijns HJ et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1298-306.
  69. Subramanya V, Claxton JS, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, Chamberlain AM, et al. Sex differences in treatment strategy and adverse outcomes among patients 75 and older with atrial fibrillation in the MarketScan database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:598.
  70. Weberndörfer V, Beinart R, Ricciardi D, Ector J, Mahfoud M, Szeplaki G, et al; DAS-CAM participants 2017/2018. Sex differences in rate and rhythm control for atrial fibrillation. *Europace*. 2019;21:690-7.
  71. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 1993;270:2590-7.
  72. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalolol. *Circulation*. 1996;94:2535-41.
  73. Essebag V, Reynolds MR, Hadjis T, Lemery R, Olshansky B, Buxton AE, et al. Sex differences in the relationship between amiodarone use and the need for permanent pacing in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2007;167:1648-53.
  74. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1403-11.
  75. Greco M, Blomström-Lundqvist C, Kautzner J, Laroche C, Van Gelder IC, Jordaens L, et al; ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry investigators. In-hospital and 12-month follow-up outcome from the ESC-EORP EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term registry: sex differences. *Europace*. 2020;22:66-73.
  76. Russo AM, Zeidler EP, Giczewska A, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Cha YM, et al; CABANA Investigators. Association Between Sex and Treatment Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation Versus Drug Therapy: Results From the CABANA Trial. *Circulation*. 2021;143:661-72.
  77. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Chun KRJ, Metzner A, Ouyang F, et al; FIRE AND ICE Investigators. Impact of Female Sex on Clinical Outcomes in the FIRE AND ICE Trial of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006204.
  78. Veen D, Verbeek EC, Kavousi M, Huigen J, Mijnen-Schra A, Cocchieri R, et al. Sex differences in characteristics of atrial fibrillation recurrence post surgical pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023;48:101262.
  79. Gurevitz OT, Varadachari CJ, Ammash NM, Malouf JF, Rosales AG, Herges RM et al. The effect of patient sex on recurrence of atrial fibrillation following successful direct current cardioversion. *Am Heart J* 2006;152:155.e9-13.
  80. Georgiopoulos G, Tsiachris D, Kordalis A, Kontogiannis C, Spartalis M, Pietri P et al. Pharmacotherapeutic strategies for atrial fibrillation in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:1625-36.
  81. Jiménez S. Tromboembolia de pulmón y gestación: una aproximación actualizada para urgencias. *Rev Esp Urg Emerg*. 2023;2:48-51.
  82. Bhavne PD, Lu X, Girotra S, Kamel H, Vaughan Sarrazin MS. Race- and sex-related differences in care for patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:1406-12.
  83. Björkenheim A, Fengsrud E, Blomström-Lundqvist C. Catheter ablation of symptomatic atrial fibrillation: Sex, ethnicity, and socioeconomic disparities. *Heart Rhythm O2*. 2022;3:766-70.
  84. 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.