



ANTICOAGULACIÓN Y FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

¿Qué dicen las guías sobre la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular?

A. Calderón Montero

Centro de Salud Rosa Luxemburgo, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Guías de práctica clínica;
Fibrilación auricular;
Profilaxis tromboembólica;
Estratificación del riesgo

KEYWORDS

Clinical practice guidelines;
Nonvalvular atrial fibrillation;
Thromboembolic prophylaxis;
Risk stratification

Resumen

El desarrollo de los nuevos anticoagulantes ha modificado el tratamiento antitrombótico en la fibrilación auricular no valvular. Como consecuencia, las principales guías de práctica clínica han recogido e incorporado las nuevas evidencias. Para establecer la decisión terapéutica más adecuada, es imprescindible realizar una estratificación correcta del riesgo de ictus y de hemorragia. Las escalas CHADS₂ y HAS-BLED son las más recomendadas. El auténtico papel de los nuevos anticoagulantes en la profilaxis tromboembólica está aún por definir. En el momento actual se deben considerar como una opción más junto a los antagonistas de la vitamina K, si bien para algunas sociedades científicas podrían ser de elección.

© 2013 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation: what do the clinical practice guidelines say?

Abstract

The development of new anticoagulants has modified antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. As a result, the main clinical practice guidelines have incorporated the new evidence. To reach the most appropriate therapeutic decision, it is essential to accurately identify the risks of stroke and hemorrhage. The most widely recommended scales for risk stratification are CHADS₂ and HAS-BLED. The definitive role of the new anticoagulants in thromboembolic prophylaxis remains to be established. Currently, these drugs should be considered as one more option, together with vitamin K antagonists, although some scientific societies consider them to be the drug of choice.

© 2013 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El desarrollo reciente de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) ha modificado de manera importante la estrategia terapéutica en la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV). Como consecuencia, las guías de práctica clínica editadas por diferentes sociedades científicas han revisado sus contenidos en el campo de la prevención tromboembólica, y publicado nuevas versiones y actualizaciones.

Es importante tener en cuenta que las diferentes guías se basan para sus recomendaciones en la misma evidencia científica. Y aunque las coincidencias superan las discrepancias, en ocasiones estas últimas generan cierta confusión a la hora de aplicarlas en la práctica clínica. Esta circunstancia refleja en muchos casos una interpretación diferente de los mismos estudios analizados.

Dado que el manejo de la prevención tromboembólica en la FANV se desarrolla ampliamente en el ámbito de la atención primaria¹, es importante realizar una revisión práctica y actualizada de las recomendaciones publicadas por las principales guías en este campo. Para ello se han seleccionado 5 guías pertenecientes a otras tantas sociedades científicas. Como hilo conductor de la revisión se han escogido por su difusión continental en Europa y América, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicada en 2010² y su posterior actualización de 2012³, y la guía del American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society (ACCF/AHA/HRS) de 2011⁴ y su actualización sobre dabigatrán⁵. También se incorporan a la revisión en algunos apartados de la actualización de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) de 2012⁶, la novena versión de la guía del American College of Chest Physicians (ACCP)⁷ y las actualizaciones del National Institute for Health and Clinical Excellence (guías NICE) de 2012^{8,9}.

Clasificación de las recomendaciones

Tanto la ESC 2010² como la ACCF/AHA/HRS 2011⁴ establecen 2 criterios simultáneos de clasificación (tabla 1):

- Clase o categoría de la recomendación (I, IIa, IIb y III), que se fundamenta en el grado de acuerdo de la comunidad científica acerca del beneficio y la eficacia de un tratamiento o procedimiento. En este apartado, la guía de la ACCF/AHA/HRS, a diferencia de la ESC, distingue en la clase III entre ausencia de beneficio (IIIa) y perjuicio (IIIb).
- Nivel de evidencia (A,B,C) en la que se sustenta dicha recomendación, en función de la calidad y el número de estudios de investigación que apoyan la recomendación.

La mayoría de las recomendaciones sobre los NACO se clasifican en la categoría I o IIa con un nivel de evidencia B, como consecuencia de que suelen apoyarse en un solo ensayo clínico multicéntrico a gran escala.

En contraposición, la CCS⁶ utiliza el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) que, por un lado, considera el nivel de evidencia (alto, intermedio, bajo y muy bajo) y, por otro, los factores que influyen en la recomendación. Además considera factores como el coste o las preferencias a la hora de establecer las recomendaciones.

En nuestro medio, la clasificación más utilizada es la seguida por la ESC y la ACCF/AHA/HRS (tabla 1).

Estratificación del riesgo de ictus

La estimación del riesgo de sufrir un ictus es esencial para definir qué paciente individual se puede beneficiar de la terapia anticoagulante y cuál no. Aunque se han publicado múltiples algoritmos para la estratificación del riesgo de ictus, la escala CHADS₂ es aceptada por todas las guías revisadas debido a su simplicidad y valor predictivo.

La escala CHADS₂ es el acrónimo que se corresponde con los factores de riesgo implicados: C (*cardiac* en inglés), de insuficiencia cardíaca definida por una fracción de eyección < 45% o por un ingreso reciente por este motivo; H (*hypertension*), de hipertensión arterial (HTA) no controlada; A (*age*), de edad ≥ 75 años; D (*diabetes*), de diabetes mellitus, y S (*stroke*), de antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT).

Tabla 1 Tipo de recomendación y nivel de evidencia

Clase de recomendación		Nivel de evidencia	
I	Beneficio muy superior al riesgo El procedimiento o tratamiento debe ser recomendado	A	Datos procedentes de varios ensayos clínicos o metanálisis
IIa	Beneficio superior al riesgo Estudios adicionales con objetivos específicos pueden ser útiles El tratamiento o procedimiento puede ser recomendado	B	Datos procedentes de un solo ensayo clínico o de varios estudios no aleatorizados
IIb	Beneficio igual o ligeramente superior al riesgo Son necesarios estudios adicionales con objetivos amplios El tratamiento o procedimiento puede ser considerado	C	Consenso de expertos, serie de casos
III	Sin beneficio (IIIa) Perjudicial para los pacientes (IIIb)		

Tabla 2 Estratificación según la escala CHADS₂ y efecto del tratamiento con warfarina sobre la mortalidad anual

Insuficiencia cardíaca congestiva	1		
Hipertensión	1		
Edad ≥ 75 años	1		
Diabetes	1		
Episodio previo de AVC	2		
CHADS ₂	Mortalidad anual (%) con dicumarínicos	Mortalidad anual (%) sin dicumarínicos	Número de pacientes a tratar para prevenir un episodio embolígeno/año
0	0,25	0,49	417
1	0,72	1,52	125
2	1,27	2,5	81
3	2,20	5,27	33
4	2,35	6,02	27
5 o 6	4,6	6,88	44

El valor predictivo de la CHADS₂ fue evaluado en una cohorte de 1.733 pacientes con FANV de edades entre 65 y 95 años sin tratamiento con warfarina. En función del riesgo relativo para ictus tromboembólico, se asigna una puntuación a cada factor de riesgo, siendo 2 puntos para el antecedente de ictus/AIT y 1 punto para el resto. De acuerdo con la puntuación obtenida en cada paciente individual (suma aritmética según los factores presentes), se estima el riesgo de ictus tromboembólico y los posibles beneficios del tratamiento anticoagulante (tabla 2). De este modo, los pacientes se clasifican en riesgo bajo (CHADS₂ = 0), intermedio (CHADS₂ = 1) y alto (CHADS₂ ≥ 2).

En al menos 6 estudios ha sido validada posteriormente la escala CHADS₂. Toda esta evidencia permite asegurar que los pacientes con una puntuación de 2 o más se beneficiarán del tratamiento anticoagulante.

Sin embargo, el beneficio en aquellos con una puntuación entre 0 y 1 no está tan claro, de modo que en algunos subgrupos y estudios la incidencia de ictus es mayor de la esperada. Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes en los cuales puede que no se hayan detectado todos los posibles factores de riesgo de ictus tromboembólico.

Para intentar identificar qué pacientes con un riesgo bajo o intermedio son realmente de bajo riesgo, la ESC publicó en 2010³ una nueva escala con el acrónimo de CHA₂DS₂-VASc, que incluye otros factores de riesgo adicionales y modifica el riesgo relativo de la edad (tabla 3). Así, se otorga 1 punto a los pacientes con edad comprendida entre 65 y 74 años, y 2 puntos a aquellos ≥ 75 años. Se añade como factor de riesgo adjudicando 1 punto el antecedente de enfermedad vascular y ser mujer, y se mantienen el resto de puntuaciones de la CHADS₂.

La escala CHA₂DS₂-VASc se ha validado en múltiples cohortes para identificar a los sujetos que realmente tienen un bajo riesgo. Al aplicar la escala CHA₂DS₂-VASc a los pacientes con CHADS₂ = 0, el riesgo de episodio tromboembólico varía desde 0,84% (CHA₂DS₂-VASc = 0) hasta 1,75% (CHA₂DS₂-VASc = 1), 2,69% (CHA₂DS₂-VASc = 2) y 3,2% (CHA₂DS₂-VASc = 3). Por lo tanto, una puntuación CHA₂DS₂-VASc = 0 identifica claramente a los pacientes de bajo riesgo que no se beneficiarán del tratamiento preventivo.

Tabla 3 Factores de riesgo para ictus/AIT/embolia sistémica de la escala CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo	Riesgo relativo (análisis multivariante)
Edad (años)	
< 65	1,0
65-74	2,97
> 74	5,28
Sexo femenino	1,17
Ictus previo	2,81
Enfermedad vascular previa	1,49
Infarto de miocardio	1,09
Enfermedad arterial periférica	1,22
Intervencionismo coronario	1,19
Hipertensión	1,17
Diabetes mellitus	1,19

AIT: accidente isquémico transitorio.
Tomada de Camm et al³.

En resumen, hay acuerdo entre las guías en aplicar la escala CHADS₂ para estimar el riesgo individual de ictus en la FANV. Si la puntuación es ≥ 2, el tratamiento preventivo será beneficioso. En los casos en que la puntuación sea 0-1, la ESC recomienda la aplicación de la escala CHA₂DS₂-VASc para definir mejor los pacientes de bajo riesgo (fig. 1).

Estratificación del riesgo de sangrado

Los beneficios obtenidos con el tratamiento antitrombótico en la prevención del ictus se deben contraponer con los posibles riesgos de sangrado, en especial la hemorragia intracraneal (HIC) (tabla 4).

Únicamente se han validado 3 algoritmos para estratificar el riesgo de sangrado en los pacientes con FANV. Dos de

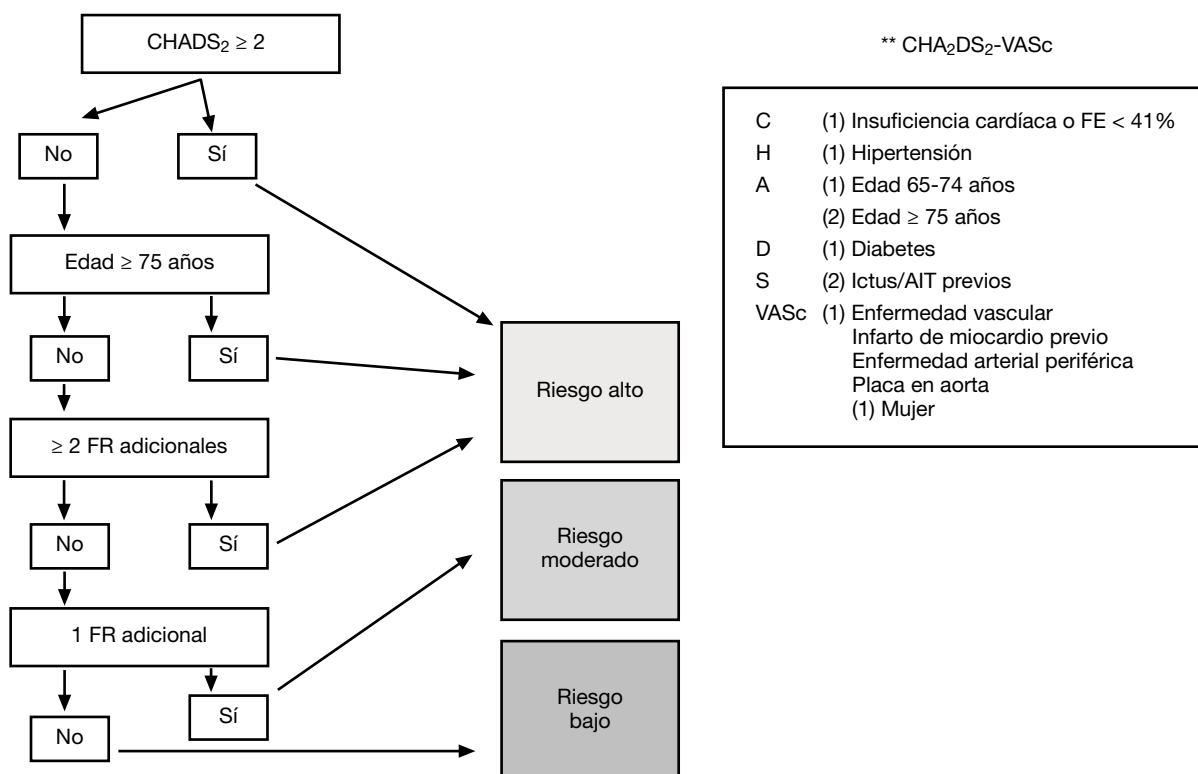


Figura 1 Estratificación del riesgo de ictus propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología 2010². AIT: accidente isquémico transitorio; FE: fracción de eyección; FR: factores de riesgo.

Tabla 4 Riesgo relativo ajustado de ictus y de hemorragia

Puntuación	Ictus-CHADS ₂ IC del 95%	Sangrado grave (HAS-BLED)
0	1,9 (1,2-3,0)	1,13
1	2,8 (2,0-3,8)	1,02
2	4,0 (3,1-5,1)	1,88
3	5,9 (4,6-7,3)	3,74
4	8,5 (6,3-11,1)	8,70
5	12,5 (8,2-17,5)	12,5
6	18,2 (10,5-27,4)	-

IC: intervalo de confianza.

Tomada de Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010. Can J Cardiology. 2011;27:74-90.

ellos, HEMORR2 HAGES y ATRIA son complejos, y no son recomendados por las guías revisadas.

La escala HAS-BLED, por su simplicidad y su valor predictivo, es la recomendada por las guías de la ESC² y la CCS⁶ para estratificar el riesgo de sangrado en el paciente individual. La guía de la ACCF/AHA/HRS no la menciona⁴.

La escala HAS-BLED incluye un conjunto de factores de riesgo y a cada uno se le asigna una puntuación de manera similar a como se realiza en las escalas CHADS. Los factores de riesgo se corresponden igualmente con las iniciales del acrónimo (fig. 2). El riesgo anual de sangrado varía desde el 1,13% (0 puntos) al 12,5% (5 puntos). La existencia de una

puntuación ≥ 3 no es una contraindicación para la terapia anticoagulante. En cambio aporta una información adicional al médico, que en estos casos debe ser muy estricto en el control de los factores de riesgo (p. ej., HTA), así como en intervenir sobre los factores modificables o evitables (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos).

La aplicación de la escala HAS-BLED debe hacerse conjuntamente con la estratificación por la escala CHADS₂. Hay que considerar que el 70% de los ictus en la FANV suelen ser mortales o dejan limitaciones importantes, mientras que las HIC bajo tratamiento anticoagulante tienen, en comparación, una menor probabilidad de ser mortales o dejar secuelas importantes. Únicamente en los pacientes con un riesgo de ictus muy bajo (CHA₂DS₂-VASc = 0) y un riesgo de hemorragia alto debe considerarse como no indicada la terapia anticoagulante.

En general se recomienda utilizar la escala HAS-BLED para estimar el riesgo de sangrado e intervenir sobre los factores de riesgo modificables. Incluso ante un riesgo alto (HAS-BLED ≥ 3), en la mayoría de los casos no está contraindicado el tratamiento anticoagulante, dado que el beneficio estimado (prevención de ictus) supera a los posibles efectos adversos (HIC).

Indicación del tratamiento antitrombótico

Los beneficios del tratamiento anticoagulante están bien establecidos para los pacientes con un riesgo alto de ictus. Hay unanimidad en todas las guías para indicar la anticoa-

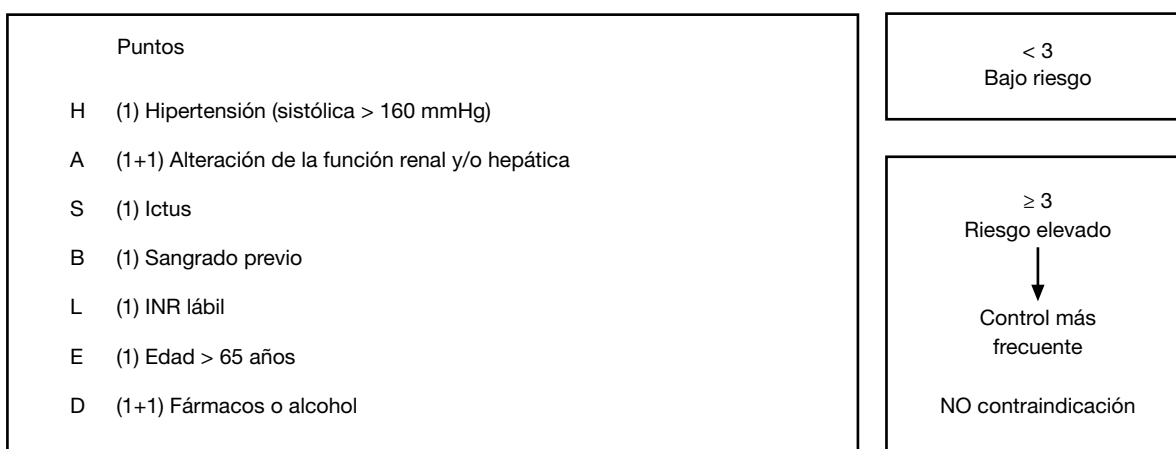


Figura 2 Estimación del riesgo de sangrado según la escala HAS-BLED. INR: cociente internacional normalizado. Función renal: diálisis o creatinina > 2 micromol/l; Bilirrubina x2 + alteración de transaminasas x3. Historia previa de sangrado o predisposición; INR < 60% en rango; fármacos como AINE, antiplaquetario.

Tabla 5 Selección del tratamiento antitrombótico según las diferentes guías

	ESC	AHA/HRS	CCS	ACCP
CHADS ₂ = 2	Warfarina/NACO	Warfarina/NACO	NACO/warfarina*	NACO/warfarina*
CHADS ₂ = 1	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Aspirina o NACO/ Warfarina	NACO/warfarina* o aspirina	NACO/warfarina*
CHADS ₂ = 0 CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 = no tratamiento 1 = warfarina/NACO o nada > 1 = warfarina/NACO	Aspirina	Aspirina o nada	Nada o aspirina

NACO: nuevos anticoagulantes.
*Preferencia de nuevos anticoagulantes frente a warfarina.

gulación en los pacientes con una puntuación ≥ 2 en la escala CHADS₂. Las diferencias más relevantes aparecen en los pacientes con riesgo bajo e intermedio (CHADS₂ = 0-1) (tabla 5).

Para las guías que no utilizan la escala CHA₂DS₂-VASc, las recomendaciones son:

- En los pacientes de riesgo bajo sugieren utilizar ácido acetilsalicílico (ACCF/AHA/HRS)⁴ o no realizar ningún tratamiento (ACCP con nivel de evidencia 2B y CCS con nivel de evidencia medio)^{6,7}. Ante la presencia de enfermedad vascular o en mujeres > de 65 años se puede considerar la anticoagulación o el ácido acetilsalicílico, respectivamente, según la CCS⁷.
- En los pacientes de riesgo intermedio (CHADS₂ = 1), la CCS (nivel de evidencia alto) y la ACCP (1B) proponen la anticoagulación con los NACO^{6,7}, mientras que la guía de la ACCF/AHA/HRS no se define claramente entre antiagregación o anticoagulación.

La guía de la ESC³ recomienda aplicar la escala CHA₂DS₂-VASc para todos los pacientes con una puntuación de 0 y 1

según CHADS₂. En función de la puntuación obtenida, las recomendaciones son:

- 0 puntos: no profilaxis antitrombótica alguna (no tratamiento).
- 1 punto: preferible tratamiento anticoagulante a no tratar.
- 2 puntos o más: tratamiento anticoagulante.

Como consecuencia, la aplicación de las recomendaciones de la guía de la ESC condiciona tratar a un mayor número de pacientes en comparación con las guías de la CCS y la ACCF/AHA/HRS.

En resumen, todos los pacientes de riesgo alto (CHADS₂ ≥ 2) deben ser anticoagulados, a no ser que exista una contraindicación específica. En los pacientes de riesgo intermedio, la recomendación mayoritaria es utilizar anticoagulantes orales manteniendo la aspirina como opción secundaria. En los pacientes de bajo riesgo, (CHADS₂ = 0 y CHA₂DS₂-VASc = 0 para la ESC), la recomendación mayoritaria es no tratar, aunque la aspirina puede ser una opción.

Selección del fármaco anticoagulante

La elección del fármaco anticoagulante es un campo de intenso debate en el momento actual. Sin embargo hay una serie de aspectos entre los que se observa un amplio consenso entre las diferentes guías:

- Los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) que tienen un óptimo control del cociente internacional normalizado (INR en rango > 65-70% de las ocasiones) probablemente no se beneficiarán menos (en los subanálisis según control de INR con rivaroxaban p.e. se observó el mismo nivel de eficacia vs warfarina) de un cambio a los NACO.
- No se han desarrollado estudios directos comparativos entre los NACO, lo que dificulta de elección de uno sobre otro. Cualquier decisión en este sentido se basará en datos indirectos.
- Globalmente, los NACO han demostrado ser igual o más eficaces que warfarina, con una incidencia de efectos adversos graves igual o menor.
- En general, los NACO tienen una menor incidencia de sangrado grave, en especial de HIC.
- El número de pacientes incluidos en los 3 ensayos multicéntricos es muy elevado, multiplicando por 10-12 veces los incluidos en los ensayos de aprobación con warfarina. Sin embargo, la experiencia clínica en condiciones de práctica clínica aún es escasa.

Preferencia de los nuevos anticoagulantes orales sobre warfarina

Dos son las guías muestran preferencia por los NACO.

1. La actualización de 2012 de la guía de la CCS⁶ sugiere, de forma general, el uso de los NACO en lugar de warfarina siempre que la anticoagulación este indicada (recomendación de nivel medio, nivel de evidencia alto). Con relación a situaciones clínicas concretas se pronuncia en el siguiente sentido:

- Los NACO no muestran diferencias entre los menores y mayores de 75 años, por lo que se pueden usar en ambos casos. Propone que en mayores de 80 años puede ser necesario reducir la dosis.
- En los pacientes con angina estable, el tratamiento anticoagulante de elección es warfarina, aunque sugieren que uno de los NACO puede ser preferible (rivaroxaban).
- En los pacientes con insuficiencia renal e índice de filtrado glomerular estimado (eGFR) > 30 mg/min, la utilización de los NACO debe limitarse a sus indicaciones autorizadas. Si el eGFR < 30 mg/min recomienda utilizar warfarina.

2. La guía de la ACCP de 2012⁷ también opta por la elección de los NACO frente a warfarina de forma general. En concreto propone utilizar dabigatrán 150 mg/12 h en lugar de los AVK (2B). En los pacientes con enfermedad coronaria, tanto aguda como crónica, el anticoagulante preferido es warfarina (2C).

Tendencia a favor de los nuevos anticoagulantes sobre warfarina

La ESC³ considera los NACO como una opción equiparable al tratamiento convencional con los AVK para los pacientes en los

que la anticoagulación este indicada (IIaA). Sugiere que los NACO pueden ser preferibles a warfarina al no ser inferiores y ser mas seguros, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de los respectivos ensayos clínicos. En cuanto a las situaciones específicas en las que se deben utilizar los NACO, se señalan las contempladas actualmente en nuestro país (IB):

- Imposibilidad de alcanzar un INR adecuado.
- Efectos adversos a warfarina.
- La imposibilidad de realizar controles de INR.

Sin preferencia entre los nuevos anticoagulantes orales y warfarina

La ACCF/AHA/HRS⁴ sitúa a los NACO como una opción a tener en cuenta para el tratamiento antitrombótico además de warfarina. No hay indicaciones específicas sobre el uso preferencial de los NACO.

Finalmente, las guías NICE han realizado 2 actualizaciones a lo largo de 2012 sobre dabigatrán⁸ y rivaroxaban⁹. Globalmente consideran ambos fármacos como un importante avance en la prevención del ictus en la FANV y los encuadran como alternativa al tratamiento con warfarina para pacientes con CHADS2 ≥ 1. Específicamente, con respecto a rivaroxaban consideran que debe indicarse en los pacientes con CHADS2 ≥ 2, aunque tampoco descartan un efecto favorable en los pacientes de riesgo intermedio.

En resumen, los NACO suponen un gran avance para la prevención tromboembólica en la FANV. Han demostrado ser igual o mas eficaces que warfarina, con una menor incidencia de HIC. En consecuencia deben considerarse como fármacos de primera línea junto a los AVK, si bien para algunas organizaciones científicas son de elección.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M; Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl)*. 2012;65:47-53.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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;31:2369-429.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
4. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart As-

- sociation Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269-367.
5. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:1144-50.
 6. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125-36.
 7. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e531S-75S.
 8. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA249. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA249>
 9. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA 256. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA256>