



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



DISEÑO DE UN MODELO PREDICTIVO DE CÁLCULO DE DOSIS DE MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON ACENOCUMAROL

Cuevas B, Cuevas MV, Martínez-Sancho I¹, Arribas J², García-Díaz C.

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.

¹Centro de Salud Gamonal-Antigua.

**²Servicio de Gestión. Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España**

Email: [bcuevas @ hubu.es](mailto:bcuevas@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2019;2:23-30.

[Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, PhD](#) Unidad de Biología del Envejecimiento.
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

[Comentario de la revisora Dra. Sandra Quijano MD.](#) Especialista en Hemoterapia y Clínica
Médica. Hospital J.C.Perrando. Resistencia - Chaco. Argentina

RESUMEN

El tratamiento anticoagulante oral está indicado en la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo arterial y venoso. El número de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antivitamina K ha aumentado paulatinamente en los últimos años con el consiguiente incremento de la carga de trabajo médica; esta labor se ha visto facilitada en parte, por la implantación de programas informáticos para el control de este tratamiento.

Los modelos matemáticos desarrollados para calcular la dosis de mantenimiento de acenocumarol basados en el valor del primer INR (Índice Normalizado Internacional) obtenido tras el inicio del tratamiento anticoagulante oral cuando este es administrado a una dosis fija y durante un periodo de días concreto, han permitido encontrar una clara relación entre ambos parámetros.

Se ha diseñado un modelo matemático que permite establecer una predicción orientativa de la dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular, en función del primer INR obtenido tras recibir el paciente una dosis fija de inicio de acenocumarol de 2 mg cada día durante tres días

consecutivos.

PALABRAS CLAVE: Acenocoumarol, Dosis de mantenimiento, Algoritmo

ABSTRACT

Oral anticoagulant treatment is indicated for the primary and secondary prevention of arterial and venous thromboembolism. The number of patients being treated with antivitamin K oral anticoagulants has gradually grown in recent years with the consequent increase in medical workload; this task has been facilitated in part by the implementation of computer programs in order to control this treatment.

The mathematical models developed to calculate the maintenance dose of acenocoumarol based on the value of the first INR (International Normalized Index) obtained after the start of oral anticoagulant treatment when this is administered at a fixed dose and during a specific period of days, have made it possible to find a clear relationship between both parameters.

A mathematical model has been designed to establish an indicative prediction of the maintenance dose of oral anticoagulant therapy with acenocoumarol in patients with atrial fibrillation, based on the first INR obtained after receiving a fixed starting dose of acenocoumarol of 2 mg taken once a day for three consecutive days.

KEY WORDS: Acenocoumarol, Maintenance Dosage, algorithm

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales del grupo de los cumarínicos (4-hidroxycumarina), también llamados antivitamina K, son fármacos utilizados en la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar y en la prevención del tromboembolismo arterial, estando indicados en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, miocardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular.

Desde el inicio de su uso en pacientes en la década de los 40 del siglo XX¹ se evidenció que la terapéutica anticoagulante oral precisaba un cuidadoso control analítico, debido a la gran variabilidad individual en la respuesta al fármaco y al estrecho margen entre dosis ineficaces, adecuadas y excesivas. Posteriormente, se demostró que el tiempo de protrombina descrito por Quick² en 1935 era la prueba ideal para dicho control.

Sin embargo, la necesidad de un modelo matemático para obtener resultados equivalentes en el tiempo de protrombina, con reactivos de diferente sensibilidad (tromboplastinas), se hizo patente muy pronto. En 1981 el Bureau of Referente de la Comunidad Económica Europea, mediante un trabajo cooperativo, estableció un modelo basado en la regresión lineal de los logaritmos de los tiempos en segundos del tiempo de protrombina. Enfrentando la tromboplastina de referencia (ordenadas) a la preparación problema (abscisas), la sensibilidad de esta venía determinada por la pendiente de la línea de

regresión, que se denominó "Índice de Sensibilidad Internacional (ISI)". Elevando la razón P/C (Plasma/Control) al valor ISI, se hallaría la razón teórica que se hubiera obtenido de realizar la prueba con el primer estándar humano. A este valor se denomina "Razón Normalizada Internacional" (INR) y es la única forma correcta de expresar los resultados del tiempo de protrombina cuando corresponden al control del tratamiento anticoagulante oral³.

Según el motivo de la anticoagulación se exige un rango terapéutico diferente, es decir el INR debe estar comprendido entre dos valores, en el caso de la fibrilación auricular se considera una correcta anticoagulación cuando el nivel de INR se sitúa entre 2 y 3. Cuando el paciente tiene un INR fuera del rango terapéutico aconsejado, debe realizarse un ajuste de la dosis, incrementando o disminuyendo la misma y acortando el período en que debe realizarse el análisis siguiente.

Desde la introducción de estos fármacos en la práctica clínica se consideró deseable que tuvieran un corto período de inducción de su efecto y también de eliminación tras su supresión, pero a la vez una acción lo suficientemente prolongada para permitir una anticoagulación homogénea, sin oscilaciones, con una sola dosis diaria. Estas condiciones las cumple el acenocumarol que es el anticoagulante oral más usado en nuestro país.

Modelos predictivos de cálculo de dosis

Varios autores han intentado desarrollar un modelo matemático predictivo para averiguar la dosis de mantenimiento de acenocumarol, basado en los datos del primer INR tras el inicio de una dosis fija del fármaco anticoagulante; se encontró una clara relación entre el primer INR y la dosis de mantenimiento: a mayor valor de la cifra de INR el paciente precisa menor dosis de anticoagulante. En este modelo, sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto al sexo⁴.

En otro estudio se ha visto una variación en la dosis de mantenimiento según la edad del paciente, de tal manera que a mayor edad del paciente, este precisa menor cantidad de fármaco para alcanzar el nivel de anticoagulación deseado⁵.

Contar con una herramienta diseñada a tal efecto, permitiría que tras administrar una dosis inicial fija, se obtuviera una herramienta que facilitara alcanzar la dosis de mantenimiento en un período más corto de tiempo.

Nuestro estudio describe el desarrollo de un modelo matemático para obtener la dosis de mantenimiento del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol en pacientes con fibrilación auricular.

PACIENTES Y MÉTODO

Se efectuó un estudio retrospectivo de una población de 113 pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante oral por fibrilación auricular que recibieron una dosis fija de acenocumarol (Sintrom®) de 2 mg cada día durante tres días.

El cuarto día se realizó la punción digital para la obtención del resultado de INR. Posteriormente se recogió la dosis final de mantenimiento del paciente a los 3 meses del inicio del tratamiento anticoagulante, expresada en miligramos de acenocumarol

semanales.

Los datos se obtuvieron del programa informático utilizado para el control del tratamiento anticoagulante oral en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario de Burgos (TAONET®).

Las variables cuantitativas recogidas en cada paciente fueron el INR: sería el nivel de INR tras la primera dosis de anticoagulante y DM: sería la dosis de mantenimiento con la que se alcanza el nivel de INR en el rango deseado (entre 2-3 en el caso de los pacientes con fibrilación auricular).

El objetivo se alcanzó formulando un modelo de regresión lineal adecuado para las variables estudiadas. Para este análisis se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science), siendo importados los datos a este programa desde una base previa realizada en MS Excel.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Burgos y Soria.

RESULTADOS

A continuación se muestra la tabla descriptiva de los valores analizados en los 113 pacientes: primer INR obtenido tras la dosis de 2 mg cada día durante 3 días y la dosis final que precisó el paciente a los 3 meses (tabla 1).

Nº	1er INR	DOSIS FINAL	Nº	1er INR	DOSIS FINAL	Nº	1er INR	DOSIS FINAL	Nº	1er INR	DOSIS FINAL
1	1,3	17	29	1,5	18	57	2,4	11	85	1,1	19
2	1	14	30	1,3	17	58	1,8	14	86	1,1	19
3	3,3	9	31	1,1	16	59	1,2	16	87	2,3	13
4	1,6	14	32	1,7	12	60	2,6	8	88	1,6	9
5	1	34	33	1,8	17	61	1,3	19	89	1,4	19
6	2,2	10	34	1,6	24	62	1,5	12	90	1,3	33
7	3,9	10	35	1,8	10	63	1,5	20	91	4,3	9
8	1,8	7	36	1,6	16	64	1,1	20	92	3,3	7
9	1,6	17	37	3,5	11	65	2,17	10	93	1	7
10	2	14	38	1,1	17	66	1,9	12	94	1,7	12
11	1,7	10	39	2	9	67	1,3	26	95	3,9	6
12	1	24	40	3,3	10	68	2,38	8	96	1,6	16
13	1,2	20	41	1,1	17	69	1	25	97	1,6	12
14	2	10	42	1,8	11	70	1,8	25	98	2	10
15	2,7	10	43	3,9	9	71	2,8	14	99	1	21
16	2,4	10	44	3,3	10	72	1,77	12	100	2,6	11
17	1,3	13	45	3,8	11	73	1,54	10	101	2,3	9
18	1,8	18	46	1,4	23	74	1	23	102	1,1	18
19	2	12	47	3,7	13	75	1,9	9	103	1,53	12
20	2	10	48	1,6	16	76	1,3	15	104	1,36	21
21	1,6	17	49	1,2	15	77	2,49	13	105	1,2	16
22	2,6	14	50	1,2	28	78	2,9	9	106	3,3	17
23	2,3	11	51	1,2	17	79	1,3	17	107	4,9	4,5
24	1,6	7	52	1,2	18	80	2,5	15	108	1,7	12
25	1,9	13	53	1,2	15	81	1,3	18	109	1,4	18
26	1,4	15	54	3,18	3,5	82	1,6	11	110	2	14
27	1,3	14	55	1,2	16	83	2,6	7	111	1,4	14
28	5,5	7	56	1,3	14	84	1	21	112	1,3	16
									113	2,3	7

Tabla 1: Estudio descriptivo de los valores de los 113 pacientes

Se ha formulado, evaluado y validado un modelo de ajuste de los datos a una curva potencial dando como resultado (tablas 2 y 3):

Tabla 2: ANOVA

	Suma de cuadros	df	Media cuadro	F	Sig.
Regresion	8,480	1	8,480	98,257	,000
Residual	9,493	110	,086		
Total	17,973	111			

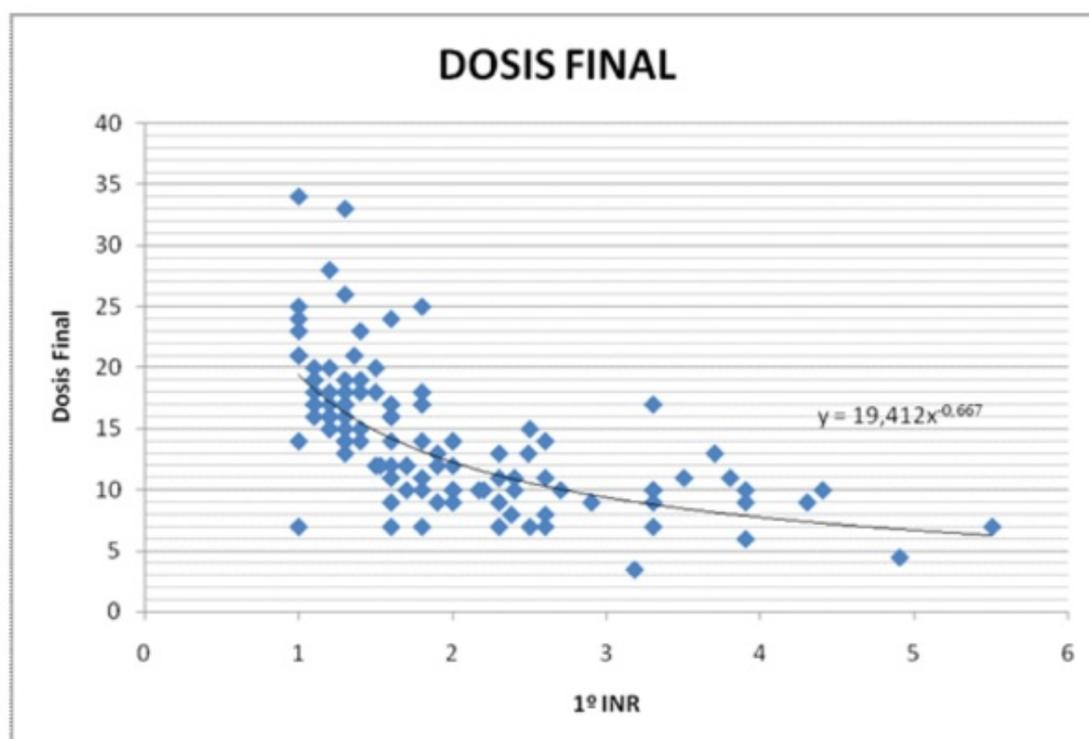
La variable independiente es el 1er INR.

Tabla 3: Coeficientes

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
ln(1er INR)	-,667	,067	-,687	-9,912	,000
(Constant)	19,412	,928		20,928	,000

La variable dependiente es ln(DOSIS FINAL).

El resultado se puede representar con el siguiente gráfico:



Pudiendo resumirse este modelo en la siguiente expresión:

Dosis final = 19.412 INR^{-0.667}

Siendo el $R^2 = 0.472$ (explica un 47% de la variabilidad del modelo).

DISCUSIÓN

El tratamiento anticoagulante oral es muy eficaz para la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo arterial y venoso. En los últimos años el número de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antivitamina K ha aumentado y esto supone una mayor carga de trabajo para los médicos de familia y los especialistas en hematología responsables del control del tratamiento anticoagulante. Este hecho ha generado gran inquietud y ha llevado al desarrollo de programas informáticos que facilitan el trabajo y la interacción entre la Atención Primaria y la especializada permitiendo un trabajo más eficiente.

Algunos de estos programas incluyen algoritmos que proponen una dosis semanal y un día para la siguiente visita como ayuda para la dosificación de estos fármacos⁶.

En relación a la dosis de inicio de los cumarínicos existe una recomendación internacional de no utilizar una dosis de carga o dosis altas, ya que se ha demostrado que esta práctica no acorta de modo sustancial el tiempo necesario para alcanzar el nivel terapéutico deseado y aumenta el riesgo de aparición de necrosis cutánea trombótica en pacientes con déficit de proteína C y también la posibilidad de complicaciones hemorrágicas en los pacientes más sensibles.

Por ello los pacientes del estudio recibieron una dosis fija de acenocuramol de 2 mg cada día durante tres días.

Son fármacos con un estrecho margen terapéutico, es decir como consecuencia de un estado de hipocoagulabilidad, el paciente puede sufrir un incremento de la tendencia hemorrágica y en el caso de hipercoagulabilidad, una complicación trombótica. Por tanto, es necesario un ajuste de la dosificación del anticoagulante a un nivel en el que la eficacia sea máxima y las complicaciones hemorrágicas sean mínimas.

Cuando el paciente tiene un INR fuera del rango terapéutico aconsejado, debe realizarse un ajuste de la dosis, incrementando o disminuyendo la misma y acortando el período en que debe realizarse el análisis siguiente.

En la línea de simplificar este tratamiento, la posibilidad de contar con un modelo predictivo permitiría que tras una dosis inicial fija, se obtuviera una herramienta que facilitara alcanzar la dosis de mantenimiento en un período de tiempo más corto.

Van Geest-Daalderop et al. en un estudio retrospectivo, desarrollaron un modelo matemático predictivo para calcular la dosis de mantenimiento de acenocumarol basados en el primer INR tras el inicio de una dosis estándar del fármaco anticoagulante y en la edad del paciente⁴.

En la misma línea, Gurwitz JH et al. observaron una clara relación entre la dosis de mantenimiento de warfarina que precisa un paciente y la edad del mismo: a mayor edad se precisa menor cantidad de anticoagulante⁵.

En nuestro modelo predictivo la edad no influyó en los valores finales por lo que esta variable fue desestimada para la elaboración de la expresión final.

Consideramos que la dosis de mantenimiento del paciente era la pauta a los 3 meses del inicio del tratamiento anticoagulante, expresada en miligramos de acenocumarol semanales pues en esa fecha un paciente ya ha alcanzado su dosis de mantenimiento tras los ajustes oportunos.

Nuestro estudio ha permitido desarrollar un modelo matemático que facilita la consecución de la dosis de mantenimiento y acorta el período necesario para alcanzarla al disminuir los controles de INR.

La ventaja de esta herramienta es que supondría una reducción del coste al disminuir el número de controles necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento junto con una disminución del riesgo de complicaciones tromboticas o hemorrágicas que podrían presentarse hipotéticamente durante el período de ajuste de la anticoagulación oral hasta alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada.

Así mismo, la confortabilidad del paciente se vería incrementada al disminuir el número de visitas y de punciones digitales que se requieren hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio obtuvo financiación para su desarrollo del Fondo Caja Burgos de Apoyo a la Investigación Clínica, del Fondo de Investigación Sanitaria (PI08/90553) y de la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud.

REFERENCIAS

- 1.- Butt HR, Allen EV, Billman JL. A preparation of spoiled sweet clover, 3,3´methylene-bis (4 OH coumarin) which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies. *Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic* 1941; 16: 388.
- 2.- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 1935; 190: 501-511.
- 3.- Kirwood TB. Calibration of referente thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemostas* 1983; 49: 238.
- 4.- Van Geest-Daalderop JHH, Hutten BA, Sturk A, Levi MM. Age and First INR After Initiation of Oral Anticoagulant Therapy with Acenocoumarol Predict the Maintenance Dosage. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2003; 15(3): 197-203.
- 5.- Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovsky I, Ansell J. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 901-904.

6.- Basileo M, Micheluzzi C, Minozzi M, Lazzaroni L, Iorio A. Basileo M, et al. Clinical validation of a new algorithm for computerized dosing of vitamin K antagonist therapy: a retrospective simulation study. Intern Emerg Med. 2013; 8(1): 55-63.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Beatriz Cuevas Ruiz
Servicio de Hematología-Hemoterapia.
Hospital Universitario de Burgos.
09006 Burgos. España
Email: [bcuevas @ hubu.es](mailto:bcuevas@hubu.es)

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, PhD. Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

El desarrollo de un modelo matemático capaz de obtener una predicción orientativa de la dosis de mantenimiento con acenocumarol en pacientes portadores de fibrilación auricular, implica un destacado logro en pos de lograr la reducción del coste, debido el número de controles necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento junto con una disminución del riesgo de complicaciones trombóticas o hemorrágicas que podrían presentarse.

Comentario de la revisora Dra. Sandra Quijano MD. Especialista en Hemoterapia y Clínica Médica. Hospital J.C.Perrando. Resistencia - Chaco. Argentina

Es un trabajo muy interesante, aplicable a la práctica clínica y cuya implementación podría suponer una importante ventaja para los pacientes, puesto que llevaría a una reducción de los controles del tratamiento de anticoagulación oral, necesarios para alcanzar la dosis de mantenimiento.

Debería tenerse en cuenta el hecho de que condicionaría un menor costo por paciente y aunque este aspecto no se ha cuantificado en el estudio, sería interesante ampliar este trabajo con un análisis de costo-efectividad. Un cordial saludo.
