

WARFARIN 2.0. Un programa de computación para el manejo de la anticoagulación crónica con warfarina

Dres. Alvaro Margolis¹, Francisco Flores², Zully Cavallo³, Bibiana Botti³, Juan Alonso⁴, Mónica Kierszenbaum⁵, A.S. José Buzzo⁶, Dres. Jorge Torres⁷, Aníbal Manfredi⁸, Norberto Tavella⁹

Resumen

WARFARIN 2.0 es un programa de computación diseñado para el manejo de pacientes ambulatorios anticoagulados con warfarina. Trata de lograr el desafío de traducir el beneficio demostrado para este fármaco en entornos clínicos controlados en ambientes académicos, a la práctica médica habitual a través de un enfoque global del tema. Se insiste en la educación del paciente, la estandarización del tratamiento anticoagulante por parte de los médicos y la auditoría de los resultados. El programa está siendo usado en el Hospital de Clínicas, Montevideo, y el Departamento de Hematología de la Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina. Los resultados iniciales de su uso son promisorios.

Palabras clave: Warfarina

Introducción

La informática es cada vez más una parte insustituible del mundo actual, y la medicina también participa de este fenómeno. En administración hospitalaria el procesamiento de datos que permite realizar la computación es indispensable, al igual que en instrumentos hospitalarios

como tomógrafos. También ha llegado a ser de gran utilidad la búsqueda bibliográfica, el uso de procesadores de texto, bases de datos, programas de cálculo estadístico, gráficas. Sin embargo, la informática aplicada a la clínica no ha llegado aún a un desarrollo como en los casos anteriores.

¿Qué se precisa para que un programa de computación sea usado por un clínico? Debe a la vez ser útil, ahorrar tiempo y enfocar el problema como un todo, en forma global, no sólo aspectos específicos del mismo⁽¹⁾.

La anticoagulación oral en pacientes ambulatorios es un caso ideal para la computarización, pues existen cuidados especiales relativos al uso de anticoagulantes orales: a) se requiere un control periódico y frecuente del nivel de anticoagulación, ya que el mismo puede variar por distintos factores; b) existe riesgo tanto de sangrados como de tromboembolias; c) la educación del paciente es fundamental. Como luego veremos, estos cuidados intentan mejorarse a través de distintos módulos del programa.

Otro motivo para el desarrollo de un programa de este tipo es la reciente inclusión de la fibrilación auricular no

1. Asistente Clínica Médica "C", Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Montevideo.

2. Médico. Analista de sistemas.

3. Posgrado de Medicina Interna.

4. Prof. Adjunto de Departamento de Emergencia.

5. Residente Clínica Médica "C".

6. Analista de sistemas.

7. Profesor Clínica Médica "C".

8. Adjunto Clínica Médica "C".

9. Profesor de Cardiología. Departamento de Cardiología.

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Montevideo.

Asesoramiento estadístico: Dr. Gerardo Martínez

Correspondencia: Dra. Mónica Kierszenbaum, Clínica Médica "C",

Hospital de Clínicas, piso 8. Avda. Italia s/n, Montevideo, Uruguay.

Primera presentación 30/9/94

Segunda presentación (corregida) 13/1/95

Aceptado 3/2/95

reumática como una indicación probada para anticoagulación. El número de pacientes en estas condiciones es muy grande, y si se decide anticoagularlos, todas las precauciones a tomar no son suficientes, pues quizás los anticoagulantes son beneficiosos en un entorno muy controlado, en centros académicos norteamericanos, pero si se usan sin un debido control la ecuación costo-beneficio puede ir en contra de su prescripción^(2,3).

Existen antecedentes de diseño de programas de computación para el manejo del paciente anticoagulado^(4,12). Algunos de ellos son usados actualmente en la práctica clínica, otros son modelos experimentales. Estos programas usan métodos computarizados que no permiten al usuario comprender los motivos para las sugerencias que el programa hace, como ser fórmulas, ecuaciones farmacocinéticas o redes neurales.

En el presente artículo mostramos los aspectos médicos del diseño de WARFARIN en su versión 2.0. WARFARIN es un sistema de ayuda al clínico para el manejo de la warfarina, con una representación del conocimiento en forma de reglas.

Diseño del programa

Información general

La versión anterior del programa⁽¹³⁾ fue escrita en lenguaje de programación DBASE, y a partir de ella se elaboraron buena parte de los módulos del programa actual. Este último está escrito en CLIPPER. Puede ser usado en computadoras IBM-compatibles con procesadores 386 o superiores.

Haremos un recorrido de una consulta tipo, a partir del menú principal del programa.

Supongamos que el primer paciente que vemos ese día es un paciente conocido. Elegimos "Controles posteriores" (figura 1). Debemos contestar una serie de preguntas: ¿Han habido complicaciones de tipo tromboembólico o sangrados? En caso afirmativo, ¿de qué tipo y localización? ¿Cómo está tomando el paciente la medicación? ¿Cuál es el tiempo de protrombina de hoy, expresado en INR? Destacamos que el INR, expresión estandarizada del tiempo de protrombina, es la única forma del tiempo de protrombina que el programa acepta.

Luego se recorre el algoritmo terapéutico que toma los datos actuales o previos para sugerir la dosis a indicar y la fecha del próximo control. Existe además un menú al pie de la misma que permite al médico ver advertencias, reglas del algoritmo utilizadas, los valores graficados de los tiempos de protrombina y dosis de warfarina de las seis últimas consultas (figura 2), y la historia clínica del paciente. Esto sirve al médico para confirmar o corregir la dosis a indicar o la fecha del próximo control sugeridas

por el algoritmo terapéutico. A continuación uno puede hacer comentarios de esa consulta, en forma de texto. Por último, se imprime el instructivo para el paciente (figura 3).

El siguiente paciente, por el contrario, es un paciente nuevo. Elegimos "Ingreso a la primera consulta". Se nos piden una serie de datos (nombre, registro, fecha de nacimiento, etc), diagnósticos del paciente, medicación que toma (aparecen en forma de texto, pero al seleccionarlos se archiva en forma de código), y otras preguntas similares a las del paciente anterior. Las últimas etapas son similares a la reseñada en el párrafo anterior.

Luego de haber visto a todos los pacientes, hacemos un listado de los citados para la próxima consulta, otro listado con los datos más importantes de la consulta de ese día, y mandamos cartas a los pacientes que faltaron. Por último, al salir del programa, se solicita un respaldo de los datos al disquete.

Existe un módulo de cálculos estadísticos que permite conocer los pacientes en rangos terapéuticos, las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, y otros datos vinculados al funcionamiento de la consulta.

Algoritmo terapéutico

El algoritmo terapéutico que sugiere la dosis a indicar y la fecha del próximo control es sin duda alguna el "corazón" del programa, pero debe ser visto en el contexto de todo el sistema, no como algo aislado y rígido. Este conjunto de reglas está actualmente basado en la tercera conferencia de consenso sobre terapia antitrombótica⁽¹⁴⁾. La importancia de usar conferencias de consenso en el momento de elaborar un programa de soporte de decisión ya ha sido enfatizada⁽¹⁵⁾, y es un punto crucial para el uso del programa en diferentes centros.

El uso de un algoritmo es la diferencia más importante con los programas citados. Una fórmula no puede explicarse a sí misma, a diferencia de las reglas que pueden ser visualizadas.

Destacamos que toda normatización del conocimiento es criticable por no poder contemplar cada caso en particular. Sin embargo, el programa es flexible, aceptando cambios por parte del médico que supervisa el programa de acuerdo al contexto clínico. El algoritmo terapéutico sirve de base.

Variables consideradas en las sugerencias y advertencias

- 1) *Presencia de prótesis valvular mecánica*: nos sugiere un objetivo terapéutico superior (2.5 a 3.5) al de otras patologías (2.0 a 3.0).
- 2) *Edad*: Si la persona tiene más de 65 años, se advierte que los requerimientos de dosis de warfarina son 40% menores con respecto a los pacientes más jóvenes, en

Registro 611	ALVAREZ ALVAREZ, PABLO	Fecha 01/09/93
Agregado de nueva medicación	No	
Presentó Embolias sistémicas	No	
Presentó embolias pulmonares	No	
Tuvo sangrados	No	Tiempo prot. de hoy en INR 2.40
Suspensión de la warfarina	No	RPTT
Incorrección en la warfarina	No	
Nivel INR para este paciente	2 a 3	2 a 3
Duración del tratamiento	indefinida	
Dosis indicada hoy	5mg x 6d; 7,5mg x 1d	5mg x 6d; 7,5mg x 1d
Fecha del próximo control	27/10/93	27/10/93
Seguir Advertencias Reglas Gráfica Historia Control anterior Retroceder		

Figura 1.

promedio. También se advierte que la incidencia de complicaciones por el tratamiento anticoagulante es mayor en este grupo etareo, comparado con la población más joven ⁽¹⁶⁾.

- 3) *Ultimo tiempo de protrombina, en INR*: de acuerdo a su valor se ajusta la dosis de warfarina o se deja igual. Si es mayor de 5, la dosis y la fecha de control serán decididas por el médico supervisor del programa.
- 4) *Cociente entre los dos últimos tiempos de protrombina*: determina la estabilidad de los valores. Cuanto más estable, más distante podrá ser el control próximo.
- 5) *Tiempo de inicio de la warfarina*: si es de 15 días o menos, el control se decide por parte del médico. Si es menor de 90 días, la fecha de próximo control no podrá ser muy distante.
- 6) *Tiempo de inicio de la dosis actual de warfarina*: si es menor a 28 días, el control no podrá ser muy alejado.
- 7) *Agregado de nuevos fármacos*: se considera cualquier fármaco como potencialmente causante de interacciones indeseables, cuando se inicia el tratamiento con el mismo. El control debe ser más cercano.
- 8) *Historia de sangrados*: en caso de haber tenido un sangrado mayor en los últimos 6 meses, o un sangrado moderado en los últimos 3 meses, la fecha del próximo control sugerida es más próxima.
- 9) *Accesibilidad al control*: si el paciente tiene dificultad en el acceso al control se distancian algo más los intervalos de las visitas (nunca superando las 8 semanas).
- 10) *Feriados o paros conocidos con antelación*: existe un

almanaque que permite evitar citar a los pacientes en estas fechas.

Variables usadas únicamente en las advertencias

- 11) *Embolia sistémica previa en el último año*: se usa como advertencia en los pacientes que tienen una prótesis valvular mecánica, pues en dicho caso puede asociarse aspirina a dosis bajas (100 a 160 mg por día) al tratamiento con warfarina, especialmente si la embolia ocurrió durante una anticoagulación oral en rangos terapéuticos ⁽¹⁴⁾.
- 12) *Existencia de patologías potencialmente causantes de sangrado*, como úlcera gastroduodenal e hipertensión arterial (HTA) moderada-severa.
- 13) *Prótesis de bola*, dado que son las más embolígenas.
- 14) *Valores de anticoagulación inestables* (más de un valor por encima de 4.5 o por debajo de 2 en las últimas seis consultas).
- 15) *Alcoholismo*, dado que produce interacciones con la warfarina en ambos sentidos, y es un marcador de incumplimiento.
- 16) *Dosis de warfarina igual o superior a 10 mg*: se debe valorar si realmente recibe la medicación, si la dieta incluye muchos vegetales verdes. Descartados estos hechos, se advierte que puede existir una resistencia a la warfarina.
- 17) *Falta del paciente a los controles* (más de una falta).
- 18) *Toma incorrecta de la medicación*. Este hecho se avisa si se detectó en una de las consultas de los últimos tres meses.
- 19) *Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*. Se

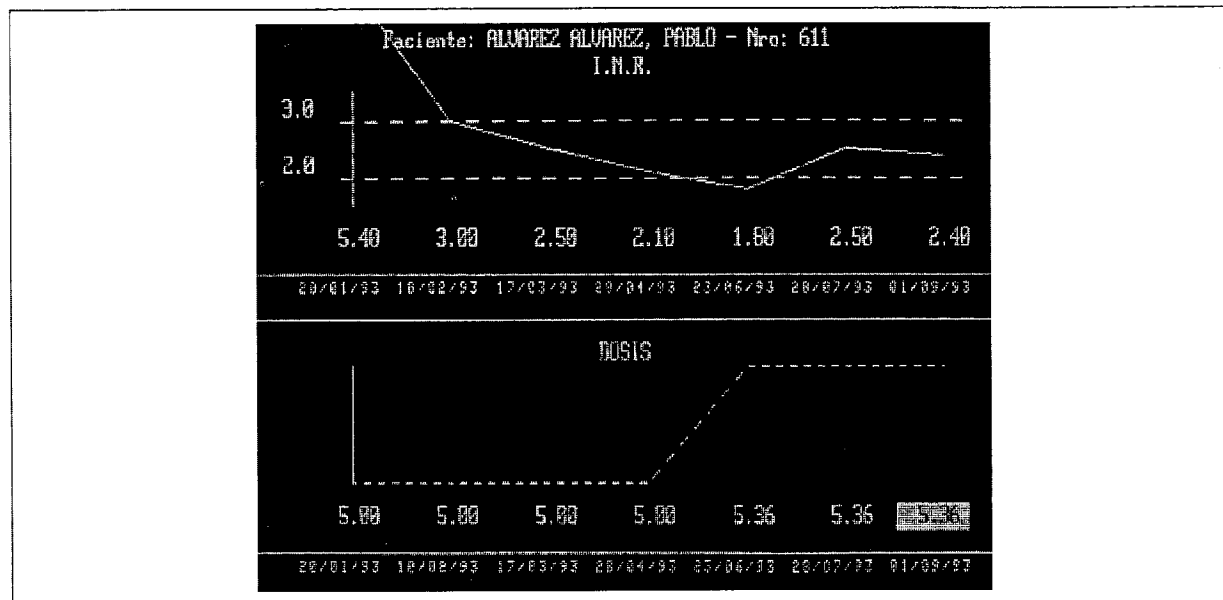


Figura 2.

Instructivo
(copia para el paciente)

Nombre: **ALVAREZ ALVAREZ, PABLO**
 No Registro: **611**
 Fecha actual: **miércoles 1 de setiembre de 1993**
 Tiempo de protrombina (en INR) de hoy: **2.40**
 Objetivo terapéutico: **2 a 3** (Límite de seguridad: 2 a 4.5)
 Debe tomar la warfarina de la siguiente forma:
5 mg los Lu, Ma, Mi, Vi, Sa y Do; 7.5 mg los Ju.
 Fecha del próximo control: **miércoles 27 de octubre de 1993**
Recuerde que no debe tomar aspirina.
Tampoco debe recibir ninguna medicación por cuenta propia.
No debe darse inyectabas intramusculares.
Si concurre al dentista, avise que toma Warfarina (Choice).
 Aquí se agregan instrucciones especiales para este paciente en particular, si es necesario.

Dr. Juan González

Figura 3.

recuerdan riesgos particulares de este tipo de asociación.

Un ejemplo

Vamos a mostrar una consulta de un paciente real (figuras 1 y 2). El nombre ha sido cambiado. Es un paciente de 64 años, procedente del interior, que tiene una prótesis valvular biológica en posición aórtica desde hace dos años. No ha tenido complicaciones tromboembólicas ni sangrados significativos. Ningún elemento a destacar en

la consulta de hoy (figura 1). El INR es de 2.4, y el INR previo fue 2.5. El paciente está tomando warfarina 5 mg todos los días, excepto uno en que toma 7.5 mg. El programa *sugiere*:

- un objetivo terapéutico de 2 a 3, dado que el paciente no tiene una prótesis valvular mecánica⁽¹⁴⁾.
- dado que el INR de hoy está en límites terapéuticos y toma el anticoagulante según la indicación médica, se indica mantener la misma dosis.
- dado que el paciente está estable, no se ha comenzado ningún fármaco nuevo, está medicado con warfarina

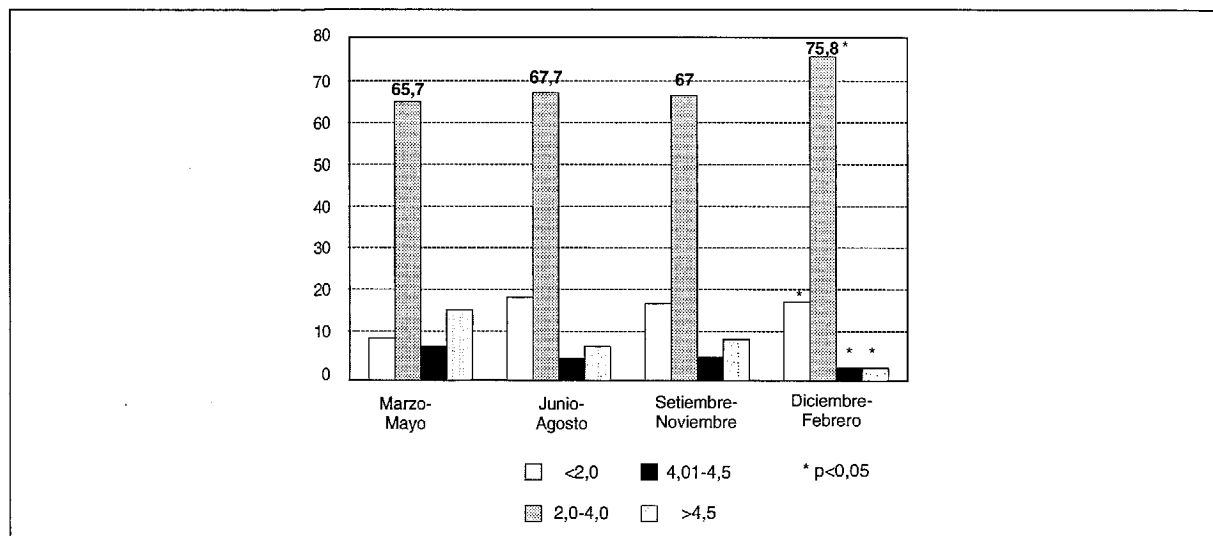


Figura 4. Porcentaje de consultas en diferentes rangos (marzo 1993-febrero 1994)

desde hace más de 3 meses, toma esta dosis desde hace más de un mes, y no ha tenido sangrados significativos, se sugiere un plazo prolongado hasta el próximo control. Como el paciente es del interior, se sugieren 8 semanas, que es el plazo máximo aceptable según el tercer Consenso de Terapéutica Antitrombótica⁽¹⁴⁾.

El programa *alerta*: existe más de un control fuera de los límites de seguridad (2 a 4.5) en las seis consultas previas (figura 2, fechas 20/1/93 y 23/06/93).

Cualquiera de estas sugerencias puede ser modificada por el médico que supervisa el programa, luego de consultar la historia clínica computadorizada y en papel, la gráfica, las advertencias y las reglas activadas en esa consulta. La única excepción es que el plazo máximo de 8 semanas no puede ser ampliado. En este caso, se aceptaron las sugerencias del programa.

Ayudas al usuario del programa

WARFARIN 2.0 tiene 2 tipos de ayuda para el médico que supervisa el programa: con la tecla F1 se obtiene ayuda del punto de vista técnico y de manejo general del sistema, todo a lo largo del mismo. En cada sección existen textos de ayuda diferentes, de acuerdo a las dudas que puedan surgir en cada caso. Con la tecla F2 se tiene ayuda médica, incluyendo las interacciones medicamentosas más importantes, conducta general frente a un paciente que tuvo sangrado o tiene un tiempo de protrombina muy alterado, qué hacer cuando el paciente va al dentista, y otros.

Resultados del uso de WARFARIN 2.0

El programa está siendo actualmente usado en la policlí-

nica de valvulares del Departamento de Cardiología del Hospital de Clínicas, Montevideo (más de 100 pacientes en seguimiento) y en el Departamento de Hematología de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

Los resultados del uso del programa en Montevideo ya han sido publicados⁽¹⁷⁾. Pevio al uso del programa, los niveles de anticoagulación estaban en límites aceptables internacionalmente⁽¹¹⁾. A pesar de este hecho, se pudieron mejorar los niveles de anticoagulación. En resumen, en el grupo de pacientes con prótesis valvulares mecánicas (80% de nuestra población) desde que se pusieron en práctica los objetivos terapéuticos delineados por la última conferencia de consenso⁽¹⁴⁾, se han conseguido los siguientes logros (figura 4):

1. Una mayor proporción de pacientes está en límites aceptables.
2. Menos pacientes están anticoagulados excesivamente.

Aún hay áreas donde se precisa insistir, como ser el número de pacientes anticoagulados insuficientemente. Estos se encuentran en porcentaje similar a la etapa pre-computadora, aunque es mayor que en los meses iniciales de uso del programa (figura 4).

Conclusiones

El impacto de WARFARIN 2.0 sobre el manejo de los pacientes anticoagulados crónicos se intenta lograr a través de la estandarización de las pautas de tratamiento, de la educación del paciente (en lo teórico con el instructivo y el texto educativo y, en la práctica, mandándole cartas si falta), y de la auditoría de los resultados a través de los cálculos estadísticos. Los resultados iniciales son promisorios, aunque hay un largo camino por recorrer. El he-

cho de disponer de datos estadísticos en forma inmediata como consecuencia del uso *clínico* del programa permite hacer un control de calidad basado en datos reales.

El desarrollo de otros sistemas similares para otros tipos de pacientes crónicos plantea problemas parecidos, que pueden ser solucionados de similar manera. Es el caso de los pacientes portadores de dislipemias, diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión, y otros. La dificultad mayor consiste en codificar el conocimiento médico en cada área.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la dirección y personal de Química Ariston, a las nurses y enfermeras del Departamento de Cardiología, a los técnicos laboratoristas, al Prof. Agr. Dr. Alfredo Alvarez Rocha, y todos aquellos que en han colaborado con este proyecto.

Résumé

WARFARIN 2.0 est un programme d'ordinateur créé pour assister des patients ambulatoires anticoagulés avec warfarine. On essaie de traduire le bénéfice démontré pour ce produit dans des milieux cliniques contrôlés académiquement, dans la pratique quotidienne médicale. On met l'accent sur l'éducation du patient, sur la standardisation du traitement anticoagulant de la part des médecins et sur le contrôle des résultats. Le programme s'utilise actuellement à l'Hôpital de Clinicas, Montevideo, et au Département d'Hématologie de la Fondation Favalaro, Buenos Aires, Argentine. Les premiers résultats en sont prometteurs.

Summary

Warfarin 2.0 consists of a computation program designed for the management of ambulatory patients anticoagulated with warfarin. It attempts to meet the challenge of transferring the benefit demonstrated for this drug at clinical settings controlled at academic surroundings, to current medical practice, by way of a global approach to the subject. Stress is laid on patient's education, the standardization of the anticoagulant treatment on the part of physicians, and the assessment of results. The program is being implemented at the University Hospital, Montevideo, and the Department of Hematology of the Favalaro Foundation, Buenos Aires, Argentina. Initial results of its use are promise-bearing.

Bibliografía

1. **Greenes RA, Shortliffe EH.** Medical informatics. An emerging academic discipline and institutional priority. *JAMA* 1990;263:1114-20.
2. **Singer DE.** Randomized trials of warfarin for atrial fibrillation (editorial). *N Engl J Med* 1992;327(20):1451-3.
3. **Hirsh J.** Oral anticoagulants. *N Engl J Med* 1991; 324: 1865-75.
4. **Wilson A, James AH.** Computer assisted management of warfarin treatment. *Br Med J* 1984; 289: 422-4.
5. **Ryan PJ, Gilber M, Rose PE.** Computer control of anticoagulant dose for therapeutic management. *Br Med J* 1989; 299: 1207-9.
6. **Hunt B.** Development of a MUMPS-based anticoagulant management system. *Br J Biomed Sci* 1993; 50:117-24.
7. **Narayanan MN, Lucas SB.** A genetic algorithm to improve a neural network to predict a patient's response to warfarin. *Meth Inform Med* 1993; 32:55-8.
8. **Fihn SD, McDonell MB, Vermes D, Henikoff JG, Martin DC, Gallahan OM.** A computerized intervention to improve timing of outpatient follow-up. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 131-9.
9. **White RH, Mungall D.** Outpatient management of warfarin therapy: comparison of computer-predicted dosage adjustment to skilled professional care. *Ther Drug Monit* 1990; 13(1):46-50.
10. **Farrow L, Mungall D, Raskob G, Hull R.** Predicting the daily prothrombin time response to warfarin. *Ther Drug Monit* 1990;12(3):246-9.
11. **Poller L, Wright D, Rowlands M.** Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. *J Clin Pathol* 1993; 46:299-303.
12. **Kornblit P, Senderoff J, Davis-Eriksen M, Zenk J.** Anticoagulation therapy; patient management and evaluation of an outpatient clinic. *Nurse Prac* 1990; 15:21-32.
13. **Margolis A.** Anticoagulación crónica con warfarina. Un programa piloto. Monografía de postgrado. Escuela de Postgraduados. Facultad de Medicina, Montevideo 1991.
14. **Dalen JE, Hirsh J.** Third ACCP Consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1992; 102 (4): 303-549 (Suppl).
15. **Nykanen P, Chowdhury S, Wigertz O.** Evaluation of decision support systems in medicine. *Comput Methods Programs Biomed* 1991;34:229-38.
16. **Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH.** The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991; 20:217-20.
17. **Margolis A, Flores F, Kierszenbaum M, Cavallo Z, Botti B, D'Ottone E.** WARFARIN 2.0. A computer program for warfarin management. Design and clinical use. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1994; 846-50.