

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 593**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2008.01)

A61K 31/122 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2011 PCT/DK2011/050462**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12079576**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011 E 11808568 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2652655**

54 Título: **Métodos y modelos para predecir la dosificación de un medicamento y/o la respuesta en un individuo**

30 Prioridad:

16.12.2010 DK 201001130

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.02.2020

73 Titular/es:

REGION NORDJYLLAND (50.0%)

Niels Bohrs Vej 30

9220 Aalborg Øst, DK y

AALBORG UNIVERSITET (50.0%)

72 Inventor/es:

LUNDBYE-CHRISTENSEN, SØREN;

NIELSEN, PETER BRØNNUM;

LARSEN, TORBEN BJERREGAARD y

HEJLESEN, OLE KRISTIAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 741 593 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y modelos para predecir la dosificación de un medicamento y/o la respuesta en un individuo

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a métodos y dispositivos para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo. Más específicamente, se refiere a métodos y dispositivos para predecir la dosificación de un anticoagulante y/o la respuesta a dicho anticoagulante en un paciente que recibe tratamiento con anticoagulante.

10

Antecedentes de la Invención

Los pacientes con un mayor riesgo de trombosis requieren tratamiento con antagonistas de la vitamina K, tales como la warfarina. El tratamiento con warfarina se ha informado ser dificultoso debido principalmente a la alta respuesta inter e intraindividual al medicamento. Varios pacientes con riesgo de trombosis necesitarán algún tipo de terapia anticoagulante. La terapia oral de anticoagulación (OAT) con cumarinas (antagonistas de la vitamina K) se prescribe para la profilaxis y terapéuticamente a un gran grupo de pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo, por ejemplo, pacientes con fibrilación auricular, reemplazo valvular cardíaco, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar.[1]

20

El sangrado es el efecto adverso más grave de la OAT. El tratamiento intenta equilibrar entre evitar hemorragias debidas al tratamiento excesivo y la recurrencia de eventos trombóticos debido a una OAT insuficiente. La calidad del tratamiento se evalúa generalmente midiendo el valor de la Razón Normalizada Internacional (INR). Esta razón representa el tiempo de coagulación de un paciente (tiempo de protrombina) en comparación con un individuo normal. Mantener a los pacientes dentro de la ventana terapéutica que se desea de valores INR, que está entre 2,0 y 3,0 para la mayoría de los pacientes, presenta un desafío debido a al menos tres factores: (1) un valor INR objetivo restringido mediante un intervalo terapéutico relativamente estrecho, (2) una variación interindividual del efecto de los antagonistas orales de la vitamina K, y (3) cambios en la ingesta dietética de vitamina K.[2, 3] En otras palabras, la eficacia y la seguridad de la OAT dependen del mantenimiento de la INR en un intervalo limitado que se recomienda en las guías de práctica actuales.[4] A pesar del control estricto, se ha informado que el tiempo en el intervalo terapéutico en grandes estudios es inferior al 70% y dependiente al intervalo INR.[5, 6] El hecho de que no existe una relación simple entre una dosis de antagonista de la vitamina K (VKA) y el efecto terapéutico podría ser un factor explicativo para una adherencia relativamente baja a la INR en el intervalo terapéutico. Las características farmacológicas de los agentes anticoagulantes están en general bien documentadas, mientras que el manejo de la warfarina sigue siendo una tarea compleja. La warfarina es difícil de dosificar correctamente. Esto se debe principalmente a la variabilidad inter e intraindividual entre la respuesta de los pacientes a la dosis de mantenimiento requerida.[7]

25

30

35

40

La OAT se monitoriza predominantemente mediante la determinación por laboratorio de la INR usando plasma que se obtiene mediante venopunción. Otro método es la autogestión del paciente (PSM), en el que los pacientes analizan una gota de sangre con un coagulómetro portátil (monitor INR) y determinan posteriormente su dosis de OAT de forma independiente. En la actualidad, la PSM ha mostrado buenos resultados clínicos en pacientes seleccionados, y estos pacientes suelen medir la INR una vez a la semana.[8]

45

Algunos pacientes que se asignan a PSM usan herramientas electrónicas que ayudan a la decisión, un sistema de apoyo a la decisión en línea que brindará un consejo de dosificación en pantalla. Tales herramientas se han descrito y refinado en la literatura durante los últimos 30 años.[9, 10] Común para estos sistemas es un intento de interpretación del tiempo de protrombina (que se proporciona a menudo como INR), para proporcionar un consejo sobre la dosis óptima de VKA, y a algunos sistemas para dar un estimado de cuándo se necesita la próxima medición/prueba. Sus aplicaciones se usan principalmente en la fase de inicio de warfarina o en la de mantenimiento de la warfarina (o ambas). Otras áreas de uso posible de tales sistemas podrían ayudar a alcanzar un nuevo objetivo de INR en una situación postoperatoria.

50

55

En general, se han descrito enfoques, que se basan en modelos, en un amplio campo de tratamiento médico y monitoreo. Harris sugirió una clase de modelos autorregresivos para la variación individual en los componentes de la sangre.[11, 12] Se han usado modelos similares para monitorear marcadores tumorales en el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de mama.[13-15] Se han aplicado técnicas de modelado de espacio de estados en el monitoreo de parámetros médicos que se desarrollan con el tiempo, donde uno de los primeros ejemplos son el monitoreo de los trasplantes renales por Smith y West, que usaron un filtro multiproceso de Kalman para la detección del punto de cambio.[16] Alternativamente, se han sugerido las técnicas de Cusum para detectar cambios en el comportamiento de las series de biomarcadores.[17] Se aplicó un modelo predictivo autorregresivo general para los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, y se proporcionaron estimaciones suficientemente precisas de los niveles de glucosa.[18] Pannocchia y Brambilla han propuesto un intento de usar un modelo de espacio de estados para proporcionar consejos de dosis de warfarina.[19] Este enfoque maneja el estado inicial y la estimación de ruido a partir de los datos del paciente, y el algoritmo intenta mantener el valor INR cerca de la INR objetivo o dentro del intervalo terapéutico que se desea.

60

65

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

5 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una calculadora de dosificación-respuesta de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

Como ejemplo, se presenta un modelo de predicción dinámica para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo, comprendiendo dicho modelo de predicción dinámica la ecuación (i):

10

$$R_t = T + \sum_{i=1}^k a_i (d_{t-i} - D) + \varepsilon_t + u_t \quad (i);$$

15

en la que "R_t" es la respuesta en el momento "t", "T" es la respuesta objetivo, "a" es la sensibilidad individual hacia la variación de la dosificación, "d_t" es la dosis que se administra en el momento "t", "D" es la dosis teórica a administrar para obtener "T", "ε_t" es un proceso autorregresivo, y "u_t" es un ruido blanco caracterizado por ser mutuamente independiente, y se distribuye normalmente con los parámetros N(0, T²).

20

Descripción de las figuras

Figura 1: Una representación de la Ecuación 18 que se basa en valores de λ y ρ que van desde [0; 1]. Las zonas con los colores más brillantes representan grandes valores de la función log-verosimilitud.

25

Figura 2: Modelo que se basa retrospectivamente en predicciones de INR (línea continua marcada con cuadrados) en los datos del paciente, y valores INR que se miden para el paciente (línea continua marcada con círculos). Las barras representan la ingesta de warfarina escalada 1:5 mg (= 2 tabletas), y la línea discontinua muestra la dosis correcta teórica de warfarina (D en la ecuación 6) para mantener al paciente en el objetivo INR = 2.5.

30

Figura 3: La gráfica de autocorrelación desde el log 0 a 25 en el error residual que se produce a partir de las predicciones del modelo. Las líneas discontinuas horizontales indican límites de confianza aproximados del 95%.

35

Figura 4: Datos simulados de warfarina donde no se proporcionan mediciones de INR (línea continua marcada con círculos) desde el día 22 en adelante. Las barras representan la ingesta de warfarina escalada 1:5 mg (=2 tabletas).

40

Figura 5: Una ilustración del rendimiento en datos de warfarina (barras) simulados y datos INR simulados (línea continua marcada con círculos). La ingesta de warfarina se detiene en el día 28 y se duplica en el día 40. Las barras representan la ingesta de warfarina escalada 1:5 mg (=2 tabletas), y la línea discontinua muestra la dosis correcta teórica de warfarina para mantener la INR en el objetivo 2,5.

45

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a métodos generales para la predicción de la dosificación y/o la respuesta en un individuo. Además, como ejemplos, se presentan modelos generales para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo. Adicionalmente la presente invención se refiere a un calculador general de dosificación-respuesta que puede calcular la dosificación y/o la respuesta en un individuo. Está dentro del alcance de la presente invención, que los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta que se presentan en el presente documento, todos son adecuados para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo que sufre de cualquier tipo de enfermedad/afección. Sin embargo, como se presenta a continuación en el presente documento, los métodos y calculadoras de dosificación-respuesta de la invención son particularmente útiles para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo que recibe tratamiento anticoagulante.

50

Métodos, modelos y calculadoras de dosificación-respuesta para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo

55

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una calculadora de dosificación-respuesta de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

60

Como ejemplo, se presenta un modelo de predicción dinámica para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo, comprendiendo dicho modelo de predicción dinámica la ecuación (i):

65

$$R_t = T + \sum_{i=1}^k a_i (d_{t-i} - D) + \varepsilon_t + u_t \quad (i);$$

en la que "R_t" es la respuesta en el tiempo "t", "T" es la respuesta objetivo, "a" es la sensibilidad individual hacia la variación de la dosificación, "d_t" es la dosis que se administra en el tiempo "t", "D" es la dosis teórica a administrar para obtener "T", "ε_t" es un proceso autorregresivo y "u_t" es un ruido blanco caracterizado por ser mutuamente independiente, y se distribuye normalmente con los parámetros N(0, T²).

5 Es un objetivo de la presente invención, que el resultado que se obtiene a partir del método anterior en el paso c) y/o a partir de la calculadora de dosificación-respuesta anterior en el paso c), se puede usar para predecir la dosificación y/o la respuesta en un individuo que recibe tratamiento para una enfermedad/afección.

10 En una realización de la presente invención, el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, y, por lo tanto, el método y la calculadora de dosificación-respuesta para predecir la dosificación y/o la respuesta en dicho paciente, se pueden especificar para usar una versión simplificada de la ecuación (i) anterior, a saber, la ecuación (ii), que es idéntica a la ecuación (3) que se presenta también más adelante en el presente documento:

15
$$INR_t = T + a_1(d_{t-1} - D) + a_2(d_{t-2} - D) + \epsilon_t \quad \text{(ii) o (3);}$$

en la que INR_t es la Razón Normalizada Internacional al tiempo "t". En el caso anterior, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, el proceso autorregresivo es un proceso autorregresivo de primer orden (AR(1)), y se puede expresar mediante la ecuación (iii), que es idéntica a la ecuación (2) que se presenta también más adelante en el presente documento:

20
$$\epsilon_t = \rho \cdot \epsilon_{t-1} + v_t \quad \text{(iii) o (2);}$$

en la que "ρ" es una constante que cuantifica la correlación día a día, y "v_t" son mutuamente independientes, y se distribuyen normalmente con los parámetros N(0, σ²).

25 Está dentro del alcance de la presente invención, que "v_t" y "u_t" son mutuamente independientes, así como independiente el uno del otro.

30 Está también dentro del alcance de la presente invención, que los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta que se presentan en el presente documento, se puede refinar adicionalmente al aplicar el modelado de espacio de estados y el filtrado de Kalman, como se describe más adelante en el Ejemplo 1.

Variables

35 Una o más variables que se usan en los métodos y calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención, pueden ser cualquier variable que se comprende dentro de cualquier ecuación que se presenta en el presente documento, por ejemplo, la ecuación (i) y la ecuación (ii) anteriores, idéntica a la ecuación (3) que se presenta más adelante en el presente documento, tal como "R_t" y/o "INR_t" y/o "T" y/o "a" y/o "d_t" y/o "D" y/o "ε_t" y/o "u_t". Está dentro del alcance de la presente invención, que cualquier variable que se describe en el presente documento se puede usar como variable de entrada en los métodos y calculadoras de dosificación-respuesta de la invención. Está también dentro del alcance de la presente invención, que cualquier variable que se describe en el presente documento puede servir como variable de salida, o resultado, en los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la invención.

45 En una cierta realización de la presente invención, las variables "T", y/o "d_t" y/o "R_t", tales como "INR_t", son variables conocidas u observables/medibles, y por lo tanto se usan como variables de entrada en los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la invención, mientras que las variables "a" y/o "D" son variables desconocidas o latentes, y por lo tanto sirven como variables de salida en los métodos y calculadoras de dosificación-respuesta de la invención.

50 Está dentro del alcance de la presente invención, que la variable de tiempo "t" se puede referir a cualquier unidad de tiempo, tales como microsegundos, milisegundos, segundos, minutos, horas, días, semanas, meses o incluso años. En una realización de la presente invención, la variable de tiempo "t" se refiere a minutos, horas, días o semanas. En una realización preferida de la presente invención, la variable de tiempo "t" se refiere a días.

55 Está también dentro del alcance de la presente invención, la función sigma de la ecuación (i) que se describe anteriormente, puede sumar desde i=1 hasta k, en la que k puede ser cualquier entero positivo. En una cierta realización de la presente invención, el entero positivo k es igual a 2, de tal manera que la ecuación anterior (i) se puede simplificar a la ecuación anterior (ii), idéntica a la ecuación (3) que se presenta más adelante en el presente documento.

60 Como se indicó anteriormente, la variable "INR_t" corresponde a la Razón Normalizada Internacional (INR) al tiempo "t". La INR es una derivada a partir del tiempo de protrombina (PT), una medida de la vía extrínseca de la coagulación sanguínea que el experto en la técnica conoce bien. Durante la medición del tiempo de protrombina, se agrega la enzima "factor tisular", y en con el fin de estandarizar los resultados, cada fabricante de factor tisular debe

asignar un valor ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) para cada lote de factor tisular que producen. Por lo tanto, la Razón Normalizada Internacional (INR) se define mediante la razón entre el tiempo de protrombina de un paciente (PT_{paciente}) y el tiempo de protrombina de una persona de control (PT_{control}), que se eleva la potencia del Índice de Sensibilidad Internacional para el sistema enzimático que se usa:

5

$$INR = (PT_{\text{paciente}} / PT_{\text{control}})^{ISI}$$

10 Como se indicó anteriormente, la variable "T" es la respuesta objetivo, es decir, la respuesta "R" que se desea. En una cierta realización de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, la variable "T" es el objetivo / valor "INR" que se desea.

15 Como se indicó también anteriormente, la variable "d_t" es la dosis que se administra de un medicamento relevante al individuo en el tiempo "t". En una cierta realización de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, la variable "d_t" es la dosis de un anticoagulante, tal como un antagonista de la vitamina K, al tiempo "t". En una realización preferida de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, la variable "d_t" es la dosis de warfarina.

20 Como se indicó anteriormente, la variable "D" es la dosis teórica de un medicamento relevante para administrar a un individuo, con el fin de obtener la respuesta "T" objetivo. En una cierta realización de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, la variable "D" es la dosis teórica de un anticoagulante, tal como el antagonista de la vitamina K, para administrar al paciente con el fin de obtener la respuesta "T" objetivo, es decir, el valor objetivo/que se desea de "INR". en una realización preferida de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento con anticoagulantes, la variable "D" es la dosis teórica de warfarina, para administrar al paciente con el fin de obtener la respuesta "T" objetivo, es decir, el valor objetivo/que se desea de "INR".

25 Como se indicó también anteriormente, la variable "a" es la sensibilidad individual hacia la variación de la dosificación de un medicamento relevante que se administra al individuo. En una cierta realización de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, la variable "a" es la sensibilidad individual a la variación de la dosificación de un anticoagulante, tal como un antagonista de la vitamina K que se administra al paciente. En una realización preferida de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, la variable "a" es la sensibilidad individual hacia la variación de la dosificación de la warfarina que se administra al paciente.

35

Dosificación

40 Está dentro del alcance de la presente invención, que la dosis de cualquier medicamento relevante que se administra a un individuo de acuerdo con los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la invención, y por lo tanto el valor de cualquier variable que se relaciona con la dosificación que se presenta en el presente documento, puede ser de cualquier magnitud. Está también dentro del alcance de la presente invención, que dicha dosificación de cualquier medicamento relevante que se administra a un individuo de acuerdo con los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la invención, y por lo tanto el valor de cualquier variable que se relaciona con la dosificación que se presenta en el presente documento, se puede especificar en diferentes formas que el experto en la técnica conoce, por ejemplo, como

45

- cantidad, tal como "g", "mg", "µg", "ng", "U" y "ppm"
- cantidad por tiempo, tal como "g/mes", "mg/semana", "µg/día", "ng/minuto" o cualquier razón relevante de cantidad por período de tiempo
- cantidad por peso, tal como "g/kg", "mg/kg", "µg/kg", "ng/g" o cualquier razón relevante de cantidad por peso
- cantidad por volumen, tal como "g/l", "mg/l", "mg/ml", "µg/ml", "ng/µl" o cualquier razón relevante de cantidad por volumen.

55

Monitoreo de medicación en diferentes enfermedades/afecciones

60 Como se indica en otra parte del presente documento, los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención, son particulares útiles para predecir la dosificación y/o la respuesta en un paciente que recibe tratamiento anticoagulante. Sin embargo, como como se indica también en otra parte del presente documento, los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención pueden ser útiles también para predecir la dosificación y/o la respuesta en otras enfermedades/afecciones. En el sentido de la presente invención,

"predecir la dosificación y/o la respuesta" es equivalente a "monitoreo de medicación". El monitoreo de medicación mide el nivel sérico de una medicina específica para asegurar una dosificación correcta. Esto es especialmente importante cuando el medicamento tiene un índice terapéutico estrecho (la dosis efectiva está cerca del nivel tóxico). Este índice varía de persona a persona, y se afecta por la función hepática y renal, el sexo, la edad, la dieta, etc. En pacientes con una eliminación alterada o vida media, la medicina se puede volver tóxica.

El monitoreo de medicación que se facilita mediante los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención son relevantes en, pero no se limitan a, las situaciones a continuación:

- 10 - Confirmar una dosis efectiva de medicina.
- Determinar la dosis correcta de medicina.
- Determinar la eliminación de un medicamento o veneno.
- 15 - Asegurar buen cumplimiento

A continuación, hay ejemplos no limitantes de medicinas, para los cuales el monitoreo de medicación se puede facilitar mediante los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención:

- 20 - Ciertos antibióticos (amikacina, gentamicina, tobramicina)
- Medicamentos que se usan en medicina cardiovascular (digoxina, quinidina, procainamida)
- 25 - Medicamentos para tratar la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico)
- Medicamentos para el asma (teofilina).
- Medicamentos para tratar el trastorno bipolar (litio)
- 30 - Altas dosis de aspirina o similares (salicilatos, AINE).
- Medicamentos que se usan en el trasplante de órganos (ciclosporina, tacrolimus, FK-506)

A continuación, hay ejemplos no limitantes de los efectos que se relacionan con diferentes enfermedades/afecciones, para los cuales, el monitoreo de medicación se puede facilitar mediante los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención:

- 40 - Hipertensión: presión sanguínea.
- Función renal: eliminación de creatinina (CCr)
- Función pulmonar: volumen expirado que se fuerza en el primer segundo (FEV1), flujo espiratorio máximo (PEF), saturación de oxígeno(SvO2)
- 45 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): FEV1, PEF
- Acidez sanguínea: pH.
- 50 - Diabetes: glucosa en sangre, hemoglobina A1C
- Monitoreo de enfermedades infecciosas: proteína C reactiva (CRP), tasa de sedimentación globular (ESR).
- Monitoreo de enfermedades inflamatorias: interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8, CRP, ESR y TNF- α .
- 55 - Monitoreo del VIH: prueba de recuento de células T (CD4), pruebas de carga viral, prueba de resistencia a medicamentos contra el VIH
- Monitoreo de hepatitis viral: Monitoreo de CBC (neutropenia y trombocitopenia), hemoglobina (anemia hemolítica).
- 60

Anticoagulantes

De acuerdo con una cierta realización de la presente invención, los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la invención es particularmente útil para predecir la dosificación y/o la respuesta en un paciente que recibe tratamiento con anticoagulantes. Está dentro del alcance de la presente invención que el tratamiento puede

comprender administrar al paciente, cualquier anticoagulante que los expertos en la técnica conocen, como cualquier sustancia que interfiera con la vía intrínseca y/o extrínseca de la coagulación sanguínea. Dicho anticoagulante puede ser cualquier tipo de antagonista farmacéutico de la vitamina K, como cualquier compuesto perteneciente al grupo de las cumarinas, en particular las 4-hidroxycumarinas, tales como el acenocumarol y/o dicumarol y/o biscumacetato de etilo y/o fenprocumón y/o warfarina. Pero también potentes antagonistas de la vitamina K con tiempo prolongado de acción, tales como cumatetralil, difenacum, flocoumafén, bromadiolona, cumatetralil, tiocloamarol y/o brodifacum, pueden estar dentro del alcance de predicción de los métodos y las calculadoras de dosificación-respuesta de la presente invención. En una realización preferida de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento con anticoagulantes, el anticoagulante es cualquier tipo de cumarina o derivado de cumarina. En una realización especialmente preferida de la presente invención, donde el individuo es un paciente que recibe tratamiento anticoagulante, el anticoagulante es warfarina.

Calculadora y dispositivos

La calculadora de dosificación-respuesta de acuerdo con la presente invención, se puede integrar en cualquier dispositivo o dispositivos capaces de realizar cálculos, que se basan en una o más ecuaciones que se presentan en el presente documento, usando una o más variables que se presentan en este documento como entrada y siendo capaz de generar y mostrar uno o más resultados. De este modo, la calculadora de dosificación-respuesta de la presente invención se puede integrar a cualquier dispositivo o dispositivos, capaces de predecir la dosificación y/o respuesta en un individuo, que comprende un módulo de entrada para ingresar una o más variables, un módulo de cómputo para realizar uno o más cálculos, y un módulo de salida para mostrar uno o más resultados. Tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a computadoras, computadoras portátiles, computadoras de laboratorio, NetBooks, PDA, teléfonos celulares, teléfonos móviles, teléfonos Inteligentes, tabletas y equipos Tablet, y cualquier tipo de dispositivo de computación portátil, tal como un medidor de coagulación, incluidos dispositivos CoaguCheck®. En una realización de la presente invención, la calculadora de la presente invención se integra directamente en el dispositivo o dispositivos anteriores, y el usuario del dispositivo(s) ingresa las variables directamente en el dispositivo, donde luego el resultado del cálculo se muestra en el (los) dispositivo(s).

Sin embargo, en otra realización de la presente invención, la calculadora se puede integrar en dispositivos de computación más grandes, tales como servidores y parques de servidores que comprenden medios y sistemas para el manejo de datos, tales como bases de datos, en las que, el usuario ingresa de forma remota una o más variables de la presente invención como se describe anteriormente. Esto se puede lograr usando cualquier tipo de interfaz de entrada, tal como, pero no se limita a, interfaces de entrada que comprenden sitios web de internet de dominio público y/o privado, sitios web de intranet, sistemas accesibles mediante túneles VPN o cualquier otro tipo de sistema accesible mediante cualquier tipo de conectividad segura o insegura. Después de realizar los cálculos apropiados de acuerdo con la calculadora de la presente invención, el (los) resultado(s) se presentan al usuario usando cualquier tipo de interfaz de salida que el experto en la técnica conoce.

Ejemplo 1

Métodos, modelos y calculadoras de dosificación-respuesta en el tratamiento anticoagulante

La presente invención se refiere en una realización a un método predictivo dinámico y calculadora de dosificación-respuesta que basa en un enfoque de modelado de espacio de estados. El algoritmo proporcionará un parámetro de sensibilidad individual para tener en cuenta la respuesta inter e intraindividual a la warfarina, que puede resultar fundamental en situaciones clínicas para OAT a largo plazo. Esta toma los valores de la ingesta de warfarina y de la Razón Normalizada Internacional (INR) como entrada, y usa un parámetro de sensibilidad individual para modelar la respuesta a la ingesta de warfarina. El modelo se establece en forma de espacio de estados y usa la técnica de filtrado de Kalman para optimizar los parámetros individuales. La prueba retrospectiva del modelo demostró ser robusta a la elección de los parámetros iniciales, y de los resultados de predicción factibles tanto de los valores INR como de la dosificación que se sugiere de warfarina.

Todos los pacientes que se incluyeron en el desarrollo de la presente invención se remitieron a la Clínica Médica Ambulatoria, del Hospital Braedstrup. Se obtuvo la aprobación de la Agencia Danesa de Protección de Datos antes del inicio del programa de adquisición de datos. Los médicos del centro inscribieron pacientes adecuados a incluirse en un protocolo de recolección de datos, y el estudio se realizó en el período comprendido entre enero de 2007 y febrero de 2009. Se pidió a los pacientes que completaran un esquema diario por un período de un mes. Los esquemas incluían información (entre otros) sobre el valor INR, la dieta y la ingesta de warfarina.

Calculadora de dosificación-respuesta

La calculadora de dosificación-respuesta requerirá, en un tiempo dado, t , haber obtenido la siguiente entrada del usuario: un objetivo T , valores INR pasados y actuales (INR_1, \dots, INR_t) valores y dosis pasadas (d_1, \dots, d_{t-1}). Varios de los valores INR pueden estar inadvertidos (no medidos o no disponibles). Se requieren todas las dosis.

Inicialmente, la calculadora requerirá valores de población establecidos de m_0 , C_0 , s_0 y n_0 , donde las variables cuantifican

- 5 - la dosis promedio teórica correcta ($m_{0,1}$)
- la sensibilidad promedio a la warfarina ($m_{0,2}$)
- la desviación promedio de la INR objetivo ($m_{0,3}$)
- 10 - la variación poblacional de cada valor que se mencionó anteriormente, que se expresa como varianzas y covarianzas. Esta matriz de varianza/covarianza se denotará C_0
- parámetros para describir la distribución entre pacientes en incertidumbre en el término de error v_t (s_0 y n_0)
- 15 En el tiempo t , la calculadora emitirá una predicción de las siguientes variables:
 - Dosis teórica correcta (D) para obtener T objetivo
 - Valor de sensibilidad a la warfarina (a)
 - 20 - INR- T en el tiempo $t + 1$ (μ)
 - Las incertidumbres de cada valor que se menciona anteriormente que se expresan como varianzas y covarianzas.
 - 25 - Valores de parámetros actualizados de acuerdo con s y n específicos al paciente.

A continuación, las predicciones se denotarán $m=[m_1, m_2, m_3]$ y la matriz de varianza/covarianza se denotará C .

- 30 La calculadora combina en el tiempo t , los valores INR_t , d_{t-1} y d_{t-2} con m_{t-1} , C_{t-1} , n_{t-1} y s_{t-1} para obtener m_t , C_{t,n_t} y s_t , de acuerdo con las ecuaciones (11) - (16) y (16*) más abajo.

Análisis inicial de datos

- 35 Se realizó una evaluación estadística retrospectiva de la variabilidad en los valores INR. Esta minería inicial de datos tiene el propósito de revelar las relaciones entre los valores INR y las acciones pasadas que afectan los valores INR. El valor INR actual se predice a partir de valores INR anteriores en un modelo de regresión, y revela un modelo simple de autorregresión.

$$40 \quad \quad \quad INR_t = T + \varepsilon_t \quad \quad \quad (1)$$

en el que, T es el objetivo individual de la patente y ε_t es un proceso autorregresivo de primer orden (AR(1)),

$$45 \quad \quad \quad \varepsilon_t = \rho \cdot \varepsilon_{t-1} + v_t \quad \quad \quad (2) \text{ o } (iii)$$

- donde se supone $v_t \sim N(0, \sigma^2)$, y donde el v_t individual se supone mutuamente independiente. Este modelo describe desvíos del nivel objetivo de INR que se desea, donde v_t representa la variación biológica, y ρ es una constante, que cuantifica la correlación día a día. La ingesta de warfarina se supone de acuerdo con la intención de mantener los valores INR en ese nivel objetivo. El término de error ε_t describe todas las variaciones que se relacionan con la ingesta de warfarina y otras variaciones inexplicables. Un modelo AR(1) es suficiente para describir la variación ($P=0.937$, contra AR(4)). Los coeficientes autorregresivos no varían significativamente entre pacientes ($P=0.190$), pero la desviación estándar varía en la población ($P=0.016$, mediante la prueba de Levene). Al introducir valores anteriores de ingesta de warfarina, llegamos al siguiente modelo

$$55 \quad \quad \quad INR_t = T + a_1(d_{t-1} - D) + a_2(d_{t-2} - D) + \varepsilon_t \quad \quad \quad (3) \text{ o } (ii)$$

- donde D es la dosis específica del paciente correspondiente a mantener un nivel deseado de INR objetivo, a_1 y a_2 describen la sensibilidad a las desviaciones de esta dosis, d_t , es la dosis/ingesta de warfarina en el día t . El término de error ε_t describe ahora la variación inexplicable de, por ejemplo, cambios en la vitamina K dietética, variaciones farmacogenéticas entre pacientes e ingesta de otra medicación posible que interfiere con la OAT. Las sensibilidades a la warfarina (a_1 y a_2) demostraron ser significativas entre variaciones del paciente ($P=0,0001$) de acuerdo con [7] y [20]. Por simplicidad, la dosificación individual, D , se supone que es constante en el tiempo. La dosificación promedio individual durante el período de estudio se usó como una estimación de D . Como en el modelo sin ingesta de warfarina (Ec. (1)), un AR(1) de primer orden con ρ común a todos los pacientes demostró describir una variación residual suficientemente ($P=0,690$, frente al individuo ρ y la dependencia lag 4 a la warfarina). Los residuos para este modelo de regresión no se correlacionaron mutuamente y no mostraron desviaciones de la normalidad.

Desarrollo del modelo

El modelo del análisis inicial de datos que se describe se aplicará para las predicciones de valores INR. Los coeficientes de población establecidos se usarán como valores de iniciación y se adoptarán gradualmente en parámetros individuales. Por lo tanto, cada parámetro de población se desarrollará gradualmente en parámetros específicos del paciente y cada paciente será su propia referencia. Las sensibilidades se expresan como un perfil entre días común a todos los pacientes, λ , y un factor único de sensibilidad, A_t , que varía entre pacientes, véase la Ec. (4).

$$a_1 = A_t, a_2 = A_t \cdot \lambda \quad (4)$$

La razón, λ , entre las dos sensibilidades corresponde a los efectos de ponderación de la ingesta de warfarina en el día $t-1$ y el día $t-2$. Si $\lambda < 1$, el efecto de la warfarina en el INR en el día t se influencia principalmente por la ingesta en el día $t-1$.

Para facilitar la actualización consecutiva de parámetros y hacer predicciones, el modelo se coloca en forma de espacio de estados como sigue: Sea $y_{p,t}$ para $t=1, \dots, n_p$ y $p=1, \dots, P$ la medición de INR en el día t para el paciente p 'th. Se suprime la indexación por paciente en lo siguiente para conveniencia de notación.

$$y_t = \mu_t + T \quad (5)$$

donde μ_t es la desviación del objetivo INR. Téngase en cuenta que, a diferencia de los modelos de espacio de estados habituales, no se modela ruido de medición. Las variables latentes que impulsan el proceso son dosis, D_t , sensibilidad, A_t y desviaciones del objetivo, μ_t .

La evolución a lo largo del tiempo en la desviación del objetivo se puede modelar como en la Ec. (6).

$$\mu_t = \rho \mu_{t-1} + A_{t-1}(d_{t-1} - D_{t-1} + \lambda(d_{t-2} - D_{t-1})) + v_t \quad (6)$$

La sensibilidad y así mismo la dosis recomendada individualmente varían entre los pacientes, pero no con el tiempo. Con el fin de ajustar las variables en forma de espacio de estados, la constancia de tiempo se modela como en la Ec. (7).

$$D_t = D_{t-1} \quad y \quad A_t = A_{t-1} \quad (7)$$

Si el modelo permitiera una dosificación que varía con el tiempo, esto se podría alcanzar modelando la evolución temporal $D_t = D_{t-1} + \text{ruido}$. La desviación estándar del término de ruido refleja la magnitud que se espera de los cambios día a día en dosificación.

Los términos de error (v_t) de la Ec. (6) se suponen que son mutuamente independientes, que se distribuyen normalmente con una media de cero y una varianza específica para el paciente. Al usar una distribución gamma inversa para describir la distribución entre pacientes, podemos explotar la forma conjugada cuando se usa el modelo para la predicción. Por lo tanto

$$v_t \sim N(0, \phi^{-1}), \quad y \quad \phi \sim \text{Ga}(n_0/2, s_0/2) \quad (8)$$

Organizar las variables latentes en un vector tridimensional:

$$\theta = \begin{bmatrix} D_t \\ A_t \\ \mu_t \end{bmatrix}$$

la evolución en el tiempo es $\theta_t = G(\theta_{t-1})$, donde la función de evolución se describe en las ecuaciones (6) y (7).

El proceso dinámico comienza especificando la distribución de θ_0 como en la Ec. (9).

$$\theta_0 \sim N(m_0, \phi^{-1} \cdot C_0) \quad (9)$$

donde $m_0 = (D_0, A_0, \mu_0)$ describe la dosis promedio de la población, la sensibilidad y la desviación del objetivo, y donde C_0 cuantifica la varianza correspondiente sobre la población. Los parámetros n_0 y s_0 cuantifican la variación entre pacientes en variaciones individuales como se explica en la Ec. (8). La matriz diagonal C_0 se define de manera

tal que $C_0 \cdot (s_0/n_0)$ es la matriz de varianza de población de la dosis (individual), sensibilidad y desviación de la INR objetivo. Téngase en cuenta que por definición $C_{0,33} = 1$.

5 Este modelo es un modelo de espacio de estados gamma normal conjugado, aparte del hecho de que la evolución temporal de θ_t es no lineal en μ_t (véase la Ec. (6)). Por lo tanto, se tomará un enfoque aproximado para la predicción. Además, la ecuación de medición se especifica sin un componente de varianza, como se encuentra en la mayoría de los modelos de espacio de estados.

10 Los parámetros ρ y λ describen la dinámica de la interacción INR-warfarina, mientras que m_0 , C_0 , n_0 y s_0 describen la distribución entre pacientes.

Predicciones de modelo

15 Al usar los principios del filtrado de Kalman, la distribución de θ_t y y_t dadas observaciones previas, $O_t = \{y_1, \dots, y_{t-1}\}$, y ϕ se aproximarán mediante una distribución normal con media y varianza que se da a partir de la siguiente Ec. (10-16). El proceso se inicia en la Ec. (9) con valores que se obtienen en el análisis inicial de datos.

Supóngase que en el tiempo $t - 1$ la distribución del proceso latente sigue la Ec. (10).

20

$$\theta_{t-1} | O_{t-1}, \phi \sim N(m_{t-1}, \phi^{-1}C_{t-1}),$$

$$\phi | O_{t-1} \sim \text{Ga}(n_{t-1}, s_{t-1}) \quad (10)$$

25 Esto implica que la media condicional, a_t , y la varianza, R_t , de θ_t será como en la Ec. (11) y (12).

$$a_{t1} = m_{t-1,1}$$

$$a_{t2} = m_{t-1,2}$$

$$a_{t3} = \rho \cdot m_{t-1,3} + m_{t-1,2}(d_{t-1} + \lambda d_{t-2} - (1 + \lambda) m_{t-1,1}) - (1 + \lambda) C_{t-1,12} s_{t-1} / n_{t-1} \quad (11)$$

y

30

$$R_t = B C_{t-1} B^T + H \quad (12)$$

donde H es una matriz de 3x3 con $H_{ij} = 0$ excepto por

35

$$H_{33} = 1 + (1 + \lambda)^2 (C_{t-1,11} C_{t-1,22} + C_{t-1,12}^2) s_{t-1} / n_{t-1}$$

y

40

$$B_t = \begin{bmatrix} -(1 + \lambda)a_{t-1,2} \\ d_{t-1} + \lambda d_{t-2} - (1 + \lambda)a_{t-1,1} \\ \rho \end{bmatrix}$$

45

La distribución condicional se aproxima con una distribución normal con en la Ec. (13)

50

$$\theta_t | O_{t-1}, \phi \sim N(a_t ; \phi^{-1}R_t) \quad (13)$$

y la distribución predictiva de la INR teórica sigue la Ec. (14).

55

$$y_t | O_{t-1}, \phi \sim N(f_t ; \phi^{-1}Q_t) \quad (14)$$

con $f_t = a_{t,3} + T = F^T \theta_t$, donde

$$F = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}$$

y $Q_t = R_{t,33}$.

Actualizar la distribución de θ_t para la nueva observación se realiza al condicionar y_t en la distribución conjunta de (θ_t, y_t) ;

$$\theta_t | O_t, \phi \sim N(m_t, \phi^{-1} C_t),$$

donde

$$m_t = a_t + \frac{FR_t(y_t - f_t)}{Q_t} \quad (15)$$

y

$$C_t = R_t - \frac{FR_t(F R_t)^T}{Q_t} \quad (16)$$

La distribución de la precisión de f se actualiza mediante

$$n_t = n_{t-1} + 1 \text{ and } s_t = s_{t-1} + (y_t - f_t)^2 / Q_t. \quad (16^*)$$

Téngase en cuenta que $n_t = n_0 + t$, independientemente de los datos, mientras que s_t mide el cuadrado acumulado, el error de predicción normalizado. En caso de que falten valores INR o si se requieren predicciones a largo plazo, la distribución de θ_t no se actualiza como en la Ec. (15) y (16), sino más bien $m_t = a_t$ y $C_t = R_t$. Los parámetros de precisión se dejan sin cambios, $n_t = n_{t-1}$ y $s_t = s_{t-1}$. Se mantiene así la característica recursiva del algoritmo.

Optimización de parámetros

Los parámetros que se usan en el modelo predictivo se pueden dividir en parámetros de población y parámetros dinámicos. Como las predicciones del modelo requieren valores iniciales para los parámetros de población, las estimaciones de momento en m_0 , C_0 , n_0 y s_0 , se basan en el análisis inicial de datos. Además, los parámetros dinámicos λ y ρ se estiman mediante una optimización de log-verosimilitud, donde los valores para ambos parámetros se ajustan de forma iterativa. La función de verosimilitud se da como producto de las densidades predictivas que se obtienen a partir de la Ec. (14). Al marginar ϕ , la distribución predictiva será una distribución en T. Por lo tanto, la función de verosimilitud es la que se muestra en la Ec. (17).

$$L(\rho, \lambda) \propto \prod_p \prod_t \left(1 + \frac{e_{p,t}^2}{n_{t-1}} \right)^{\frac{-n_{t-1}+1}{2}} \quad (17)$$

donde el error de predicción normalizado mediante la desviación estándar individual, e_{pt} , se modela como en la Ec. (18).

$$e_{pt} = \frac{y_{p,t} - f_{p,t}}{\sqrt{Q_{p,t} \frac{s_{p,t-1}}{n_{t-1}}}} \quad (18)$$

donde p es el índice del paciente y t es el número de observación. Una representación gráfica de la función log-verosimilitud para λ y ρ se da en la Figura 1.

Al maximizar la función de verosimilitud para λ y ρ , derivamos los siguientes valores óptimos $\rho=0.61$ y $\lambda=0.56$.

Resultados

Treinta pacientes aceptaron que los contactaran, seis se negaron a participar. De los 24 pacientes que ingresaron al estudio, 18 pacientes completaron el protocolo de recolección de datos (Tabla 1), equivalente a una tasa de abandono del 25%.

5

Tabla 1: Esquema de 18 pacientes que reciben warfarina. (Abreviaturas: Desviación estándar_{entre} y Desviación estándar_{dentro de})

Características	Número (%) o Medio ± SD _b , SD _w
Edad (años)	56 ± 15
Mujeres	8 (44%)
Días en estudio	27 ± 1,78
Valor INR	2,5 ± 0,36, 0,37
Ingesta de warfarina [mg/día]	6 ± 0,92, 0,43

10

Rendimiento del modelo

Se seleccionan dos términos de error para evaluar el rendimiento del modelo: se selecciona e_{pt} a partir de la Ec. (17) en cuanto este término de error describe el error predictivo a partir del modelo, pero explica las variaciones esperadas entre los pacientes. Otro término de error para evaluarse se elige para que sea el error cuadrático medio (RMS), dado como en la Ec. (19).

15

$$RMS_p = \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_t (y_{p,t} - f_{p,t})^2} \quad (19)$$

20

El error RMS es un error no ponderado que no explica la varianza individual esperada. El modelo se usaba para producir predicciones sobre los valores INR para los 18 pacientes; y el ejemplo para un solo paciente se da en la Fig. 2.

25

Control de modelo

Para evaluar la influencia de los valores iniciales de la población que se obtienen a partir del análisis inicial de datos, se realizó un análisis de sensibilidad sobre el modelo. Como se menciona en los comentarios a la Ec. (7), la ingesta de warfarina modelada (dosis teórica correcta) se podría considerar como dinámico. Esto corresponde a permitir que una dosis de warfarina cambie en una semana, por ejemplo 2,5 mg/semana (Una tableta). El análisis de sensibilidad hacia los valores iniciales se realiza ajustando los valores para los parámetros que se ven en la Tabla 2.

30

Tabla 2: Resumen del análisis de sensibilidad con respecto a los valores iniciales.

35

Parámetros medios	Ajuste	Dosis estadística		Dosis dinámica	
		$\sum RMS$ 0,4049	$\sum e^2_{pt}$ 1,2214	$\sum RMS$ 0,2663	$\sum e^2_{pt}$ 1,0563
Dosis $m_{0,1} = 6,022$	$\frac{1}{2} \cdot m_{0,1}$	1,2626	1,4086	0,3999	1,0917
	$2 \cdot m_{0,1}$	1,9642	1,7011	0,5800	1,1059
Sensibilidad $m_{0,2} = 0,079$	$\frac{1}{2} \cdot m_{0,2}$	0,4991	1,0433	0,2582	1,0568
	$2 \cdot m_{0,2}$	0,5363	1,1234	0,3376	1,0322
Desviación $m_{0,3} = 0$	$1- m_{0,3}$	0,6351	1,1482	0,2763	1,0641
	$1+ m_{0,3}$	0,6059	1,1286	0,2698	1,0602
Parámetros de varianza					
Dosis $C_{0,11} = 5,427$	$\frac{1}{4} \cdot C_{0,11}$	0,7783	1,2148	0,2975	0,9574
	$4 \cdot C_{0,11}$	0,3366	0,9712	0,3423	1,2434

(continuación)

		Dosis estática		Dosis dinámica	
Parámetros medios	Ajuste	Σ RMS 0,4049	Σe^2_{pt} 1,2214	Σ RMS 0,2663	Σe^2_{pt} 1,0563
Sensibilidad	$\frac{1}{4} \cdot C_{0,22}$	0,5368	1,0451	0,3175	0,9496
$C_{0,22} = 0,002$	$4 \cdot C_{0,22}$	0,5044	1,1125	0,3299	1,3138
Desviación $s_0/n_0=0,09$	$s_0/4n_0$	0,8901	1,2194	0,3700	0,9245
	$4s_0/n_0$	0,4148	1,0199	0,3639	2,0195

5 El modelo aparece invariable a elecciones de valores iniciales para diferentes parámetros medios, además del aumento o disminución de $m_{0,1}$ cuando se usa una dosis estática. Aumentar el parámetro de varianza de desviación en cuatro parece causar inestabilidad en el modelo dinámico y dar un error predictivo mayor. Además, usar una dosis dinámica en el modelo predictivo reduce notablemente el error predictivo; por lo tanto, este enfoque se usará en los siguientes resultados.

10 Se realiza un análisis de autocorrelación sobre el error residual para evaluar si las predicciones que se producen mediante el modelo son mutuamente independientes. La gráfica de autocorrelación del error residual desde el intervalo de 0 a 25 se proporciona en la Fig. 3.

15 La correlación residual en el intervalo 1 mostró una correlación pequeña, pero significativa. Esto se podría deber a dependencias a largo plazo que no se explican en el modelo predictivo.

Simulaciones

20 Se llevarán a cabo predicciones sobre dos secuencias simuladas de datos OAT para evaluar el comportamiento cuando: 1) No hay mediciones de INR y 2) se proporcionan al modelo ingesta inesperada de warfarina. La Figura 4 representa el primer escenario donde no hay disponibles mediciones de INR para el modelo desde el día 22 (que se marca con una línea horizontal).

25 Las líneas discontinuas horizontales representan los límites de confianza de las predicciones de INR; el tiempo más largo sin medición de INR aumenta la incertidumbre de la predicción de INR. Se proporciona una evaluación de la predicción de la dosificación en la Fig. 5, donde se simula una ingesta de warfarina en pausa (día 28) y una ingesta de warfarina aumentada (día 40).

Conclusión

30 De este modo, en un aspecto, la presente invención se refiere al desarrollo de un método y modelo predictivo en forma de espacio de estados. El modelo es capaz de predecir los valores INR, pero también proporciona una dosis teóricamente correcta de warfarina para mantener un paciente en una INR objetivo predeterminada.

35 El modelo demostró ser invariable a los cambios en los valores iniciales de la población, que se muestran en la Tabla 2. El ejemplo de usar el modelo en los datos del paciente, que se ve en la Fig. 2, muestra cómo el modelo es capaz de predecir la tendencia de los valores INR, la mayoría notablemente en el final del período de predicción. Además, este paciente tiene un nivel de INR objetivo en 2,5.

40 Este objetivo se usa en el cálculo de la dosis teórica correcta. Esto se ilustra en cuanto esta dosis (línea discontinua) está por encima de la ingesta real de warfarina casi durante todo el período. Esto corresponde bien al hecho de que el valor INR de este paciente está por debajo de la INR objetivo durante la mayor parte del período de predicción.

45 El análisis de autocorrelación dio como resultado una correlación inesperada en el intervalo 1, aunque el análisis inicial de datos demostró un error residual no correlacionado mutuo para un modelo similar. Las razones de esta correlación se podrían deber a los efectos a largo plazo, que tienen un impacto en los valores INR. Esto podría ser la vitamina K, que se ha informado que influye en valores INR, pero también otros factores como la ingesta de medicación además de la warfarina, y los efectos fisiológicos que no se han teniendo en cuenta en el modelo.[21]

50 La inspección de los límites de confianza en las predicciones de INR en la Fig. 4 demuestra la importancia de proporcionar al modelo mediciones de INR. Al comienzo del período simulado, el modelo ha tenido un número limitado de mediciones de INR, aunque después de cinco días los límites de confianza parecen estabilizarse. En el día 22 las mediciones de INR no se proporcionan al modelo y el filtro de Kalman no se actualiza, por lo tanto, se expanden los límites de confianza. Sin embargo, si se proporcionara una medición de INR en el siguiente período (del día 22), se limitarían los límites de confianza de la predicción. Además, la dosis sugerida de warfarina se

mantendría sin cambios si la sensibilidad a la warfarina se mantuviera sin cambios durante el período comprendido entre el día 22 y el día de una nueva medición de INR.

La Fig. 5 informa el resultado de usar el modelo sobre la INR simulada y la warfarina a los datos para evaluar cómo se comporta el modelo cuando se presenta ingesta anormal de warfarina. Es de los principales intereses la dosis que se predijo de warfarina que se representa mediante la línea discontinua. En el día 28, la ingesta de warfarina se detiene durante 3 días, lo que resulta en una caída de los valores INR. Sin embargo, la dosis correcta teórica que se predijo parece explicar tal evento al no disminuir la ingesta de warfarina, sino más bien incrementar levemente la dosis debido a la caída en los niveles de INR por debajo del valor objetivo de 2,5. En el día 40 la ingesta de warfarina se duplicó durante cuatro días. La predicción de la dosis responde con una ligera disminución de la warfarina, en cuanto los niveles de INR se elevan por encima del valor objetivo. El resultado de este análisis indica el potencial de usar este modelo predictivo como una herramienta de asesoramiento para el médico o el paciente que maneja la OAT.

El modelo tiene potencial para usarse en diferentes contextos clínicos. Pacientes con tipos específicos de fibrilación auricular se pueden beneficiar en algunos casos de la conversión de corriente continua (DC). Este tipo de pacientes se trata a menudo con OAT. La conversión DC requiere un valor INR a un cierto nivel para que el procedimiento sea seguro. El modelo que se desarrolla se podría usar en un entorno de este tipo, donde se proporciona la nueva INR objetivo específica, y el modelo predecirá la dosis teórica correcta de warfarina para alcanzar ese nivel de valor INR. Los pacientes anticoagulados que se planean para un procedimiento quirúrgico requieren un valor INR por debajo de un cierto nivel, por ejemplo, 1,5, antes de que un cirujano realice una operación la INR no debe caer demasiado lejos por debajo de este valor debido al riesgo de trombosis. Una vez más, el modelo que se desarrolla se podría usar para lograr este estricto requisito del nivel INR. Para mejorar aún más el uso del modelo en tales situaciones clínicas, el parámetro de sensibilidad a la warfarina puede resultar útil. Durante un período de tiempo más largo (que los datos disponibles en este estudio), el modelo podrá ser capaz de representar la respuesta de un individuo a los cambios de warfarina mediante el parámetro de sensibilidad. Al usar el modelo para predecir los valores INR, los médicos tendrán una herramienta que puede decir cuánto tiempo de antemano se necesita para ser capaz de alcanzar un cierto nivel de INR.

Referencias

[1] J. Ansell, J. Hirsh, E. Hylek, A. Jacobson, M. Crowther and G. Palareti, "Pharmacology and management of the vitamin K antagonists," *Chest*, vol. 133, pp. 160S-198S, JUN, 2008.

[2] M. C. de Assis, E. R. Rabelo, C. W. Avila, C. A. Polanczyk and L. E. Rohde, "Improved Oral Anticoagulation After a Dietary Vitamin K-Guided Strategy A Randomized Controlled Trial," *Circulation*, vol. 120, pp. 1115-U143, SEP 22, 2009.

[3] P. B. Nielsen, E. H. Eriksen, R. T. Milthers and O. K. Hejlesen, "Assessing importance of dietary data in anticoagulation treatment," *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 150, pp. 782-786, 2009.

[4] F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. M. Vandermeer and E. Briet, "A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant-Therapy," *Thromb. Haemost.*, vol. 69, pp. 236-237, MAR 1, 1993.

[5] P. Petersen, J. Kastруп, S. Helweglarsen, G. Boysen and J. Godtfredsen, "Risk-Factors for Thromboembolic Complications in Chronic Atrial-Fibrillation - the Copenhagen Afasak Study," *Arch. Intern. Med.*, vol. 150, pp. 819-821, APR, 1990.

[6] G. P. Samsa and D. B. Matchar, "Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: A literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management," *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 9, pp. 283-292, APR, 2000.

[7] J. F. Lassen, I. Brandslund and S. Antonsen, "International Normalized Ratio for Prothrombin Times in Patients Taking Oral Anticoagulants - Critical Difference and Probability of Significant Change in Consecutive Measurements," *Clin. Chem.*, vol. 41, pp. 444-447, MAR, 1995.

[8] T. D. Christensen, S. P. Johnsen, V. E. Hjortdal and J. M. Hasenkam, "Self-management of oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis," *Int. J. Cardiol.*, vol. 118, pp. 54-61, MAY 16, 2007.

[9] D. A. Fitzmaurice, F. D. R. Hobbs, B. C. Delaney, S. Wilson and R. Mcmanus, "Review of computerized decision support systems for oral anticoagulation management," *Br. J. Haematol.*, vol. 102, pp. 907-909, SEP, 1998.

[10] G. Chatellier, I. Colombet and P. Degoulet, "An overview of the effect of computer-assisted management of anticoagulant therapy on the quality of anticoagulation," *Int. J. Med. Inf.*, vol. 49, pp. 311-320, MAY, 1998.

- [11] E. K. Harris, "Some Theory of Reference Values .1. Stratified (Categorized) Normal Ranges and a Method for Following an Individuals Clinical Laboratory Values," Clin. Chem., vol. 21, pp. 1457-1464, 1975.
- 5 [12] E. K. Harris, "Some Theory of Reference Values .2. Comparison of some Statistical- Models of Intraindividual Variation in Blood-Constituents," Clin. Chem., vol. 22, pp. 1343-1350, 1976.
- [13] L. G. M. Jorgensen, S. G. Bottcher, E. S. Christensen, S. LundbyeChristensen and P. Winkel, "Monitoring small cell lung cancer (SCLC) by serum neuron specific enolase (S-NSE) analyses using dynamic linear models," J. Tumor Marker Oncol., vol. 11, pp. 15-21, WIN, 1996.
- 10 [14] B. R. Schlain, P. T. Lavin and C. L. Hayden, "Using Autoregressive and Random-Walk Models to Detect Trends and Shifts in Unequally Spaced Tumor Biomarker Data," Stat. Med., vol. 12, pp. 265-279, FEB, 1993.
- [15] B. R. Schlain, P. T. Lavin and C. L. Hayden, "Using an Autoregressive Model to Detect Departures from Steady-States in Unequally Spaced Tumor Biomarker Data," Stat. Med., vol. 11, pp. 515-532, FEB 28, 1992.
- 15 [16] A. F. M. Smith and M. West, "Monitoring Renal-Transplants - an Application of the Multiprocess Kalman Filter," Biometrics, vol. 39, pp. 867-878, 1983.
- [17] K. D. C. Stoodley and M. Mirnia, "Automatic Detection of Transients, Step Changes and Slope Changes in the Monitoring of Medical Time-Series," Statistician, vol. 28, pp. 163-170, 1979.
- 20 [18] J. Reifman, S. Rajaraman, A. Gribok and W. K. Ward, "Predictive monitoring for improved management of glucose levels," J. Diabetes Sci. Technol., vol. 1, pp. 478-486, Jul, 2007.
- 25 [19] G. Pannocchia and A. Brambilla, "Model predictive control for optimal oral anticoagulant drug administration," AICHE J., vol. 52, pp. 3315-3320, 2006.
- [20] P. Brønnum Nielsen, S. Lundbye-Christensen, T. Bjerregaard Larsen, L. Hvilsted Rasmussen, S. Risom Kristensen, A. Münster and O. K. Hejlesen, "Data Mining to Assess Variations in Oral Anticoagulant Treatment," 30 2010.
- [21] R. Couris, G. Tataronis, W. McCloskey, L. Oertel, G. Dallal, J. Dwyer and J. B. Blumberg, "Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices," Int. J. Vitam. Nutr. Res., vol. 76, pp. 65-74, MAR, 2006.
- 35

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por computadora para predecir una Razón Normalizada Internacional para un paciente que recibe un tratamiento de anticoagulación mediante la determinación de un valor INR, comprendiendo los pasos de

a) Ingresar a un procesador los siguientes valores:

- una respuesta T objetivo del valor INR,
- los parámetros a_1 y a_2 que describen la sensibilidad individual hacia la variación de la dosificación de un anticoagulante administrado al paciente,
- valores de la dosis administrada del anticoagulante d_{t-1} y d_{t-2} administrados en el tiempo t-1 y t-2,
- una dosis D teórica del anticoagulante a administrar para obtener la respuesta T objetivo, y
- ϵ_t en el que, ϵ_t describe un proceso autorregresivo dado por $\epsilon_t = \rho \cdot \epsilon_{t-1} + v_t$ en el que, ρ es una constante que cuantifica la correlación día a día entre ϵ_t y ϵ_{t-1} , y en el que, v_t son mutuamente independientes, que se distribuyen normalmente con parámetros $N(0, \sigma^2)$, y

b) calcular el valor INR_t al ingresar dichos valores en la ecuación:

$$INR_t = T + a_1(d_{t-1} - D) + a_2(d_{t-2} - D) + \epsilon_t \quad (ii)$$

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que ϵ_t es un proceso autorregresivo de primer orden (AR(1)).
3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el anticoagulante es un antagonista de la vitamina K.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anticoagulante es warfarina.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho individuo es un paciente con mayor riesgo de tromboembolismo.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho individuo es un paciente que sufre de cualquiera o más enfermedades/afecciones seleccionadas del grupo de enfermedades/afecciones que consisten en fibrilación auricular, reemplazo de válvula cardíaca, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se determina la respuesta "T" objetivo.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se determina la dosis "D" teórica.
9. Una calculadora para predecir una Razón Normalizada Internacional para un paciente que recibe un tratamiento anticoagulante mediante la determinación de un valor INR_t, que comprende un módulo de entrada para ingresar uno o más valores, un módulo de cálculo para realizar uno o más cálculos, y un módulo de salida para mostrar uno o más resultados, en el que, la calculadora se configura para determinar el valor INR_t por medio de los pasos:

a) Ingresar los siguientes valores al módulo de entrada:

- una respuesta T objetivo del valor INR,
- los parámetros a_1 y a_2 que describen la sensibilidad individual hacia la variación de la dosificación de un anticoagulante administrado al paciente,
- valores de la dosis administrada del anticoagulante d_{t-1} y d_{t-2} administrados en el tiempo t-1 y t-2,
- una dosis D teórica del anticoagulante a administrar para obtener la respuesta T objetivo, y
- ϵ_t , en el que, ϵ_t describe un proceso de autorregresión dado por $\epsilon_t = \rho \cdot \epsilon_{t-1} + v_t$ en el que, ρ es una constante que cuantifica la correlación día a día entre ϵ_t y ϵ_{t-1} , y en el que, v_t son mutuamente independientes, que se distribuyen normalmente con parámetros $N(0, \sigma^2)$,

b) en el módulo de cómputo, calcular el valor INR_t ingresando dichos valores en la ecuación:

$$INR_t = T + a_1(d_{t-1} - D) + a_2(d_{t-2} - D) + \epsilon_t \quad (ii)$$

- c) generar el resultado al módulo de salida; y
- d) mostrar el resultado en el módulo de salida.

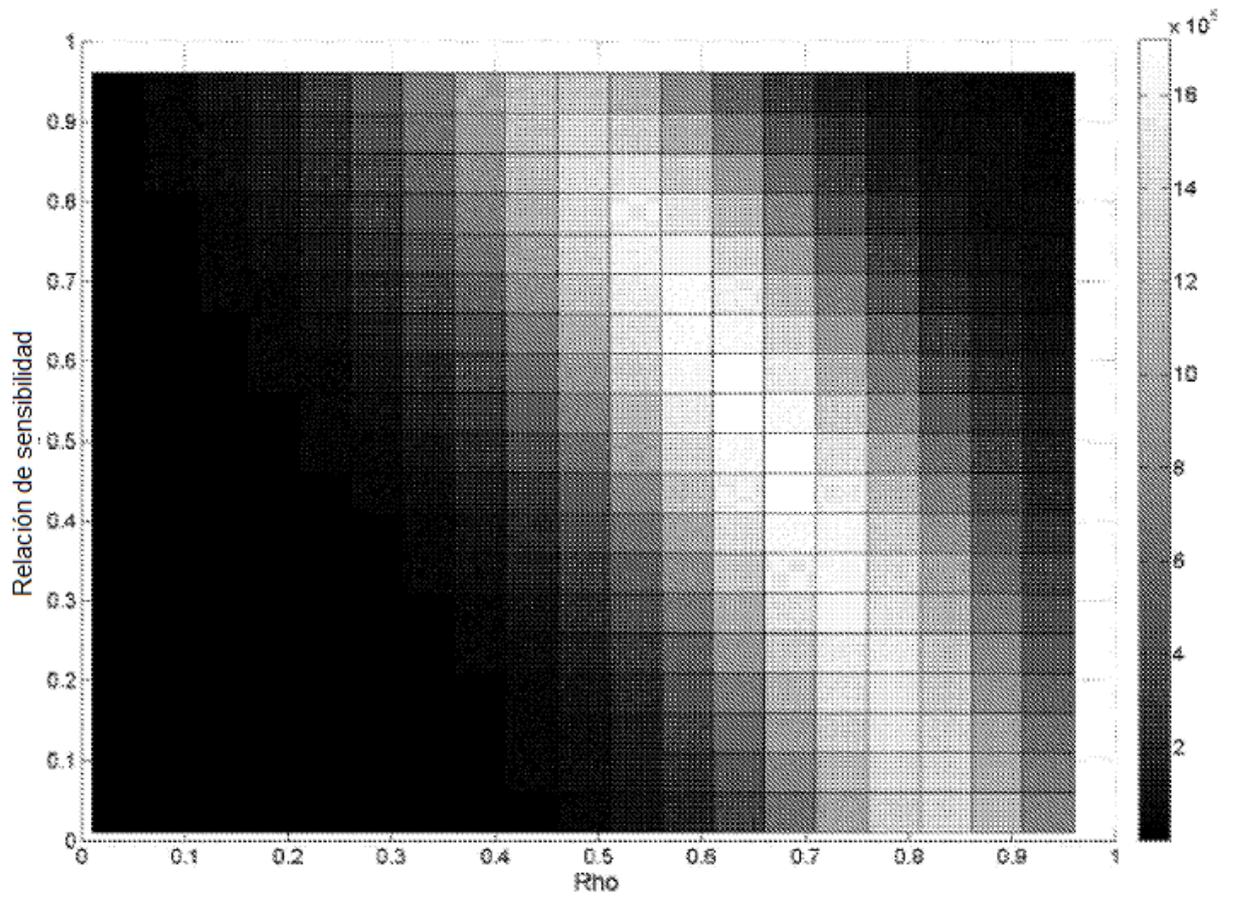


Figura 1

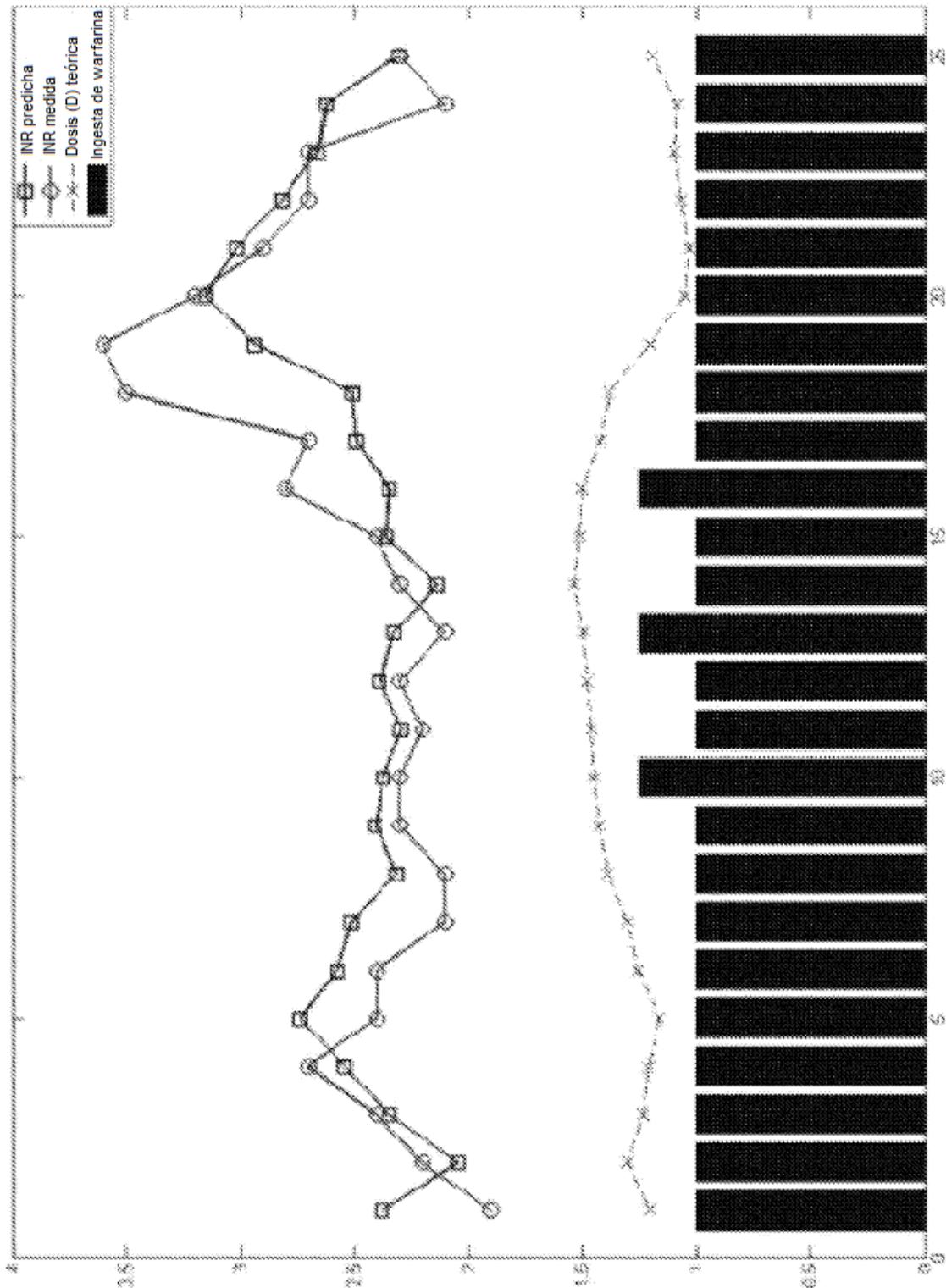


Figura 2

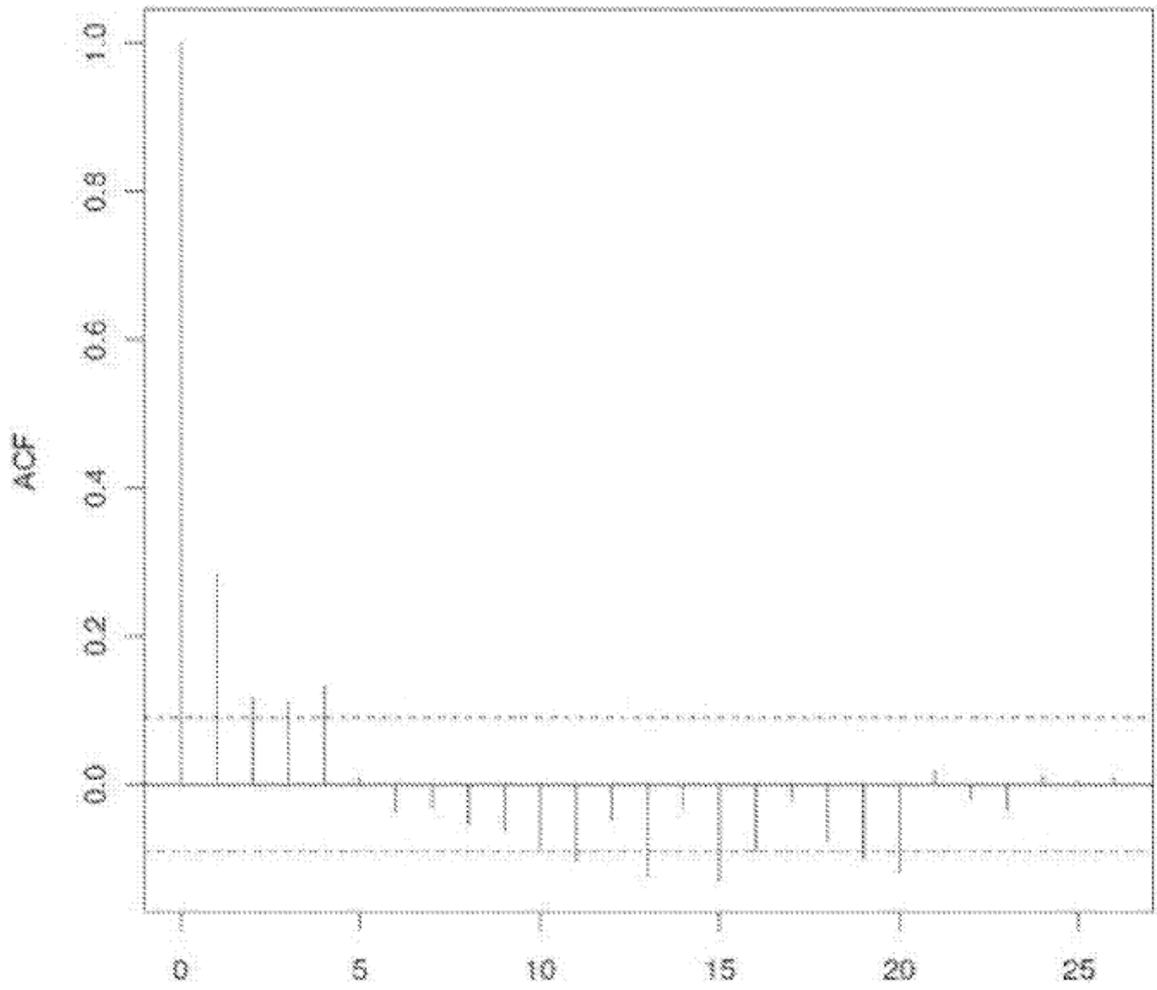


Figura 3

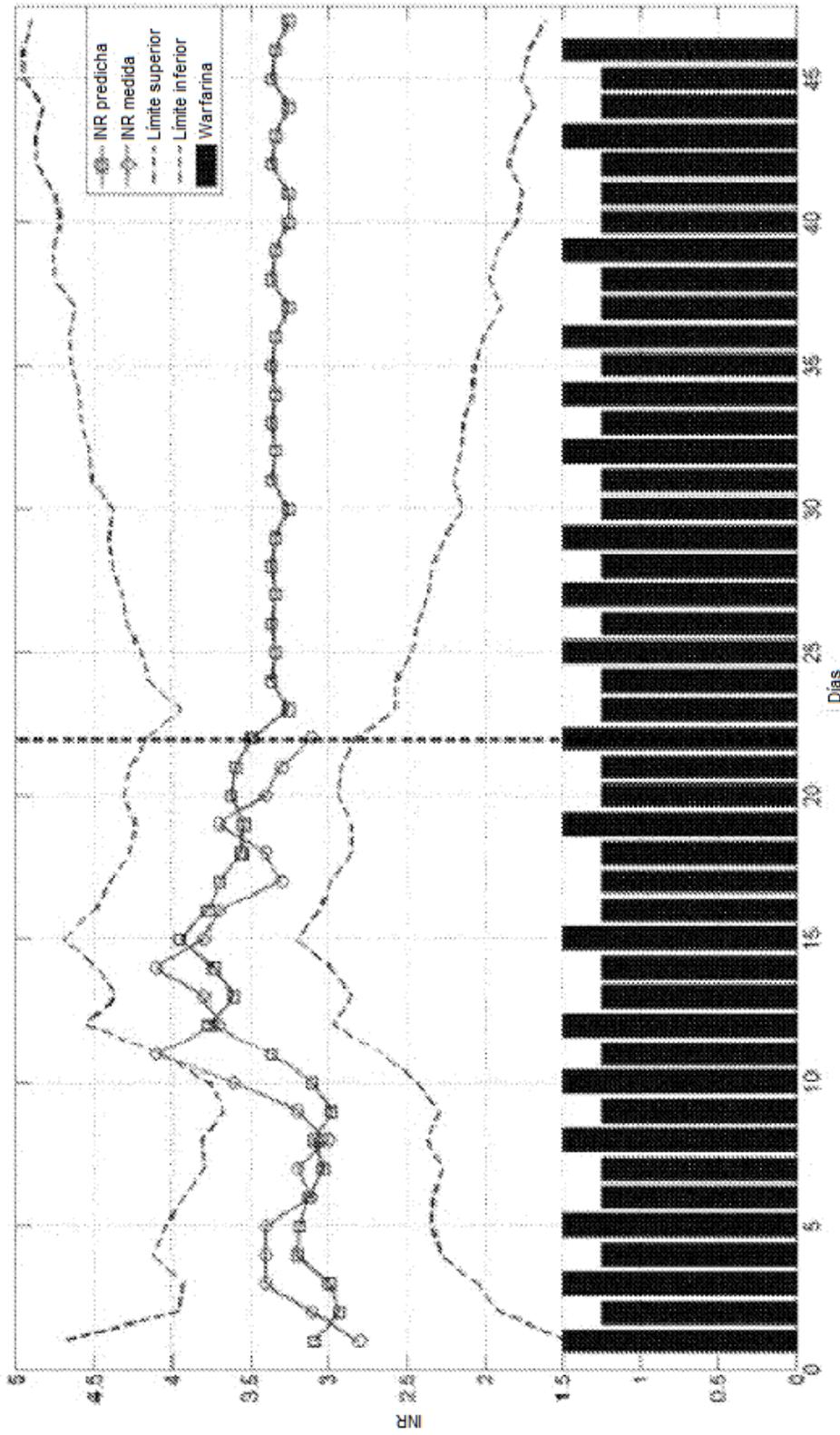


Figura 4

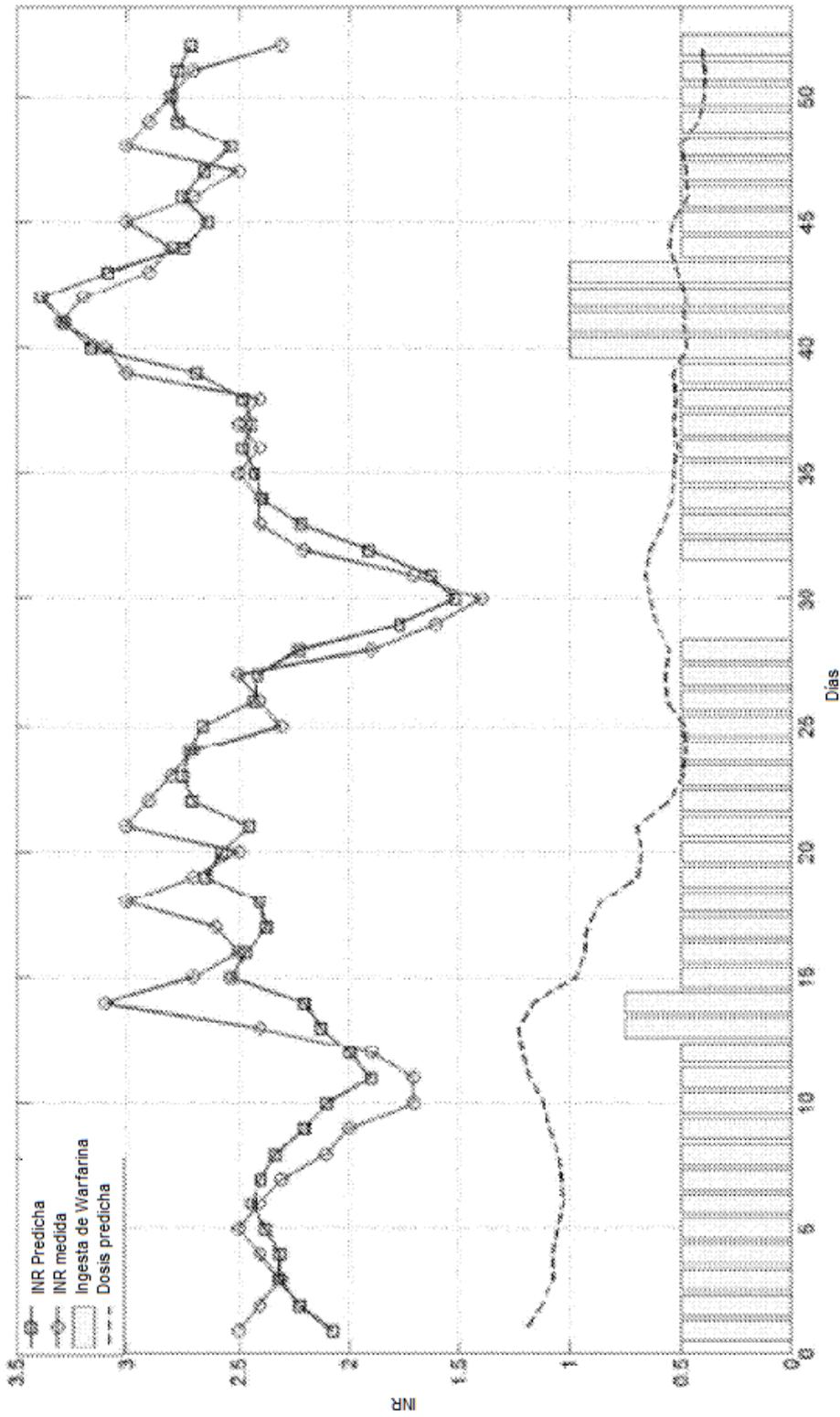


Figura 5