

## ¿Porque se ignoran los alertas sobre interacciones farmacológicas?

**Luna D.; González Bernaldo de Quirós F.; Martínez M.; Gambarte M.; Morchón A.;  
Costa G.; Lopez Noguero M.**

*Departamento de Información Hospitalaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina*

### **Resumen**

*Las interacciones farmacológicas son frecuentes y su presentación varía según el entorno clínico de los pacientes. Hay evidencia que demuestra que los médicos no reconocen las interacciones farmacológicas casi la mitad de las veces en general y un tercio de las veces en interacciones graves. A su vez ven a los sistemas informáticos que notifican dichas interacciones como útiles pero una proporción de ellos reconocen que cuando los usan ignoran los alertas sin corroborarlos. La tasa de anulación manual de dichos alertas esta reportada entre el 57% y el 95%. Uno de los puntos más importantes reflejado por la literatura sobre este tema es sin lugar a dudas la tasa de falsos positivos que lleva a una “fatiga de alertas” que hace desestimar la herramienta como útil en la práctica diaria. La problemática inherente a la conformación de la base de conocimiento de dichos programas así como temas relacionados a las interfaces de los mismos y la auditoria permanente del accionar de los usuarios con estos sistemas para crear ciclos de mejora continua son los puntos claves para disminuir la tasa de anulación manual de dichos alertas.*

### **Summary**

*There is published evidence that physicians do not recognize drug interactions almost half of the time and a third of those could be harmful. Although physicians say that computerized systems that alert on drug interactions are useful, a proportion recognizes that they override those alerts when using these systems, without even checking the information provided. The rate of override of these alerts is between 57% - 95%. One of the main issues shown in the literature, that lead to this process, is the high rate of false positive data, that conduct to an “alert fatigue”, that diminishes the utility of this valuable tool in everyday practice. The main problem is inherent to the conformation of the knowledge database of these systems, as well as issues related to its interfaces, and a permanent audit of the users performance, in order to create cycles of continuous improvement they are the key points in order to diminish the rate of manual cancellation of alerts.*

### **Palabras claves:**

Interacciones medicamentosas, Sistemas clínicos de soporte para la toma de decisiones, Prescripción electrónica.

### **Introducción**

Entre las múltiples ventajas de los sistemas de prescripción electrónica se encuentra la de alertar al profesional ante la presencia de interacciones farmacológicas entre los productos indicados [1, 2]. Si bien existe evidencia que dichos sistemas disminuyen los errores de prescripción y sus potenciales eventos adversos, también existe evidencia que los profesionales anulan dichos alertas ignorando sus advertencias en un gran porcentaje de las veces que estas aparecen. La presente revisión intenta analizar la magnitud del problema así como sus motivos y propone algunas estrategias para abordar el tema.

## Las interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas (IF) se producen cuando por efecto de una droga se producen alteraciones en el metabolismo de la otra dando a lugar a que se presenten efectos adversos [3]. Dichas interacciones pueden variar desde insignificantes hasta potencialmente letales. Muchos eventos adversos relacionados a drogas son impredecibles como por ejemplo una reacción anafiláctica a una alergia desconocida, en cambio muchas otras pueden ser anticipadas, este es el caso de las IF, ya que basados en reportes previos, estudios clínicos y el entendimiento de los principios farmacológicos involucrados es posible prevenirlas. Dichos efectos adversos están comprendidos dentro de los denominados *eventos adversos relacionados a drogas prevenibles*.

El creciente uso de nuevos agentes farmacológicos puede llevar a un aumento en el riesgo de IF. En la actualidad se aprueban aproximadamente 30 nuevas drogas anualmente para consumo humano y se han identificado más de 2000 diferentes IF [4-6], sin embargo la mayoría de ellas son triviales estimándose que solamente entre el 10 y el 15% tienen significancia clínica [7]. Entre los factores predictores de potenciales IF encontramos el número de drogas administrada concomitantemente, la edad y el tipo de drogas [8]. Con respecto al número de drogas consumidas la probabilidad de sufrir una interacción aumenta un 50% si se consumen 5 medicamentos y sube al 100% cuando 7 drogas son usadas [9]. Por otro lado teniendo en cuenta que los ancianos consumen una desproporcionada cantidad de medicamentos prescritos y no prescritos junto a las alteraciones fisiológicas propias de la edad y las prescripciones indicadas por múltiples profesionales pone a este grupo etario en mayor riesgo de sufrir IF clínicamente significativas [10-12]. Cabe señalar que no todas las IF culminan en un evento adverso relacionado a drogas.

## Incidencia de interacciones farmacológicas

La frecuencia y las consecuencias clínicas derivadas de la producción de una IF varía notablemente según una amplia diversidad de factores, de los cuales quizás el más importante sea el entorno clínico del paciente: *internado* o *ambulatorio*. Generalmente los pacientes ambulatorios suelen estar afectados por un menor número de patologías, utilizan menos medicamentos conjuntamente pero suelen estar menos controlados clínicamente que los internados y tanto la descoordinación de múltiples prescriptores como la automedicación aumentan la probabilidad de IF.

Al revisar la literatura con respecto la incidencia de IF en los diferentes niveles de atención encontramos una gran diversidad de resultados debido a las diferencias en el diseño y la metodología utilizada en los mismos. Los reportes varían marcadamente entre los estudios, dependiendo de la selección de los pacientes, su edad, estado de salud y si una actual o potencial interacción es considerada. A continuación se comentarán algunos de dichos trabajos según el entorno clínico:

### *Pacientes ambulatorios:*

Los datos con respecto a las frecuencias de IF en pacientes ambulatorios son muy disímiles. Una revisión de la literatura al respecto en el año 1990 reporta que entre un 2,2% y un 70,3% de los pacientes pueden experimentar potenciales IF [13]. Estudios más recientes y de carácter poblacional evidencian menores porcentajes. Un trabajo en el que se analizaron casi un millón de prescripciones dispensadas en todas las farmacias de Suecia en enero de 1999 [14] encontró que el 13.6% incluía al menos una combinación con potencial IF. Bjorkman et al [15] analizó las drogas utilizadas por 1600 ancianos de 6 países Europeos y evidenció que al menos el 46% tenía una combinación o más de pares de fármacos con potenciales IF. Halkin et al [16] en Israel encontró una tasa global del 6% de potenciales IF en el análisis de prescripciones en

consultorios médicos y recetas dispensadas en farmacias en tres períodos de seis meses. En un estudio poblacional llevado a cabo en un condado de Dinamarca por Bejrrum et al [17] se analizó el consumo en farmacias de casi medio millón de personas, encontrando que el 1.5% de todas las recetas tenía una potencial interacción. Un tercio de los pacientes tomaba concomitantemente más de un producto farmacéutico, con un promedio de 3.4 drogas por persona (rango de 2 a 23) y el 15% tomaba drogas con potencialidad de interaccionar entre ellas. El riesgo de interacción se incrementaba con la edad y entre los ancianos expuestos a dos o más drogas, el 24% del grupo de 60-79 años y el 36% de los de arriba de 80 años, presentó IF. Otro trabajo a gran escala de Peng et al [18] determinó la incidencia de potenciales IF de relevancia clínica en una gran población de pacientes ambulatorios utilizando una base de datos de recetas enviadas a farmacias. Dicha base contenía casi 3 millones de pacientes con más de 30 millones de recetas dispensadas en un período de un año. Buscando 51 pares de IF graves la incidencia de potenciales interacciones serias fue menor al 1%. Otro estudio realizado en Francia con 5 millones de prescripciones reporta similares resultados [19].

#### *Centrales de emergencias:*

Una característica particular de las centrales de emergencia es el de poseer un entorno clínico mixto ya que las prescripciones pueden corresponder tanto al nivel ambulatorio como de internación. Entre los trabajos que analizaron la problemática de las IF en dicho nivel de atención encontramos el de Langdorf et al [20] que uso un método retrospectivo para analizar 276 registros médicos en una central de emergencias y encontró que el 17% de los pacientes tenían un consumo de fármacos con potenciales IF con un 25% consideradas clínicamente significativas. Heininger-Rotbucher et al [21] estudio la incidencia y potenciales factores de riesgo de potenciales IF en una central de emergencia en Austria. Mediante el análisis de 423 historias clínicas de pacientes se evidenció que el promedio de drogas usadas por paciente fue de 2.4 al momento de la admisión a la central de emergencias y con un 6.4% de potenciales IF presentes. Al 69% de los pacientes se les indicó algún fármaco más durante su estancia y se generó una nueva interacción en el 5.4% de los casos. Tanto el número de medicamentos que consumían los pacientes como la cantidad de nuevos fármacos adicionados fueron predictores de potenciales IF. En otro trabajo Hohl et al [22] analizó 300 historias clínicas de pacientes mayores de 65 años admitidos en una central de emergencias en Canadá, mediante el uso de un programa para detectar IF se encontró una incidencia de 31.1% de potenciales IF en esta población con un consumo promedio de 4.2 drogas por paciente. Gaddis et al [23] por su parte analizó 200 historias clínicas de pacientes mayores de 60 años tomando tres o más medicamentos en una central de emergencias o pacientes de cualquier edad tomando 5 o más medicamentos, con lo cual seleccionó una población en riesgo de sufrir IF. El 25% de los pacientes tenía al menos una interacción al ingreso a la central de emergencias y el 5% sufrió una potencial interacción a causa del tratamiento instaurado luego de admitido. La mayoría de las IF fueron categorizadas como de moderada severidad.

#### *Pacientes internados:*

Los pacientes internados son más susceptibles de sufrir IF ya que es más frecuente la administración conjunta de varios medicamentos y generalmente se hallan en condiciones fisiopatológicas más comprometidas que los pacientes ambulatorios. Sin embargo el control clínico es más estrecho lo cual permite detectar o prevenir dichas IF. Otro dato a tener en cuenta es que generalmente existe prescripción centralizada y generalmente un solo prescriptor. Fue propuesto como un indicador de calidad en la prescripción en internación el evitar la indicación concomitante de drogas que interaccionan [24].

Las IF representaron el 1.5% de los eventos adversos en el ámbito hospitalario en el estudio "Harvard Medical Practice Study" [25], el 4.6% en otro estudio de Classen et al [26], el 6% en un trabajo de Kelly et al [27] y el 4% de todos los errores generados por los médicos en el momento de ingresar órdenes médicas según Bates et al [28]. Del Fiol et al [29] analizó retrospectivamente más de 37000 prescripciones

encontrando que el 27% de las mismas tenía una potencial IF, con un 6.4% de alta severidad. Gronroos et al [30] reporta que de 2347 pacientes internados el 7.4% de los que tomaban dos o más drogas concomitantes tenían una o más IF graves y el 57.3% tenían IF de menor significancia clínica. Egger et al [31] analizó la medicación indicada al alta de 500 pacientes internados y encontró que el 60% tenía al menos una combinación potencial de interacción farmacológica. De dichas indicaciones el 70% de las IF fueron categorizadas de moderada y el 12% de grave severidad.

### **Cuanto saben los médicos de interacciones**

Sin lugar a dudas en la última mitad del siglo XX la cantidad de información biomédica generada fue aumentado en forma exponencial, llegando a publicarse más de 2 millones de artículos científicos anualmente [32]. Solo teniendo en cuenta el tópico de las IF en los pasados 40 años se han publicado más de 15000 artículos aproximadamente tanto en la literatura farmacéutica como médica [33]. Un estudio realizado sobre casi 300 nuevos medicamentos comercializados entre 1987 y 1997 [34], comprobó un aumento de casi el doble de los estudios sobre interacciones realizados por las empresas farmacéuticas manufactureras durante los últimos cinco años del período estudiado. Es imposible que ni siquiera los más experimentados médicos recuerden todas las posibles IF y aún más teniendo en cuenta que para mantenerse al día con las nuevas IF muchos de los reportes sobre las mismas se encuentran en publicaciones muy específicas y no en revistas generales [6]. Teniendo en cuenta esta sobrecarga de información es que se ha estudiado cuanto saben los médicos de IF en la práctica asistencial:

Glassman et al [35] exploró el conocimiento de base sobre IF presentando a médicos en atención ambulatoria un cuestionario con 7 pares de IF comunes clínicamente importantes y bien documentadas (más 3 pares falsos), dándoles la posibilidad de consultar bibliografía si lo requerían (tal como lo harían en su práctica diaria). Los profesionales marcaron correctamente solo el 53% de los pares interaccionantes y un tercio de las veces en promedio contestaron no estar seguros. Langdorf et al [20] en un análisis retrospectivo de indicaciones en historias clínicas de una central de emergencias evidenció que los médicos identificaron solo *un cuarto* de las 32 probables IF de las cuales 5 fueron consideradas de significancia clínica. En un estudio realizado en nuestra institución [36] se presentaron a médicos internistas en atención ambulatoria 31 pares de drogas con diversa significancia clínica (alta=12, moderada=16 y leve=3) y 19 pares falsos con la finalidad de evaluar la base de conocimiento de un sistema notificador de IF. Los médicos marcaron correctamente el 53.6% de los pares que interaccionaban y solo dos de cada tres IF de significancia clínica alta fue reconocida.

Analizando ahora el conocimiento de los farmacéuticos en un amplio trabajo de Weideman [37] se realizó un simulacro creando una serie de perfiles farmacológicos (de 2 a 16 fármacos) a partir de una selección de 16 fármacos. Cada uno de ellos contenía un cierto número de IF consideradas clínicamente como moderada o muy importantes. Cada perfil farmacológico fue entregado a un conjunto de farmacéuticos, a los que se les dejó una hora para evaluar el perfil de las parejas de medicamentos capaces de producir potencialmente una interacción. Los resultados obtenidos mostraron que los farmacéuticos detectaron el 66% de las IF entre perfiles de dos medicamentos, el 34% de las correspondientes a los perfiles de cuatro medicamentos, el 20% de los de 8 y el 17% de los de 16. Ninguno fue capaz de detectar todas las IF existentes en los perfiles de 8 y 16 fármacos. Este estudio no sólo permite comprobar que la capacidad personal de los profesionales es limitada, sino que pudo observarse que los años de actividad profesional y especialmente la formación continuada estaban estrechamente relacionados con la capacidad de detección de IF por los farmacéuticos. Como puede verse los resultados de estos trabajos evidenciaron un conocimiento deficitario de los profesionales para reconocer IF por lo menos la mitad de las veces.

## **Sistemas de prescripción electrónicos**

Según lo analizado hasta el momento queda claro que las IF pueden prevenirse, son muy frecuentes y que los profesionales de la salud al menos la mitad de las veces falla en su identificación, pues bien una de las soluciones a dicha problemática es la implementación de sistemas de prescripción electrónicos que posean detección en línea de interacciones farmacológicas tanto en la línea de prescripción como de dispensación [16].

En revisiones sobre las diferentes estrategias a utilizar para detectar eventos adversos relacionados a drogas [38, 39] claramente se menciona que los sistemas informáticos integrados en el registro médico son los más eficaces y diferentes estudios publicados han demostrado que sistemas de prescripción electrónicos con ayuda contextual al momento de las indicaciones ayudan a prevenir errores de prescripción y eventos adversos relacionados a drogas [40-46].

## **Efectividad de los programas existentes**

En la literatura encontramos algunos trabajos que evalúan algunos programas comerciales que detectan interacciones farmacológicas, aunque los mismos no están ampliamente utilizados ni integrados al proceso de prescripción de los médicos [47, 48]. Si hay algunos reportes de la efectividad de dichos programas en la línea de la dispensación (en las farmacias) con dispares resultados [47, 49-51]. Un aspecto a tener en cuenta con respecto a los sistemas informáticos para dar soporte al ciclo de la prescripción es la falta de criterios científicos sólidos para el desarrollo, configuración, utilización y evaluación de estos sistemas. Al poco tiempo de la implementación de programas que alertaban a los farmacéuticos sobre problemas relacionados con medicamentos prescritos en las farmacias americanas Soumerai et al [52] alegaron que se habían implementado sin una satisfactoria evidencia de su costo-efectividad, eficacia y seguridad. Dichas observaciones fueron evidenciadas tiempo mas tarde ya que estos programas de escrutinio de IF en sistemas de información en farmacias han demostrado tener significativas deficiencias y limitaciones [51, 53].

Sin embargo un reciente trabajo realizado por Halkin et al [16] evaluó retrospectivamente el efecto de la prescripción y dispensación on-line durante tres períodos de seis meses, entre 1998 y 1999, con diferente nivel de informatización de las farmacias y de los consultorios médicos de un sistema de seguros médicos en Israel. En el primer período, el sistema informático sólo estaba disponible en el 40% de las farmacias; en el segundo estaba activo en el 90% de las farmacias y en el 50% de los consultorios médicos, y en el tercero estaban informatizadas el 95% de las farmacias y el 90% de los consultorios médicos. Los datos ofrecidos por este amplio estudio, que incluye datos sobre 775.000 pacientes, 5.500 médicos y 572 farmacias, indican que la dispensación de prescripciones conteniendo IF fue reducida en un 21 y en un 68% en los períodos segundo y tercero, con relación al primero. Curiosamente, aunque sólo un 19-25% de los médicos hicieron prescripciones con IF, el 85% de estos últimos repitieron su comportamiento tras ser advertidos de su error.

## **Que opinan los médicos sobre los alertas de interacciones**

Al implementarse este tipo de sistemas generan diversas reacciones por parte de los usuarios. Al preguntarles a los médicos que opinan con respecto a la presencia de alertas sobre IF en el proceso prescriptivo Glassman et al [35] encontró que el 55% de los encuestados sentía que dichos alertas mejoraban su habilidad para prescribir en forma segura (solo el 9% no estaba de acuerdo con esto) y el mismo porcentaje sentía que una gran cantidad de alertas no relevantes limitaba el uso de dicho sistema experto. Un estudio en el Reino Unido de Magnus et al [54] evaluó las actitudes de los médicos en atención primaria con respecto dichos alertas.

Más del 60% contestó que encontraba útil que se le informara sobre las IF durante la prescripción, sin embargo el 35% admitió que a veces ignoraba los alertas sin corroborar los mismos y el 22% frecuente o muy frecuentemente. Uno de los potenciales motivos para ignorar los alertas incluía la percepción de que los alertas fueron frecuentemente irrelevantes. Similares resultados se obtuvieron en un estudio llevado a cabo en Australia [55].

Los médicos encuestados hicieron recomendaciones con respecto a dichos alertas [54, 55]:

- *Dificultar el proceso de anulación:* el 90% de médicos encuestados estuvieron de acuerdo en que el proceso de anulación debería ser difícil en las IF graves
- *Brindar información ampliada:* el mismo porcentaje consignó que sería útil contar con más información sobre la interacción ante su requerimiento así como con datos prácticos de alternativas terapéuticas.
- *Graduación según severidad:* el 85% estuvo de acuerdo en que debía existir una correcta distinción de las IF según su significancia clínica.

En otro dominio, el de los recordatorios sobre prácticas preventivas, Schellhase et al [56] evaluó la aceptación y reacciones de los médicos ante dichos alertas en una historia clínica electrónica en donde la notificación del alerta se mostraba por medio de un icono parpadeante. De los 41 médicos encuestados el 75% contestó que no ponía atención al recordatorio cuando revisaba el registro médico y el 62,8% que ignoraba el alerta cuando este aparecía. A igual que con las IF los médicos creían en la importancia de las prácticas preventivas pero reconocían ignorar los alertas al respecto.

### **Que hacen los médicos con los alertas de interacciones**

Vimos que los médicos son deficitarios para reconocer las interacciones y que consideran que los alertas sobre las mismas en el momento de prescribir son de gran utilidad; pero en diferentes estudios al menos la mitad admiten ignorarlos sin haber corroborado antes su contenido al ser encuestados al respecto [54, 55] Analizando lo que sucede en terreno con la utilización de estos sistemas encontramos que dicha situación no cambia.

En un trabajo de Peterson et al [57] se analizó el comportamiento de médicos de internación con respecto a su actitud ante los alertas de interacciones graves reportadas por el sistema de prescripción durante un período de 6 meses. El 57% de las veces el alerta sobre IF fue ignorado y la medicación administrada en conjunto. En un estudio observacional de alertas en un software en 42 farmacias de Indiana, Chui et al [58] encontró que el 88% de los alertas fueron ignorados aduciendo los farmacéuticos, entre otros motivos, ya estar alertados del problema (34%), que en su opinión el problema no existía (34%) o que no era clínicamente significativo (27%), cabe señalar que el 14% de los alertas fue generado por una interacción farmacológica. Payne et al [59] analizó 42641 órdenes médicas ingresadas por computadora en una filial de la Veterans Health Administration. En el 11.4% de las prescripciones se produjo al menos un alerta. En el proceso prescriptivo al aparecer un alerta con nivel de significancia clínica considerado “alto” se requería al profesional el ingreso de un texto justificativo para ignorar el mismo. De todos los alertas el 2.2% de los mismos fue provocado por una IF y en el 88% de las veces los médicos las ignoraron anulándolas manualmente. En el 15% el alerta fue desencadenado por una renovación de receta (sugiriendo que el paciente ya tomaba dicha medicación a pesar de la IF), en el 29% la IF contenía una de las vías de administración fue tópica. Las dos últimas situaciones podrían haber sido tomadas por los médicos como falsos positivos, sin embargo la alta tasa de anulación manual induce a pensar que probablemente existan

más razones para dicha actitud.

Un reciente trabajo de Weingart et al [60] en el cual se analizaron las actitudes de los médicos con respecto a alertas sobre IF y alergias en atención ambulatoria fueron ignorados el 94.6% de los alertas sobre IF (el 89.4% IF severas de alta significancia clínica) y el 91.2% de alertas sobre alergias. En algunos casos los médicos comentaron en la historia clínica su decisión de observar o ignorar un alerta porque el paciente ya no tomaba más la medicación, porque la indicación conjunta se justificaba por un tiempo limitado o porque el paciente ya estaba tomando la medicación y la toleraba. Con la finalidad de comprender que factores influenciaron la conducta prescriptiva de los médicos un panel de expertos independiente revisó manualmente los registros médicos de alguno de los pacientes donde se ignoraron alertas de IF graves y alergias, para evaluar si el alerta fue correctamente ignorado según el escenario clínico. Ellos juzgaron que el 36.5% de las veces dichos alertas fueron inapropiados (falsos positivos) y correspondía que los anularan. Los revisores también examinaron las decisiones de los médicos de anular un alerta y estuvieron de acuerdo en el 97.9% de las veces ya que si bien el alerta era apropiado el contexto clínico del paciente o acciones tomadas por el médico justificaron su anulación (por ejemplo un ajuste de dosis entre anticoagulantes orales y antibióticos).

### **Fatiga de alertas**

Al analizar los motivos por los cuales los médicos ignoran los alertas encontramos que la irrelevancia de la información brindada por el sistema (falsos positivos) induce a una “fatiga de alertas” [61] y la mayoría de los trabajos encuentran a esta característica como un denominador común por el cual se ignoran los alertas [35, 54, 55, 62].

El mayor problema de tener una tasa alta de falsos positivos en los alertas mostrados es que disminuye la confianza del usuario y aumenta la anulación manual sistemática (el cuento del pastor y el lobo) y la credibilidad y aceptabilidad general de la Historia Clínica Electrónica se reduce, lo cual lleva a un “turn-off” al menos mental del sistema notificador [63]. Sin embargo también hay que tener en cuenta que si la depuración de la base de conocimiento no es adecuada al intentar disminuir los falsos positivos aumentan los falsos negativos.

### **Recomendaciones para disminuir la tasa de anulación de los alertas**

Tanto la base de conocimiento de donde se nutren estos sistemas y las reglas que desencadenan que un alerta se muestre como las características de las interfaces con el usuario son los aspectos claves para disminuir el porcentaje de anulación de los alertas.

### **Base de conocimiento**

Un claro problema en cuanto a las bases de conocimiento sobre IF es la falta de uniformidad acerca de la inclusión de las mismas así como la potencial severidad referida, aún entre fuentes comúnmente usada [64]. Un claro ejemplo de dicha diversidad lo encontramos en el trabajo de Del Fiol et al [29] quién encontró una incidencia del 27% de interacciones en las prescripciones analizadas de pacientes internados y al comparar las mismas prescripciones con otra base de conocimiento de otro sistema experto en detectar interacciones se recuperó solo un 11% de interacciones [65]. Langdorf et al [20] revisó retrospectivamente 276 historias clínicas en una central de emergencias 168 pacientes tenían más de una droga en la lista de medicamentos y el 17% tenía una potencial interacción medicamentosa según el software con el cual se realizó la búsqueda de

las interacciones, sin embargo los médicos identificaron 80 interacciones (de las cuales una segunda opinión considero el 45% con significancia clínica) que no fueron detectadas por la computadora.

La validación de la base de conocimiento con la que se realiza el chequeo de las interacciones es un punto importante previo a la implementación y puesta en práctica de este tipo de sistema clínico para dar soporte a la toma de decisiones y así asegurar la correcta cobertura de conocimiento en el dominio a ser presentado a los profesionales para minimizar los alertas falsos positivos [29, 66, 67]. Hazlet et al [51] documentó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 9 programas comerciales utilizados en farmacias del estado de Washington con respecto al reconocimiento de 16 pares de drogas con IF clínicamente significativas contenidas en 6 pacientes ficticios, encontrando que un tercio de las veces los sistemas fallaron en detectar dichas IF. En consonancia con las deficiencias observadas en los sistemas informáticos en farmacias [53, 66] la American Pharmacist Association (APhA) junto con la National Association of Chain Drug Stores (NACDS) crearon un grupo de tareas que generó guías para la identificación de alertas irrelevantes [68]. En su versión preliminar dichas guías recomiendan:

1. Los alertas deben ser *relevantes* (deben tener contexto con la situación del paciente), *creíbles* (estar basados en evidencia sustentable), *tener significancia clínica* (solo deben mostrarse cuando el paciente podría ser sujeto de un riesgo significativo de daño para su salud) y *procesables* (deben proveer información que generen algún tipo de respuesta o acción).
2. Deberían crearse mecanismos para evitar la duplicación de alertas motivados por sistemas aislados de los que se encuentran interconectados en línea.
3. Los alertas deberían proveer con más información sobre acciones correctivas del problema en cuestión.
4. Deberían desarrollarse estándares para definir claramente los criterios a utilizar en la creación de los alertas en los diferentes sistemas.

Entendiendo que la problemática central se encuentra en estas bases de conocimiento diferentes autores proponen mejorar varios aspectos de los sistemas informáticos que detectan IF [33, 69, 70]:

- *Excesivo número de interacciones* de cuestionable significancia clínica
- *Falta de información sobre la vía de administración*: la forma farmacéutica de una droga juega un rol principal en las IF. Por ejemplo si en una interacción una de las drogas interfiere en la absorción de otra, al administrar la primera por vía parenteral dicha interacción no debería mostrarse [30] y así disminuir el número de falsos positivos.
- *Mala clasificación y categorización de las interacciones*: muchas drogas de una misma clase interaccionan en forma heterogénea con una misma sustancia (generalmente porque cada miembro individual de la clase no es metabolizado por la misma isoenzima de la Citocromo P450 o los transportadores ABC de membrana). Un buen ejemplo son las estatinas [71]: la simvastatina y la lovastatina son muy metabolizadas por la CYP3A4, la atorvastatina es moderadamente metabolizada por la CYP3A4, la fluvastatina es metabolizada por la CYP2C9, la pravastatina y la rosuvastatina no son metabolizadas por la Citocromo P450 isoenzima, sin embargo la citada diferencia raramente es tenida en cuenta ya que generalmente se agrupan todas las estatinas como interaccionando con inhibidores de la CYP3A4 aún cuando el riesgo está primariamente limitado a la lovastatina, la simvastatina y en menor medida a la atorvastatina..
- *Mantenimiento de los datos*: la actualización de la información es necesaria para estar al día, con revisiones permanentes de las drogas y sus IF

- *Insuficiente información sobre alternativas.* No es suficiente solo mostrar que un par de drogas están interaccionando, para cuando corresponda es necesario informar sobre medidas que pueden hacer reducir la probabilidad de un evento adverso [61, 72], para ello se puede:
  - *Evitar parcialmente la combinación:* en algunas familias de drogas la interacción con una sustancia dada es heterogénea para cada integrante de dicha clase (caso comentado de las estatinas), con lo cual frecuentemente es posible seleccionar aquella alternativa que no presente la interacción.
  - *Ajuste de dosis:* la mayoría de las IF son dosis dependientes y en ocasiones es posible dar dos drogas que interaccionan si se ajusta correctamente la dosis, informar sobre esta situación permite obtener el beneficio terapéutico sin riesgo.
  - *Posología diferenciada:* para algunas drogas que interaccionan en el tubo digestivo evitar la *administración* conjunta con una posología diferenciada evitaría dicha interacción. También la *duración* del tratamiento puede influir ya que dosis unitarias de una droga que interaccionan se puede administrar sin riesgo.
  - *Información para pacientes:* en los casos en los cuales se presenta una potencial interacción y se decide administrar igualmente la medicación, ofrecer información para el paciente con respecto a pautas de alarma para discontinuar el tratamiento y minimizar los efectos adversos.
- *Estandarizar las interacciones:* se debería crear en forma estandarizada, para luego poder compartir las mismas, una clasificación de interacciones así como sus criterios de inclusión y significancia clínica para ser incorporadas en las bases de conocimiento de los sistemas que detectan IF [70, 72]

## Interface con el usuario

Los alertas pueden ser **pasivos** (se muestran en segundo plano y pueden ser revisados por el usuario según su deseo) o **activos** (aparecen en una nueva ventana y requieren inmediata atención al presentarse para continuar usando el sistema) [73]. Al ser encuestados los médicos sobre sus preferencias con respecto al tipo alertas y como deben ser presentados, Krall et al [73] encontró que más del 70% de los profesionales contestó que los alertas sobre drogas (interacciones droga-droga, droga-alergia y droga-enfermedad) debían estar siempre presentes y de forma activa e intrusiva, en cambio los recordatorios (prácticas preventivas) debían aparecer en forma pasiva y menos intrusiva.

Un trabajo cualitativo del mismo autor [74] con respecto a la utilidad de los alertas y recordatorios encontró que los mismos debían ser acertados (con respecto al paciente) y evitar los falsos positivos, permitir un ingreso fácil de la justificación de las excepciones (en la misma ventana de ser posible) se debía minimizar el *scrolling* y asegura el tamaño y posición de los botones para obtener velocidad y minimizar el error. Los alertas activos e intrusivos deben ser importantes y usados muy selectivamente y que el usuario tenga posibilidad de personalizar cuando, como y donde aparecen los alertas.

Con respecto al momento en que deben aparecer los alertas, los mismos idealmente deben aparecer en el momento apropiado para considerarlo y actuar en consecuencia. Si el mismo aparece en forma anticipada y en la ventana equivocada altera el flujo de trabajo del usuario. Para ser de ayuda la información debe ser brindada en el lugar y el momento que se la necesita en cantidad y calidad adecuada ya que tener demasiada información puede causar tantos errores como por no tenerla [75].

**Relevancia:** idealmente la información brindada debería ser relevante al paciente en cuestión, por ejemplo mostrar un alerta sobre el riesgo de fallar en la anticoncepción al prescribir un antibiótico de amplio espectro

a una mujer posmenopáusica con terapia de reemplazo hormonal será seguramente ignorada.

**Tipos de alarmas:** es necesario diferenciar los alertas según su significancia clínica y los mismos deben ser mostrados al usuario con características diferenciales que colaboren con su rápida identificación [70, 76].

**Información contextual:** dichos alertas deben posibilitar una ampliación de la información que sustenta el mismo en cuanto a las drogas relacionadas, mecanismos de acción y conductas a seguir junto a alternativas terapéuticas para evitar la potencial IF. También de ser posible brindar enlace con otras fuentes de información.

**Alimentos, tabaco y alcohol:** debido a que estos sistemas expertos se nutren de las drogas contenidas en productos prescritos nunca aparecerían las interacciones con alimentos, alcohol y tabaco. Por ello es conveniente incorporar en las interfaces de prescripción la posibilidad de testear (en forma voluntaria) el consumo de fármacos del paciente contra estas sustancias.

**Verificación obligatoria:** las IF graves deben ser de verificación obligatoria con alarmas activas e intrusivas. Las restantes deberían ser plausibles de personalización en cuanto a la forma que se muestran pero deberían igualmente mostrarse en forma pasiva en segundo plano.

**Personalización:** debería existir la posibilidad de personalizar el perfil del usuario con respecto no solo a si desea o no que le muestren las interacciones de menor significancia, sino también que al ignorar una interacción grave que ya justificó previamente para un paciente dado (en el caso de renovar una receta por ejemplo) y el mismo toleró dicha IF que el alerta se muestre en segundo plano en forma pasiva no intrusiva en el próximo contacto.

**Anulación del alerta:** evitar que la tecla “Esc” pueda usarse en interacciones graves, en las mismas las opciones solo debe ser a) Modificar la lista de fármacos y b) Ignorar la interacción (con su correspondiente justificación).

**Justificación de la anulación:** una vez que le usuario decide anular un alerta se debe posibilitar justificar dicho proceder según las siguientes opciones:

- El paciente no toma más uno de los fármacos
- Se justifica el uso por un período limitado
- No estoy de acuerdo con la interacción
- Interacción clínicamente no significativa
- No hay otra alternativa terapéutica para cancelar la indicación
- El beneficio del tratamiento supera las desventajas
- El paciente ya tolera la medicación

En el primer caso en la misma interface posibilitar que se de baja de la lista de drogas del paciente dicho fármaco. En todos los casos permitir en un cuadro de texto que el usuario agregue comentarios u otras justificaciones.

**Cantidad de ventanas:** si el médico tiene que revisar y actuar por alarmas mostradas en diferentes ventanas secuenciales seguramente generará resistencia por el tiempo que le insume dicha tarea, es preferible que si hay más de un alerta los mismos sean mostrados en forma conjunta en una sola ventana.

**Validación y testeo:** idealmente los sistemas computarizados de soporte para la toma de decisiones que

utilizan alertas deberían ser probados en un ambiente clínico real sin notificación a los médicos para medir su efectividad y luego implementarlos [77].

**Revisión de tasas de anulación:** medir sistemáticamente la frecuencia con la cual los médicos ignoran los alertas e investigar sus causas para realizar ciclos de mejora continua que analicen la lógica subyacente que desencadena los alertas así como la base de conocimiento de donde los mismos se nutren [62, 63].

## Conclusión

Haciendo un resumen del tema encontramos que las interacciones farmacológicas son frecuentes (variando su tasa según la metodología utilizada en los trabajos que la investigan), la memoria de los médicos no es un puente confiable entre la creciente información sobre interacciones y una prescripción exenta de ellas (no las reconocen casi la mitad de las veces). Los sistemas de prescripción electrónicos han demostrado ayudar en esto, pero los médicos reconocen ignorar dichos alertas, lo cual fue evidenciado claramente en un rango que va desde el 57% al 95%. Al analizar la problemática que subyace a lo antedicho encontramos que tanto las bases de conocimiento, disímiles y de dudosa calidad, como las interfaces con el usuario son los aspectos más importantes a tener en cuenta al diseñar e implementar estos sistemas, siendo necesario además un continuo escrutinio de los alertas que generan falsos positivos para evitar su anulación sistemática. No tenemos que olvidarnos que luego de analizar dichas anulaciones en un gran porcentaje fue correcto dicho proceder [60]. Este mantenimiento es similar al requerido por otros sistemas informáticos utilizados en salud [79].

Es claro que los sistemas informáticos que detectan IF con una base de conocimiento depurada tienen el potencial de aumentar el conocimiento de los prescriptores en cuanto al reconocimiento de IF más allá del 50%. Los alertas tienen un importante rol en reducir errores ya los mismos son mostrados en el “golden moment” cuando el médico está generando la prescripción y está más propenso a las sugerencias. La exitosa implementación de sistemas clínicos de soporte para la toma de decisiones depende en parte si estos ahorran tiempo y se complementan con el trabajo rutinario de los usuarios brindando información relevante al contexto [78]. Podemos decir que el *mejor sistema de alerta* de interacciones podría ser descrito como aquel en el cual cada alerta tiene la apropiada significancia clínica como para desencadenar un cambio en la medicación prescrita [42].

Si bien no todas las IF desencadenan un evento adverso, para evitar que los mismos se produzcan es necesario abordar la problemática de la anulación de los alertas de una manera más sistémica con medidas organizacionales de refuerzo como por ejemplo la propuesta por Galanter [80] en la cual adiciona al sistema experto que detecta eventos adversos múltiples alertas a diferentes actores para aumentar la probabilidad que se tomen acciones correctivas. Lo mismo sería recomendable en el dominio de los recordatorios para el cumplimiento de prácticas preventivas [81]. El beneficio de evitar posibles eventos adversos a drogas no podrá obtenerse si los médicos ignoran los alertas.

## Agradecimientos

En memoria del Dr. José Tessler quién con su constante aporte colaboró como farmacólogo clínico en todos nuestros desarrollos.

## Datos de contacto

Dr. Daniel Luna: [daniel.luna@hospitalitaliano.org.ar](mailto:daniel.luna@hospitalitaliano.org.ar) - Área de Informática Médica. Departamento de Información Hospitalaria. Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. (C1181ACH)

## Referencias

1. Luna, D., L. Garfi and F.G. Bernaldo de Quiros, *Sistemas de Prescripción Electrónica*. InfoSUIS, 2001(10): p. 3-6.
2. Luna, D., L. Garfi, M. Marchetti, A. Gomez, M. Martinez and F.G. Bernaldo de Quiros. *La tecnología de la información y el ciclo de la prescripción*. in *1er Congreso Latinoamericano de Internet en Medicina (Latinmednet)*. 2002. Buenos Aires, Argentina.
3. Goodman, L.S., J.G. Hardman, L.E. Limbird and A.G. Gilman, *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. 2001, New York: McGraw-Hill. xxvii, 2148 p.
4. Johnson, M.D., G. Newkirk and J.R. White, Jr., *Clinically significant drug interactions*. Postgrad Med, 1999. **105**(2): p. 193-5, 200, 205-6 passim.
5. Ament, P.W., J.G. Bertolino and J.L. Liszewski, *Clinically significant drug interactions*. Am Fam Physician, 2000. **61**(6): p. 1745-54.
6. Thomas. A and R. P.A., *Drug interactions in clinical practice*. FOCUS - Pharmacovigilance Bulletin - Univ. Verona, 2003(34): p. 1-7.
7. Seymour, R.M. and P.A. Routledge, *Important drug-drug interactions in the elderly*. Drugs Aging, 1998. **12**(6): p. 485-94.
8. Weideman, R.A., W.P. McKinney and I.H. Bernstein, *Predictors of Potential Drug Interactions*. Hosp Pharm, 1998. **33**(7): p. 835-840.
9. Karas, S., Jr., *The potential for drug interactions*. Ann Emerg Med, 1981. **10**(12): p. 627-30.
10. Delafuente, J.C., *Understanding and preventing drug interactions in elderly patients*. Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **48**(2): p. 133-43.
11. Noble, R.E., *Drug therapy in the elderly*. Metabolism, 2003. **52**(10 Suppl 2): p. 27-30.
12. Herrlinger, C. and U. Klotz, *Drug metabolism and drug interactions in the elderly*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001. **15**(6): p. 897-918.
13. Jankel, C.A. and S.M. Speedie, *Detecting drug interactions: a review of the literature*. Dicp, 1990. **24**(10): p. 982-9.
14. Merlo, J., H. Liedholm, U. Lindblad, A. Bjorck-Linne, J. Falt, G. Lindberg, and A. Melander, *Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study*. Bmj, 2001. **323**(7310): p. 427-8.
15. Bjorkman, I.K., J. Fastbom, I.K. Schmidt and C.B. Bernsten, *Drug-drug interactions in the elderly*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(11): p. 1675-81.
16. Halkin, H., I. Katzir, I. Kurman, J. Jan and B.B. Malkin, *Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices*. Clin Pharmacol Ther, 2001. **69**(4): p. 260-5.
17. Bjerrum, L., M. Andersen, G. Petersen and J. Kragstrup, *Exposure to potential drug interactions in primary health care*. Scand J Prim Health Care, 2003. **21**(3): p. 153-8.
18. Peng, C.C., P.A. Glassman, I.R. Marks, C. Fowler, B. Castiglione and C.B. Good, *Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population*. J Manag Care Pharm, 2003. **9**(6): p. 513-22.
19. Guedon-Moreau, L., D. Ducrocq, M.F. Duc, Y. Quieureux, C. L'Hote, J. Deligne, and J. Caron, *Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. **59**(8-9): p. 689-95.
20. Langdorf, M.I., J.C. Fox, R.S. Marwah, B.J. Montague and M.M. Hart, *Physician versus computer knowledge of potential drug interactions in the emergency department*. Acad Emerg Med, 2000. **7**(11): p. 1321-9.
21. Heining-Rothbucher, D., S. Bischinger, H. Ulmer, C. Pechlaner, G. Speer and C.J. Wiedermann, *Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room*. Resuscitation, 2001. **49**(3): p. 283-8.
22. Hohl, C.M., J. Dankoff, A. Colacone and M. Afilalo, *Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department*. Ann Emerg Med, 2001. **38**(6): p. 666-71.
23. Gaddis, G.M., T.R. Holt and M. Woods, *Drug interactions in at-risk emergency department patients*. Acad Emerg Med, 2002. **9**(11): p. 1162-7.
24. Williams, D., A. Kelly and J. Feely, *Drug interactions avoided-a useful indicator of good prescribing practice*. Br J Clin Pharmacol, 2000. **49**(4): p. 369-72.

25. Leape, L.L., T.A. Brennan, N. Laird, A.G. Lawthers, A.R. Localio, B.A. Barnes, L. Hebert, J.P. Newhouse, P.C. Weiler, and H. Hiatt, *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II*. N Engl J Med, 1991. **324**(6): p. 377-84.
26. Classen, D.C., S.L. Pestotnik, R.S. Evans, J.F. Lloyd and J.P. Burke, *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. Jama, 1997. **277**(4): p. 301-6.
27. Kelly, W.N., *Potential risks and prevention, Part 1: Fatal adverse drug events*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(14): p. 1317-24.
28. Bates, D.W., D.J. Cullen, N. Laird, L.A. Petersen, S.D. Small, D. Servi, G. Laffel, B.J. Sweitzer, B.F. Shea, R. Hallisey, and et al., *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. Jama, 1995. **274**(1): p. 29-34.
29. Del Fiol, G., B.H. Rocha and P. Nohama, *Design, implementation and evaluation of a clinical decision support system to prevent adverse drug events*. Stud Health Technol Inform, 2000. **77**: p. 740-4.
30. Gronroos, P.E., K.M. Irjala, R.K. Huupponen, H. Scheinin, J. Forsstrom and J.J. Forsstrom, *A medication database--a tool for detecting drug interactions in hospital*. Eur J Clin Pharmacol, 1997. **53**(1): p. 13-7.
31. Egger, S.S., J. Drewe and R.G. Schlienger, *Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. **58**(11): p. 773-8.
32. Arndt, K.A., *Information excess in medicine. Overview, relevance to dermatology, and strategies for coping*. Arch Dermatol, 1992. **128**(9): p. 1249-56.
33. Hansten, P.D., *Drug interaction management*. Pharm World Sci, 2003. **25**(3): p. 94-7.
34. Marroum, P.J., R.S. Uppoor, T. Parmelee, F. Ajayi, A. Burnett, R. Yuan, R. Svadjian, L.J. Lesko, and J.D. Balian, *In vivo drug-drug interaction studies--a survey of all new molecular entities approved from 1987 to 1997*. Clin Pharmacol Ther, 2000. **68**(3): p. 280-5.
35. Glassman, P.A., B. Simon, P. Belperio and A. Lanto, *Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts*. Med Care, 2002. **40**(12): p. 1161-71.
36. Luna, D., D. Hares, M. Schpilberg, G. Hernandez, E. Soriano, M. Martinez, A. Gomez, G. Cifarelli, and F.G. Bernaldo de Quiros. *Validación de la base de conocimiento de un sistema notificador de interacciones farmacológicas*. in *5to Simposio de Informática en Salud - 31 JAIIO*. 2002. Santa Fe, Argentina: SADIO.
37. Weideman, R.A., I.H. Bernstein and W.P. McKinney, *Pharmacist recognition of potential drug interactions*. Am J Health Syst Pharm, 1999. **56**(15): p. 1524-9.
38. Gandhi, T.K., D.L. Seger and D.W. Bates, *Identifying drug safety issues: from research to practice*. Int J Qual Health Care, 2000. **12**(1): p. 69-76.
39. Murff, H.J., V.L. Patel, G. Hripcsak and D.W. Bates, *Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies*. J Biomed Inform, 2003. **36**(1-2): p. 131-43.
40. Bates, D.W., J.M. Teich, J. Lee, D. Seger, G.J. Kuperman, N. Ma'Luf, D. Boyle, and L. Leape, *The impact of computerized physician order entry on medication error prevention*. J Am Med Inform Assoc, 1999. **6**(4): p. 313-21.
41. Teich, J.M., P.R. Merchia, J.L. Schmitz, G.J. Kuperman, C.D. Spurr and D.W. Bates, *Effects of computerized physician order entry on prescribing practices*. Arch Intern Med, 2000. **160**(18): p. 2741-7.
42. Poikonen, J. and L. JM, *Medication-Management Issues at the Point of Care*. J Healthc Inf Manag, 1999. **13**(2): p. 43-52.
43. Bates, D.W., L.L. Leape, D.J. Cullen, N. Laird, L.A. Petersen, J.M. Teich, E. Burdick, M. Hickey, S. Kleefield, B. Shea, M. Vander Vliet, and D.L. Seger, *Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors*. JAMA, 1998. **280**(15): p. 1311-6.
44. Bates, D.W., M. Cohen, L.L. Leape, J.M. Overhage, M.M. Shabot and T. Sheridan, *Reducing the frequency of errors in medicine using information technology*. J Am Med Inform Assoc, 2001. **8**(4): p. 299-308.
45. Raschke, R.A., B. Gollihare, T.A. Wunderlich, J.R. Guidry, A.I. Leibowitz, J.C. Peirce, L. Lemelson, M.A. Heisler, and C. Susong, *A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital*. Jama, 1998. **280**(15): p. 1317-20.
46. Tamblyn, R., A. Huang, R. Perreault, A. Jacques, D. Roy, J. Hanley, P. McLeod, and R. Laprise, *The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care*. Cmaj, 2003. **169**(6): p. 549-56.

47. Jankel, C.A. and B.C. Martin, *Evaluation of six computerized drug interaction screening programs*. Am J Hosp Pharm, 1992. **49**(6): p. 1430-5.
48. Poirier, T.I. and R. Giudici, *Evaluation of drug interaction microcomputer software: an updated comparison*. Hosp Pharm, 1995. **30**(10): p. 888-90, 893-4.
49. Saenz Calvo, A., M. Ausejo Segura, E. Cruz Martos, A. Gonzalez Alvaro, P. Perez Cayuela and A. Rosado Lopez, *[Drug-to-drug interactions and pharmaceutical advice]*. Aten Primaria, 1996. **17**(9): p. 559-63.
50. Cavuto, N.J., R.L. Woosley and M. Sale, *Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions*. Jama, 1996. **275**(14): p. 1086.
51. Hazlet, T.K., T.A. Lee, P.D. Hansten and J.R. Horn, *Performance of community pharmacy drug interaction software*. J Am Pharm Assoc (Wash), 2001. **41**(2): p. 200-4.
52. Soumerai, S.B. and H.L. Lipton, *Computer-based drug-utilization review--risk, benefit, or boondoggle?* N Engl J Med, 1995. **332**(24): p. 1641-5.
53. Chrischilles, E.A., T.R. Fulda, P.J. Byrns, S.C. Winckler, M.T. Rupp and M.A. Chui, *The role of pharmacy computer systems in preventing medication errors*. J Am Pharm Assoc (Wash), 2002. **42**(3): p. 439-48.
54. Magnus, D., S. Rodgers and A.J. Avery, *GPs' views on computerized drug interaction alerts: questionnaire survey*. J Clin Pharm Ther, 2002. **27**(5): p. 377-82.
55. Ahearn, M.D. and S.J. Kerr, *General practitioners' perceptions of the pharmaceutical decision-support tools in their prescribing software*. Med J Aust, 2003. **179**(1): p. 34-7.
56. Schellhase, K.G., T.D. Koepsell and T.E. Norris, *Providers' Reactions to an Automated Health Maintenance Reminder System Incorporated into the Patient's Electronic Medical Record*. J Am Board Fam Pract, 2003. **16**(4): p. 312-317.
57. Peterson, J.F., C. Shek, G.J. Kuperman and D.W. Bates, *Physician responses to life-threatening drug-drug interaction alerts [abstract]*. J Gen Intern Med, 2001. **16**(S): p. 212.
58. Chui, M.A. and M.T. Rupp, *Evaluation of Online Prospective DUR Programs in Community Pharmacy Practice*. J Managed Care Pharm, 2000. **6**(1): p. 27-32.
59. Payne, T.H., W.P. Nichol, P. Hoey and J. Savarino, *Characteristics and override rates of order checks in a practitioner order entry system*. Proc AMIA Symp, 2002: p. 602-6.
60. Weingart, S.N., M. Toth, D.Z. Sands, M.D. Aronson, R.B. Davis and R.S. Phillips, *Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care*. Arch Intern Med, 2003. **163**(21): p. 2625-31.
61. Peterson, J.F. and D.W. Bates, *Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions*. J Am Pharm Assoc (Wash), 2001. **41**(2): p. 159-60.
62. Abookire, S.A., J.M. Teich, H. Sandige, M.D. Paterno, M.T. Martin, G.J. Kuperman, and D.W. Bates, *Improving allergy alerting in a computerized physician order entry system*. Proc AMIA Symp, 2000: p. 2-6.
63. Institute for Safe Medication Practices, *Optimising the use of computer system clinical alerts*. Medication Safety Alert, 2000(January 26).
64. Fulda, T.R., R.J. Valuck, J.V. Zanden, S. Parker and P.J. Byrns, *Disagreement Among Drug Compendia on Inclusion and Ratings of Drug-Drug Interactions*. Current Therapeutic Research, 2000. **61**(8): p. 540-548.
65. Del Fiol, G., B.H. Rocha, G.J. Kuperman, D.W. Bates and P. Nohama, *Comparison of two knowledge bases on the detection of drug-drug interactions*. Proc AMIA Symp, 2000: p. 171-5.
66. *Drug utilization review: mechanisms to improve its effectiveness and broaden its scope*. The U.S. Pharmacopeia Drug Utilization Review Advisory Panel. J Am Pharm Assoc (Wash), 2000. **40**(4): p. 538-45.
67. Wilson, J., *Crying wolf! Why computerised drug interaction alerts need an overhaul*. Pharm J, 2003. **271**(7276): p. 708.
68. APhA/NACDS Task Force on Solutions to Prescription Processing Inefficiencies, *Guidelines for Identification of Irrelevant DUR Messaging (Draft Version)*. 2002, American Pharmacist Association - National Association of Chain Drug Stores.
69. Kelly, W. and S.C. Housley, *Drug-interaction monitoring: Good, bad, and ugly*. Drug Topics, 2003. **147**(41).
70. Better Medication Management System (BMMS) Implementation Taskforce, *Drug Alerts Discussion Paper (Version 3.0)*. 2002, Australian Department of Health and Ageing. p. 107.
71. Hansten, P.D., *Possible risks to patients receiving statins combined with other medications*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(3): p. 519-20.

72. Hansten, P.D., J.R. Horn and T.K. Hazlet, *ORCA: OpeRational ClassificAtion of drug interactions*. J Am Pharm Assoc (Wash), 2001. **41**(2): p. 161-5.
73. Krall, M.A. and D.F. Sittig, *Subjective assessment of usefulness and appropriate presentation mode of alerts and reminders in the outpatient setting*. Proc AMIA Symp, 2001: p. 334-8.
74. Krall, M.A. and D.F. Sittig, *Clinician's assessments of outpatient electronic medical record alert and reminder usability and usefulness requirements*. Proc AMIA Symp, 2002: p. 400-4.
75. Tierney, W.M., *Improving clinical decisions and outcomes with information: a review*. Int J Med Inf, 2001. **62**(1): p. 1-9.
76. Schpilberg, M., F.G. Bernaldo de Quiros, D. Luna, A. Gomez, M. Martinez and G. Cifarelli. *Creación de un sistema para la detección de interacciones farmacológicas en una Historia Clínica Electrónica*. in *4to Simposio de Informática en Salud - 30 JAIIO*. 2001. Buenos Aires, Argentina: SADIO.
77. Oppenheim, M.I., R.J. Mintz, A.G. Boyer and W.W. Frayer, *Design of a clinical alert system to facilitate development, testing, maintenance, and user-specific notification*. Proc AMIA Symp, 2000: p. 630-4.
78. Payne, T.H., *Computer decision support systems*. Chest, 2000. **118**(2 Suppl): p. 47S-52S.
79. Miller, R.A. and R.M. Gardner, *Summary recommendations for responsible monitoring and regulation of clinical software systems*. American Medical Informatics Association, The Computer-based Patient Record Institute, The Medical Library Association, The Association of Academic Health Science Libraries, The American Health Information Management Association, and The American Nurses Association. Ann Intern Med, 1997. **127**(9): p. 842-5.
80. Galanter, W.L., R.J. DiDomenico and A. Polikaitis, *Preventing exacerbation of an ADE with automated decision support*. J Healthc Inf Manag, 2002. **16**(4): p. 44-9.
81. Frame, P.S., *Automated health maintenance reminders: tools do not make a system*. J Am Board Fam Pract, 2003. **16**(4): p. 350-1.