

Validación de la base de conocimiento de un sistema notificador de interacciones farmacológicas

Luna Daniel ^{ac}, Hares David ^b, Schpilberg Mónica ^c, Hernandez Gabriel ^d, Soriano Enrique ^a, Martinez Marcela ^a, Gomez Adrián ^a, Cifarelli Germán ^a, González Bernaldo de Quirós Fernán ^a

^aDepartamento de Información Hospitalaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

^bBeca de Gerenciamiento Médico, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

^cResidencia de Informática Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

^dSección de codificación de registros médicos. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: evaluar el desempeño de una base de conocimiento farmacológica para identificar interacciones entre drogas y compararlo con el conocimiento de los médicos. Materiales y Métodos: realizamos una encuesta a 18 médicos de atención primaria y 1 médico especialista en farmacología clínica para evaluar el conocimiento de los mismos sobre la existencia o no de interacciones medicamentosas entre 50 pares de drogas propuestas, posteriormente utilizamos la base de conocimiento de un sistema notificador de interacciones farmacológicas y así medir su efectividad en la detección de las interacciones. Se midió la especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) de los tres grupos analizados, comparados con un gold standard establecido por uno de los autores, basándose en literatura reconocida. Resultados: el software demostró ser superior en sensibilidad, especificidad y VPP que los dos grupos de médicos para la detección de las interacciones. Conclusiones: la utilización de sistemas expertos con alta sensibilidad, especificidad y VPP dentro de un sistema de prescripción electrónica contribuirá con la tarea asistencial cotidiana de los médicos reduciendo el error medico por interacciones no contempladas, sin censurar la decisión médica.

Palabras claves:

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

Introducción

Los médicos tienen el mandato profesional de prescribir el producto farmacéutico más apropiado a la patología que se está tratando y de la manera más eficaz y segura posible. El número de medicamentos nuevos se incrementa exponencialmente cada año y los médicos ya no deberían confiar solamente en su memoria para contar con los datos necesarios para cumplir con el mandato previamente comentado. El exceso de información en medicina [1]

provoca que la *memoria* de los médicos ya no sea un puente confiable entre los avances científicos y la práctica clínica [2]. Esta sobrecarga de información se ve claramente en el campo de la farmacoterapéutica donde la constante aparición de drogas, la creciente complejidad en las posologías, la actualización de indicaciones, efectos adversos e interacciones, hacen que la acción de prescribir se convierta en una tarea cada vez más compleja [3]. Por otro lado hay que tener en cuenta que el 64% de todas las consultas a un médico en atención primaria o emergencia resultan en una prescripción farmacológica [4] y la tasa de eventos adversos relacionados a la medicación se incrementa exponencialmente a partir del 4to fármaco, algo que ocurre con frecuencia en los paciente ancianos [5]. Estos son algunos de los varios motivos por los cuales se producen errores médicos, siendo la prescripción médica un terreno fértil para la generación de los mismos [6].

Entre los factores comúnmente asociados con errores en el momento de prescribir medicaciones encontramos [7]:

- Inadecuado conocimiento o uso del mismo con respecto a los tratamientos farmacológicos
- Presencia de importantes factores relacionados al paciente como la edad, deterioro renal o hepático y alergias
- La necesidad de cálculo de dosis así como el uso de puntos decimales o unidades y tasas de conversión
- Características de la nomenclatura de prescripción tales como nombre incorrecto del genérico o el producto comercial, abreviaciones o formas farmacéuticas

Los fármacos pueden interactuar unos con otros por medio de múltiples mecanismos. Es utópico pensar que el médico pueda tener en su memoria todas estas variables y la gran cantidad de drogas que interactúan.

La utilización de tecnología aplicada a la información brinda el soporte necesario para disminuir la posibilidad de que se produzcan errores médicos [8-12]. La

implementación de sistemas de prescripción electrónicos (SPE) ha demostrado fehacientemente cubrir las necesidades planteadas desde el punto de vista asistencial y de gestión [13-16]. Es por ello que los SPE han tenido gran desarrollo en la última década y se vislumbran como una solución a los problemas inherentes al acto de prescribir. Entre las múltiples funciones médico-asistenciales que debe contemplar un SPE se encuentra la de identificar y alertar al usuario sobre las posibles interacciones que se pudieran producir entre los fármacos prescriptos [17].

Desde 1998 el Hospital Italiano de Buenos Aires, hospital universitario de alta complejidad que cubre todo el espectro de la atención médica, está implementando una historia clínica electrónica centrada en el paciente y orientada a problemas médicos [18]. La modalidad de implementación es gradual, pasando cada uno de los módulos por una etapa de diseño, programación, prueba y puesta en producción. Previamente a la puesta en marcha de un **Sistema Notificador de Interacciones Farmacológicas (SNIF)** [19] dentro del Sistema de Prescripción Electrónica [20] de dicha historia clínica electrónica decidimos validar la base de conocimiento del SNIF, siendo este el objetivo principal del presente trabajo.

Materiales y Métodos

Objetivo: El objetivo de este trabajo es evaluar la performance de un grupo de internistas en el ámbito de la atención primaria, la de un médico experto en farmacología clínica y la de la base de conocimiento del SNIF en cuanto a la detección de interacciones medicamentosas propuestas por medio de una encuesta.

Diseño: Realización de una encuesta compuesta por cincuenta pares de drogas, de las cuales 31 pares presentaban interacción verdadera entre las drogas y con respecto a la significancia clínica de estas 31 interacciones 12 eran de tipo 1, 16 interacciones de tipo 2 y 3 interacciones tipo 3 (Tabla 1). Los 19 pares de drogas restantes no presentaban interacción entre las mismas (Anexo A).

Tabla 1 – Grados de significancia clínica de las interacciones medicamentosas

Cantidad	Tipo	Significancia clínica
12	1	Alta: gran potencial de daño para el paciente. Predecible y bien documentada.
16	2	Moderada: moderado daño potencial para el paciente, menos predecible y documentada.
3	3	Mínima: poco daño potencial para el paciente, predecibilidad variable o poca documentación.

Ámbito y población: El estudio fue llevado a cabo en el Hospital Italiano de Buenos Aires y la encuesta fue realizada a 18 médicos internistas en el ámbito de la atención primaria y a un médico experto en farmacología clínica, 19 encuestas en total.

Mediciones: Los pares de interacciones fueron creados por uno de los autores, tomando como referencia diversas fuentes utilizadas frecuentemente por los profesionales médicos [21-24]. El perfil de las interacciones no intentó ser una lista completa de todas las importantes interacciones droga-droga existente sino proveer una muestra de interacciones relevantes en la práctica clínica diaria que sirvieran para evaluar la efectividad de la base de conocimiento del SNIF y de los médicos. Hacemos notar que este trabajo es el primer reporte en Argentina que evalúa la confiabilidad de una base de conocimiento sobre interacciones farmacológicas para un SPE.

Fueron realizadas 19 encuestas a los médicos quienes tenían que evaluar los 50 pares de drogas, consignando si existía o no interacción entre dichas drogas.

Posteriormente se buscaron dichos pares de drogas en la base de conocimiento del SNIF, y se comparó sensibilidad, especificidad y VPP del total de las respuestas de los médicos de atención primaria, del especialista en farmacología y del SNIF.

Descripción de la base de conocimiento del SNIF

Para el mantenimiento de la base de conocimiento sobre las interacciones usamos fundamentalmente el *Evaluations of Drug Interactions* (EDI) [25], datos empíricos [26], revisión de la literatura y opinión de expertos en diferentes especialidades.

Para la creación de los pares de drogas que representan una interacción en la base de conocimiento del SNIF se utilizó la *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) [27], como fuera descrito en un trabajo previo [19], solo encontramos un reporte en la literatura que utilizó la misma metodología [28].

Resultados

Se analizaron las respuestas de los médicos de atención primaria en conjunto, totalizando 900 respuestas. Respondieron de manera afirmativa, reconociendo una interacción 299 veces de las 558 reales (53.6% de las veces) con un IC 95% de 49-58, y negaron la existencia de interacciones 214 veces de las 342 en que realmente no existía interacción. En un análisis de sensibilidad y especificidad, obtenemos una sensibilidad de 0.535 con un IC 95% (0.494, 0.577), especificidad de 0.374 (0.325, 0.427) y un VPP de 0.583 (0.540, 0.625) (Tabla 2)

Tabla 2: Análisis de conocimiento de los médicos de atención primaria

	Gold Standard			
		+	-	
Médicos	+	299	214	513
	-	259	128	387
		558	342	900

Las respuestas del médico farmacólogo clínico se ubicaron en un punto intermedio entre los médicos de atención primaria y la base de conocimientos farmacológicos, con una sensibilidad de 0.77 (0.602, 0.886), especificidad de 0.316 (0.154, 0.540) y VPP de 0.649 (0.488, 0.782) (Tabla 3).

Tabla 3: Análisis de conocimiento del farmacólogo clínico

	Gold Standard			
		+	-	
Farmacólogo	+	24	13	37
	-	7	6	13
		31	19	50

Las respuestas de la base de conocimientos del SNIF al ser evaluadas para similar análisis, arrojaron los siguientes resultados: sensibilidad de 0.984 (0.897, 0.998), especificidad de 0.825 (0.611, 0.934) y VPP de 0.900 (0.711, 0.997) (Tabla 4).

Tabla 4: Análisis de la base de conocimiento del SNIF

	Gold Standard			
		+	-	
SNIF	+	31	3	34
	-	0	16	16
		31	19	50

En un análisis por estrato de los diferentes tipos de interacción según su significancia clínica, los médicos de atención primaria reconocieron un 67 % de las interacciones tipo 1, un 45% de las tipo 2 y un 55 % de la suma de tipo 1 y tipo 2.

El farmacólogo clínico reconoció un 91.6% de las interacciones tipo 1, un 75 % de las tipo 2 y un 82% de la suma de tipo 1 y tipo 2.

La base de datos farmacológicos reconoció un 91.6 % de las interacciones tipo 1, un 93.7% de las tipo 2 y un 92 % de la suma de tipo 1 y tipo 2.

Discusión

La incidencia de interacciones droga-droga entre los productos farmacológicos prescritos varían en un amplio rango que va desde 2.2% a 70.3% según los reportes. Del Fiol encontró una incidencia del 27% de interacciones en las prescripciones analizadas de pacientes internados [29] y al comparar dichas prescripciones con otra base de conocimiento se recuperó un 11% de interacciones [30]. Kelly luego del análisis de eventos adversos relacionados a fármacos encontró que el 6% de los mismos correspondía a interacciones medicamentosas [31]. Linnarsson encontró interacciones en pacientes que toman más de un fármaco (12%) y más aún en pacientes ancianos (22%) en atención primaria [32]. Gronroos reporta 7.4% de interacciones con alta significancia clínica y 57.3% de menor importancia en 2347 pacientes internados. En el trabajo de Langdorf y colegas [33] luego de la revisión de 276 historias clínicas en una central de emergencias 168 pacientes tenían más de una droga en la lista de medicamentos y 29 pacientes (17%) tenía una potencial interacción medicamentosa según el software con el cual se realizó la búsqueda de las interacciones. Los médicos de la central de emergencias identificaron solo *un cuarto* de las 32 probables interacciones de las cuales 5 fueron consideradas de significancia clínica. Pero por otro lado los mismos médicos identificaron 80 interacciones (de las cuales una segunda opinión considero el 45% con significancia clínica) que no fueron detectadas por la computadora. En otro trabajo Braverman y colegas [34] analizaron las listas de medicamentos de 121 pacientes en una institución de rehabilitación física y fueron comparados con un programa que identificaba interacciones. Veintisiete de los pacientes tenían 46 interacciones de las cuales 29 (63%) no fue mencionada por los profesionales. Dambro y colegas [35] analizaron las prescripciones de 1499 pacientes ambulatorios de los cuales 138 (9.2%) presentaban interacciones (72% de moderada significancia y 17% con significancia mayor).

De los trabajos citados en especial el de Langdorf se evidencia que uno de los importantes factores con respecto a la evaluación de las actitudes de los médicos y su conocimiento de las posibles interacciones medicamentosas tiene que ver con el contenido de la base de conocimiento contra la cual se compara la exactitud de las mismas.

Como puede verse el amplio rango reportado en la incidencia de las interacciones medicamentosas puede deberse a las diferencias metodológicas de los trabajos, por otro lado la significancia clínica de las interacciones suele ser baja en su mayoría y en los casos de alta significancia el porcentaje de pacientes que experimentan síntomas atribuibles a las interacciones es pequeño [36]. 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 [37, 38]. Si hay algunos reportes de la efectividad de dichos programas en la línea de la dispensación (en las

farmacias) con dispares resultados [37, 39, 40]. Hazlet y colegas [41] evaluó 16 pares de interacciones clínicamente significativas en 9 programas para la detección de interacciones en farmacias y los mismos no las detectaron un tercio de las veces.

Una de las posibles fallas de los programas para la detección de interacciones puede estar contenido entre [42]:

- Falta de actualización de las bases de conocimiento sobre las interacciones o las reglas contenidas en el software fueron insuficientes
- El usuario ignora las alarmas por ser demasiadas y mal categorizadas, dándole la misma importancia a las graves y las leves.
- El programa no fue capaz de impedir la prescripción

La arquitectura y el contenido de las bases de estos programas es propietaria y por lo tanto el mantenimiento y actualización por parte de los usuarios es difícil aunque imposible y no puede ser adaptada a los requerimientos locales [43].

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 [29]. Un punto importante a tener en cuenta es el tipo de alerta que se presenta al médico en el momento de la prescripción, ya que si las mismas en su mayoría son de significancia clínica baja, disminuye la aceptación del usuario y aumenta la probabilidad que un importante alarma sea ignorada [42, 43]. 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 [43], ese es uno de los motivos por los cuales dejamos en el profesional la posibilidad de personalizar el tipo de notificación de interacciones del SNIF [19]. Obviamente la información contextual ofrecida por los sistemas de información clínica es una ayuda accesoria al conocimiento y juicio del médico y no un sustituto ya que el SNIF deja a criterio del profesional que conducta tomar con respecto a la prescripción.

Como dato adicional para medir la confiabilidad de la base de conocimiento del SNIF tomamos los 16 pares de drogas evaluados en el trabajo de Hazlet [41] y el SNIF detectó 15 de las 16, cuando los programas evaluados no lo hicieron un tercio de las veces.

Conclusiones

Debido a la importancia de validar previamente la base de conocimiento de un sistema clínico para la toma de decisiones antes de ponerlo en funcionamiento este trabajo demuestra que el contenido del SNIF es lo suficientemente confiable para brindar información contextual al médico en

el momento de prescribir. Un tercio de las veces, para las interacciones evaluadas, el médico no identificaría en una situación clínica una verdadera interacción y el SNIF alertaría al profesional dicha situación. No hay reporte en nuestro medio sobre este tipo de sistemas de reporte de interacciones farmacológicas en castellano integrado en un sistema de prescripción electrónico.

Agradecimientos

Se menciona un agradecimiento especial al Dr. José Tessler quién con su constante aporte colaboró como farmacólogo clínico en la realización de este trabajo.

Referencias

- [1] Arndt, K.A., *Information excess in medicine. Overview, relevance to dermatology, and strategies for coping.* Arch Dermatol, 1992. **128**(9): p. 1249-56.
- [2] Weed, L.L., *New connections between medical knowledge and patient care.* BMJ, 1997. **315**(7102): p. 231-5.
- [3] Keet, R., *Essential characteristics of an electronic prescription writer.* J Healthc Inf Manag, 1999. **13**(3): p. 53-61.
- [4] Schappert, S.M., *Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997.* Vital Health Stat 13, 1999(143): p. i-iv, 1-39.
- [5] Jacubeit, T., D. Drisch and E. Weber, *Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system.* Agents Actions Suppl, 1990. **29**: p. 117-25.
- [6] Kohn, L.T., J. Corrigan and M.S. Donaldson, *To err is human : building a safer health system.* 2000, Washington, D.C.: National Academy Press. xxi, 287.
- [7] Lesar, T.S., L. Briceland and D.S. Stein, *Factors related to errors in medication prescribing.* Jama, 1997. **277**(4): p. 312-7.
- [8] Bates, D.W., J.M. Teich, J. Lee, D. Seger, G.J. Kuperman, N. MaLuf, 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.
- [9] Bates, D.W., et al., *Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors.* JAMA, 1998. **280**(15): p. 1311-6.
- [10] Armstrong, E.P. and E.A. Chrischilles, *Electronic prescribing and monitoring are needed to improve drug use.* Arch Intern Med, 2000. **160**(18): p. 2713-4.
- [11] Teich, J.M., P.R. Merchia, J.L. Schmiz, 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.
- [12] 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.
- [13] Gawande, A.A. and D.W. Bates, *The use of*

- information technology in improving medical performance. Part I. Information systems for medical transactions. MedGenMed, 2000: p. E14.
- [14] Gawande, A.A. and D.W. Bates, *The use of information technology in improving medical performance. Part II. Physician-support tools.* MedGenMed, 2000: p. E13.
- [15] Gawande, A.A. and D.W. Bates, *The use of information technology in improving medical performance. Part III. Patient-support tools.* MedGenMed, 2000: p. E12.
- [16] Bates, D.W., *Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals.* Bmj, 2000. **320**(7237): p. 788-91.
- [17] Luna, D., L. Garfi and F.G. Bernaldo de Quiros, *Sistemas de Prescripción Electrónica.* InfoSUIS, 2001(10): p. 3-6.
- [18] Luna, D., F.G. Bernaldo de Quiros, L. Garfi, E. Soriano and M. O'Flaherty, *Reliability of secondary central coding of medical problems in primary care by non medical coders, using the International Classification of Primary Care (ICPC).* Medinfo, 2001. **10**(Pt 2): p. 300.
- [19] 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.
- [20] Bernaldo de Quiros, F.G., L. Garfi, D. Luna, A. Gomez, M. Martinez and G. Cifarelli. *Desarrollo e implementación de un sistema de prescripción electrónica desde una Historia Clínica Electrónica Ambulatoria.* in *4to Simposio de Informática en Salud - 30 JAIIO.* 2001. Buenos Aires, Argentina: SADIO.
- [21] *P.R. Vademecum.* Vol. 5. 1998, Buenos Aires: E.C.S.A.
- [22] Economics, M., *Physicians' desk reference companion guide.* 1998, Medical Economics: Montvale, NJ. p. v.
- [23] Mosby, *Mosby's genRx.* 1998, St. Louis: Mosby.
- [24] Springhouse Corporation., *Physician's Drug Handbook.* 1998, Springhouse, Pa.: Springhouse Corp. 1288.
- [25] First DataBank, *Evaluations of Drug Interactions™.* 1998: First DataBank, Inc.
- [26] Kuperman, G.J., D.W. Bates, J.M. Teich, J.R. Schneider and D. Cheiman, *A new knowledge structure for drug-drug interactions.* Proc Annu Symp Comput Appl Med Care, 1994: p. 836-40.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system with Defined Daily Dose (DDD).* 2000 ed, Oslo, Norway: The WHO Collaborating Centre.
- [28] 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.
- [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] 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.
- [31] Kelly, W.N., *Potential risks and prevention, Part I: Fatal adverse drug events.* Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(14): p. 1317-24.
- [32] Linnarsson, R., *Drug interactions in primary health care. A retrospective database study and its implications for the design of a computerized decision support system.* Scand J Prim Health Care, 1993. **11**(3): p. 181-6.
- [33] 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.
- [34] Braverman, S.E., R.S. Howard, P.R. Bryant and P.V. Belandres, *Potential drug interactions in a physical medicine and rehabilitation clinic.* Am J Phys Med Rehabil, 1996. **75**(1): p. 44-9.
- [35] Dambro, M.R. and M.A. Kallgren, *Drug interactions in a clinic using COSTAR.* Comput Biol Med, 1988. **18**(1): p. 31-8.
- [36] Jankel, C.A. and S.M. Speedie, *Detecting drug interactions: a review of the literature.* DICP, 1990. **24**(10): p. 982-9.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Cavuto, N.J., R.L. Woosley and M. Sale, *Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions.* Jama, 1996. **275**(14): p. 1086.
- [41] 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.
- [42] Bates, D.W., L.L. Leape and L. Lucian, *Pharmacies and prevention of potentially fatal drug interactions.* JAMA, 1996. **275**(14): p. 1086-7.
- [43] Poikonen, J. and L. JM, *Medication-Management Issues at the Point of Care.* J Healthc Inf Manag, 1999. **13**(2): p. 43-52.

Dirección para correspondencia

Dr. Daniel Luna

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)

Anexo A

Pares de interacciones contenidos en las encuestas. En la columna Interac. 1=Verdadera y 0=Falsa. En la columna grado se especifica la significancia clínica de las interacciones.

Par	Interac.	Grado
Amiodarona-Diltiazem	1	2
Amitriptilina-Enalapril	0	
Ampicilina-Anticonceptivos Orales	1	2
Calcitriol-Codeína	0	
Cefalotina-Furosemida	1	2
Ciclosporina-Ketoconazol	1	1
Cloranfenicol-Clonidina	0	
Dapsona-Trimetoprima Sulfametoxazol	1	3
Difenilhidantoina-Ciprofloxacina	1	3
Difenhidramina-Insulina	0	
Digoxina-Eritromicina	1	1
Ergotamina-Prednisona	0	
Fluoxetina-Metronidazol	0	
Furosemida-Colestiramina	1	2
Hierro-Isoniazida	0	
Isoniazida-Levotiroxina	0	
Metilprednisona-Difenilhidantoina	1	2
Insulina-Propranolol	1	1
Nifedipina-Cimetidina	1	1
Heparina-Aspirina	1	1

Warfarina-Amiodarona	1	1
Warfarina-Ginseng	1	2
Carbamazepina-Eritromicina	1	1
Azatioprina-Alopurinol	1	2
Ciprofloxacina-Teofilina	0	
Astemizol-Efedrina	0	
Difenilhidantoina-Acido Fólico	1	2
Ciprofloxacina-Hidróxido de Al o Mg	1	2
Gentamicina-Indometacina	1	2
Eritromicina-Ergotamina	1	2
Penicilina-Glucosamina	0	
Enalapril-Esponolactona	1	2
Eritromicina-Terfenadina	1	1
Norfloxacina-Sucralfato	1	2
Rifampicina-Anticonceptivos Orales	1	1
Rifampicina-Prednisona	1	2
Metotrexato-Omeprazol	1	2
Metotrexato-Trimetoprima Sulfametoxazol	1	1
Ácido Fólico-Simvastatina	0	
Piridoxina-Levodopa	1	1
Aminofilina-Norfloxacina	0	
Paracetamol-Propranolol	1	3
Paracetamol-Simvastatina	0	
Lovastatina-Eritromicina	1	1
Lovastatina-Diltiazem	1	2
Calcio-Amiodarona	0	
Azitromicina-Cisapride	0	
Colchicina-Lorazepam	0	
Imipramina-Levotiroxina	0	
Diclofenac-Lactulosa	0	