

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ngsayago@hotmail.com](mailto:ngsayago@hotmail.com)  
(L. Gómez-Sayago).

doi:10.1016/j.farma.2011.05.005

## Validación de dos softwares para detectar posibles interacciones farmacológicas

### Validation of two software applications for detecting possible pharmacological interactions

Sr. Director:

La administración de un nuevo fármaco a un paciente que ya recibe otra/s, puede incrementar el efecto terapéutico o la toxicidad de cualquiera de ellas o reducir su/s efecto hasta anularlo/s en algunos casos. Este fenómeno se conoce como interacción farmacológica (IF)<sup>1</sup>.

Las combinaciones de pares de fármacos, de tan solo 120 grupos químicos, presupone la posibilidad de 7.140 combinaciones susceptibles de IF. Al efectuar una búsqueda en Medline ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) usando el vocabulario Mesh «drug interactions» durante los últimos 5 años nos encontramos con 3.091 citas que permiten dimensionar el verdadero problema que representan las IF<sup>2</sup>.

En Dinamarca se han atribuido a las IF el 1,2% de las internaciones<sup>3</sup>. En Suiza se encontraron alteraciones bioquímicas clínicamente relevantes relacionadas con fármacos en el 11% de las hospitalizaciones<sup>4</sup>. En España el 3,5% de los errores del sistema de atención primaria de salud correspondían a IF<sup>5</sup>. En Estados Unidos se ha estimado que 2 de cada 100 hospitalizaciones presentan complicaciones prevenibles relacionadas con fármacos<sup>6</sup>.

En varios países se han probado diversos programas computarizados para reducir y/o alertar sobre eventos adversos a fármacos y/o IF. Actualmente existen softwares en línea que alertan sobre IF. Algunos de ellos fueron analizados cualitativamente en una publicación de vuestra revista pero sin explorar su validación<sup>7</sup>. Así nos propusimos analizar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de dos softwares disponibles en línea y gratuitos, para detectar precozmente interacciones farmacológicas.

Utilizamos como patrón de referencia la búsqueda efectuada en PubMed por pares de fármacos usando terminología Mesh. Consideramos interacción positiva la que tuviera al menos un informe en seres humanos, por hallazgo o por un diseño experimental para determinar IF. Se admitió la ausencia de IF cuando se comprobó falta de resultados en la búsqueda, o cuando los reportes bibliográficos confirmaban la ausencia de IF.

Confeccionamos un listado eligiendo las combinaciones de fármacos más frecuentes encontradas en un estudio

piloto con 524 pacientes mayores de 65 años hospitalizados en 3 nosocomios de Córdoba, Argentina. Los pares fueron analizados por 2 softwares gratuitos en línea para detectar IF.

- InterDrugs<sup>®</sup> del sitio web: [www.medicamentosrothlin.com.ar](http://www.medicamentosrothlin.com.ar), de la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires.
- Interactionchecker<sup>®</sup> del sitio web [www.medscape.com/drug-reference](http://www.medscape.com/drug-reference) que contiene información de bases de datos de Food and Drugs Administration (FDA), First DataBank and AHFS Drug Information<sup>®</sup> publicado por The American Society of Health-System Pharmacists.

El tamaño muestral mínimo calculado fue de 84 pares de fármacos. Se determinaron sensibilidad, especificidad, VPP, VPN e índices de verosimilitud con IC 95%. Utilizando el software Epidat 3.1 avalado por la Organización Panamericana de la Salud [http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/3.6\\_Descarga.asp?Idioma=Es](http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/3.6_Descarga.asp?Idioma=Es)

Analizamos 136 pares de fármacos conformados por 94 monofármacos que representan el 52% de las utilizadas en la muestra de referencia. Hallamos 37 IF con la búsqueda en PubMed. Representando una prevalencia de 27,2% y es similar a la prevalencia del 28% en nuestra muestra de pacientes (datos no publicados).

El software Interactionchecker<sup>®</sup> no se utilizó en 19 pares de fármacos porque en Estados Unidos esos fármacos no están disponibles. De los restantes 117 pares, detectó 17 IF. El software Interdrugs<sup>®</sup> detectó 51 IF. El índice de coincidencia de resultados (negativos o positivos en ambos) fue de 68,37% entre uno y otro programa.

Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RPN) se muestran en la [tabla 1](#). También analizamos la eficiencia de estos softwares utilizados en serie (primero Interdrugs<sup>®</sup> y luego Interactionchecker<sup>®</sup>) y en paralelo (los resultados negativos de Interdrugs<sup>®</sup> con los del Interactionchecker<sup>®</sup>) y se obtuvieron los valores mostrados en la [tabla 1](#).

Medline no es la única base de datos médica, pero es una muestra suficiente ya que cuenta con 5.400 revistas y más de 18 millones de citas bibliográficas indexadas.

Nuestros resultados muestran que el software Interdrugs<sup>®</sup> presenta niveles altos de sensibilidad y especificidad mientras que su eficiencia medida por el VPP es baja y alcanza valores cercanos a 100 con el VPN. Esto nos pone ante una prueba fiable para definir que un esquema terapéutico realmente no tiene IF. Las razones de verosimilitud tienen

Tabla 1 Desempeño de los software

|               | Individualmente    |           |                                           |           | En serie  |            | En paralelo |           |
|---------------|--------------------|-----------|-------------------------------------------|-----------|-----------|------------|-------------|-----------|
|               | Interdrugs (n 136) |           | Interactionchecker (n = 117) <sup>a</sup> |           | (n = 117) |            | (n = 117)   |           |
|               | %                  | IC 95%    | %                                         | IC 95%    | %         | IC 95%     | %           | IC 95%    |
| Sensibilidad  | 78,95              | 64,7-93,2 | 31,4                                      | 14,6-48,2 | 25        | 9,47-40,5  | 86,11       | 73,4-98,8 |
| Especificidad | 78,57              | 69,9-87,2 | 92,7                                      | 86,4-98,9 | 95,06     | 89,7-100   | 76,54       | 66,7-86,4 |
| VPP           | 58,82              | 44,3-73,3 | 64,71                                     | 39,1-90,4 | 69,23     | 40,3-98,2  | 62          | 47,6-76,5 |
| VPN           | 90,59              | 83,8-97,4 | 76                                        | 67,1-84,9 | 74,04     | 65,1-83    | 92,54       | 85,5-99,6 |
| Validez       | 78,68              | 71,4-85,9 | 74,36                                     | 66-82,7   | 73,5      | 65,1-81,9  | 79,5        | 71,7-87,2 |
| Prevalencia   | 27,94              | 20-35,9   | 29,91                                     | 21,2-38,6 | 30,77     | 22-39,6    | 30,77       | 22-39,6   |
| RVP           | 3,68               | 2,4-5,6   | 4,3                                       | 1,7-10,7  | 5         | 1,67-15,37 | 3,67        | 2,42-5,56 |
| RVN           | 0,27               | 0,14-0,50 | 0,74                                      | 0,6-0,9   | 0,79      | 0,65-0,96  | 0,18        | 0,08-0,41 |

RVP: razón de verosimilitud positiva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; RVN: razón de verosimilitud negativa.

<sup>a</sup> Fármacos no disponibles en EE.UU.: acenocumarol, gliclazida, cefalotina, bromazepam, cinitapride, trimebutina, dextropropoxifeno, propinox, meprednisona y dipirona.

buenos índices de eficiencia, ya que la RVP es superior a 1 en casi 4 veces y la RVN se acerca a 0. En lo referido a Interactionchecker® este programa no mostró un gran desempeño, ya que su sensibilidad es muy baja y tiene una especificidad similar al Interdrugs®. Su VPP es ligeramente superior al de Interdrugs® pero el VPN es más bajo. La RVN llega casi a 1 lo que lo hace poco fiable aun para descartar IF. El uso de estos softwares en serie aporta datos muy fiables cuando no detectan IF en ninguno de ellos, logrando especificidades del 95%.

El análisis operativo individual de cada software demuestra que Interdrugs® tiene la ventaja de cargar indistintamente la denominación común internacional o el nombre comercial en Argentina.

Por su parte, Interactionchecker® adolece de los inconvenientes de estar presentado en inglés, y de no tener incorporados todos los fármacos que se comercializan en Argentina, muchos de ellos de uso masivo como el caso de dipirona. Ninguno de los softwares da referencias bibliográficas y presumiblemente por razones de programación no analizan de forma individual cada fármaco sino por grupos terapéuticos. De tal forma las IF entre omeprazol y clopidogrel, relacionadas a la inhibición de citocromo P450 hepático, en rigor también aparece cuando se carga pantoprazol que no presenta la IF<sup>8</sup>.

Así, aunque los softwares analizados no son óptimos en su funcionalidad, Interdrugs® ofrece una opción fiable para suponer que un esquema terapéutico de un paciente bajo tratamiento con 2 o más fármacos no presenta IF. Y si ambos softwares combinados no muestran IF se incrementa ligeramente la fiabilidad.

## Financiación

Beca Carrillo Oñativia 2010. Comisión Salud Investiga. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.

## Bibliografía

- Oates JA. The Science of Drug therapy. En: Goodman, Gillman's, editores. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2005.
- Medline [Base de datos en Internet] National Centers of Biological Information. National Library of Medicine. National Institutes of Health [consultado 15 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term>
- Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. Danish Med Bull. 1998;45:210-3.
- Fattinger K, Roos M, Verge's P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:158-67.
- APEAS Study Patient safety in primary health care. Madrid: Ministry of Health & Consumer Affairs, 2008. [consultado 15 Nov 2010]. Disponible en: <http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/home.htm>
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington DC: National Academy Press; 2000. p. 2.
- Rodriguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T. Quality of interaction database management systems. Farm Hosp. 2009;33:134-46.
- Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, Lask S, Börgel J, Mügge A. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel-a whole blood aggregometry study after coronary stenting. J Cardiovasc Pharmacol. 2010;56:91-7.

G.S. Iraci\* y H.L. Montrull

*Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gabysi.01@yahoo.com](mailto:gabysi.01@yahoo.com) (G.S. Iraci).

doi:10.1016/j.farma.2011.04.003