



ORIGINAL

Calidad estructural de las bases de datos de interacciones

A. Rodríguez-Terol^a, M.O. Caraballo^b, D. Palma^b, B. Santos-Ramos^{c,*},
T. Molina^a, T. Desongles^c y A. Aguilar^a

^aServicio de Suministros Farmacéuticos, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España

^bServicio de Farmacia de Atención Primaria, Distrito Sevilla, Sevilla, España

^cServicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 2 de julio de 2008; aceptado el 18 de marzo de 2009

PALABRAS CLAVE

Interacciones
medicamentosas;
Bases de datos;
Evaluación de calidad

Resumen

Objetivo: Identificar bases de datos de interacciones medicamentosas (BDIM) y valorar su calidad estructural.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica de BDIM y una definición de criterios de exclusión y calidad estructural (4 criterios de calidad mínima: estratificación según grado de gravedad, clasificación según nivel de evidencia, referencia bibliográfica de datos, descripción del manejo clínico, y 11 criterios que aportaban peso ponderal). Se analizó el grado de cumplimiento en cada BDIM de los criterios definidos y el grado de cumplimiento de cada criterio en todas las BDIM.

Resultados: Se identificaron 54 BDIM de las que 30 cumplían criterios de exclusión y 15 no reunían criterios mínimos. Se valoró el resto de los criterios en 9 BSM: Bot-plus y Medinteract (100%), Guía de la SEFH, Lexi-interact y Medscape (89%), Hansten (83%), Micromedex y Stockley (78%), Drug Interactions Facts (68%). El 92% de las BDIM describen mecanismo de acción, el 87% estructura la información por principio activo, el 75% no declara tener conflicto de intereses, estratifica según grado de gravedad, tiene soporte informático y la búsqueda es ágil. El 67% son BDIM específicas, el 62% clasifica según nivel de evidencia, contiene referencias bibliográficas y describe el manejo clínico.

Conclusiones: Un tercio de las BDIM cumplen criterios mínimos. Se encontraron diferencias en el grado y el criterio de cumplimiento entre las BDIM españolas y las de otros países. Algunas de las principales BDIM utilizadas como referentes en la bibliografía presentan importantes deficiencias estructurales: la falta de presentación web y de función *multi-check* y otras.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es (B. Santos Ramos).

KEY WORDS

Drug interaction;
Database
management systems;
Quality assurance

Quality of interaction database management systems**Abstract**

Objective: To identify drug interaction databases (DID) and assess the quality of their structures.

Method: A search was made of the literature for DID and a series of exclusion and structural quality criteria were defined (at least four quality criteria: Classification according to severity, classification according to level of evidence, bibliographical reference data, description of clinical management and 11 criteria used for weighting). The level of compliance of every DID with the criteria defined was analysed, together with the level of compliance of each criteria in each DID.

Results: A total of 54 DID were identified, 30 of which complied with exclusion criteria and 15 of which did not meet the minimum criteria. The rest of the criteria were evaluated in nine DID: Bot-plus and Medinteract (100%), SEFH Guide, Lexi-interact and Medscape (89%), Hansten (83%), Micromedex and Stockley (78%), Drug Interactions Facts (68%). Ninety-two per cent of the DID describe the mechanism of action, 87% classify the information according to the active ingredient, 75% do not state they have any conflict of interest, classify according to level of severity, have electronic format and are easy to search. A total of 67% are specific DID, 62% are classified according to level of evidence, contain bibliographical references and describe clinical management.

Conclusions: A third of the DID comply with the minimum criteria. Differences were observed in the level and compliance criteria among Spanish and foreign DID. Some of the main DID used as references in the bibliography have significant structural defects: no web presentation, no multi-check function and others.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las interacciones entre medicamentos administrados a un mismo paciente contribuyen a la morbimortalidad concomitante y, en muchos casos, podrían ser prevenibles. Un estudio realizado en Dinamarca entre 26.337 pacientes con al menos 2 medicamentos prescritos detectó 21.293 combinaciones diferentes de las cuales el 4,4% tenía riesgo de producir una interacción severa. En ese mismo estudio, el 1,2% de los ingresos hospitalarios estaba relacionado con interacciones medicamentosas¹.

En España, el estudio APEAS² halló que el 47,8% de los eventos adversos detectados en el ámbito de la atención primaria son debidos a medicamentos, de los cuales un 3,5% son consecuencia de interacciones medicamentosas. Otro estudio publicado reveló que el 9,9% de la población mayor de 65 años está expuesta a interacciones de significación clínica, y se considera que, a mayor número de medicamentos, el riesgo de que se produzcan interacciones aumenta de modo exponencial⁴. La polimedición parece ser, así, un factor de riesgo de interacciones. En Australia un 14% de la población general utiliza más de 4 fármacos y en población mayor de 75 años esta cifra aumenta hasta el 40%⁵. Datos procedentes de Reino Unido indican que un 30% de la población mayor de 75 años consume más de 4 medicamentos⁶. En nuestro país, un estudio realizado en una zona básica de salud rural indica que la población mayor de 65 años supone un 11,37%, con un índice de envejecimiento del 65% y una media de prescripción de 4 fármacos, con mayor número de fármacos prescritos a medida que aumenta la edad⁷.

Sin embargo, el manejo de las interacciones medicamentosas en la consulta clínica no es fácil. La introducción de las nuevas tecnologías en atención primaria y hospitales ha traído el desarrollo de sistemas de historia clínica informatizada, que a su vez ha abierto la posibilidad de incorporar sistemas de ayuda a la toma de decisiones (SATD) sobre interacciones que alerten en el momento de la prescripción e informen sobre las posibles acciones a realizar. Sin embargo, la implantación de estos sistemas no está generalizada aún. Según una encuesta realizada en España en 2007, la prescripción electrónica asistida está implantada sólo en el 22,4% de los hospitales⁸. En atención primaria, el gran desarrollo de los sistemas de prescripción y receta electrónica no se ha visto acompañado (por el momento) de herramientas de manejo clínico de las interacciones. Cuando mucho se han incorporado bases de datos completas en formato de consulta para que el clínico las utilice a su criterio y en casos puntuales.

En ausencia de un SATD, el clínico que quiera abordar el seguimiento sistemático de las interacciones medicamentosas debe gestionar él mismo las fuentes de datos y la relevancia clínica que les asignará, es decir la influencia que la información tendrá en la modificación del plan terapéutico. Y es aquí donde la variedad de la oferta de bases de datos y fuentes de información sobre interacciones es tal que suele llevar a una imposibilidad física de manejo. En un trabajo realizado sobre sólo 5 bases de datos⁹, se encontró, además, que la calidad de éstas era muy desigual y que la concordancia de los contenidos era escasa, por lo que es muy difícil concretar una significación clínica real a cada una de las interacciones¹⁰.

El objetivo de este estudio es valorar la calidad estructural de diferentes bases de datos de interacciones medicamentosas (BDIM) para luego poder elaborar un sistema de ayuda a la toma de decisiones.

Método

Búsqueda de bases de datos

Para la identificación de las bases de datos de interacciones existentes se realizó una búsqueda bibliográfica y una búsqueda de "literatura gris". La búsqueda bibliográfica se realizó en MEDLINE con las siguientes palabras clave: "drug", "database*" e "interaction*". Posteriormente, se revisaron todas las citas bibliográficas de los trabajos obtenidos. Se realizó una búsqueda de literatura gris mediante buscadores de internet de información general, con los siguientes términos de búsqueda: "drug", "database*" e "interaction".

Se excluyeron del trabajo las bases de datos de interacciones sin aplicación a la práctica clínica, de interacciones con alimentos, plantas medicinales u otros productos, en idiomas distintos del inglés, francés o español, las que estaban contenidas en aplicaciones informáticas de entornos muy locales, las que contenían información sólo sobre un grupo de medicamentos, las de interacciones de nuevos fármacos en desarrollo, las que no disponían de un acceso libre o posibilidad de compra o suscripción y las diseñadas para PDA ya que compilan la información de BDIM más generales.

Para las bases de datos incluidas en el estudio que no eran de acceso libre se adquirió una licencia de acceso o se compró una unidad CD o libro, según el caso.

Definición y ponderación de criterios de valoración

Dado que no se pudo localizar referencias adecuadas, los propios investigadores establecieron criterios de evaluación. Los criterios utilizados son de diverso tipo:

- Criterios descriptivos: fecha de la primera edición, precio, idioma y número de interacciones que describe. Éstos no fueron utilizados para la evaluación de la calidad.
- Criterios utilizados para la evaluación (tabla 1). A su vez fueron de dos tipos: *a)* criterios mínimos de calidad, es decir, criterios cuyo incumplimiento hacía desestimar la base de datos para su evaluación posterior (4 criterios), y *b)* criterios que aportaban peso ponderal a dicha evaluación (12 criterios). Estos últimos, a su vez, se dividieron en dos grupos según la importancia relativa asignada por el equipo investigador: 7 criterios con el 10,76% de peso ponderal (cuya suma suponía el 75% de la valoración total) y 4 criterios con el 6,25% de peso ponderal (que suponían el 25% de la valoración total).

A cada uno de los criterios se le asignó la puntuación que se recoge en la tabla 1. Sólo las BDIM que cumplieron los criterios mínimos fueron seleccionadas para la siguiente fase del estudio, que consistió en valorar el cumplimiento de los demás criterios y asignar un grado de cumplimiento general.

Se realizaron dos tipos de análisis: *a)* para cada BDIM se determinó el grado de cumplimiento de los criterios de calidad estructural, y *b)* para cada criterio de calidad estructural se determinó el grado de cumplimiento en las distintas bases de datos. Este último análisis se realizó para la totalidad de las BDIM seleccionadas y para los estratos resultantes de su división por idioma o cumplimiento o no de los criterios mínimos.

Resultados

Se identificó un total de 54 bases de datos, 37 a partir de citas de artículos en MEDLINE y 18 por búsquedas informales; 24 bases de datos cumplieron con los criterios de inclusión. Las bases de datos excluidas figuran en el anexo 1⁴²⁻⁸², no se excluyó ninguna BDIM española.

De las BDIM seleccionadas, 6 estaban editadas en España, 14 en Estados Unidos, 3 en Reino Unido y 1 en Francia. De entre las bases de datos españolas, 1 se recuperó de MEDLINE y las 5 restantes, de literatura gris.

Nueve BDIM cumplieron con los criterios mínimos de calidad (tabla 2), mientras que 15 no los reunían y, por lo tanto, no se valoró en ellas el resto de los criterios de calidad. La tabla 3²⁸⁻⁴¹ resume las características de estas BDIM no valoradas. Entre las bases de datos que no cumplieron los criterios mínimos, 3 no cumplían ninguno de los 4 criterios, 2 no cumplían 3 criterios, 5 no cumplían 2 criterios y otras 5 no cumplían sólo un criterio.

Con relación a su calidad estructural, los valores obtenidos para las distintas BDIM que superaron los criterios mínimos han sido: Bot-plus¹¹ y Medinteract¹² (100%), Guía de la SEFH¹³, Lexi-interact¹⁴ y Medscape¹⁵ (89%), Hansten¹⁶ (83%), Micro-medex¹⁷ y Stockley¹⁸ (78%) y Drug Interaction Facts¹⁹ (67%).

La tabla 4 resume el grado de cumplimiento de cada criterio en el total de las BDIM analizadas. La estratificación del grado de gravedad es el criterio más frecuente en el conjunto. Las BDIM españolas tienden a incluir más la descripción de gravedad, la referencia bibliográfica y la descripción del manejo clínico, mientras que las BDIM de otros países incluyen con más frecuencia la clasificación del nivel de evidencia.

Discusión

Hay un gran número de bases de datos sobre interacciones medicamentosas en el panorama internacional. Más de la mitad no son accesibles o no son de interés clínico. Del total de 24 bases de datos seleccionadas, sólo 17 estaban en idioma inglés y, por lo tanto, pueden considerarse de carácter global. La detección de un número tan elevado de bases de datos sobre interacciones medicamentosas parece poner de manifiesto que, en primer lugar, se trata de un área de la farmacoterapia del máximo interés y, en segundo lugar, que parece que no hay un estándar internacional definido²⁰.

Se dispone de 6 bases de datos en español de las cuales 3 reúnen los requisitos mínimos de calidad. Aunque no de carácter global, pueden considerarse una referencia para el vasto territorio latinoamericano. Dado que la mayoría de ellas se recuperaron de la literatura gris, es lógico pensar que debe haber un patrón similar en otros idiomas, es decir, que

Tabla 1 Criterios de calidad utilizados en el estudio. Definición, ponderación y asignación de puntuación para cada criterio

Criterio	Definición	Ponderación	Puntuación
Criterios mínimos			
Estratificación del grado de gravedad	¿Se define grado de gravedad?	Criterio mínimo	No puntuable
Clasificación según nivel de evidencia	¿Hay valoración del nivel de evidencia?	Criterio mínimo	No puntuable
Referencia bibliográfica	¿Cita referencias bibliográficas completas?	Criterio mínimo	No puntuable
Descripción del manejo clínico	¿Propone una actitud terapéutica?	Criterio mínimo	No puntuable
Criterios ponderados con peso del 75%			
Autoría	¿Quién mantiene la BDIM?	10,72%	1: universidad, administración pública, sociedad científica; 0: si otros
Declaración de que no hay conflicto de intereses	¿Se realiza la declaración?	10,72%	1: sí/0: no
Última actualización	¿En qué año se realizó la última actualización?	10,72%	1: 2005-2006; 0: anteriores
Periodicidad de las actualizaciones	¿Con qué periodicidad se han realizado las últimas 2 actualizaciones?	10,72%	1: menos de 1 año; 0: más de 1 año
Especificidad de la BDIM	¿Es una BDIM específica de interacciones o está dentro de una más general?	10,72%	1: sí; 0: no
Estructura <i>multicheck</i>	¿Permite comparar más de 2 principios activos a la vez?	10,72%	1: sí; 0: no
Definición del mecanismo de acción	¿Describe el mecanismo de acción de la interacción?	10,72%	1: sí; 0: no
Criterios ponderados con peso del 25%			
Estructura de la BDIM	¿Realiza la búsqueda por GP o PA, en contraposición a nombre comercial?	6,25%	1: si GT o PA; 0: nombre comercial
Especificidad de la interacción	¿Define interacción específica del PA, en contraposición a interacciones referidas a grupos terapéuticos?	6,25%	1: sí; 0: no
Soporte de la BDIM	¿Qué tipo de soporte emplea la BDIM? (CD, <i>on line</i> , libro, etc.)	6,25%	1: informático; 0: impreso
Agilidad de la búsqueda	¿Se muestran los resultados con rapidez? (criterio subjetivo por el evaluador)	6,25%	1: sí; 0: no

BDIM: base de datos de interacciones medicamentosas; GT: grupo terapéutico; PA: principio activo.

hay bases de datos en el idioma específico que no se encuentran referidas en artículos científicos y, por lo tanto, es difícil su localización por investigadores de otras lenguas²¹.

Junto al idioma destaca la cuestión de los medicamentos incluidos, no tanto por su cantidad como por su pertinencia, es decir, las BDIM que incluyen todos los medicamentos de un determinado mercado (por ejemplo, Bot-Plus o Medinteract que incluyen todos los registrados en España) pueden ser de más utilidad para el uso en ese mercado que otras bases de datos con más medicamentos pero que excluyan algunos de los comercializados en el país y, por lo tanto, de utilización susceptible.

Es sorprendente que sólo 9 de las 24 BDIM seleccionadas cumplieran los criterios mínimos de calidad exigibles. Entre las que no los cumplen se encuentran algunas de las BDIM más utilizadas como referencia en los trabajos de campo de detección de interacciones, tanto en los ámbitos de la aten-

ción primaria como de los hospitales. Las bases de datos españolas (incluidas o no) cumplen más criterios mínimos que las no españolas; su punto más débil es la clasificación según nivel de evidencia. Las no españolas ponen más énfasis en la estratificación del grado de gravedad.

De entre las 9 BDIM que cumplían los criterios mínimos, hay que destacar la gran heterogeneidad en el formato de las clasificaciones de estos criterios.

La gravedad se clasifica en 2, 3 y hasta 4 grados, y no coincide la descripción ni el concepto subyacente prácticamente en ninguna de ellas. Esto supone un grave problema para la estandarización de este importante ítem. Es de resaltar el hecho de que algunas BDIM no estratifiquen el grado de gravedad (Medical Letter, la más significativa por su difusión).

Lo mismo ocurre con la clasificación del nivel de evidencia. En algunas BDIM se hace referencia al tipo de artículo que la soporta, mientras que en otras se hace una clasifi-

Tabla 2 Resultados generales de la comparación de las BDIM que pasaron los criterios mínimos y puntuación de cada una según criterios de comparación

	Bot-Plus, valoración		Medinteract.net, valoración		Guía de LASEFH, valoración		Lexi-interact, valoración	
Estratificación del grado de gravedad	Sí		Sí		Sí		Sí	
Clasificación de la interacción según nivel de evidencia	Sí		Sí		Sí		Sí	
Referencia bibliográfica de origen de datos	Sí		Sí		Sí		Sí	
Descripción de manejo clínico/acción recomendada ante la interacción	Sí		Sí		Sí		Sí	
Autoría	Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos	1	Universidad de Barcelona	1	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria	1	Lexi-comp, profesionales y expertos del sector	0
Declaración de conflicto de intereses	No	1	No	1	Sí	0	No	1
Fecha de la primera edición					2000		Concluido en 2006	
Última actualización	2006	1	Actualización permanente	1	2005	1	Actualizaciones al momento	1
Periodicidad de actualización	3 meses	1	Actualización permanente	1	1 año	1	Actualizaciones al momento	1
Base específica de interacciones	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
<i>Multicheck</i>	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
Mecanismo/efecto/descripción	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí, resumen	1
Estructura de la base de datos (grupos terapéuticos, principio activo, nombre comercial...)	Busca tanto por principio activo/especialidad	1	Principio activo/nombre comercial	1	Principio activo	1	Principio activo	1
¿Define interacción si es del principio activo o del grupo?	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
Soporte de la base de datos (CD-ROM, libro, <i>on line</i> ...)	CD-ROM	1	<i>On line</i>	1	CD-ROM	1	CD-ROM/ <i>on line</i>	1
Agilidad en la búsqueda	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
Disponibilidad	CD-ROM		www.medinteract.net		CD-ROM		www.lexi.com	
Precio	Gratuito a colegiados		Prueba 5 días (0 euros). Prueba de 6 meses (20 euros). Prueba de 1 año (30 euros)		Gratuito		\$ 1.500	
Idioma	Español		Español		Español		Inglés	
Número de interacciones	Medicamentos registrados en España		Medicamentos registrados en España		Medicamentos registrados en España		1.800 principios activos	
Puntuación final	100%		100%		89,2%		89,2%	

Medscape, valoración		Hansten, valoración		Micromedex, valoración		Stockley, valoración		Drug Interaction Facts, valoración	
Sí		Sí		Sí		Sí		Sí	
Sí		Sí		Sí		Sí		Sí	
Sí		Sí		Sí		Sí		Sí	
Sí		Sí		Sí		Sí		Sí	
Medical speciality	0	University of Washington, Seattle	1	Thomson Corporation	0	Stockley IH, University of Nottingham Medical School	1	Especialistas en medicina y salud	0
No	1	No	1	No	1	No	1	No	1
		Hace 50 años		1974		Hace 20 años. 1.ª ed española en 2004		Más de 60 años	
2007	1	2007	1	2006	1	2006	1	2007	1
Actualizaciones al momento	1	Cada 3 meses	1		0	2 años	0		0
Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
Sí (hasta 20)	1	No, por parejas	0	Sí	1	No (por parejas)	0	No se describe	0
Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
Principio activo	1	Principio activo	1	Puede buscar tanto por principio activo como por nombre comercial	1	Estructurado por capítulos de grupos de medicamentos y dentro por parejas de principio activo	1	Principio activo	1
Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
On line	1	Libro	0	On line	1	Libro/on line	1	Libro/CD-ROM	1
Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1	Sí	1
www.medscape.com		Libro		www.sefh.es		www.imedicinas.com		Libro	
Gratis		59,60 euros		900 euros		300 euros		\$ 89,95 libro, \$235 CD-ROM	
Inglés		Inglés		Inglés		Español		Inglés	
850 principios activos				Más de 8.000		Más de 2.800 monografías		20.000 principios activos	
89,2%		83,03%		78,5%		78,5%		67,85%	

Tabla 3 Comparación de bases de datos de interacción medicamentosa que no pasaron los criterios mínimos de calidad

	AGEMED ²⁸ , valoración	American Hospital Formulary Service Drug Information ²⁹ , valoración	Drugdigest.org ³⁰ , valoración	Drugint ³¹ , valoración	Drugs.com ³² , valoración	Epocrates ³³ , valoración
Estratificación del grado de gravedad	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Clasificación de la interacción según nivel de evidencia	No	No	Sí	No	Sí	No
Referencia bibliográfica de origen de datos	No	No	No	Sí	No	Sí
Descripción del manejo clínico/acción recomendada ante la interacción	Sí	No	No	Sí	Sí	No
Autoría	Agencia Española del Medicamento	American Society of Health-System Pharmacist	Grupo de expertos	Empresa creada por 2 farmacéuticos	Comité de expertos	Empresa privada de expertos
Declaración de conflicto de intereses	No	No	No	No		No
Fecha 1.ª ed		1959				1998
Última actualización		2007	2004	2007	2006	2006
Periodicidad de actualización				4 meses		
Base de datos específica de interacciones	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Multicheck</i>	No	Sí	Sí		Sí	Sí
Mecanismo de acción/efecto/descripción detallada	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Estructura de la base de datos (grupos terapéuticos, principio activo, nombre comercial...)	Principio activo	Principio activo	Principio activo	Principio activo	Principio activo	Principio activo
¿Define interacción si es del principio activo o del grupo?	Sí		No	Sí	No	No
Soporte de la base de datos (CD-ROM, libro, <i>on line</i> ...)	<i>On line</i>	Libro	<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i>
Agilidad en la búsqueda	No		Sí	Sí	No	Sí
Disponibilidad	www.agedmed.es	www.asph.org	www.drugdigest.org	www.drugmastersl.com	www.drugs.com	www.epocrates.com
Precio	Gratuito	\$239	Gratuito	6.960 Pta.	Gratuito	Gratuito
Idioma	Español	Inglés	Inglés	Español	Inglés	Inglés
Número de interacciones	Medicamentos comercializados	40.000 monografías	11.500 interacciones potenciales	2.500	24.000 principios activos	Más de 3.300 principios activos

Guía de prescripción terapéutica ³⁴ , valoración	Martindale, valoración	Medicinenet.com ³⁵ , valoración	MEDLINE.plus ³⁶ , valoración	Dr. Koop ³⁷ , valoración	Rx-List.com ³⁸ , valoración	Stokley reducido ³⁹ , valoración	The Medical Letter ⁴⁰ , valoración	Thesaurus des Interactions Medicamenteus ⁴¹ , valoración
Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Coordinadores de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Royal Pharmaceutical Society of Great Britain	MedicinNet, Inc. Grupo de expertos	Servicio Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos y los institutos nacionales de salud	Empresa creada por el Dr. Koop y grupo de especialistas	Expertos	Stokley (versión reducida)	Fundado por Arthur Kallet, Dr. Harrold Aaron. Conjunto de expertos	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Parte de la 51. ^a ed de British National Formulary	Más de un siglo	1996					1982	
			2006	2007	2006		N.º 3, en 2006	
	Actualizaciones cada 3 años	Al momento	6 meses				6 meses	
No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Sí	Sí	No	No	No	No	No, por parejas	Sí (hasta 9 principios activos)	No, por parejas
Sí	Sí	No	No, sólo nombra la interacción	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Principio activo	Estructurada por grupos de fármacos	Principio activo	Principio activo	Nombre comercial	Puede buscar tanto por principio activo como por nombre comercial	Principio activo	Principio activo	Principio activo
No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i>	<i>On line</i> , CD-ROM	CD-ROM, <i>on line</i>	<i>On line</i>
No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
www.imedicinas.com/GTPage/	www.imedicinas.com	www.medicinenet.com	www.medlineplus.gov	www.drkoop.com	www.fdb.rxlist.com	imedicinas.com	http://medletter.com	www.agmed.sante.gouv.fr
Gratuito	550 euros	Gratis	Gratuito	\$89, 1 año	Gratuito	180 euros	\$89, 1 año (<i>on line</i>)	Gratuito
Español	Español	Inglés	Español	Inglés	Inglés	Español	Inglés	Francés
Incluidos en el apéndice 1	Más de 95.000 de todo el mundo	2.500 principios activos	1.000 medicamentos		Monografías más comunes	Más de 40.000	3.000	Mayoría de los principios activos

Tabla 4 Bases de datos de interacciones medicamentosas (BDIM) que cumplen con cada criterio					
Criterio	Españolas (n = 6)	Extranjeras (n = 18)	Incluidas (n = 9)	Excluidas (n = 15)	Todas (n = 24)
<i>Criterios descriptivos</i>					
Idioma					
Inglés	0	17 (64,44%)	6 (66,66%)	11 (73,33%)	17 (70,83%)
Español	6 (100%)	0	3 (33,33%)	3 (20%)	6 (25%)
Francés	0	1 (5,55%)	0	1 (6,66%)	1 (4,16%)
Número de interacciones					
Descrito	6 (100%)	16 (88,88%)	8 (88,88%)	14 (93,33%)	22 (91,66%)
No especificado	0	2 (11,11%)	1 (11,11%)	1 (6,66%)	2 (8,33%)
Fecha 1.ª edición					
Después de 2000	1 (16,6%)	1 (5,55%)	2 (22,22%)	0	2 (8,33%)
Antes de 2000	1 (16,6%)	9 (50%)	3 (33,33%)	6 (40%)	10 (41,66%)
No especificado	4 (66,6%)	8 (44,44%)	4 (44,44%)	9 (60%)	12 (50%)
Precio					
Gratuita	4 (66,6%)	8 (44,44%)	3 (33,33%)	9 (60%)	12 (50%)
Pago	2 (33,3%)	10 (55,5%)	6 (66,66%)	6 (40%)	12 (50%)
<i>Criterios mínimos</i>					
Estratificación del grado de gravedad	5 (83,3%)	13 (72,2%)	9 (100%)	9 (60%)	18 (75%)
Clasificación según nivel de evidencia	3 (50%)	12 (66,6%)	9 (100%)	6 (40%)	15 (62,5%)
Referencia bibliográfica	5 (83,3%)	10 (55,5%)	9 (100%)	6 (40%)	15 (62,5%)
Descripción del manejo clínico	5 (83,3%)	10 (55,5%)	9 (100%)	6 (40%)	15 (62,5%)
Todos los criterios mínimos	3 (50%)	6 (33,3%)	9 (100%)	0	9 (37,5%)
<i>Criterios ponderados</i>					
BDIM específica de interacciones	4 (66,6%)	12 (66,6%)	9 (100%)	7 (46,66%)	16 (66,66%)
Autoría					
Sociedad científica	4 (66,6%)	4 (22,22%)	2 (22,22%)	6 (40%)	8 (33,33%)
Universidad	1 (16,6%)	3 (16,66%)	3 (33,33%)	1 (6,66%)	4 (16,66%)
Empresa privada	1 (16,6%)	11 (61,11%)	4 (44,44%)	8 (53,33%)	12 (50%)
Declaración de que no hay conflicto de intereses	4 (66,6%)	16 (88,88%)	8 (88,88%)	12 (80%)	20 (83,3%)
Descripción del mecanismo de acción	6 (100%)	16 (88,88%)	9 (100%)	13 (86,66%)	22 (91,66%)
Última actualización					
2005-2006	4 (66,6%)	14 (77,77%)	9 (100%)	9 (60%)	18 (75%)
Anterior	0	1 (5,55%)	0	1 (6,66%)	1 (4,16%)
No especificado	2 (33,3%)	3 (16,66%)	0	5 (33,33%)	5 (20,83%)
Periodicidad de actualización					
Menos de 1 año	4 (66,6%)	6 (33,33%)	6 (66,66%)	4 (26,66%)	10 (41,66%)
Más de 1 año	0	2 (11,11%)	1 (11,11%)	1 (6,66%)	2 (8,33%)
No especificado	2 (33,3%)	10 (55,55%)	2 (22,22%)	10 (66,66%)	12 (50%)
Estructura de la base de datos					
Principio activo	6 (100%)	16 (88,88%)	9 (100%)	13 (86,66%)	22 (91,66%)
Grupo terapéutico	0	1 (5,55%)	0	1 (6,66%)	1 (4,16%)
Nombre comercial	0	1 (5,55%)	0	1 (6,66%)	1 (4,16%)
<i>Multicheck</i>	4 (66,6%)	9 (50%)	6 (66,66%)	7 (46,66%)	13 (54,16%)
¿Define interacción si es del principio activo o del grupo terapéutico?	5 (83,33%)	9 (50%)	9 (100%)	5 (33,33%)	14 (58,33%)
Agilidad en la búsqueda	4 (66,6%)	14 (77,77%)	9 (100%)	9 (60%)	18 (75%)
Soporte de la BDIM					
Informático	6 (100%)	12 (66,6%)	8 (88,88%)	10 (66,66%)	18 (75%)
Impreso	0	6 (33,3%)	1 (11,11%)	5 (33,33%)	6 (25%)
Disponibilidad					
Página web	4 (66,6%)	14 (7,77%)	5 (55,55%)	13 (86,66%)	18 (75%)
Libro	0	2 (11,11%)	2 (22,22%)	0	2 (8,33%)
CD-ROM	2 (33,3%)	2 (11,11%)	2 (22,22%)	2 (13,33%)	4 (16,66%)

Los datos presentan n (%) sobre el total de cada grupo.

cación por los autores, en general no referida a niveles de evidencia previamente publicados, sino realizados ad hoc. Por ejemplo, Micromedex® clasifica como teórica/probable; Medinteract®, como bien documentado/documentado/escasamente documentado, etc., y no hace referencia ni siquiera a los artículos en los que se estudia dicha interacción. Todo ello, de nuevo, indica una gran variabilidad.

Hay que resaltar que todas las BDIM incluidas eran específicas de interacciones, mientras que entre las excluidas había muchas pertenecientes a bases de datos más amplias. Quizá el espacio físico disponible fuese menor en estas últimas.

Los criterios definidos como no imprescindibles se cumplen en un mayor número de bases de datos que los criterios mínimos. La mitad de los autores o promotores son públicos y la mitad privados; se halla una correlación directa entre el carácter privado y la mejor puntuación (datos no mostrados).

Un aspecto a destacar es que de algunas de las BDIM es posible conocer sus características estructurales de manera previa a su compra o contrato, incluso es posible el acceso gratuito a una pequeña prueba previa al contrato (Medinteract, Stockley, Lexi). Sin embargo, otras facilitan muy poca información para poder realizar una valoración previa a la formalización del contrato (Hansten, Drug Interaction Facts).

El formato preferente es la página web, lo cual es lógico porque permite un acceso ubicuo y una actualización permanente. El libro es engorroso para la consulta de datos, es de una actualización costosa y se muestra inútil para la incorporación de datos a sistemas expertos. Sin embargo, el formato de libro es el único en Drug Interaction Facts y Hansten, 2 BDIM muy bien puntuadas y muy referidas^{22,23}. Esto puede deberse a cuestiones culturales y a inercias de las BDIM más antiguas de seguir presentando la información en un formato original, diseñado en una época donde los criterios eran menos exigentes.

El período de actualización sólo se describe en 12 de las 24 BDIM comparadas, con un intervalo muy amplio, desde actualizaciones inmediatas hasta un período de 3 años por cada actualización en la BDIM Martindale²⁴. Parece que actualizaciones de más de 1 año deberían ser inadmisibles, e incluso se debería exigir actualizaciones más frecuentes en las BDIM con soporte web. La descripción de interacciones importantes en los medicamentos lanzados al mercado detectadas en los ensayos clínicos y la rápida detección de otras en la fase poscomercialización hacen que este aspecto sea cada vez más relevante.

Sólo la mitad tiene estructura *multicheck*, es decir, la introducción de varios medicamentos a la vez para realizar el análisis (proporción algo mayor entre las españolas y las incluidas), lo cual parece un porcentaje muy bajo en la era de la informática si se pretende utilizarlas en la práctica clínica donde los pacientes polimedcados aumentan sin cesar. Esta opción es imposible en las que tienen formato de libro y no está disponible en 2 de las bases de datos más famosas, como Drug Interaction Facts y Hasten. En Micromedex, la opción sólo está disponible en pago aparte de la BDIM DrugDex®.

El único trabajo similar al nuestro encontrado en la bibliografía comparó 5 BDIM en el ámbito de los Estados Unidos⁹. La BDIM mejor puntuada es Walgreens a la cual no tuvimos acceso. Medscape y DrugReax obtienen altas puntuaciones, lo cual coincide con nuestro trabajo. Sin embargo, la segunda mejor puntuación es para DrKoop, excluida por nosotros por no cumplir todos los criterios mínimos exigibles.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es la posibilidad de un sesgo en la detección de bases de datos españolas en la búsqueda informal. Se ha tratado de localizar las distintas BDIM que pueden estar disponibles en el mercado y analizar su calidad desde la perspectiva del profesional español, medio al que pretende servir esta publicación.

Otra posible limitación es el hecho de que se han utilizado criterios y ponderaciones establecidos por los autores. Sin embargo, es de destacar que hasta el momento no se ha podido encontrar una clasificación o una valoración previas comúnmente aceptadas. Minh et al⁹ describen criterios de contenido (exactitud, datos completos, referencias, manejo de la interacción e idioma) y evaluación de la utilidad (facilidad de uso, rapidez, *multicheck*, multifuncionalidad). Este trabajo, que analiza sólo 5 BDIM (Drug Pharmacology, DrKoop, Medscape, Walgreens y DrugReax), utiliza 9 criterios de calidad, todos con el mismo valor. En nuestro trabajo, se han utilizado 20 criterios, de los cuales hay coincidencia con Minh et al⁹ en los siguientes: agilidad en la búsqueda, *multicheck*, multifuncionalidad, referencias, manejo de la interacción e idioma.

No se consideró la cantidad total de interacciones como un criterio. A nuestro juicio, es importante que una BDIM contenga un gran número de interacciones. No obstante, cuando se valora la posibilidad de incorporar una BDIM a programas educativos, sistemas de prescripción electrónica o el quehacer clínico, es posible que sea más relevante la certeza, la significación clínica y la ayuda a la toma de decisiones. La certeza hace referencia a que en un entorno de medicina basada en la evidencia, la interacción tenga adecuadas referencias bibliográficas y los autores de la BDIM la hayan clasificado según alguna escala de nivel de evidencia, como se hace en Drug Interaction Facts. La relevancia supone que se utilice alguna escala de gravedad, como ocurre en Medinteract o Lexi. La abundancia de interacciones medicamentosas hace que, en algunos entornos de la práctica clínica, sea necesario priorizar la atención hacia aquellas más graves. Especialmente en los sistemas automatizados es necesario conseguir una buena relación señal/ruido para lo que el criterio de gravedad es esencial²⁵.

Por último, el conocimiento de las interacciones medicamentosas es, sobre todo, importante si conlleva una actuación clínica para prevenirlas. Por eso, pareció esencial a los autores que las BDIM incluyeran una descripción concreta del manejo clínico del paciente con una interacción dada, como ocurre, por ejemplo, en Lexi o Micromedex.

Por otro lado, es cierto que el escaso número de BDIM que cumplían estos criterios puede evidenciar un excesivo rigor en su definición por nuestra parte, y que otros criterios, como su cumplimiento en un 75%, por ejemplo, podría haber permitido la inclusión de más bases de datos en el análisis. Sin embargo, por las razones anteriormente aludidas, pareció que se debería exigir a todas las BDIM los 4 criterios elegidos.

Otra tarea importante es evaluar la significación clínica de las distintas interacciones, ya que no se ha encontrado ningún protocolo normalizado a la hora de asignar dicha significación. Cada BDIM tiene su propio protocolo, como ocurre con Drug Interaction Facts o Hansten, que depende, sobre todo, de la gravedad y la evidencia científica de la interacción en cuestión. Recientemente se ha publicado un trabajo que intenta crear un procedimiento para establecer la significación clínica de las interacciones²⁶. Sin embargo, su propuesta tiene algunos problemas importantes, como no

incluir la idiosincrasia del paciente, no estar validado por estudios sobre grupos concretos de medicamentos y proponer la clasificación final de acuerdo con la gravedad y la documentación. Aunque muy razonable, necesita de la definición previa de las dos categorías. Todo ello hace ardua la tarea de crear un procedimiento estandarizado para establecer la significación clínica²⁷.

La diversidad de fuentes de información sobre interacciones medicamentosas existentes en la actualidad plantea un gran problema a los profesionales a la hora de recopilar y valorar información sobre una determinada interacción procedente de una determinada fuente. Por ello, consideramos que este trabajo proporciona una información que puede resultar de interés para la práctica de los profesionales sanitarios.

Este trabajo se enmarca dentro de un proyecto más amplio del mismo equipo investigador en el que se pretende valorar la calidad del contenido de las BDIM, así como el grado de concordancia entre ellas para medicamentos de diversos grupos terapéuticos. La importancia radica en que una BDIM de interacciones farmacológicas puede estar muy bien estructurada, pero la información puede ser incompleta o no todo lo pertinente que debiera. Por lo tanto, esta primera información, aunque la consideramos de gran valor, tiene que ser contrastada con la información que se analice del contenido de las distintas BDIM para facilitar una visión completa y general.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los doctores Antonio Romero Tabares de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) y María Victoria Jiménez Espínola del Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME) por su excelente trabajo en la orientación y las búsquedas bibliográficas.

Financiación

Este trabajo se ha desarrollado con la financiación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Proyecto 190/2006, convocatoria de 2006).

Bibliografía

- Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J, Worm J, Gram LF. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. *Danish Medical Bulletin*. 1998;45:210-3.
- Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Recalde JM, Zunzunegui MV, Beland F. Interacciones de fármacos prescritos en población mayor de 65 años. *Aten Primaria*. 1998;22:434-9.
- Michocki RJ, Lamy PP, Hooper FJ, Richardson JP. Drug prescribing for the elderly. *Arch Farm Med*. 1993;2:441-4.
- National Prescribing Service. What is polypharmacy? *NPS News* n.º 13.2000.
- National Health Service. Medicines for older people. 2001. Department of Health [citado 18 May 2007]. Disponible en: <http://www.gov.uk/nsf/olderpeople.htm>
- Calvet A, Díez de Ulzurrun M, Pérez MT, Esteras J. Interacciones farmacológicas en tratamientos crónicos: medidas correctoras para su prevención en un área básica de salud rural. *Aten Primaria*. 2001;27:33-7.
- Bermejo Viñedo T, Pérez Menendez Conde C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria en España. *Farm Hosp*. 2007;31:17-22.
- Minh VL, McCartGM, Tsourounis C. An assessment of Free, on-line Drug-Drug Interaction Screening Programs (DSPs). *Hospital Pharmacy*. 2003;38:662-8.
- Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2004;44:136-41.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos del Conocimiento farmacéutico BOT PLUS [citado 17 May 2007]. Disponible en: www.portalfarma.com
- XiZ Comunicación. Medinteract [citado 10 May 2007]. Disponible en: www.medinteract.net
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía de la SEFH [citado 26 May 2007]. Disponible en: www.sefh.es
- Lexi comp. Lexi-interact [citado 18 May 2007]. Disponible en: www.lexi.com
- Medscape, Drug Interaction Checker [citado 19 May 2007]. Disponible en: www.medscape.com
- Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2007.
- Thomson Healthcare. Drug-reax [citado 20 May 2007]. Disponible en: www.micromedex.com
- Stockley IH. *Interacciones Farmacológicas*. 2.ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2006.
- Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. San Carlos: Facts and Comparisons; 2007.
- Clauson KA, Seamon MJ, Clauson AS, Van TB. Evaluation of drug information databases for personal digital assistants. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61:1015-23.
- Galatti L, Mazzaglia G, Greco A, Sessa E, Cricelli C, Schito GC, et al. Co-prescriptions with itraconazole and fluconazole as a signal for possible risk of drug-drug interactions: a four-year analysis from Italian general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:422-8.
- Katende-Kyenda NL, Lubbe MS, Serfontein JH, Truter I. Prevalence of drug-drug interactions of antiretroviral agents in the private health care sector in South Africa. *Journal of the Medical Association of South Africa*. 2008;98:109-13.
- Sweileh WM, Sawalha AF, Jaradat NA. Extent of potential drug interactions among patients receiving anti-hypertensive medications. *Saudi Medical Journal*. 2005;26:548-52.
- Grupo Ars XXI. Martindale [citado 15 May 2007]. Disponible en: www.imedicinas.com
- Peral Aguirregoitia J, Lertxundi Etxebarria U, Martínez Bengochea MJ, Mora Atorrasagasti O, Franco Lamela E, Gabilondo Zelaia I. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. *Farm Hosp*. 2007;31:99-100.
- Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:27-35.
- Rodríguez Terol A, Santos Ramos B, Caraballo Camacho MO, Ollero Baturone M. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:758-9.
- Agencia Española del Medicamento. AGEMED [citado 25 May 2007]. Disponible en: www.egemed.es
- American Society of Health-system pharmacy. American Hospital formulary Service Drug Information [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.asph.org
- Drugdigest. Check Interaction [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.drugdigest.org
- Drugmaster group. Druint software [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.drugmastersl.com

32. Drugs.com. Drug Interaction Checker [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.drugs.com
33. Epocrates [citado 20 May 2007]. Disponible en: www.epocrates.com
34. Coordinadores de la Agencia española del medicamento y Productos Sanitarios. Guía de Prescripción Terapéutica [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.imecimas.com/GTPage/
35. MedicinNet [citado 27 May 2007]. Disponible en: www.medicinenet.com
36. Servicio Biblioteca Nacional de Medicina [citado 25 May 2007]. Disponible en: www.medlineplus.gov
37. Dr. Koop [citado 24 May 2007]. Disponible en: www.drkoop.com
38. RxList.inc. [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.fdb.rxlist.com
39. Grupo Ars XXI. Stockley Alertas; 2007.
40. The medical letter, inc. Adverse drug interaction program [citado 22 May 2007]. Disponible en: www.medicaleletter.com
41. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Thesaurus des interactions Medicamenteus [citado 23 May 2007]. Disponible en: www.agemed.sante.gouv.fr
42. Drug Bank [citado 2 Jun 2007]. Disponible en: www.drugbank.ca
43. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:D668-72.
44. Drug Interaction Knowledge-base (DIKB) [citado 24 May 2007]. Disponible en: www.ieeeexplore.ieee.org
45. Boyce RD, Collins C, Horn J, Kalet I. Modeling drug mechanism knowledge using evidence and truth maintenance. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2007;11:386-97.
46. Drug Interaction Ontology [citado 28 May 2007]. Disponible en: www.bio.cs.titech.ac.jp
47. Yoshikawa S, Satou K, Konagaya A. Drug interaction ontology (DIO) for inferences of possible drug-drug interactions. *Medinfo.* 2004;11:454-8.
48. FDA MedWatch database. Department of food and Human Services [citado 26 May 2007]. Disponible en: www.fda.gov
49. Katende-Kyenda NL, Lubbe MS, Serfontein JH, Truter I. Prevalence of drug-drug interactions of antiretroviral agents in the private health care sector in South Africa. *Journal of the Medical Association of South Africa.* 2008;98:109-13.
50. General Practice Research Database (GPRD) [citado 7 Jun 2007]. Disponible en: www.gprd.com
51. Hammad TA, Graham DJ, Staffa JA, Kornegay CJ, Dal Pan GJ. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:315-21.
52. Yang Y, Moir E, Kontopidis G, Taylor P, Wear MA, Malone K, et al. Structure-based discovery of a family of synthetic cyclophilin inhibitors showing a cyclosporin-A phenotype in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;363:1013-9.
53. M&T Drug Interaction Database. Department of pharmaceuticals. University of Washington [citado 5 Jun 2007]. Disponible en: www.druginteractioninfo.org
54. Ragueneau-Majlessi I, Boulenc X, Rauch C, Hachad H, Levy RH. Quantitative correlations among CYP3A sensitive substrates and inhibitors: literature analysis. *Curr Drug Metab.* 2007;8:810-4.
55. RAD-AR Council. Anti-hypertensive drug database [citado 25 May 2007]. Disponible en: www.rad-ar.ogr.jp
56. Yoshida M, Matsumoto T, Suzuki T, Kitamura S, Mayama T. Effect of concomitant treatment with a CYP3A4 inhibitor and a calcium channel blocker. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:70-1.
57. Side Effects software [citado 26 May 2007]. Disponible en: www.sidefx.com
58. Fox GN. Drug interactions software programs. *J Fam Pract.* 1991;33:273-80.
59. STICH [citado 27 May 2007]. Disponible en: www.stitch.embl.de
60. Kuhn M, Von Mering C, Campillos M, Jensen LJ, Bork P. STITCH: interaction networks of chemicals and proteins. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:D684-8.
61. The marine natural products database (MNPd) [citado 27 May 2007]. Disponible en: www.dmpn.chemnetbase.com
62. Liu B, Zhou J. SARS-CoV protease inhibitors design using virtual screening method from natural products libraries. *J Comput Chem.* 2005;26:484-90.
63. The traditional Chinese medicines database (TCMD) [citado 30 May 2007]. Disponible en: www.gfmer.ch
64. Veteran Health Administration (VHA) clinical database. Department of Veterans Affairs [citado 20 May 2007]. Disponible en: www.va.gov
65. French DD, Margo CE. Post-marketing surveillance of ischaemic optic neuropathy in male veterans co-prescribed phosphodiesterase-5 inhibitors with organic nitrates or alpha-blockers. *Drug Saf.* 2008;31:241-7.
66. Janchawe B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30:13-20.
67. British National Formulary. BNF Group [citado 30 Jul 2007]. Disponible en: www.bnf.org
68. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf.* 2007;30:1063-71.
69. Mellbye KS, Berg C. Heavy consumers of drugs -seen from the viewpoint of the community pharmacist. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2004;124:3069-71.
70. Nielsen EW, Dybwik K. Drug interactions in an intensive care unit. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2004;124:2907-8.
71. Guedon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, Quieureux Y, L'Hote C, Deligne J, et al. 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;59:689-95.
72. Galatti L, Mazzaglia G, Greco A, Sessa E, Cricelli C, Schito GC, et al. Co-prescriptions with itraconazole and fluconazole as a signal for possible risk of drug-drug interactions: a four-year analysis from Italian general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:422-8.
73. Trifiro G, Corrao S, Alacqua M, Moretti S, Tari M, Caputi AP, et al. Interaction risk with proton pump inhibitors in general practice: significant disagreement between different drug-related information sources. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62:582-90.
74. Hohll CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med.* 2001;38:666-71.
75. Vroom F, Van Roon EN, Van den Berg PB, Brouwers JR, De Jong-van den Berg LT. Prescribing of sulfasalazine, azathioprine and methotrexate round pregnancy - a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:52-61.
76. Walgreens.com [citado 28 May 2007]. Disponible en: www.walgreens.com
77. AZZ Drugs [citado 3 Jun 2007]. Disponible en: www.azzdrugs.com
78. Clauson KA, Seamon MJ, Clauson AS, Van TB. Evaluation of drug information databases for personal digital assistants. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61:1015-24.
79. Clinical Pharmacology on hand [citado 2 Jun 2007]. Disponible en: www.cponhand.gsm.com
80. PDR. Drug Interaction [citado 25 May 2007]. Disponible en: www.pdr.net
81. Tarascon Pocket Pharmacopoeia [citado 25 May 2007]. Disponible en: www.tarascon.com
82. Triple Prescribing Guide [citado 3 Jun 2007]. Disponible en: www.pharmscope.com

Anexo 1 Bases de datos no incluidas		
Base de datos	Razón de exclusión	Cita o localización
<i>Sin aplicación a la práctica clínica</i>		
Drug Bank ⁴²	Base de datos para la predicción de interacciones medicamentosas potenciales en el contexto de la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos por la industria farmacéutica	Wishart et al ⁴³
Drug Interaction Knowledge-base (DIKB) ⁴⁴	BDIM de desarrollo de nuevos fármacos	Boyce et al ⁴⁵
Drug Interaction Ontology (DIO) ⁴⁶	Es un sistema que plantea hipótesis sobre nuevas interacciones según la estructura molecular de los principio activos	Yoshikawa et al ⁴⁷
FDA MedWatch database ⁴⁸	No es una BDIM de interacciones, sino una BDIM donde están recogidos casos clínicos	Katende et al ⁴⁹
General Practice Research Database (GPRD) ⁵⁰	Sistema que recoge información sobre la población de Reino Unido	Hammad et al ⁵¹
LIDAEUS	BDIM de moléculas que interaccionan con proteínas	Yang et al ⁵²
M&T Drug Interaction Database ⁵³	BDIM que recoge estudios clínicos	Ragueneau et al ⁵⁴
RAD-AR Council. Anti-hypertensive drug database ⁵⁵	Referente a un solo grupo de medicamentos. No es una BDIM específica de interacciones entre medicamentos, sino una BDIM de difusión para la buena utilización de medicamentos	Yoshida et al ⁵⁶
Side Effects software ⁵⁷	Es una BDIM de efectos adversos de fármacos	Fox ⁵⁸
Stitch “search tool for interactions of chemicals and proteins” ⁵⁹	STITCH es un recurso para estudiar y predecir las interacciones conocidas de los productos químicos y las proteínas	Kuhn et al ⁶⁰
The marine natural products database (MNP) ⁶¹	BDIM de productos naturales	Liu et al ⁶²
The traditional Chinese medicines database (TCMD) ⁶³	BDIM de productos naturales	Liu et al ⁶²
Veteran Health Administration (VHA) clinical database ⁶⁴	No es una BDIM de interacciones, sino una web de información y consulta para pacientes y explotación de datos de pacientes	French et al ⁶⁵
<i>No accesible</i>		
Base de datos de interacciones del Hospital Prince of Songkla University		Janchawee et al ⁶⁶
British National Formulary ⁶⁷		Tavassoli et al ⁶⁸
Drug Interaction III		Fox ⁵⁸
DRUID		Mellbye et al ⁶⁹ ; Nielsen et al ⁷⁰
French Pharmacovigilance Database		Tavassoli et al ⁶⁸
French healthcare database		Guedon et al ⁷¹
French National Formulary		Tavassoli et al ⁶⁸
Italian Pharmaceutical Repertory (REFI)	Se encuentran artículos que la citan no la BDIM en sí	Galatti et al ⁷²
Italian Summary of Product Characteristics (SPC) of PPI and Drugdex information		Trifiro et al ⁷³
PharmVigilance		Hohl et al ⁷⁴
Pregnancy-interaction database		Vroom et al ⁷⁵
Walgreens.com ⁷⁶		Minh et al ⁹
<i>BDIM para PDA</i>		
AZZ Drugs ⁷⁷		Clauson et al ⁷⁸
Clinical Pharmacology on hand ⁷⁹		Clauson et al ⁷⁸
PDR. Drug Interaction ⁸⁰		Fox ⁵⁸
Tarascon Pocket Pharmacopoeia ⁸¹		Clauson et al ⁷⁸
Triple i Prescribing Guide ⁸²		Clauson et al ⁷⁸

BDIM: base de datos de interacciones medicamentosas.

Las referencias de la primera columna corresponden a la ubicación de la BDIM. Las referencias de la tercera columna corresponden al artículo que hace referencia a la BDIM.