Los modelos de redes de farmacointeracción predicen interacciones desconocidas entre fármacos

Aurel Cami, [1,3,*] Shannon Manzi, [2] Alana Arnold, [2] and Ben Y. Reis [1,3]

Miguel Angel Medina, Editor

Plos one. 2013; 8(4): e61468.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC3631217/

Este artículo ha sido citado por otros artículos en PMC.

Datos asociados

Materiales complementarios

Resumen

Las interacciones farmacológicas (IDD) pueden provocar eventos adversos graves y potencialmente letales. En los últimos años, varios medicamentos han sido retirados del mercado debido a eventos adversos (EA) relacionados con la interacción. Los métodos actuales para detectar las DDI se basan en la acumulación de evidencia clínica suficiente en la etapa posterior a la comercialización, un proceso largo que a menudo lleva años, tiempo durante el cual numerosos pacientes pueden sufrir los efectos adversos de la DDI.

Los métodos de detección se ven obstaculizados aún más por el espacio combinatorio extremadamente grande de posibles combinaciones de fármaco-fármaco-EA. Por lo tanto, existe una necesidad práctica de herramientas predictivas que puedan identificar posibles DDI con años de anticipación, lo que permite a los profesionales de la seguridad de los medicamentos priorizar mejor sus limitados recursos de investigación y tomar las medidas reglamentarias adecuadas.

Para satisfacer esta necesidad, describimos Redes Predictivas de Farmacointeracción (PPIN), un enfoque novedoso que predice DDI desconocidos mediante la explotación de la estructura de red de todos los DDI conocidos, junto con otras propiedades intrínsecas y taxonómicas de fármacos y AE. Construimos una red DDI de 856 medicamentos a partir de una instantánea de 2009 de una base de datos de seguridad de medicamentos ampliamente utilizada y la usamos para desarrollar modelos PPIN para predecir futuras DDI.

Comparamos los DDI previstos únicamente en base a estos datos de 2009, con los DDI informados recientemente que aparecieron en una instantánea de 2012 de la misma base de datos. Utilizando un enfoque multivariante estándar para combinar predictores, el modelo PPIN logró un AUROC (área bajo la curva característica operativa del receptor) de 0,81 con una sensibilidad del 48 % dada una especificidad del 90 %. Un análisis de las DDI por nivel de gravedad reveló que el modelo fue más eficaz para predecir las DDI "contraindicadas" (AUROC = 0,92) y menos eficaz para las DDI "menores" (AUROC = 0,63). Estos resultados indican que los métodos basados en redes pueden ser útiles para predecir interacciones farmacológicas desconocidas.

Introducción

Las interacciones farmacológicas adversas (DDI, por sus siglas en inglés) son una amenaza grave para la salud que puede provocar una morbilidad y mortalidad significativas. En los últimos años, varios medicamentos se han retirado del mercado debido a eventos adversos (EA) graves relacionados con interacciones. Por ejemplo, el medicamento antihistamínico astemizol (Hismanal) y el medicamento para trastornos gastrointestinales cisaprida (Propulsid) se retiraron del mercado en 1999 y 2000, respectivamente, después de que se determinó que cada uno podría causar arritmias fatales cuando se administran en combinación con otros medicamentos. [1] , [2] . De manera similar, el medicamento para la hipertensión mibefradil (Posicor) se retiró del mercado en 1998 debido a interacciones con varios otros medicamentos [3] .

Las interacciones farmacológicas pueden clasificarse según varios criterios, dos importantes son el nivel de gravedad y el mecanismo DDI subyacente. En términos de gravedad, las DDI a menudo se clasifican en menores, moderadas y graves (o mayores) [4] . Las DDI menores se consideran de importancia clínica leve y, por lo general, solo requieren un control de rutina del paciente, las DDI moderadas tienen una importancia clínica más alta y pueden requerir cambios de dosis y una supervisión más estrecha, y las DDI mayores pueden provocar efectos adversos graves y, por lo general, deben evitarse. En términos de mecanismo, los DDI se pueden clasificar ampliamente como farmacocinéticos o farmacodinámicos [4] - [7]. Las DDI farmacocinéticas ocurren cuando un fármaco interfiere con la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de otro fármaco, lo que provoca cambios en la concentración plasmática del fármaco afectado. Uno de los grupos más grandes de interacciones farmacocinéticas son las causadas por la inhibición o inducción de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP), que están implicadas en el metabolismo de muchos fármacos [4] , [5] . Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando un fármaco interfiere con un segundo fármaco en un sitio objetivo, lo que provoca efectos aditivos o sustractivos para los fármacos implicados [4,7] . Aunque importantes, las interacciones farmacodinámicas constituyen una clase más pequeña que las interacciones farmacocinéticas.

Idealmente, las interacciones de un nuevo fármaco con los fármacos existentes podrían predecirse en las primeras etapas de descubrimiento y desarrollo. Tradicionalmente, las predicciones de las primeras etapas se han centrado en los DDI farmacocinéticos e incluyen una variedad de métodos in *silico* [8] - [11] e *in vitro* [5] , [12] - [15] . Actualmente, para muchos tipos de interacciones farmacocinéticas, la predicción en etapas tempranas puede ser muy sensible y específica. Por otro lado, para los DDI farmacodinámicos, aunque la predicción en etapa temprana también se realiza de forma rutinaria, es comparativamente menos efectiva [16,17] . En las últimas etapas previas a la comercialización, *in vivo*Se emplean experimentos [18] y ensayos clínicos para comprobar las interacciones más importantes previstas en las primeras etapas. A pesar de esta amplia gama de actividades, muchos DDI importantes pueden pasar desapercibidos en la fase previa a la comercialización, como lo demuestran las advertencias y retiros posteriores a la comercialización relacionados con la interacción.

Para las muchas DDI que no se detectan en la fase previa a la comercialización, la detección temprana durante la fase posterior a la comercialización podría conducir a la prevención de muchos EA potenciales, ya sea mediante la adición de una advertencia de interacción en la etiqueta del medicamento o, en casos extremos, mediante Despachador de drogas. Existen varios métodos estadísticos para detectar si la combinación de dos fármacos está asociada con un mayor riesgo de ciertos EA. Estos métodos analizan datos posteriores a la comercialización, como informes espontáneos, bases de datos de reclamos de seguros o registros médicos electrónicos [19] - [22]. Para identificar posibles problemas de seguridad, estos métodos de detección se basan en esperar a que se acumule suficiente evidencia posterior a la comercialización, un proceso que puede llevar años, tiempo durante el cual muchas personas pueden verse afectadas por la interacción adversa. Los métodos de detección se ven obstaculizados aún más por la inmensidad del espacio de posibles combinaciones de fármaco-fármaco-EA. Por lo tanto, existe una necesidad práctica de herramientas predictivas que puedan identificar DDI potenciales con años de anticipación.

Para satisfacer esta necesidad, proponemos redes de farmacointeracción predictiva (PPIN). Los PPIN explotan la estructura de red formada por el conjunto de DDI conocidas, así como varias propiedades intrínsecas y taxonómicas de las drogas, para predecir DDI desconocidas. Los PPIN funcionan mediante la construcción de una red de DDI conocidos, donde los "nodos" representan fármacos y los "bordes" representan las interacciones conocidas entre fármacos. Se desarrolla un modelo predictivo para predecir los bordes desconocidos o DDI. Este enfoque de "predicción de enlaces" se ha utilizado en otras aplicaciones, como redes sociales, metabólicas o alimentarias [23] , [24] . El análisis de redes es muy adecuado para el dominio médico y farmacológico, donde existen relaciones complejas entre varias entidades, como medicamentos, dianas y enfermedades [25] –[28] . Varios estudios farmacológicos recientes han propuesto aplicaciones interesantes del análisis de redes, incluidas las caracterizaciones de la estructura de la red formada por interacciones farmacológicas conocidas [29,30] . Nuestro trabajo anterior se ha centrado en el desarrollo de modelos basados en redes para predecir asociaciones desconocidas de eventos adversos de fármacos [31]. Hasta donde sabemos, el estudio actual es el primero en utilizar modelos basados en redes para predecir DDI desconocidos. Si bien la detección de EA desconocidos es un desafío difícil, la detección de DDI desconocidos es mucho más desafiante, ya que implica confiar en la acumulación de evidencia suficiente dentro de una subpoblación mucho más pequeña que está expuesta simultáneamente a ambas drogas y presenta el EA relevante. Dado que los DDI pueden ser más difíciles de detectar que los AE, es aún más crítico desarrollar métodos efectivos para predecir los DDI con años de anticipación. La predicción de DDI es un problema desafiante y único que requiere un conjunto personalizado de métodos y predictores. Mientras que en las redes bipartitas predictivas de AE de fármacos, cada nodo de fármaco solo se puede conectar a un nodo de EA, en la red DDI, cada nodo de fármaco puede estar potencialmente conectado con todos los demás nodos de la red.

En este estudio, evaluamos el desempeño de un modelo de red predictivo utilizando una validación prospectiva simulada basada en dos instantáneas separadas cronológicamente de una base de datos de seguridad de medicamentos ampliamente utilizada. Este método de validación conserva el orden histórico en el que los datos estuvieron disponibles, lo que permite una evaluación realista del poder predictivo del modelo. El enfoque computacional propuesto aquí pretende ser una herramienta complementaria de generación de hipótesis para ayudar a los expertos en seguridad de medicamentos a identificar posibles interacciones entre medicamentos. Los DDI previstos se pueden utilizar para guiar la investigación de seguimiento por parte de expertos en seguridad de medicamentos.

Resultados

Comenzamos con una descripción general del enfoque PPIN (Figura 1), seguida de una descripción metodológica más detallada. Para construir el PPIN, integramos datos de múltiples fuentes, incluidos datos DDI, datos taxonómicos de drogas y propiedades intrínsecas de las drogas. Con base en una instantánea de 2009 de una base de datos de seguridad de medicamentos ampliamente utilizada, construimos una representación de red de todos los DDI conocidos, donde cada nodo representa un medicamento y cada borde que conecta dos nodos representa una interacción conocida entre esos dos medicamentos. A continuación, utilizamos estos datos para construir un conjunto de covariables y desarrollar modelos predictivos de regresión logística (LR) y mixtos lineales generalizados (GLM). Estos modelos predijeron las probabilidades de todos los no bordes de la red de 2009 y aquellos con las probabilidades más altas formaron las principales predicciones del modelo para DDI desconocidos.

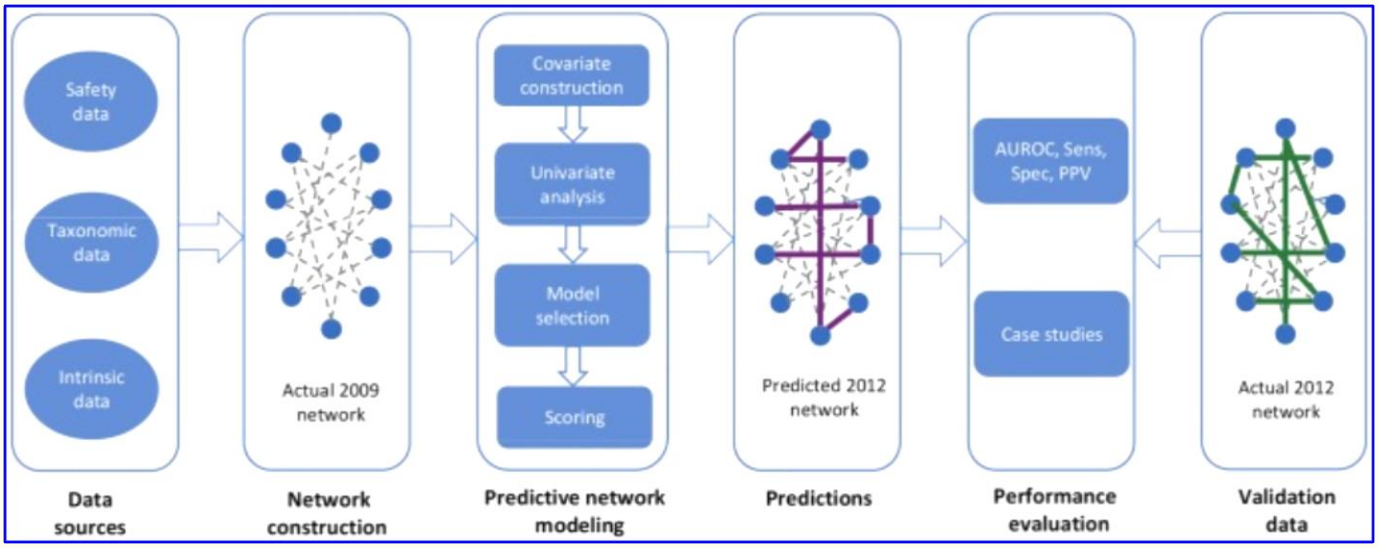

Figura 1

Descripción general del enfoque PPIN para predecir interacciones farmacológicas (DDI).

Comenzando por la izquierda, los datos se integraron de múltiples fuentes, incluidos datos de seguridad (dos instantáneas de DDI conocidos de 2009 y 2012), datos taxonómicos (taxonomía de fármacos ATC) y datos relacionados con las propiedades intrínsecas de los fármacos (subestructuras químicas). A continuación, se construyó una representación de red de los DDI contenidos en la instantánea de la base de datos de 2009 a partir de la cual se derivó una colección de covariables intrínsecas, taxonómicas y de red. Estas covariables se usaron para desarrollar un modelo predictivo basado únicamente en los datos de 2009 que predijeron interacciones farmacológicas nuevas y desconocidas. Estas predicciones se evaluaron frente a los DDI recientemente informados que aparecieron en los datos de 2012.

Todos los pasos anteriores también se llevaron a cabo para tres subredes de la red DDI, a saber, las subredes inducidas por los DDI "menores", "mayores" y "contraindicados". (Siguiendo la terminología estándar de la teoría de redes, el subgrafo inducido por un conjunto de aristas consta de esas aristas junto con los vértices que son sus puntos finales).

Descripción de datos

Figura 2proporciona una visualización de la red DDI (producida con la herramienta de visualización Cytoscape, www.cytoscape.org). Los datos para construir esta red se obtuvieron de las siguientes fuentes: Los DDI se extrajeron de dos instantáneas separadas cronológicamente de Multum Vantage Rx, una base de datos de seguridad de medicamentos ampliamente utilizada. Esta base de datos contiene una variedad de información clínica sobre medicamentos y enfermedades, incluidas interacciones entre medicamentos, interacciones entre medicamentos y enfermedades, alergias, información sobre dosificación, etc. (http://www.multum.com/VantageRxDB.htm). En este estudio, solo usamos la información de Vantage Rx sobre las interacciones farmacológicas. Las dos instantáneas utilizadas en el estudio contenían todas las DDI notificadas de todos los medicamentos aprobados por la FDA en octubre de 2009 y marzo de 2012, respectivamente. Las propiedades taxonómicas e intrínsecas del fármaco se extrajeron del Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica (ATC) de la Organización Mundial de la Salud (www.whocc.no/atc) y DrugBank (http://www.drugbank.ca/), respectivamente. Se usaron nombres genéricos para representar medicamentos de manera única y para realizar la integración de datos. Se utilizó una lista de sinónimos de NCGC Pharmaceutical Collection (NPC) [32] para identificar las diferentes formas de nombres genéricos que se referían a un "ingrediente farmacéutico activo" común (API).

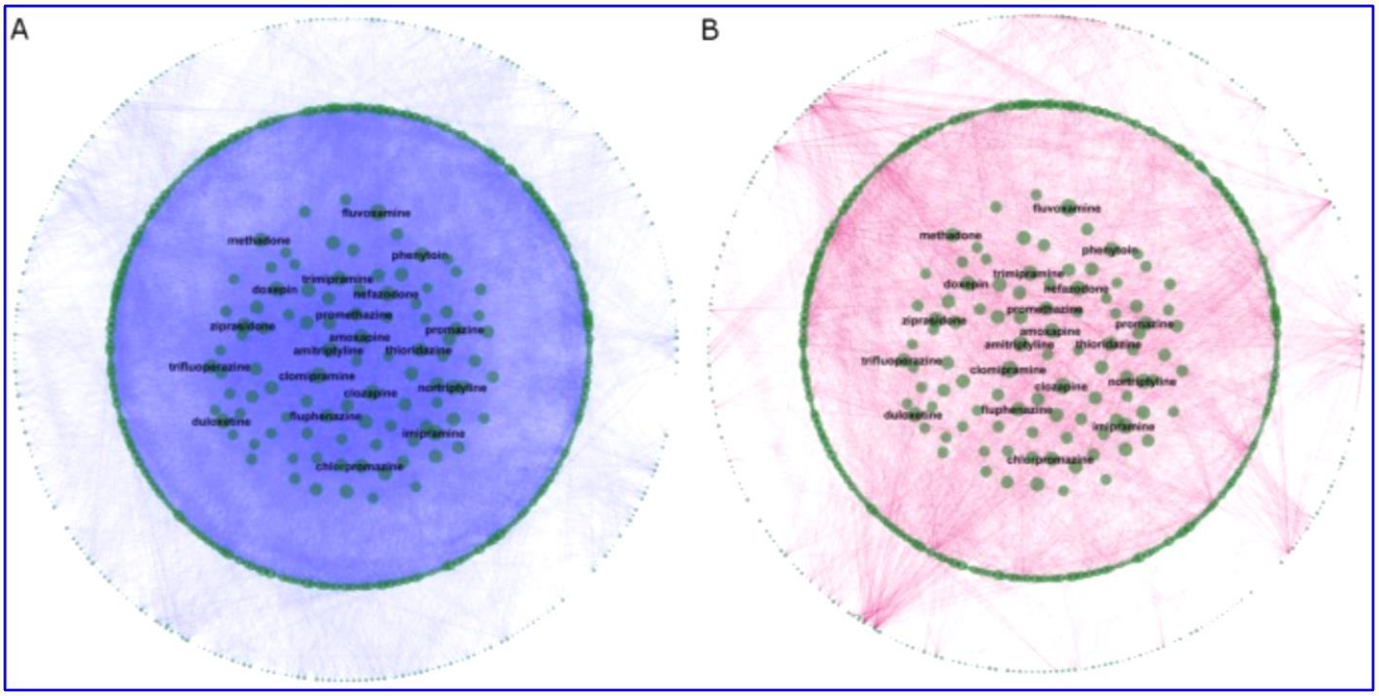

Figura 2. **Una visualización de la red DDI.**

(A) Los DDI presentes en el conjunto de datos de entrenamiento de 2009 se muestran en azul. (B) Los DDI informados recientemente en el conjunto de datos de validación de 2012 se muestran en rojo. En ambas partes, el tamaño de cada nodo es proporcional al grado de nodo en la red de 2009. Algunas de las drogas más altamente conectadas están etiquetadas con fines ilustrativos.

Después de integrar los datos de DDI de la instantánea de 2009 con los datos de medicamentos de DrugBank y ATC, identificamos 856 medicamentos únicos (API) para los cuales había datos válidos disponibles en las tres bases de datos. Los datos de 2009 contenían 55.560 DDI formados por estos fármacos. La red DDI de 2009, por lo tanto, constaba de 856 nodos (drogas), 55 560 bordes (DDI) y 310 380 no bordes (pares que no se sabía que formaran DDI en 2009). Los DDI conocidos en el conjunto de entrenamiento constituyeron el 15,2% de todos los DDI combinatoriamente posibles. La instantánea de datos de DDI de 2012 informó 4401 nuevas DDI entre estos 856 medicamentos (proporción de nuevas DDI en el conjunto de validación: 1,4 % de todas las DDI combinatoriamente posibles que no se informaron como DDI en el conjunto de datos de 2009).Figura 2A muestra los DDI contenidos en la instantánea de la base de datos de seguridad de 2009, mientras que Figura 2Bmuestra los DDI informados recientemente en la instantánea de 2012. En ambas partes deFigura 2el tamaño del nodo es proporcional al grado del nodo en la red DDI de 2009. Algunas de las drogas con alto grado en 2009 están etiquetadas con fines ilustrativos. Como se vio enFigura 2B, muchas de las DDI notificadas recientemente durante 2009-2012 involucraron drogas que ya estaban altamente conectadas en 2009 (aunque algunas drogas con grado pequeño en 2009 tenían una cantidad notablemente grande de DDI notificadas recientemente).

La subred de 2009 inducida por el conjunto de DDI “menores” (es decir, la subred de DDI menor) constaba de 696 medicamentos y 4.221 DDI. En 2012, hubo 271 DDI “menores” recientemente informados entre esos medicamentos. La subred de 2009 inducida por el conjunto de DDI “principales” (es decir, la subred de DDI mayor) constaba de 718 medicamentos y 7263 DDI. En 2012, hubo 794 DDI “importantes” recientemente notificados entre esos medicamentos. La subred de 2009 inducida por el conjunto de DDI “contraindicados” estuvo compuesta por 491 medicamentos y 2.323 DDI. En 2012, hubo 122 DDI "contraindicados" recientemente informados entre esos medicamentos.

Utilizando la red DDI de 2009, derivamos una serie de covariables de red, taxonómicas e intrínsecas (Tabla S1) correspondientes a los pares de fármacos. Las covariables de la red codifican información puramente estructural contenida en la red DDI, las covariables taxonómicas codifican información relacionada con las categorías ATC de fármacos, mientras que las covariables intrínsecas codifican información relacionada con las subestructuras moleculares de los fármacos. Tres de las covariables de red, grade_prod, betw_prod y cccnw_max, tenían como objetivo capturar, respectivamente, la popularidad, la centralidad y la agrupación de redes, que son estadísticas ampliamente utilizadas en el análisis de redes [33]. Las covariables restantes tenían como objetivo capturar la similitud (o diferencia) entre las dos drogas en términos de sus propiedades de red (jackard, jackard_max2_mean), propiedades taxonómicas (atc_min, atc_min_prod) o propiedades químicas (str_jackard, str_max_prod). Las covariables basadas en la similitud son de orden 0 o 1 : el cálculo de las covariables de orden 0 se basa únicamente en las propiedades de los dos fármacos que forman el par (jackard , atc_min , str_jackard), mientras que el cálculo de las de primer orden covariables se basa en las propiedades de los dos fármacos que forman el par, así como en las propiedades de sus vecinos de la red.

Las covariables anteriores también se calcularon para las subredes de DDI menor, DDI mayor y DDI contraindicada de 2009.

Rendimiento predictivo

Comenzamos nuestro análisis realizando un análisis LR univariado de todas las covariables. La Tabla S2 muestra los resultados de este análisis, incluidas las estimaciones de parámetros, los valores de P y el AUROC logrado en el conjunto de entrenamiento.Higo. 3Amuestra las curvas ROC del conjunto de validación y los valores AUROC para seis covariables basadas en la similitud. El mejor rendimiento univariante se logró con la covariable de red de primer orden jackard_max2_mean (conjunto de validación AUROC 0,779), seguida de la covariable de red de orden 0 jackard (0,746), la covariable taxonómica de primer orden atc_min_prod (0,742), la covariable intrínseca de orden 0 str_jackard (0,62) y covariable taxonómica de orden 0 atc_min (0,53). Igualmente,Figura 3B muestra las curvas ROC y las AUROC del conjunto de validación para tres covariables de no similitud.

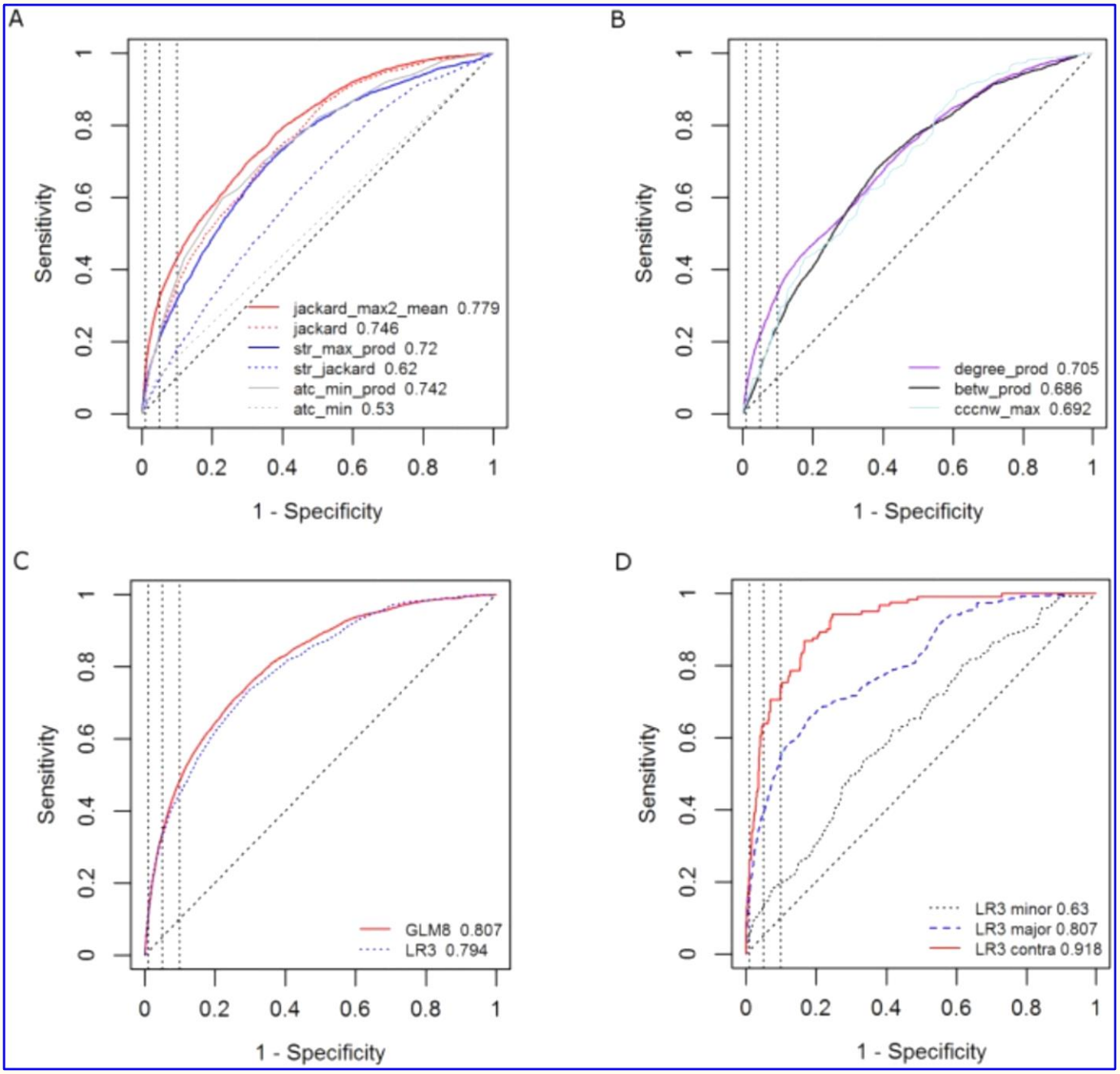

figura 3. **Gráficos de rendimiento predictivo.**

(A) Curvas ROC para covariables basadas en similitud; (B) Curvas ROC para covariables de no similitud; (C) Curvas ROC para modelos multivariados; (D) Curvas ROC para tres clases de DDI basadas en la gravedad: menor, mayor y contraindicada.

Realizamos una búsqueda sistemática en todos los subconjuntos de covariables para identificar modelos LR y GLM multivariados con un rendimiento de predicción mejorado. Figura 3Cmuestra las curvas ROC y los valores AUROC para dos de estos modelos. Un modelo LR parsimonioso que consiste en las tres covariables de similitud de primer orden (modelo LR3, Tabla S3) logró un conjunto de validación AUROC de 0,794. Un modelo GLM que también incluye covariables de orden 0 y de no similitud (modelo GLM8, Tabla S4) lograron una mejora pequeña pero significativa sobre LR3 en términos de AUROC (AUROC = 0,807, valor p de la comparación de las curvas ROC de LR3 y GLM8 <0,0001). Para este modelo, la sensibilidad fue de 0,11, 0,34 y 0,48, dada una especificidad de 0,99, 0,95 y 0,90, respectivamente. Como suele ser el caso con la predicción de fenómenos tan raros, la alta

especificidad y sensibilidad aún pueden estar asociadas con un VPP bajo. Con una especificidad de 0,99, el VPP del modelo GLM8 fue del 13,5 % y la elevación del modelo (es decir, la reducción del pliegue en el espacio de búsqueda de posibles DDI) fue del 9,6. El modelo LR3 logró valores de VPP y elevación ligeramente más altos con una especificidad de 0,99 (15 % y 10,7, respectivamente).Figura 3Dmuestra las curvas ROC del modelo LR3 para las subredes minor-DDI, major-DDI y contraindicated-DDI. Los AUROC respectivos de estas tres subredes fueron 0,63, 0,81 y 0,92.

Los resultados obtenidos para la red DDI indican que los modelos LR y GLM multivariantes lograron una pequeña mejora de AUROC sobre la covariable de mejor rendimiento (jackard_max2_mean) y ninguna mejora de PPV a niveles de especificidad muy altos (por ejemplo, por encima del 99%). Una inspección detallada de estos modelos multivariados revela que están dominados por la covariable jackard_max2_mean; las covariables restantes solo pueden afectar ligeramente las predicciones de jackard_max2_mean. Como una ilustracion,Figura 4, muestra diagramas de Venn de tres vías de los conjuntos de verdaderos y falsos positivos generados por los modelos univariados jackard_max2_mean, str_max_prod y el modelo multivariado LR3 cuando la especificidad de cada modelo se fijó en 0,95. Como se ve, casi el 88% de los verdaderos positivos (Figura 4A) y el 77% de los falsos positivos (Figura 4B) generados por el modelo LR3 también son generados por jackard_max2_mean. El restante 12 % de los verdaderos positivos y el 23 % de los falsos positivos generados por LR3 fueron pares de fármacos que tenían jackard_max2_mean ligeramente por debajo de su umbral de especificidad del 95 % de 0,61 y valores generalmente altos de str_max_prod (Figura 4C).

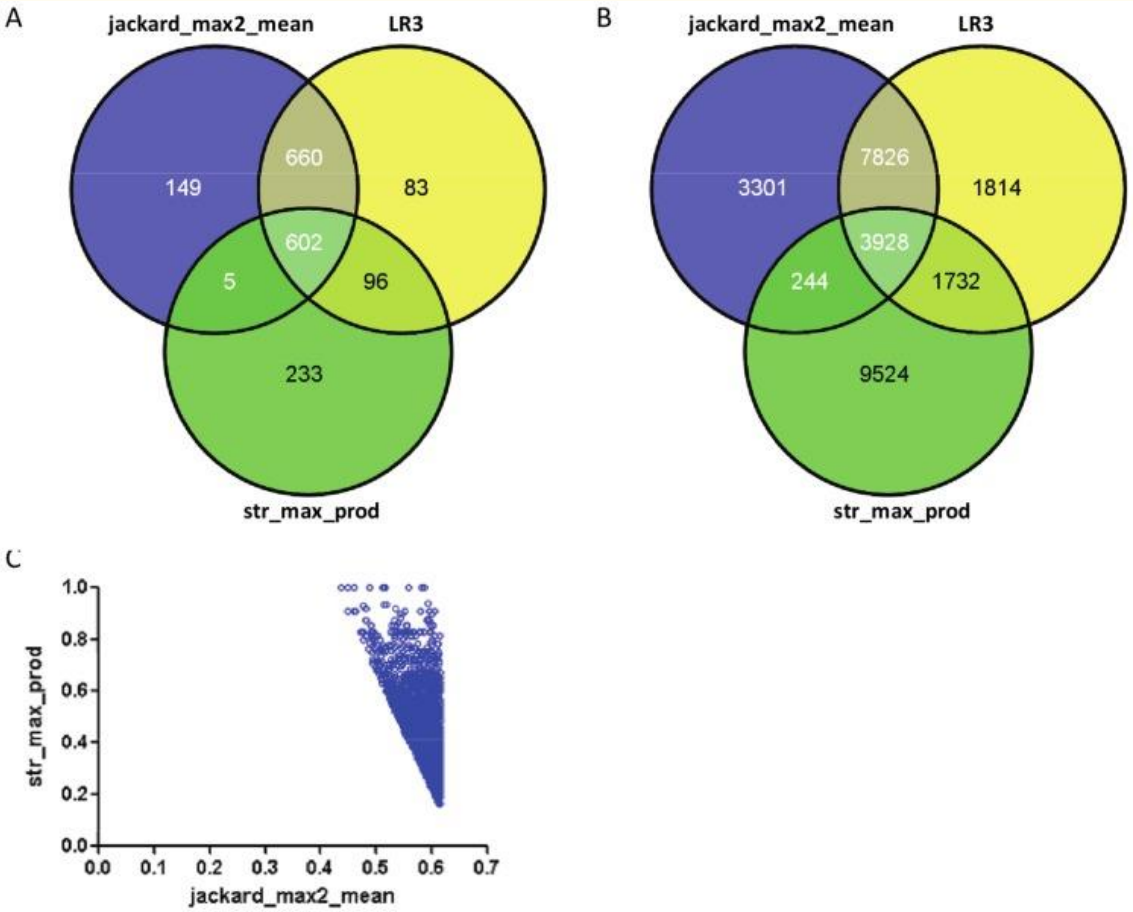

Figura 4. **Comparación de modelos.**

El análisis se basa en las predicciones generadas por los modelos univariados jackard_max2_mean, str_max_prod y el modelo multivariado LR3 cuando la especificidad de cada modelo se fijó en el 95 %. (a) Diagrama de Venn de tres vías de los verdaderos positivos de los tres modelos; (B) Diagrama de Venn de tres vías de los falsos positivos por los tres modelos; (C) Diagrama de dispersión de jackard_max2_mean frente a str_max_prod para los pares de fármacos predichos como DDI por LR3 pero no por jackard_max2_mean.

Posiblemente debido a esta dominación por un predictor, los modelos multivariantes LR3 y GLM8 no aprovechan al máximo los diferentes tipos de información que contienen las covariables. Este resultado es especialmente notable en niveles de especificidad muy altos, donde, como se informó anteriormente, el VPP multivariable no fue mayor que el VPP producido por jackard_max2_mean. Dado que en entornos prospectivos del mundo real, lo más probable es que se use un modelo predictivo para generar un número relativamente pequeño de predicciones que sean lo más confiables posible, es natural preguntarse si otros métodos para combinar covariables podrían conducir a un VPP mejorado. Una forma de aumentar el PPV sería reducir el número de falsos positivos generados por el modelo. Para lograr esta reducción, una heurística sencilla sería establecer la especificidad del conjunto de entrenamiento de cada covariable en un nivel muy alto y considerar solo aquellas predicciones que son comunes a todas las covariables. Para evaluar esta heurística, establecemos los umbrales de predicción de

jackard_max2_mean y str_max_prod en sus respectivos valores univariados 99^{percentiles} en el conjunto de entrenamiento de non-edges (0,756 y 0,575) y generó un conjunto de 656 pares de fármacos previstos en el conjunto de validación que estaban por encima de ambos umbrales. Descubrimos que este conjunto de predicciones contenía 134 verdaderos positivos, con un VPP correspondiente del 20,4 %, una mejora sustancial con respecto a los modelos multivariados LR3 y GLM8.

Predicción del tipo DDI

El presente estudio se centra en la predicción de interacciones fármaco-fármaco desconocidas. El desarrollo de un método robusto para identificar EA específicos que pueden estar asociados con ciertos DDI está fuera del alcance de este trabajo. Con fines ilustrativos, llevamos a cabo una investigación inicial de un método básico para sugerir tipos potenciales para los DDI predichos. Utilizamos el campo "descripción de la interacción" en la base de datos de Vantage Rx, que describe el tipo de interacción entre dos medicamentos. Investigamos un método sencillo para predecir el tipo de DDI asociado con cada par de fármacos que interactúan previstos: examinamos todas las demás interacciones conocidas que involucran a cualquiera de estos dos fármacos en la red de 2009 (los "tipos de vecindario") e identificamos los tipos de interacción más comunes entre ellos (ver Métodos para detalles completos).

Figura 5ilustra el rendimiento de este método básico en el conjunto de verdaderos positivos predichos por el modelo GLM, con su especificidad fijada en 0,95. De los 1496 verdaderos positivos predichos por el modelo GLM, solo 1232 tenían un tipo DDI de 2012 que existía entre los tipos de vecindario de 2009. Para cada uno de estos 1.232 pares de fármacos,Figura 5Amuestra la cantidad de tipos de interacción únicos que se encontraron en su vecindario de red de 2009 y el rango del verdadero tipo de DDI cuando los "tipos de vecindario" se clasificaron en orden decreciente de frecuencia. Los tipos de DDI informados recientemente suelen coincidir con uno de los tipos que ocurren con mayor frecuencia en el vecindario de la red.Figura 5Bpermite una descripción más precisa de este fenómeno al trazar la distribución acumulativa del rango de identificación verdadera. Por ejemplo, para el 20 % de los pares de drogas, el tipo DDI verdadero fue el tipo de vecindario más frecuente, para el 35 % de los pares, el tipo DDI verdadero estuvo entre los 3 principales y para el 43 % de los pares estuvo entre los arriba 5. A modo de ilustración, la Tabla S5 muestra cinco triples de primer orden (fármaco, fármaco, tipo de DDI) que se predijeron correctamente con el enfoque anterior.

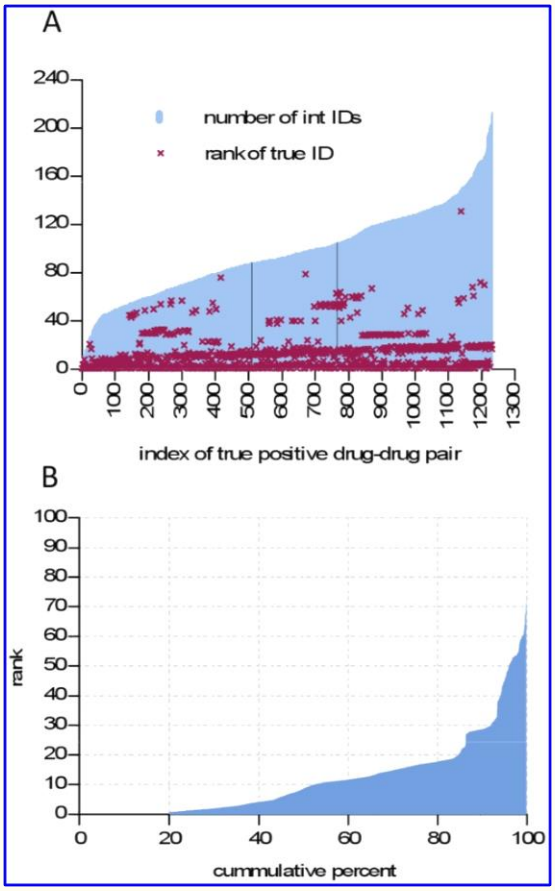

Figura 5. **Precisión de la predicción del tipo DDI.**

El análisis se basa en los tipos de DDI que se producen en el conjunto de verdaderos positivos predichos por el modelo GLM cuando su especificidad se fijó en 0,95. (A) Los pares positivos verdaderos se muestran ordenados de acuerdo con la cantidad de ID de interacción únicos encontrados en el vecindario del par (barras azules); también se muestra el rango de la identificación verdadera de cada par según la instantánea de 2012 (cruces moradas); (B) Distribución acumulada del rango de verdadero ID.

Discusión

El modelo multivariante propuesto para predecir interacciones farmacológicas desconocidas logró un AUROC de 0,81 con una sensibilidad de 0,48 dada una especificidad de 0,90. El PPV del modelo llegó al 14 %, lo que corresponde a una reducción de diez veces en el espacio de búsqueda de posibles DDI. Un enfoque heurístico destinado a reducir el número de falsos positivos dio como resultado un PPV del 20 % y una reducción de catorce veces en el espacio de búsqueda. Finalmente, un modelo multivariante logró AUROC de 0,63, 0,81 y 0,92, respectivamente, para las subredes de DDI menor, DDI mayor y DDI contraindicado. Estos hallazgos sugieren que el método de red propuesto puede ser útil para predecir futuros DDI informados con años de anticipación, y que su poder predictivo es más alto para los DDI más severos.

El modelo propuesto incluía tres tipos de covariables: de red, taxonómicas e intrínsecas. Para las covariables taxonómicas e intrínsecas, la similitud en la categoría funcional o la estructura química se correlacionó positivamente con la similitud de los perfiles DDI. Para las covariables de la red, la similitud en los vecindarios de la red se correlacionó positivamente con la similitud de los perfiles DDI. En general, encontramos que las covariables basadas en la similitud de primer orden utilizadas en el modelo mostraron un mejor rendimiento predictivo que las covariables de orden 0 , lo que implica que la estructura de la red contiene información útil para la predicción de DDI desconocidos. También encontramos que las covariables de no similitud mostraron una contribución incremental marginal cuando se combinaron con las covariables de similitud.

Tatonetti et al. [34]han publicado recientemente un modelo no basado en red para identificar DDI para EA específicos. El presente estudio difiere del estudio de Tatonetti et al. en varios aspectos. Primero, el modelo PPIN se basa en una vista a nivel de fármaco de todos los DDI, mientras que cada uno de los modelos propuestos por Tatonetti et al. se centra en los DDI asociados con un AE específico. En segundo lugar, las covariables en el modelo PPIN se basan en la estructura de red formada por las relaciones DDI conocidas, mientras que las covariables en los modelos de Tatonetti et al. no se basan en la red (se calculan usando las frecuencias de EA del Informe de eventos adversos (AERS)). En tercer lugar, para evaluar el rendimiento predictivo del modelo, el estudio actual utiliza un enfoque prospectivo simulado basado en dos instantáneas separadas cronológicamente de una base de datos DDI ampliamente utilizada, mientras que Tatonetti et al.

Este estudio tiene un número de limitaciones. La principal limitación se relaciona con el hecho de que no existe un “estándar de oro” perfecto en el área de la seguridad de los medicamentos. Varios estudios en los últimos años han demostrado que las diferentes bases de datos de seguridad a menudo no están de acuerdo sobre la existencia y la gravedad de las interacciones farmacológicas [35] - [37]. El estándar de referencia específico utilizado en este estudio contiene todas las interacciones medicamentosas conocidas según los compiladores de la base de datos, pero obviamente no contiene interacciones que aún no hayan sido descubiertas por la comunidad científica. Por lo tanto, no es posible saber si los pares que no se informaron como interacciones son verdaderos negativos confirmados o positivos aún no conocidos. Además, los datos pueden contener DDI que posteriormente se eliminarán de la base de datos. Otra limitación del estudio es que se realizó en un subconjunto de todos los medicamentos comercializados determinados por la disponibilidad de datos. Aunque este subconjunto constaba de casi novecientos medicamentos, existe la posibilidad de una muestra sesgada, lo que implica que los resultados no necesariamente se mantendrían para una red aún mayor de interacciones entre medicamentos. Más, el conjunto de validación para este estudio fue el conjunto de todos los pares de medicamentos del estudio que no se sabe que forman una interacción en 2009. Algunos de estos pares pueden consistir en medicamentos que nunca o rara vez se prescriben juntos (por ejemplo, debido a razones relacionadas con el sexo o la edad).). Sin embargo, estos pares se pueden filtrar directamente haciendo referencias cruzadas a la información estándar de la etiqueta del fármaco. Como se discutió en la sección de Resultados, los marcos de modelado LR y GLM demostraron ser satisfactorios pero subóptimos para combinar diferentes fuentes de información. Finalmente, en los modelos propuestos, no se puede presumir causalidad entre las covariables del modelo y la variable respuesta debido a la existencia de posibles factores de confusión. por motivos relacionados con el sexo o la edad). Sin embargo, estos pares se pueden filtrar directamente haciendo referencias cruzadas a la información estándar de la etiqueta del fármaco. Como se discutió en la sección de Resultados, los marcos de modelado LR y GLM demostraron ser satisfactorios pero subóptimos para combinar diferentes fuentes de información. Finalmente, en los modelos propuestos, no se puede presumir causalidad entre las covariables del modelo y la variable respuesta debido a la existencia de posibles factores de confusión. por motivos relacionados con el sexo o la edad). Sin embargo, estos pares se pueden filtrar directamente haciendo referencias cruzadas a la información estándar de la etiqueta del fármaco. Como se discutió en la sección de Resultados, los marcos de modelado LR y GLM demostraron ser satisfactorios pero subóptimos para combinar diferentes fuentes de información. Finalmente, en los modelos propuestos, no se puede presumir causalidad entre las covariables del modelo y la variable respuesta debido a la existencia de posibles factores de confusión.

Este estudio podría extenderse en varias direcciones clínicamente importantes, como el desarrollo de un modelo riguroso para generar predicciones de fármaco-fármaco-mecanismo o fármaco-fármaco-EA. Otra dirección es enriquecer los datos de la red con información de frecuencia y gravedad en los DDI informados para mejorar aún más el rendimiento predictivo. Estas extensiones podrían aumentar el valor práctico del enfoque PPIN para los profesionales de la seguridad de los medicamentos. Debido a las limitaciones del “estándar de oro” mencionadas anteriormente, se lograría una mayor comprensión del valor predictivo del enfoque PPIN aplicándolo a datos de referencia de otras bases de datos.

El método de predicción DDI basado en la red propuesto se puede poner en uso de inmediato, con modelos de entrenamiento de profesionales que utilizan cualquier base de datos de interacciones farmacológicas clínicas disponible y haciendo un

seguimiento de las predicciones del modelo de puntuación más alta con investigaciones clínicas exhaustivas. Al aumentar las herramientas existentes de detección de la seguridad de los medicamentos con herramientas de predicción de la seguridad de los medicamentos, las interacciones de los medicamentos se pueden identificar antes y con mayor precisión, lo que reduce la morbilidad y la mortalidad relacionadas con los medicamentos.

Materiales y métodos

Construcción de Redes

Construimos una representación de red integrada de datos sobre drogas e interacciones fármaco-fármaco. En esta red, los nodos denotan drogas y los bordes denotan los DDI conocidos. El conjunto de bordes corresponde a los DDI contenidos en una instantánea de 2009 de la base de datos de Vantage Rx. Para cada medicamento en la red reunimos la lista de subestructuras químicas (de DrugBank) y una lista de códigos ATC. Nos referimos a la red descrita anteriormente como la red DDI. Luego construimos tres subredes de la red DDI, a saber, aquellas inducidas por el conjunto de DDI "menores", "mayores" y "contraindicados", respectivamente. Nos referimos a estas tres redes como subredes de DDI menor, DDI mayor y DDI contraindicado, respectivamente.

Modelado Predictivo

La variable de respuesta binaria Y_{ij} que denota la presencia o ausencia de una interacción entre el fármaco *i* y el fármaco *j* se modeló como una variable aleatoria de Bernoulli y una función de tres tipos de covariables (Tabla S1): (i) Red - Covariables del primer tipo dependen de la estructura de la red DDI observada pero no de los atributos de las drogas; (ii) Taxonómico: las covariables del segundo tipo dependen de la estructura de la red DDI observada y de los atributos taxonómicos (es decir, códigos ATC). Como paso preliminar para crear covariables taxonómicas, calculamos para cada par ($medicamento_1$, $medicamento_2$) la distancia mínima d_{ATC}($medicamento_1$, $medicamento_2$), que indica el mínimo sobre todas las posiciones ATC posibles del $medicamento_1$ y el $medicamento_2$ de la longitud del camino más corto entre el $medicamento_1$ y el $medicamento_2$ en la taxonomía ATC; (iii) Intrínseco: las covariables del tercer tipo dependen de la estructura de la red DDI observada y de las propiedades intrínsecas de las drogas.

Comenzamos el desarrollo del modelo ajustando todos los modelos de regresión logística (LR) univariados posibles, para medir el efecto univariado y la importancia de cada covariable (Tabla S2). A continuación, desarrollamos modelos LR multivariantes y realizamos una búsqueda para optimizar el ajuste del modelo (estadística del criterio de información de Akaike) sobre todos los subconjuntos posibles de covariables. Los datos utilizados para estimar cada modelo LR consistieron en la variable de respuesta Y_{ij} , i = 1,…,855, j = (i +1),…,856 y de los valores correspondientes de las covariables X_{ijk} (donde k = 1, …,8 oscila sobre el conjunto final de covariables) calculado a partir de la red DDI de 2009. Así, cada par de drogas (i, j) se representó solo una vez en los datos de entrenamiento para el modelo LR. El ajuste del modelo LR se realizó por estimación de máxima verosimilitud. La significancia estadística (valores de P) de las covariables se evaluó mediante la prueba estándar de chi-cuadrado en el procedimiento LOGÍSTICO en el Sistema de Análisis Estadístico (SAS), v9.2. Después de estimar el modelo LR multivariado, calculamos la probabilidad estimada de interacción (o puntaje) de la $plaga_{ij}$ para cada par de medicamentos (i , j) en el conjunto de validación (el conjunto de pares que no eran bordes en la red DDI de 2009).). Estos pasos de desarrollo y validación del modelo también se llevaron a cabo para las subredes de DDI menor, DDI mayor y DDI contraindicado.

Finalmente, como un medio para explicar las asociaciones dentro de la droga entre las respuestas Y_{ij} , desarrollamos modelos mixtos lineales generalizados (GLM), que consistían en los mismos efectos fijos que los modelos LR pero incluían intersecciones aleatorias específicas de la droga. Los datos utilizados para estimar el modelo GLM8 consistieron en la variable de respuesta Y_{ij} , i = 1,…,856, j = 1,…,856 y los valores correspondientes de las covariables X_{ijk} calculados a partir de la red DDI de 2009. En otras palabras, cada par de fármacos (i , j) se representó dos veces en los datos de entrenamiento, una vez como respuesta al fármaco *i* y otra vez como respuesta al fármaco *j*. Esta duplicación se llevó a cabo para permitir la correcta estimación de las intersecciones aleatorias. Tenga en cuenta que si se excluyeran del modelo las intersecciones aleatorias, las estimaciones de los efectos fijos y las probabilidades de interacción serían idénticas a las obtenidas anteriormente en el modelo LR. El ajuste de los modelos GLM se realizó por máxima verosimilitud utilizando el método de cuadratura adaptativa en el procedimiento GLIMMIX en SAS v9.2 (Tabla S5). Se utilizó el "mejor predictor lineal imparcial" (BLUP) para estimar las intersecciones aleatorias. Después de estimar el modelo GLM multivariante, se generaron dos probabilidades estimadas $plaga_{ij}$ y $plaga_{ji}$ para cada par de drogas (i , j) en el conjunto de validación: uno basado en las estimaciones de efectos fijos y el estimador BLUP para el fármaco *i* y otro basado en las estimaciones de efectos fijos y el estimador BLUP para el fármaco *j* . Finalmente, calculamos la puntuación pronosticada para cada par (i , j) tomando la media aritmética de las probabilidades estimadas $plaga_{ij}$ y $plaga_{ji}$.

Planteamos la hipótesis de que los pares de conjuntos de validación con las puntuaciones más altas serían los que aparecen como verdaderos DDI en la instantánea de 2012 de Vantage Rx. Para evaluar el rendimiento predictivo, calculamos el conjunto de validación AUROC comparando las puntuaciones generadas para los pares de conjuntos de validación con la presencia o ausencia real de DDI en la instantánea de 2012. Además, calculamos la sensibilidad del modelo y el valor predictivo positivo para varios niveles de referencia de especificidad, incluidos 0,99, 0,95 y 0,90.

Predicción del tipo DDI

Para sugerir posibles tipos de DDI para las interacciones predichas, empleamos el siguiente método directo. Para cada par de DDI pronosticado (*i* , *j*) primero identificamos todos los tipos de DDI únicos correspondientes al conjunto de aristas que tienen *i* o *j* como punto final en la red DDI de 2009, es decir, los tipos de DDI que ocurren en la vecindad de la red del par (*yo* , *j*). Luego, para cada tipo de DDI, calculamos el conteo de frecuencia de vecindad, es decir, el número de veces que ese tipo se encuentra entre los bordes que tienen *i* o *j*como punto final en la red DDI 2009. Luego clasificamos los tipos de vecindarios en orden decreciente de frecuencia y formulamos la hipótesis de que uno de los tipos de vecindarios más frecuentes coincidiría con los verdaderos tipos de DDI observados en 2012.

Para evaluar el método anterior, primero identificamos los verdaderos positivos predichos por el modelo GLM cuando su especificidad se fijó en 0,95. Para cada uno de estos verdaderos positivos, extrajimos el conjunto de tipos de interacción de vecindad de 2009 ordenados en orden decreciente de conteo de frecuencia. Calculamos el rango del tipo de interacción real (extraído de la instantánea de 2012) dentro del conjunto de tipos de vecindario y la distribución acumulativa de ese rango.

información de soporte

Tabla S1

Definición de covariables.

(DOCX)

Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional. (59K, documento)

Tabla S2

Análisis LR univariante de las covariables definidas en la Tabla S1 .

(DOCX)

Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional. (20K, documento)

Tabla S3

Análisis LR multivariante de un modelo parsimonioso con tres covariables.

(DOCX)

Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional. (20K, documento)

Tabla S4

Análisis de modelo GLM multivariante de un modelo óptimo con ocho covariables.

(DOCX)

Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional. (20K, documento)

Tabla S5

Cinco triples ilustrativos de clasificación superior (fármaco, fármaco, tipo de DDI) predichos correctamente por el enfoque descrito en la subsección "Predicción del tipo de DDI".

(DOCX)

Haga clic aquí para obtener un archivo de datos adicional. (21K, documento)

Declaración de financiación

Este trabajo fue apoyado por la Biblioteca Nacional de Medicina (1K99LM011014-01, R01 LM009879) y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales (R01 GM89731, R01 GM085421). Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Referencias

1. Gottlieb S (1999) Fármaco antihistamínico retirado por el fabricante . *British Medical Journal* 319 : 7. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

2. Trenk D (2005) Retiro del mercado de cisaprida . *Revista Europea de Farmacología Clínica* 61 : 698–698. [Google académico]

3. SoRelle R (1998) Retiro de Posicor del mercado . *Circulación* 98 : 831–832. [PubMed] [Google Académico]

4. Robertson S, Penzak S, Arthur JA, Darrell RA, Charles ED, et al... (2007) Interacciones farmacológicas. Principios de farmacología clínica (segunda edición). Burlington: Prensa académica. 229–247.

5. Lin JH (2000) Sentido y disparate en la predicción de interacciones fármaco-fármaco . *Metabolismo actual de fármacos* 1 : 305–331. [PubMed] [Google Académico]

6. Patsalos PN, Perucca E (2003) Interacciones farmacológicas clínicamente importantes en la epilepsia: características generales e interacciones entre fármacos antiepilépticos . *The Lancet Neurology* 2 : 347–356. [PubMed] [Google Académico]

7. Opie LH (2000) Interacciones adversas de medicamentos cardiovasculares . *Problemas Actuales en Cardiología* 25 : 628–632. [PubMed] [Google Académico]

8. Ekins S, Wrighton SA (2001) Aplicación de enfoques in silico para predecir interacciones farmacológicas . *Revista de métodos farmacológicos y toxicológicos* 45 : 65–69. [PubMed] [Google Académico]

9. Butina D, Segall MD, Frankcombe K (2002) Predicción de las propiedades ADME in silico: métodos y modelos . *Drug Discovery Today* 7 : S83–S88. [PubMed] [Google Académico]

10. Ekins S (2003) Enfoques in silico para predecir el metabolismo de los fármacos, la toxicología y más . *Transacciones de la Sociedad Bioquímica* 31 : 611–614. [PubMed] [Google Académico]

11. Hudelson MG, Ketkar NS, Holder LB, Carlson TJ, Peng CC, et al. (2008) Predicciones de alta confianza de interacciones fármaco-fármaco: predicción de afinidades para el citocromo P450 2C9 con múltiples métodos computacionales . *Revista de Química Medicinal* 51 : 648–654. [PubMed] [Google Académico]

12. Shou MG (2005) Predicción de farmacocinética e interacciones farmacológicas a partir de datos de metabolismo in vitro . *Opinión actual sobre el descubrimiento y desarrollo de fármacos* 8 : 66–77. [PubMed] [Google Académico]

13. Obach RS (2009) Predicción de interacciones fármaco-fármaco a partir de datos de metabolismo de fármacos in vitro: desafíos y avances recientes . *Opinión actual sobre el descubrimiento y desarrollo de fármacos* 12 : 81–89. [PubMed] [Google Académico]

14. Foti RS, Wahlstrom JL (2008) Predicción de interacciones farmacológicas mediadas por CYP in vivo utilizando datos in vitro . *Idrugs* 11 : 900–905. [PubMed] [Google Académico]

15. Lu C, Hatsis P, Berg C, Lee FW, Balani SK (2008) Predicción de interacciones farmacocinéticas entre fármacos utilizando suspensión de hepatocitos humanos en plasma y datos fenotípicos del citocromo P450. II. Correlación in vitro-in vivo con ketoconazol . *Metabolismo y disposición de fármacos* 36 : 1255–1260. [PubMed] [Google Académico]

16. Lounkine E, Keizer MJ, Whitebread S, Mikhailov D, Hamon J, et al. (2012) Predicción y prueba a gran escala de la actividad del fármaco en objetivos de efectos secundarios . *Naturaleza* 486 : 361–367. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

17. Whitebread S, Hamon J, Bojanic D, Urban L (2005) Perfiles farmacológicos de seguridad in vitro: una herramienta esencial para el desarrollo exitoso de fármacos . *Drug Discovery Today* 10 : 1421–1433. [PubMed] [Google Académico]

18. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H (2010) Predicción de la interacción farmacocinética entre fármacos causada por cambios en la actividad del citocromo P450 utilizando información in vivo . *Farmacología y Terapéutica* 125 : 230–248. [PubMed] [Google Académico]

19. van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Heerdink ER, Leufkens HGM (2000) Detección de interacciones farmacológicas mediante una base de datos para reacciones adversas espontáneas a fármacos: un ejemplo con diuréticos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos . *Revista Europea de Farmacología Clínica* 56 : 733–738. [PubMed] [Google Académico]

20. Almenoff JS, DuMouchel W, Kindman LA, Yang XH, Fram D (2003) Análisis de desproporcionalidad mediante la extracción de datos empíricos de Bayes: una herramienta para la evaluación de las interacciones farmacológicas en el entorno posterior a la comercialización . *Farmacoepidemiología y seguridad de los medicamentos* 12 : 517–521. [PubMed] [Google Académico]

21. Noren GN, Sundberg R, Bate A, Edwards IR (2008) Una metodología estadística para la vigilancia de interacciones farmacológicas . *Estadísticas en Medicina* 27 : 3057–3070. [PubMed] [Google Académico]

22. Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, Fernald GH, Krishnan G, et al. (2011) Detección de interacciones farmacológicas a partir de informes de eventos adversos: la interacción entre paroxetina y pravastatina aumenta los niveles de glucosa en sangre . *Clin Pharmacol Ther* 90 : 133–142. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

23. Liben-Nowell D, Kleinberg J (2007) El problema de predicción de enlaces para redes sociales . *Revista de la Sociedad Estadounidense de Ciencia y Tecnología de la Información* 58 : 1019–1031. [Google académico]

24. Clauset A, Moore C, Newman MEJ (2008) Estructura jerárquica y predicción de eslabones perdidos en redes . *Naturaleza* 453 : 98–101. [PubMed] [Google Académico]

25. Hopkins AL (2008) Farmacología en red: el próximo paradigma en el descubrimiento de fármacos . *Nature Chemical Biology* 4 : 682–690. [PubMed] [Google Académico]

26. Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J (2011) Medicina en red: un enfoque basado en la red para las enfermedades humanas . *Nature Reviews Genetics* 12 : 56–68. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

27. Vidal M, Cusick ME, Barabasi AL (2011) Interactome Networks and Human Disease . *Celda* 144 : 986–998. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

28. Chang RL, Xie L, Xie L, Bourne PE, Palsson BO (2010) Efectos no deseados de fármacos predichos mediante análisis estructural en el contexto de un modelo de red metabólica. Plos Computational Biology 6. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]

29. Takarabe M, Okuda S, Itoh M, Tokimatsu T, Goto S, et al. (2008) Análisis de redes de interacciones adversas de medicamentos . *Informe del genoma* 20 : 252–259. [PubMed] [Google Académico]

30. Hu TM, Hayton WL (2010) Arquitectura de la red de interacción fármaco-fármaco . *Revista de Farmacia Clínica y Terapéutica* 36 : 135–143. [PubMed] [Google Académico]

31. Cami A, Arnold A, Manzi S, Reis B (2011) Predicción de eventos adversos de medicamentos usando modelos de redes farmacológicas . *Ciencia Medicina Traslacional* 3 : 114ra127. [PubMed] [Google Académico]

32. Huang R, Southall N, Wang Y, Yasgar A, Shinn P, et al... (2011) The NCGC Pharmaceutical Collection: A Comprehensive Resource of Clinically Approved Drugs Habilitando la reutilización y la genómica química. Science Translational Medicine 3. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]

33. Cami A, Deo N (2008) Técnicas para analizar modelos de gráficos aleatorios dinámicos de redes similares a la web: una descripción general . *Redes* 51 : 211–255. [Google académico]

34. Tatonetti NP, Fernald GH, Altman RB (2011) Un nuevo algoritmo de detección de señales para identificar interacciones ocultas entre fármacos en informes de eventos adversos . *JAMIA* 19 : 79–85. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

35. Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM (2010) Black Box Warning Contraindicated Comedications: Concordance Among Three Major Drug Interaction Screening Programs . *Annals of Pharmacotherapy* 44 : 28–34. [PubMed] [Google Académico]

36. Saverno KR, Hines LE, Warholak TL, Grizzle AJ, Babits L, et al. (2011) Capacidad del software de soporte de decisiones clínicas de farmacia para alertar a los usuarios sobre interacciones farmacológicas clínicamente importantes . *Revista de la Asociación Estadounidense de Informática Médica* 18 : 32–37. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]

37. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, et al. (2004) Concordancia de las calificaciones de gravedad proporcionadas en cuatro compendios de interacción de medicamentos . *Revista de la Asociación Estadounidense de Farmacéuticos* 44 : 136–141. [PubMed] [Google Académico]