



Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL

Impacto de las alertas interactivas modales en la prescripción informatizada de ácido valproico y meropenem

M. Vélez-Díaz-Pallarés*, N. Vicente-Oliveros, E. Delgado-Silveira, C. Pérez-Menéndez-Conde, A. Álvarez-Díaz y T. Bermejo-Vicedo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 23 de enero de 2013; aceptado el 10 de julio de 2013

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Alerta interactiva modal;
Interacción;
Meropenem;
Ácido valproico

KEYWORDS

Computer-based alerts;
Drug interaction;
Meropenem;
Valproic acid

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto de las alertas interactivas modales en la incidencia de la prescripción concomitante de ácido valproico (AVP) y meropenem.

Material y método: Estudio analítico de intervención desarrollado en un hospital de tercer nivel de 11 meses de duración. Se seleccionaron aquellos pacientes ingresados con diagnóstico de epilepsia y en tratamiento con AVP y meropenem de forma concomitante. En el sistema de prescripción electrónica asistida se incluyó una alerta modal para que avisase al médico cuando se prescribiese de forma conjunta el AVP y meropenem. Para medir el impacto de esta alerta se compararon los resultados obtenidos con los de un periodo anterior en el que la alerta era no modal.

Resultados: El número de pacientes en tratamiento concomitante con AVP y meropenem disminuyó de 13 a 4 pacientes ($p=0,046$). Sin embargo, disminuyeron el número de peticiones de niveles de AVP y aumentó el número medio de días conjuntos de prescripción de 4,7 a 8,75.

Conclusiones: La implementación de alertas modales disminuye la exposición de los pacientes al tratamiento concomitante de meropenem y AVP.

© 2013 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of modal computer-based alerts on the prescription of valproic acid and meropenem

Abstract

Objective: To analyze the effect of modal computer-based alerts on the concomitant prescription of valproic acid (VPA) and meropenem.

Material and method: Analytical intervention study conducted in a tertiary hospital for eleven months. Hospitalized patients with a diagnosis of epilepsy and treated with VPA and meropenem in concomitant therapy were included. In the computerized prescription order entry software an automatic non-modal alert was reconverted to a modal one. This was triggered when the physician introduced VPA and meropenem together in the same prescription. To measure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvelez.hrc@salud.madrid.org (M. Vélez-Díaz-Pallarés).

the effect of this alert the prescription habits were compared with a previous period in which the alert was not modal.

Results: Modal computer-based alert modified the prescription habit by reducing the number of patients with concomitant treatment from 13 to 4 ($P = .046$). However, it was notable that the number of requests for VPA serum levels decreased, and the average number of concomitant days of treatment rose from 4.7 to 8.75 in those patients in which none of the drugs was suspended.

Conclusions: The implementation of modal computer-based alerts reduces patient exposure to concomitant treatment with meropenem and VPA.

© 2013 SECA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El ácido valproico (AVP) es un fármaco antiepiléptico con estrecho margen terapéutico que debe monitorizarse. Valores inferiores a 50 $\mu\text{g/ml}$ se relacionan con un menor efecto terapéutico y un mayor riesgo de convulsiones, mientras que valores por encima de 125 $\mu\text{g/ml}$ aumentan la toxicidad del fármaco¹. Por otra parte, el meropenem es un betaláctamico bactericida de amplio espectro ampliamente utilizado en el medio hospitalario. Se emplea frecuentemente en pacientes con afecciones neurológicas de base, que presentan infecciones respiratorias o neumonías aspirativas. Se trata, por tanto, de 2 medicamentos cuya coincidencia en la farmacoterapia del paciente no resulta excepcional, y cuya interacción ha sido descrita en fuentes bibliográficas específicas sobre este tema².

Dicha interacción se caracteriza por una rápida disminución de los niveles del AVP en 1-7 días desde el inicio de la coadministración con meropenem, y la lenta recuperación de los mismos tras la suspensión de este último³. Mori et al. apuntan hacia una combinación de los mecanismos de absorción, distribución y metabolismo del AVP para justificar la disminución en los niveles de antiepiléptico⁴.

En la actualidad no existe consenso en cuanto a la actitud terapéutica a seguir ante la prescripción concomitante de ambos fármacos. Diversos autores recomiendan una monitorización más estrecha del antiepiléptico en caso de no poderse sustituir ninguno de ellos⁵⁻⁸. Dicha recomendación figura igualmente en la ficha técnica del AVP¹. Otros autores se muestran más categóricos al respecto, e indican que no se debe administrar conjuntamente ambos fármacos, puesto que los niveles plasmáticos de AVP que se alcancen probablemente no serán suficientes a pesar del aumento de dosis del mismo^{9,10}. En distintos estudios se ha demostrado cambios electroencefalográficos a consecuencia de la interacción, e incluso convulsiones debido al descenso de niveles de AVP^{9,10}. Esta contraindicación figura en la ficha técnica de meropenem¹¹.

En los últimos años la implicación y la responsabilidad de los farmacéuticos de hospital en el resultado de la farmacoterapia del paciente ingresado han ido consolidándose^{12,13}. Así, parte del proceso de la validación y revisión del tratamiento incluye el seguimiento farmacoterapéutico, que tiene como propósito identificar y resolver problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Las interacciones entre medicamentos constituyen uno de los PRM en el que los farmacéuticos pueden aconsejar en la toma de decisiones clínicas para garantizar la terapia más efectiva y segura.

En el caso de los enfermos de epilepsia las interacciones farmacológicas han demostrado ser un importante reto para el mantenimiento de las concentraciones terapéuticas de los fármacos anticonvulsivantes¹⁴.

Además de la monitorización activa por parte de los farmacéuticos, las nuevas tecnologías, y en particular la prescripción electrónica asistida (PEA), se han posicionado como una herramienta muy útil en la reducción de los errores de medicación y de acontecimientos adversos a medicamentos¹⁵. La PEA, además de reducir los errores de prescripción, también disminuye los errores durante la validación farmacéutica y revisión de tratamientos, puesto que presta ayudas como alertas de dosis máximas, medicamentos contraindicados e incorpora bases de datos de medicamentos que hacen una prescripción y validación más segura¹⁵. En el caso de las interacciones la mayoría de los software de PEA disponen de alertas a tiempo real que avisan al prescriptor en el mismo momento que se prescriben 2 medicamentos que interaccionan. Estas pueden ser de 2 tipos¹⁶: modales, que son aquellas en las que interactúan el médico prescriptor y el software, y las no modales en las que no existe ningún tipo de interacción. Las primeras han demostrado ser más efectivas al conseguir un mayor grado de aceptación por parte del médico, puesto que crean una interrupción en el flujo normal de trabajo (por ejemplo, al abrirse una ventana informando de la interacción y no poder proseguir hasta cerrarla), mientras que las segundas se añaden en la base de datos del software y deben ser consultadas en ventanas distintas a la de la prescripción¹⁷. A pesar de las ventajas de las alertas, un exceso o un mal diseño en las mismas puede conducir a que estas se ignoren y no logren su propósito¹⁸⁻²⁰.

En un estudio realizado en 2009 en nuestro hospital comprobamos que la implantación de una alerta no modal, acompañada del seguimiento farmacoterapéutico diario de los pacientes en tratamiento concomitante con AVP y meropenem (mediante mensajes *online* y llamadas telefónicas entre médicos y farmacéuticos), redujo a la mitad el número de días de tratamiento concomitante (de 10 a 4,7 días) e incrementó en 2,6 veces la monitorización de niveles de AVP por día de tratamiento concomitante, comparado con un periodo anterior en el que no se realizaba ningún tipo de intervención. Sin embargo, el número de pacientes que recibieron tratamiento concomitante en ambos periodos fue el mismo (13 en cada periodo)²¹. En la actualidad, ante la gravedad de la interacción, se ha reconvertido la alerta a una modal para intentar reducir asimismo el número de pacientes expuestos.

Cama: 000-1 Paciente: 000000 pru pru, pru Médico: No Confirmado far_noelia 21/01/13
 U.H.: AAA 75 Kg. / 176 cm. / 1,91 m2 23 años Farmacéutico: OK far_noelia 21/01/13
 G.F.H.: 01AA Médico: SIN DEFINIR SIN DEFINIR, SIN DEFINIR Episodio: Enfermería: No Confirmado far_noelia 21/01/13

Observaciones Prescripción H. Clínica **Nutrición** Oncología Pacientes Externos Alergias Intervenciones Farmacéuticas Mensajes Traza Prescripción Traza Cab.P

Principio Activo	Dosis	T.Dosis	Frec.	SP	Vía	Desay.	Com.	Merien.	Cena	Acost.	Días	Fecha Ini	Fecha Fin	Aplicación
OMEPRAZOL	20,00 mg		C24	☐	O	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 09 00/00/00 00	11/01/2013 09	I
6071359 OMEPRAZOL 20 MG CAPSULA	far_berta 11/01/13							#						1 Adm tras cambio: 1
INSULINA	1,00 UI		SDXT	☐	SC	5,00	5,00	0,00	5,00	0,00	10	11/01/13 09 00/00/00 00	11/01/2013 09	I
7755029 INSULINA ACTRAPID HM 100 UI	inf_diego 11/01/13							Si > 150: 2u						1 Adm tras cambio: 1
ACEILOCUMAROL	1,00 mg		CE	☐	O	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 09 13/01/20 13	11/01/2013 09	I
6541777 SINFROM 1 MG COMPRIMIDO	inf_diego 11/01/13							Consultar Tarjeta de Hematología si el médico responsable no ha						1 Adm tras cambio: 1
FITOMEHADIONA (VITAMINA K)	20,00 mg		C8/ALT	☐	IM	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12	09/01/13 08 00/00/00 00	09/01/2013 08	I
6279359 KONAKION 10 MG/ML AMPOL	far_toc 09/01/13													1 Adm tras cambio: 1
HIERRO, SULFATO DE														3 09 00/00/00 00 11/01/2013 09
6565827 FERRO GRADUM														1 Adm tras cambio: 1
HIERRO (III) SACARATO														3 09 00/00/00 00 11/01/2013 09
6510827 FERIV 20MG/ML														1 Adm tras cambio: 1
MEITOL														3 08 00/00/00 00 09/01/2013 08
100110 CREMA MENTOL														1 Adm tras cambio: 1
CIPROFLOXACINA														3 09 00/00/00 00 11/01/2013 09
6045206 CIPROFLOXACINA														1 Adm tras cambio: 1
VORICOXAZOL	200,00 mg		C12	☐	IV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 13 00/00/00 00	11/01/2013 13	I
8817146 VOFEND 200 MG IV VIAL	far_aad 11/01/13							#						1 Adm tras cambio: 1
TACROLIMUS	5,00 mg		C12	☐	O	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 13 00/00/00 00	11/01/2013 13	I
6806609 PROGRAF 5 MG CAPSULA	far_aad 11/01/13							En transplante hepático administrar con el estómago vacío o al me						1 Adm tras cambio: 1
PARACETAMOL	1.000,00 mg		C8	☒	O	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 09 00/00/00 00	11/01/2013 09	I
9334161 EFFERALGAN 1 G COMPRIMIDO	inf_diego 11/01/13							Si fiebre						1 Adm tras cambio: 1
VALPROICO ACIDO	400,00 mg		C8	☐	IV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 09 00/00/00 00	11/01/2013 09	I
6560303 VALPROICO AC. 400 MG IV VIAL	inf_diego 11/01/13							#						1 Adm tras cambio: 1
DEXCLORFENIRAMINA	2,00 mg		SI PRE	☐	O	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10	11/01/13 09 00/00/00 00	11/01/2013 09	I
809453 POLARAMINE 2 MG COMPRIMIDO	inf_diego 11/01/13							Si prurito 1comp/8h						1 Adm tras cambio: 1
MEROPENEM (AMIDRO)	1,00 Und			☐	IV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	21/01/13 11 00/00/00 00	21/01/2013 11	I
6053881 MEROPENEM 1 G IV VIAL 20 ML								#						1 Adm tras cambio: 1

Aviso de Interacción

Possible Interacción Grave entre el Medicamento introducido y el principio activo VALPROICO ACIDO:
Por favor consultar con Farmacia

Aceptar

Figura 1 Alerta interactiva modal durante la prescripción concomitante de AVP y meropenem.

El objetivo de este trabajo es analizar el impacto de las alertas interactivas modales en la incidencia de la prescripción concomitante de AVP y meropenem en pacientes hospitalizados.

Material y métodos

Estudio analítico de intervención desarrollado en un hospital de tercer nivel de 1.080 camas de 11 meses de duración (marzo de 2011-enero de 2012). En el momento del estudio el sistema de PEA estaba implantado en el 100% de las camas. Se incluyó en el mismo una alerta modal para que avisase al médico cuando se prescribiese de forma conjunta AVP y meropenem. Dicha alerta se producía a tiempo real, informando al médico de la interacción en el mismo momento mediante la aparición de un aviso automático en la pantalla al prescribirse para un mismo paciente ambos fármacos. El prescriptor estaba obligado a cerrar el aviso que se desplegaba para continuar con la prescripción (fig. 1).

Se seleccionaron aquellos pacientes ingresados con diagnóstico de epilepsia y en tratamiento con AVP y meropenem de forma concomitante. Se registró la edad, el sexo, la duración del tratamiento concomitante, los niveles de AVP antes, durante y después del tratamiento con meropenem, así como la aparición de convulsiones durante el ingreso, revisando para ello la historia clínica. Se calculó la escala de

probabilidad de la interacción (*Drug Interaction Probability Scale* [DIPS])²² para cada uno de los episodios registrados.

Para medir el impacto de la alerta modal se compararon los resultados obtenidos con los encontrados en un estudio anterior en el que la alerta del programa era no modal²¹. Se comparó el número de pacientes a los que se prescribieron ambos fármacos en cada periodo, el número de días de tratamiento conjunto y el número de peticiones de niveles plasmáticos de AVP.

Con el fin de comprobar la homogeneidad de las poblaciones comparadas se empleó la prueba de Kruskal-Wallis y tablas de contingencia para la edad y el sexo respectivamente. Para demostrar si hubo una disminución estadísticamente significativa en el número de pacientes en tratamiento concomitante se empleó el test de Fisher. Se usó un nivel de significación para las pruebas de 0,05.

Resultados

Tras la implantación de la alerta modal se registró una disminución estadísticamente significativa en el número de pacientes en tratamiento concomitante entre ambos periodos, disminuyendo de 13 a 4 casos ($p=0,046$). A pesar de esta disminución destacó el aumento de días de exposición en un 86,2% y el número de solicitudes de niveles de fármaco se redujo de 12 a solamente una.

Tabla 1 Características de la población y de la interacción meropenem-AVP en el periodo de estudio y el estudio previo

Variables	Estudio previo	Estudio actual
<i>Meses de estudio</i>	11	11
<i>Pacientes en tratamiento con AVP</i>	268	256
<i>Pacientes en tratamiento con meropenem</i>	797	1.003
<i>Número de pacientes en tratamiento concomitante (meropenem-AVP)</i>	13	4
<i>Porcentaje de varones</i>	54%	50%
<i>Edad media</i>	51	66
<i>DIPS</i>		
Muy probable	1	0
Probable	9	1
Posible	1	0
No calculado	2	3
<i>Pacientes con convulsiones durante el tratamiento concomitante</i>	1	0
<i>Rango AVP durante tratamiento concomitante</i>	1,6-43,9 µg/ml	55,6 µg/ml
<i>Caída en niveles de AVP</i>	49,1-88,4%	31,0%
<i>Número de peticiones de niveles de AVP/días de tratamiento concomitante</i>	12/61	1/35
<i>Número medio de días para recuperar niveles de AVP tras suspender meropenem</i>	14	— ^a
<i>Media de días conjuntos de prescripción</i>	4,7	8,75

^a No calculado porque tras suspender la antibioterapia no se monitorizaron niveles.

Las poblaciones no mostraron diferencias en cuanto a la edad ($p=0,392$) y sexo ($p=0,990$). Las variables de la interacción recogidas se muestran en la [tabla 1](#).

Discusión

El diseño y el proceso de implementación de las alertas son 2 pasos clave en el éxito de las mismas¹⁹. En la actualidad son numerosos los autores que indican que fallos en estos pasos pueden hacer que las alertas no cumplan su propósito y sean ignoradas por los prescriptores al ser excesivas o difíciles de encontrar o interpretar^{23,24}. En este sentido, las alertas de tipo modal parecen las más adecuadas y han demostrado cumplimientos en sus recomendaciones superiores al 99%²⁵. Kadmon et al. demuestran que una vez que se optimizan y adaptan las ayudas a la prescripción, es cuando la potencia de la PEA en la reducción de errores de medicación se hace máxima²⁶. En nuestro caso hemos transformado una alerta no modal en una modal, con la consecuente disminución de un error grave por interacción de 2 medicamentos ($p < 0,05$).

Sin embargo, a pesar de la reconversión de la alerta, aumentaron los días totales de tratamiento y disminuyeron las solicitudes de niveles en los casos en los que la alerta fue ignorada. Este hecho se debe a que la alerta modal informa en el momento en que se prescriben por primera vez ambos fármacos de manera concomitante, pero no los días sucesivos, por lo que si se ignora la alerta el primer día la interacción puede pasar desapercibida por los médicos al actualizar los tratamientos y por los farmacéuticos durante la validación de los mismos. En este mismo sentido, Weingart et al. demuestran que el no cumplimiento de la recomendación de la alerta el primer día hace que el cumplimiento de la misma disminuya con el paso de los días²³. Por tanto creemos que cualquier sistema de PEA que considere alertas modales, en caso de que estas sean clasificadas como de alto riesgo, deberían repetirse de forma diaria durante la

actualización de los tratamientos para evitar que el error se propague a lo largo de los días sucesivos.

Por otra parte, en un estudio previo realizado por nuestro equipo ya habíamos constatado que la validación y revisión de tratamientos por farmacéuticos es uno de los factores que disminuye el número de días de tratamiento concomitante y hace que se monitorice más exhaustivamente el anticonvulsivante²¹. Leape et al. encuentran un 99% de aceptación en las recomendaciones realizadas por los farmacéuticos cuando estos forman parte del equipo médico¹². Lustig evidencia un alto grado de aceptación en dichas recomendaciones (87,5%) mediante la intervención farmacéutica con llamada telefónica²⁷. No obstante, otros autores que empleaban la comunicación *online* con los prescriptores informaron de que solo se modificaron el 22% de los tratamientos en los que el farmacéutico proponía cambio, siendo las causas indicadas por los médicos para no seguir las recomendaciones la dificultad para encontrar los comentarios realizados por los farmacéuticos en la PEA, así como el difícil manejo del software¹³. Por otra parte, la comunicación verbal ha demostrado un mayor cumplimiento en las recomendaciones frente a la escrita²⁸. En este contexto, creemos desde nuestra experiencia, que la confianza depositada en este tipo de alertas pudo disminuir la atención en el momento de la validación farmacéutica, y por tanto ello hizo que aumentasen los días de tratamiento concomitante. Creemos, al igual que para los prescriptores, que un rediseño en la alerta que indicase a los farmacéuticos diariamente la existencia de una interacción grave ayudaría a la revisión de tratamientos y disminuiría la prescripción concomitante de estos fármacos.

Con respecto a la población afectada podemos afirmar que la interacción entre el meropenem y el AVP es grave, especialmente por la rapidez con la que disminuyen las concentraciones plasmáticas del antiepileptico y sus consecuencias²⁹. De Turck et al. encuentran que a las 24 h de la administración del meropenem la vida media del AVP

desciende de 15 a 4 h³⁰. Distintos estudios muestran disminuciones similares (66 al 90%)^{3,9,30}. En nuestro estudio solo un paciente mantuvo niveles terapéuticos de AVP, mientras que la disminución en los niveles de AVP alcanzó el 88,4%.

Como limitaciones podemos citar los sesgos que se derivan de los estudios de intervención. En estos la carencia de grupo control, así como la existencia de varias muestras separadas en el tiempo, impiden asegurar en su totalidad que los cambios en los hábitos de prescripción se deban exclusivamente a las modificaciones introducidas. Pensamos que pudo influir la mayor información sobre la interacción a medida que transcurría el tiempo, entre otros factores. Se trata de una limitación propia de este tipo de estudios, pues no hubiese sido ético aplicar las intervenciones en unas unidades de hospitalización y en otras no, ya que confiábamos *a priori* en su efectividad para la disminución en los errores de medicación. Además, el bajo número de casos, a pesar del amplio tiempo de recogida de datos, pudo ser otra limitación en el análisis de los resultados.

Como conclusión de este trabajo podemos afirmar que en nuestro hospital la implantación de alertas modales ha logrado disminuir la exposición de los pacientes al tratamiento concomitante de meropenem y AVP, y por tanto mejora su seguridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ficha técnica del ácido valproico [consultado 19 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=48827&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Baxter K. Stockley: Interacciones farmacológicas. 2.^a ed. Barcelona: Pharma editores; 2007.
- Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: A retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:1363–9.
- Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev*. 2007;39:647–57.
- Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother*. 2009;43:2082–7.
- Lee SG, Kim JH, Joo JY, Kwon OH. Seven cases of decreased serum valproic acid concentration during concomitant use of carbapenem antibiotics. *Korean J Lab Med*. 2007;27:338–43.
- Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol*. 2004;31:232–4.
- Sala F, Padullés N, Hidalgo E, Clemente S, Cabañas MJ, Oliveras M, et al. Interacción farmacocinética entre ácido valproico y meropenem. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:93–5.
- Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: A retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1130–6.
- San Antonio Arce A, Joyanes Abancens B. Meropenem y ácido valproico: una interacción a recordar. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:193–4.
- Ficha técnica del meropenem [consultado 19 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60640&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999;282:267–70.
- Estellat C, Colombet I, Vautier S, Huault-Quentel J, Durieux P, Sabatier B. Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context. *Int J Qual Health Care*. 2007;19:317–25.
- Gidal BE, French JA, Grossman P, Le Teuff G. Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: Impact of age and sex. *Neurology*. 2009;72:419–25.
- Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: A systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2008;15:585–600.
- Olsen D. Building interactive systems: Principles for human-computer interaction. Boston: Course Technology Press; 2009.
- Scott GP, Shah P, Wyatt JC, Makubate B, Cross FW. Making electronic prescribing alerts more effective: Scenario-based experimental study in junior doctors. *J Am Med Inform Assoc*. 2011;18:789–98.
- Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y, Murphy JE, Armstrong EP, Skrepnek GH, et al. Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. *Am J Manag Care*. 2007;13:573–8.
- Phansalkar S, Edworthy J, Hellier E, Seger DL, Schedlbauer A, Avery AJ, et al. A review of human factors principles for the design and implementation of medication safety alerts in clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc*. 2010;17:493–501.
- Menendez MD, Alonso J, Rancáño I, Corte JJ, Herranz V, Vazquez F. Impact of computerized physician order entry on medication errors. *Rev Calid Asist*. 2012;27:334–40.
- Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Álvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Vicente Oliveros N, Bermejo Vicedo T. Análisis de la interacción ácido valproico-meropenem en pacientes hospitalizados. *Neurología*. 2012;27:34–8.
- Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41:674–80.
- Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med*. 2003;163:2625–31.
- Van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13:138–47.
- Nair BG, Newman SF, Peterson GN, Wu WY, Schwid HA. Feedback mechanisms including real-time electronic alerts to achieve near 100% timely prophylactic antibiotic administration in surgical cases. *Anesth Analg*. 2010;111:1293–300.
- Kadmon G, Bron-Harlev E, Nahum E, Schiller O, Haski G, Shonfeld T. Computerized order entry with limited decision support to prevent prescription errors in a PICU. *Pediatrics*. 2009;124:935–40.
- Lustig A. Medication error prevention by pharmacists—an Israeli solution. *Pharm World Sci*. 2000;22:21–5.
- Ong MS, Coiera E. Evaluating the effectiveness of clinical alerts: A signal detection approach. *AMIA Annu Symp Proc*. 2011;2011:1036–44.
- Fudio S, Carcas A, Piñana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:393–6.
- De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F, et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:563–4.