

Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario

M. J. Otero López, P. Alonso Hernández¹, J. A. Maderuelo Fernández², J. Ceruelo Bermejo, A. Domínguez-Gil Hurlé, A. Sánchez Rodríguez¹

Servicios de Farmacia (ISMP-España), ¹Medicina Interna I y ²Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) que causan el ingreso hospitalario, y evaluar los AAM prevenibles, identificando los medicamentos implicados, los tipos de errores y los factores asociados a su aparición.

Método: Estudio observacional de 6 meses, realizado en 6 unidades médicas de un hospital universitario, sobre los AAM que motivaron o contribuyeron al ingreso hospitalario.

Resultados: Se detectaron un total de 259 AAM, de los que 159 (61,4%) fueron potencialmente prevenibles. La prevalencia de ingresos causados directamente por AAM fue del 6,7% (177) y por AAM prevenibles del 4,7% (125). Además, se detectaron 82 AAM que contribuyeron al ingreso. Los factores de riesgo de AAM prevenibles fueron: edad 65-74 años (OR = 1,40) o $\geq$ 75 años (OR = 2,70), automedicación (OR = 15,55), prescripción en atención primaria (OR = 2,88) y uso de medicamentos de margen terapéutico estrecho (OR = 2,40). Los medicamentos más frecuentemente implicados en los AAM prevenibles fueron: AINE y aspirina (32,5%), diuréticos (15,3%), antihipertensivos (9,1%) y

digoxina (7,7%). Los principales tipos de errores identificados fueron: falta de seguimiento (20,7%), prescripción de medicamento inapropiado (15,7%) o de dosis elevadas (12,0%), falta de tratamiento preventivo (15,7%), falta de adherencia (10,6%) y automedicación inapropiada (10,1%).

Conclusiones: Una elevada proporción (4,7%) de ingresos hospitalarios está motivada por AAM potencialmente prevenibles. Los resultados obtenidos apoyan la necesidad de adoptar medidas enfocadas a mejorar el seguimiento y la prescripción de los tratamientos, y a promover la educación sanitaria sobre medicamentos, dirigidas prioritariamente a los pacientes de edad avanzada y a los medicamentos de margen terapéutico estrecho.

Palabras clave: Terapia farmacológica. Efectos adversos. Errores de medicación. Acontecimientos adversos por medicamentos. Patología yatrogénica-epidemiología. Ingresos hospitalarios.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of adverse drug events (ADEs) leading to hospital admission, and to assess those that were potentially preventable, identifying the drug classes involved, types of medication errors and the factors associated with the preventable ADEs.

Method: An observational study, over a six-month period on ADEs that lead or contributed to hospital admissions, carried out in 6 medical units of a university hospital.

Results: A total of 259 ADEs were detected of which 159 (61.4%) were assessed to be potentially preventable. The overall prevalence of admissions directly due to ADEs was of 6.7% (177) and to preventable ADEs of 4.7% (125). In addition, 82 ADEs that contributed to hospital admission were detected. Risk factors for preventable ADEs were patient age of 65-74 (OR = 1.40) or $\geq$ 75 years (OR = 2.70), self-medication (OR = 15.55), prescription in primary care (OR = 2.88) and the use of narrow therapeutic index drugs (OR = 2.40). The drug classes most frequently involved in preventable ADEs were NSAID and aspirin (32.5%), diuretics (15.3%), antihypertensives (9.1%) and digoxin (7.7%). Inadequate therapy monitoring (20.7%), prescription of an inappropriate drug (15.7%) or of an excessive dosage (12.0%), lack of preventive treatment (15.7%), non-adherence (10.6%) and inappropriate self-medication (10.1%) were the most commonly identified types of error.

Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. *Farm Hosp* 2006; 30: 161-170.

Estudio financiado con la ayuda del Programa de apoyo a proyectos de investigación de la Junta de Castilla y León y de la Unión Europea (Ref SA098/01).

Recibido: 13-02-2006

Aceptado: 09-03-2006

Correspondencia: María José Otero. Instituto para el Uso de los Medicamentos (ISMP-España). Servicio de Farmacia. Hospital Universitario. Paseo de San Vicente, 58. 37007 Salamanca. Fax: 923 291 174. e-mail: mjotero@telefonica.net

Conclusions: A high proportion (4.7%) of hospital admissions are caused by potentially preventable ADEs. Results obtained justified the need to adopt measures directed at improving surveillance and prescription quality, and educating patients in safe drug use, focusing especially on older patients and narrow therapeutic index drugs.

Key words: Drug therapy. Adverse effects. Medication errors. Adverse drug events. Iatrogenic disease. Epidemiology. Patient admission.

INTRODUCCIÓN

Un hecho bien conocido en la actualidad es que la morbilidad derivada del uso clínico de los medicamentos es muy elevada y que en gran medida es evitable, por lo que es susceptible de ser prevenida^{1,2}. Por ello, diversos organismos han destacado el interés de disponer de estudios que permitan evidenciar este problema en los diferentes países y conocer las características de los errores de medicación, especialmente de aquellos que causan daños a los pacientes, los cuales se conocen como “acontecimientos adversos por medicamentos prevenibles”^{3,4}. Además, se ha señalado que la realización de estos estudios es también un medio para concienciar de la importancia de este problema en un determinado país o ámbito asistencial, al proporcionar información sobre la propia realidad⁴.

Los estudios sobre los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que motivan el ingreso hospitalario son útiles para detectar los incidentes de mayor gravedad que ocurren en el ámbito extrahospitalario⁵, aunque estos pueden ser consecuencia de fallos en la utilización de los medicamentos que ocurren en la atención primaria, en la especializada o en la transición entre ambos niveles asistenciales. Dos revisiones sistemáticas han señalado que de un 4,3 a un 4,7% de los ingresos hospitalarios estaría causado por incidentes prevenibles por medicamentos, lo que da idea de la dimensión de este problema^{5,6}. Sin embargo, en nuestro país son escasos los estudios realizados en este emplazamiento que han evaluado la morbilidad por medicamentos potencialmente evitable^{7,8}.

En este estudio se ha abordado la detección y evaluación de los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) que motivan o contribuyen al ingreso hospitalario, con los objetivos de: a) conocer su prevalencia y la de los AAM que son potencialmente prevenibles; y b) caracterizar los AAM prevenibles, identificando los medicamentos implicados, los tipos de errores y los factores asociados que contribuyen a su aparición.

MÉTODO

Recogida de datos

El estudio de tipo observacional se realizó en los Servicios de Medicina Interna I y II, Gastroenterología, Nefrología, Neumología y Neurología del Hospital Universitario de Salamanca, durante 6 meses (del 20 de octubre de 1999 al 20 de abril de 2000). Se incluyeron todos aquellos casos de AAM detectados en el momento del ingreso de los pacientes en dichas unidades médicas que fueron la causa principal del ingreso o que contribuyeron al mismo. Se consideró AAM a “cualquier daño, grave o leve, asociado al uso clínico (o falta de uso) de un medicamento”⁹. Esta definición supone incluir tanto los daños derivados de los errores de comisión, como los derivados de los errores por omisión de un medicamento necesario para el paciente¹⁰. De forma paralela, se llevó a cabo otro estudio dirigido a la evaluación de los AAM que ocurrían durante la hospitalización de los pacientes¹¹.

La detección de los AAM se realizó mediante dos procedimientos:

1. *Notificación fomentada.* Para ello, un investigador acudió diariamente a las unidades médicas del estudio y analizó, junto con el equipo clínico correspondiente, la posible presencia de AAM en los nuevos ingresos que se hubieran producido en las 24 horas anteriores (o en el fin de semana). En caso de sospecha de algún AAM, se revisó la historia clínica y se realizó una entrevista al paciente o a sus familiares, con objeto de obtener información sobre la administración de los medicamentos, el prescriptor, consultas o controles médicos últimos realizados y, en general, toda aquella información necesaria para valorar la adherencia y el seguimiento del tratamiento que no se podía obtener de la historia clínica.

2. *Diagnósticos al alta.* Se revisaron las historias clínicas al alta de los pacientes que presentaban como diagnósticos secundarios códigos asociados a efectos adversos por medicamentos según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC) (Códigos E870-E876, E930-E949, E980-E989 y 972.1). Los casos en que se comprobó que los pacientes habían presentado AAM se contrastaron con los detectados mediante notificación voluntaria y si no estaban previamente registrados, se obtuvo información sobre los mismos a través de la historia clínica y, en caso necesario, se contactó con los médicos que habían atendido al paciente para completarla. A través de este procedimiento no fue posible detectar AAM derivados de la falta de adherencia y hubo datos que en algunos casos no fue posible recabar, como el prescriptor, por tratarse de información no siempre recogida en la historia clínica.

La información correspondiente a cada AAM incluyó, entre otros, los siguientes datos: características demográficas de los pacientes (sexo, edad y peso), antecedentes personales (enfermedades, alergias y otros), información sobre el medicamento o medicamentos sospechosos (vía

de administración, pauta de dosificación, indicación, fecha de inicio del tratamiento e información sobre si se procedió a la retirada del medicamento y si hubo una exposición anterior al mismo, etc.), medicamentos concomitantes, información sobre la prescripción (prescriptor inicial, motivo de la prescripción, realización de controles clínicos o analíticos del tratamiento), información sobre la adherencia al tratamiento, manifestaciones clínicas del efecto adverso (inicio, sintomatología, pruebas realizadas y resultados de laboratorio, incluyendo concentraciones séricas de fármacos), tratamiento precisado y desenlace.

Evaluación de los AAM

Los casos de sospechas de AAM detectados fueron analizados para establecer la relación de causalidad con los medicamentos implicados mediante el algoritmo de Karch-Lasagna modificado¹², excluyéndose los categorizados como condicionales o improbables. A continuación, los AAM fueron evaluados para establecer su contribución al ingreso hospitalario, evitabilidad y gravedad.

Por lo que se refiere a la contribución del AAM al ingreso se establecieron dos grupos: a) AAM que motivaron el ingreso, que incluyó todos aquellos que por su gravedad determinaron el ingreso hospitalario del paciente, independientemente de la existencia o no de otros diagnósticos asociados; y b) AAM contribuyentes al ingreso, que incluyó aquellos que se encontraban presentes en el momento del ingreso y que contribuyeron en alguna medida al mismo, pero que no constituyeron su causa principal. La prevalencia de ingresos causados por AAM fue estimada incluyendo sólo los casos de AAM del primer grupo, pero para los demás análisis se incluyeron todos los AAM registrados.

Los AAM fueron clasificados también en dos categorías según sus posibilidades de prevención: a) AAM prevenibles, que son aquellos causados por errores de medicación (suponen por lo tanto daño y error); y b) AAM no prevenibles, que son aquellos que se producen a pesar del uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos^{9,13}. Para analizar la evitabilidad se utilizó una adaptación del cuestionario de Schumock y Thornton^{14,15}, empleada en otros estudios sobre AAM llevados a cabo por nuestro grupo de trabajo. Los AAM se analizaron considerando la información sobre los medicamentos implicados recogida en las fichas técnicas o en las directrices de tratamiento vigentes en el momento en que se prescribieron. Si la información disponible era insuficiente o planteaba dudas, el AAM se consideró como no prevenible.

Cuando los AAM resultaron ser prevenibles, se procedió a realizar posteriormente un análisis de los errores de medicación asociados a los mismos utilizando la Taxonomía Española del Grupo Ruiz-Jarabo 2000¹⁶, con el fin de

establecer los procesos de la cadena terapéutica donde se habían producido y categorizar los tipos de errores.

La gravedad del AAM se clasificó en los siguientes grados: leve (efecto adverso banal que no afecta la vida del paciente), moderada (motiva baja laboral o escolar, o bien ingreso hospitalario), grave (amenaza la vida del paciente) y mortal¹². Las hemorragias digestivas se consideraron graves cuando precisaron soporte trasfusional.

Las manifestaciones clínicas de los AAM se agruparon por órganos y sistemas utilizando el diccionario de reacciones adversas de la OMS. Los medicamentos implicados se clasificaron según la clasificación anatómica oficial de medicamentos y, además, se diferenciaron también en dos grupos, dependiendo de si se podían considerar o no medicamentos con margen terapéutico estrecho (MTE). De los medicamentos implicados en los acontecimientos adversos detectados, se consideraron con MTE los siguientes: digoxina, ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, anticoagulantes, antidepresivos tricíclicos, antidiabéticos orales, insulina, metotrexato y teofilina.

La evaluación de los AAM se realizó por dos investigadores (un médico y un farmacéutico clínico) y, en caso de discrepancia, se recurrió a un tercer investigador (médico).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra calculando porcentajes y medias con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. La relación entre las diferentes variables categóricas se estudió mediante la prueba de Chi cuadrado y la relación de las variables categóricas con las variables continuas mediante la "t" de Student. En todos los contrastes de hipótesis efectuados se asumió un error $\alpha = 0,05$.

Para identificar los factores asociados con la aparición de los AAM prevenibles, se realizó una regresión logística múltiple. Las covariables candidatas a definir el modelo fueron el sexo, el grupo de edad, el número de medicamentos consumidos por el paciente, el prescriptor inicial y el margen terapéutico del medicamento implicado. Para su inclusión en el modelo, las variables grupo de edad y prescriptor se transformaron previamente en dos variables *dummy*. La edad se transformó en las dos variables "edad entre 65 y 74 años" y "edad ≥ 75 años" y se utilizó como categoría de referencia el grupo de adultos de "edad ≤ 64 años". Con respecto al prescriptor, se consideraron las variables *dummy* prescripción en atención primaria y automedicación, y como referencia se utilizó la prescripción por especialista. La construcción del modelo se realizó mediante el método "paso a paso ascendente". Para la inclusión y la exclusión de las variables del modelo se fijó un nivel de significación del test de la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) de 0,05 y 0,10, respectivamente. El ajuste del modelo se verificó mediante el test

de Hosmer-Lemeshow. El análisis de los datos se efectuó con el programa SPSS 10.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se produjeron 2.643 ingresos y se sospechó la existencia de 267 casos de AAM (Figura 1). Se excluyeron 8 casos porque la relación de causalidad con los medicamentos sospechosos fue condicional ($n = 7$) o por falta de información ($n = 1$), por lo que el estudio se efectuó sobre un total de 259 AAM que se detectaron en 246 pacientes. De ellos, 177 AAM fueron la causa principal del ingreso de 177 pacientes y 82 se observaron en otros 69 pacientes, contribuyendo en grado variable al ingreso. Por tanto, la prevalencia de pacientes que ingresaron como consecuencia de AAM resultó ser del 6,7%.

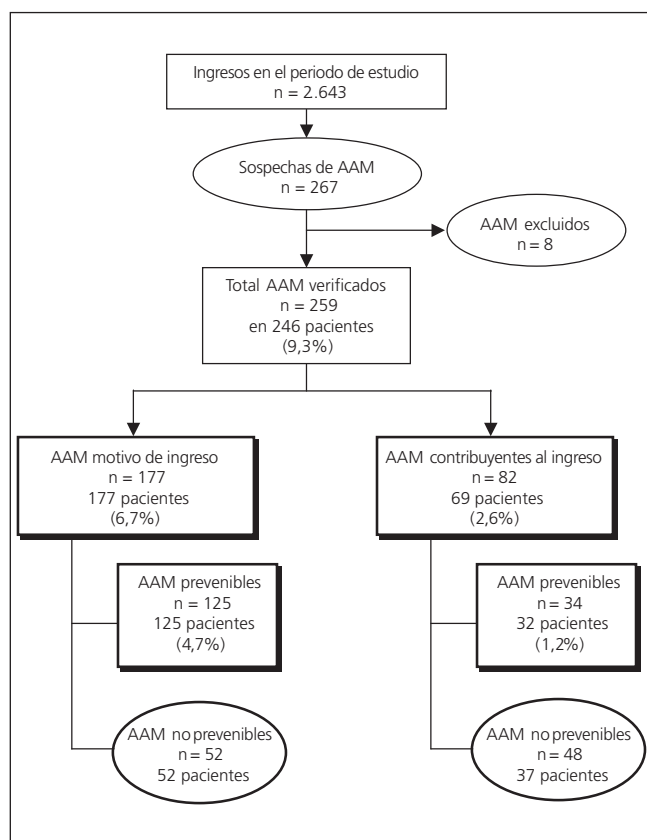


Figura 1. Acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) detectados en los pacientes que ingresaron en las unidades médicas en que se realizó el estudio.

Del total de los 259 casos de AAM registrados, 159 (61,4%) se consideraron potencialmente prevenibles, mientras que de los 177 AAM que motivaron el ingreso hospitalario, 125 (70,6%) se consideraron prevenibles. Ello supone que, durante el periodo analizado, un 4,7%

de los ingresos en las unidades médicas incluidas en este estudio estuvo motivado por errores de medicación.

Respecto al procedimiento de detección, 177 AAM fueron detectados exclusivamente mediante el procedimiento de notificación fomentada, 24 mediante la revisión retrospectiva de diagnósticos al alta según códigos CIE-9-MC, que correspondieron en su mayoría a traslados a UVI o fallecimientos ocurridos poco después del ingreso, y 58 fueron detectados por ambos métodos. La relación de causalidad se consideró definida en 50 (19,3%) casos, probable en 193 (74,5%) y posible en 16 (6,2%).

La tabla I recoge la distribución de frecuencias de las variables sociodemográficas de los pacientes consideradas, el prescriptor inicial y el margen terapéutico de los medicamentos implicados en los AAM prevenibles y no prevenibles. Los resultados del análisis univariado de comparación entre los AAM prevenibles y no prevenibles mostraron una asociación significativa entre el riesgo de presentar un AAM prevenible y la edad de los pacientes y el tipo de prescriptor, mientras que no se encontraron diferencias significativas en relación al sexo,

Tabla I. Características de los pacientes con AAM incluidos en el estudio, prescriptor y tipo de medicamentos implicados

	AAM prevenibles (n = 159; 61,4%)	AAM no prevenibles (n = 100; 38,6%)	Total AAM (n = 259)	p
Sexo				
- Varones	87 (54,7)	51 (51,0)	138 (53,3)	NS
- Mujeres	72 (45,3)	49 (49,0)	121 (46,7)	
Edad				
- ≤ 64 años	34 (21,4)	35 (35,0)	69 (26,6)	p < 0,01
- 65-74 años	36 (22,6)	32 (32,0)	68 (26,3)	
- ≥ 75 años	89 (56,0)	33 (33,0)	122 (47,1)	
Nº medicamentos				
- 1 medicamento	12 (7,5)	7 (7,0)	19 (7,3)	NS
- 2-3 medicamentos	46 (28,9)	40 (40,0)	86 (33,2)	
- ≥ 4 medicamentos	101 (63,5)	53 (53,0)	154 (59,5)	
Prescriptor				
- Especialista	84 (52,2)	77 (77,0)	161 (62,2)	p < 0,01
- Atención primaria	37 (23,3)	13 (13,0)	50 (19,3)	
- Automedicación	22 (13,8)	2 (2,0)	24 (9,3)	
- Desconocido	16 (10,1)	8 (8,0)	24 (9,3)	
Medicamento con MTE				
- No	119 (74,8)	84 (84,0)	203 (78,4)	p = 0,055
- Sí	40 (25,2)	16 (16,0)	56 (21,6)	

Valores expresados como n (%). AAM: acontecimientos adversos por medicamentos; MTE: margen terapéutico estrecho; NS: no significativo.

número de medicamentos consumidos y margen terapéutico de los medicamentos, si bien, en este último caso prácticamente se alcanzó la significación estadística. Así, por grupos de edad, se observó un incremento en la frecuencia de AAM prevenibles al aumentar la edad de los pacientes, de manera que en la categoría de edad ≥ 75

años el porcentaje (56,0%) fue aproximadamente el doble que en los otros dos grupos (21,4 y 22,6%), mientras que la frecuencia de AAM no prevenibles fue similar en cada uno de los tres grupos de edad establecidos. Con respecto al prescriptor, aunque la proporción de AAM que estuvieron motivados por medicamentos prescritos inicialmente en atención primaria o utilizados por automedicación fue baja, estos estuvieron asociados con AAM potencialmente prevenibles en un elevado porcentaje. Por lo que se refiere al margen terapéutico, los medicamentos con MTE causaron un 25,2% de los AAM prevenibles y un 16% de los no prevenibles.

Los resultados obtenidos en el análisis de regresión logística múltiple se recogen en la tabla II. Las variables que finalmente se incorporaron en dicho modelo fueron la edad, el origen de la prescripción y el margen terapéutico, mientras que las variables sexo y número de medicamentos consumidos no se incluyeron en el mismo. El modelo mostró un ajuste aceptable según el test de Hosmer-Lemeshow. La población de edad ≥ 75 años presentó un riesgo 2,7 veces superior de sufrir AAM prevenibles que motiven o contribuyan al ingreso hospitalario que la población ≤ 64 años. El análisis multivariante mostró también la existencia de un riesgo 15 veces superior de padecer un acontecimiento adverso prevenible cuando el paciente se automedica y de más de dos veces superior cuando se utilizan medicamentos con margen terapéutico estrecho.

Tabla II. Modelo de regresión logística múltiple para los AAM prevenibles

Covariable	OR multivariado (IC del 95%)
Edad	
- ≤ 64 años (referencia)	1
- 65-74 años	1,40 (0,55-2,34)
- ≥ 75 años	2,70 (1,38-5,29)
Prescriptor	
- Especialista (referencia)	1
- Atención primaria	2,88 (1,36-6,09)
- Automedicación	15,55 (3,44-70,21)
Medicamento con MTE	
- No (referencia)	1
- Sí	2,40 (1,20-4,82)

IC: intervalo de confianza; MTE: margen terapéutico estrecho; OR: odds ratio.

La tabla III recoge los principales grupos de medicamentos implicados en los AAM detectados. Algunos medicamentos, como AINE y aspirina, digoxina, broncodilatadores y antidiabéticos estuvieron asociados en una mayor proporción de casos de acontecimientos adversos considerados potencialmente prevenibles, mientras que otros medicamentos, como los antiinfecciosos, estuvieron asociados mayoritariamente con acontecimientos adversos considerados no prevenibles. Cinco grupos de

fármacos: AINE y aspirina (36,8%), diuréticos (15,3%), agentes que actúan sobre el sistema nervioso central (11,5%), antihipertensivos (9,1%) y digoxina (7,7%) estuvieron asociados a más del 75% de los acontecimientos adversos prevenibles registrados.

Tabla III. Medicamentos implicados en los AAM que motivaron o contribuyeron al ingreso hospitalario

Grupo/fármaco	AAM prevenibles (n = 159; 61,4%)	AAM no prevenibles (n = 100; 38,6%)	Total AAM (n = 259)
AINE y aspirina	68 (32,5)	18 (14,6)	86 (25,9)
Diuréticos	32 (15,3)	19 (15,4)	51 (14,4)
SNC	24 (11,5)	15 (12,2)	39 (11,7)
Antiepilépticos	7 (3,3)	2 (1,6)	9 (2,7)
Antipsicóticos	6 (2,9)	4 (3,3)	10 (3,0)
Antiparkinsonianos	4 (1,9)	2 (1,6)	6 (1,8)
Otros SNC	47 (3,3)	7 (5,7)	14 (4,2)
Antihipertensivos	19 (9,1)	9 (7,3)	28 (8,4)
IECA	8 (3,8)	5 (4,1)	13 (3,9)
Calcioantagonistas	7 (3,3)	3 (2,4)	10 (3,0)
Otros antihipertensivos	4 (1,9)	1 (0,8)	5 (1,5)
Digoxina	16 (7,7)	1 (0,8)	17 (5,1)
Anticoagulantes orales	11 (5,3)	8 (6,5)	19 (5,7)
Broncodilatadores	11 (5,3)	2 (1,6)	13 (3,9)
Corticoides orales	8 (3,8)	11 (8,9)	19 (5,7)
Antidiabéticos	6 (2,9)	---	6 (1,8)
Antiinfecciosos	3 (1,4)	21 (17,1)	24 (7,2)
Otros*	11 (5,3)	19 (15,4)	30 (9,0)
Total	209	123	332

Resultados expresados en número (%) de medicamentos implicados. AAM = acontecimientos adversos por medicamentos; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SNC = sistema nervioso central.

*Otros grupos o fármacos implicados en los AAM prevenibles con frecuencia < 2%.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron de tipo digestivo (28%), sobre todo hemorragia digestiva alta relacionada con el uso de AINE o aspirina y ocasionalmente de anticoagulantes orales (Tabla IV). El sistema hematológico estuvo afectado casi en la misma proporción (26,4%), ya que la mayoría de las hemorragias digestivas se asociaron con anemia en mayor o menor grado. Se observaron también alteraciones metabólicas (12,6%) por diuréticos, IECA o antidiabéticos. Un 10,9% de las manifestaciones fue de tipo cardiovascular (10,9%), en su mayoría alteraciones del ritmo asociadas a digoxina e insuficiencia cardíaca derivada del uso de dosis insuficientes o del abandono de tratamientos con diuréticos e IECA. También destacaron por su frecuencia (10,5%) las manifestaciones de tipo neurológico, que consistieron principalmente en crisis convulsivas por falta de adherencia al tratamiento con antiepilépticos, trastornos de tipo extrapiramidal asociados al uso de antipsicóticos, depresiones del nivel de conciencia por benzodiacepinas y accidentes cerebrovasculares relacio-

nados con un déficit de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica. Asimismo se registraron ingresos motivados por una reagudización de un proceso bronquial, causados por un cumplimiento errático del tratamiento con broncodilatadores o corticoides orales.

Tabla IV. Sistemas/órganos afectados por los AAM que motivaron o contribuyeron al ingreso hospitalario

Sistema/órgano afectado	AAM prevenibles (n = 159; 61,4%)	AAM no prevenibles (n = 100; 38,6%)	Total AAM (n = 259)
Digestivo	67 (28,0)	28 (21,1)	95 (25,5)
Hematología	63 (26,4)	31 (23,3)	94 (25,3)
Metabolismo	30 (12,6)	18 (13,5)	48 (12,9)
Cardiovascular	26 (10,9)	2 (1,5)	28 (7,5)
SNC	25 (10,5)	11 (8,3)	36 (9,7)
Respiratorio	7 (2,9)	3 (2,3)	10 (2,7)
Psiquiátrico	6 (2,5)	2 (1,5)	8 (2,2)
Endocrino	4 (1,7)	8 (6,0)	12 (3,2)
Hepático	---	12 (9,0)	12 (3,2)
Otros *	11 (4,6)	18 (13,5)	29 (7,8)
Total	239	133	372

Resultados expresados en número (%) de órganos o sistemas afectados. Algunos casos de AAM afectaron a más de un órgano o sistema. AAM = acontecimientos adversos por medicamentos.

*Otros órganos o sistemas afectados por los AAM prevenibles con frecuencia < 2%.

La distribución de los AAM según su gravedad se recoge en la tabla V. Al analizar la gravedad de los AAM en relación a sus características de evitabilidad, se observó una mayor proporción de AAM graves y potencialmente mortales cuando estos eran prevenibles, y una mayor proporción de la categoría leve cuando los AAM fueron no prevenibles.

De los 159 casos de AAM prevenibles detectados, 70 (44,0%) fueron causados por errores de medicación originados principalmente en el proceso de prescripción, al que le siguieron por orden de frecuencia 48 (30,2%) casos ligados al proceso de administración y 40 (25,2%) al de seguimiento. Tan sólo se identificó un error generado en el proceso de dispensación (0,6%).

Un total de 217 tipos de errores de medicación se con-

Tabla V. Distribución de los AAM que motivaron o contribuyeron al ingreso hospitalario según su gravedad

Gravedad	AAM prevenibles (n = 159; 61,4%)	AAM no prevenibles (n = 100; 38,6%)	Total AAM (n = 259)	p
Leve	21 (13,2)	26 (26,0)	47 (18,1)	p < 0,01
Moderada	82 (51,6)	54 (54,0)	136 (52,5)	
Grave y potencialmente mortal	56 (35,2)	20 (20,0)	76 (29,4)	

Valores expresados como n (%); AAM = acontecimientos adversos por medicamentos.

sideraron asociados a la aparición de los 159 AAM prevenibles. En la figura 2 se recogen los principales tipos de errores identificados y los fármacos más frecuentemente implicados en cada uno de ellos. La falta de controles analíticos o de revisión clínica del tratamiento fue el tipo de error más frecuente (20,7%), afectando principalmente a los diuréticos, digoxina e IECA. Otro tipo de error observado en una elevada proporción fue la falta de tratamiento preventivo (15,7%) que se relacionó en la mayoría de las ocasiones con la falta de profilaxis de la gastropatía por AINE. Se identificaron distintos tipos de errores que suponen la selección inapropiada de los medicamentos (15,7%), tales como la prescripción de un medicamento inapropiado para el paciente por sus características o patología subyacente, la prescripción de un medicamento no indicado para el diagnóstico a tratar, duplicidades terapéuticas, etc. Otra categoría de errores originados en la prescripción que se detectó con frecuencia fue la utilización de dosis elevadas por no adaptarse a la edad o a la situación clínica de los pacientes (12,0%), así como las interacciones medicamentosas, principalmente con acenocumarol y digoxina (6,5%). Los AAM derivados de una utilización incorrecta de los medicamentos por los pacientes fueron responsables del 23,7% de los ingresos por AAM. Los tipos de errores asociados a los mismos fueron por orden de frecuencia: la falta de adherencia al tratamiento (10,1%), la automedicación incorrecta (10,1%) y la falta de seguimiento del tratamiento por el paciente (1,8%).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el estudio ponen de manifiesto que la patología iatrogénica por medicamentos es una causa frecuente de ingreso en unidades médicas. Aunque es difícil efectuar comparaciones con las cifras de prevalencia encontradas en otros estudios, ya que

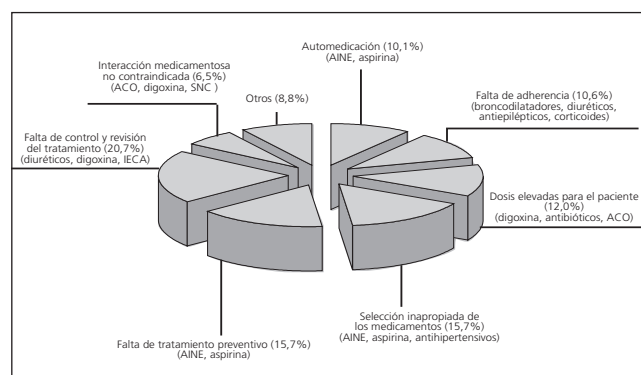


Figura 2. Principales tipos de errores y fármacos implicados con más frecuencia en los acontecimientos adversos por medicamentos prevenibles detectados.

ACO = anticoagulantes orales; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SNC = sistema nervioso central.

dependen de las características metodológicas, del tipo de incidentes registrados y de la contribución de los incidentes al ingreso⁵, conviene señalar que la prevalencia determinada en este estudio (6,7%) resultó similar a la mediana (6,3%) estimada a partir de ocho estudios publicados en la década de los noventa sobre ingresos por incidentes por medicamentos en unidades médicas⁵, y similar a las observadas en dos estudios publicados más recientemente en el Reino Unido (6,5%)^{17,18} y otro en nuestro país (7,7%)⁸.

En este estudio se observó que una importante proporción de los acontecimientos adversos era potencialmente prevenible. Un 70,6% de los AAM que motivaron el ingreso hospitalario y un 61,4% del total de AAM detectados fueron considerados prevenibles. Si bien la evaluación de la evitabilidad de los AAM tiene ciertas limitaciones por su inherente subjetividad, estos datos concuerdan con los obtenidos en revisiones sistemáticas y estudios sobre incidentes por medicamentos que causan el ingreso hospitalario, en los cuales se suele observar una proporción de incidentes prevenibles próxima o superior al 60%^{5,6,8,17-19}, muy por encima de la registrada en los estudios llevados a cabo en pacientes hospitalizados (15-28%)^{11,20} o en pacientes ambulatorios (11-28%)^{21,22}.

Aproximadamente uno de cada 20 ingresos hospitalarios, un 4,7%, resultó estar motivado por errores de medicación, porcentaje similar al determinado en otros estudios^{5,6,8,17,18}, que indica la elevada morbilidad derivada del uso incorrecto de los medicamentos. Además, los acontecimientos adversos graves fueron prevenibles en una proporción mayor que los más leves, hecho que ha sido mencionado con anterioridad^{4,11,21}.

Los AAM fueron más frecuentes en los pacientes de mayor edad: aproximadamente tres de cada cuatro acontecimientos adversos ocurrieron en pacientes mayores de 65 años y la mitad en mayores de 75 años. El análisis estadístico indicó que además los pacientes de edad avanzada tuvieron un riesgo mayor de sufrir acontecimientos adversos prevenibles, esto es, causados por errores de medicación. En concreto, los pacientes mayores de 75 años presentaron un riesgo 2,7 veces superior que los de edad igual o inferior a 64 años de presentar un AAM que fuera prevenible. Ello lleva a plantear que, de no tomar medidas de prevención, el impacto de la falta de seguridad en la utilización de los medicamentos sobre los pacientes será cada vez mayor, dado el progresivo envejecimiento de la población.

Un elevada proporción (59,5%) del total de AAM detectados ocurrió en pacientes polimedicados (número de medicamentos consumidos ≥ 4), lo cual, unido a la mayor frecuencia de AAM observada en los pacientes de mayor edad, parece confirmar la asociación habitualmente descrita de un mayor riesgo de morbilidad por medicamentos en los pacientes de edad avanzada con pluripatología y politerapia^{23,24}. Sin embargo, a diferencia de la edad avanzada, la variable número de medicamentos consumidos no mostró ser un factor de riesgo que contribu-

yera a la aparición de AAM prevenibles con respecto a los no prevenibles, cuando se ajustó por la edad en el modelo de regresión.

Se observó una probabilidad mayor de que las prescripciones efectuadas inicialmente en atención primaria motivaran AAM prevenibles; no obstante, este es un resultado de complicada interpretación debido a la dificultad para establecer con total fiabilidad el ámbito en el que se produjo la prescripción inicial, a partir de la información proporcionada por los pacientes. Llama la atención que una gran proporción de los medicamentos implicados en los AAM detectados fueran prescritos inicialmente por especialistas. Esto subraya la necesidad de que las medidas dirigidas a mejorar la seguridad del uso de los medicamentos en el ámbito ambulatorio contemplen actuaciones integrales que coordinen atención primaria y especializada.

La automedicación motivó un 9,3% de los AAM detectados, los cuales en su mayoría fueron considerados prevenibles y se asociaron a la toma de AINE que requieren prescripción médica sin receta. Ello sugiere la escasa percepción que la población general tiene sobre el riesgo de estos medicamentos, cuyo consumo es masivo en nuestra sociedad, y el hecho de que no se cumpla la normativa vigente en materia de dispensación de medicamentos en las oficinas de farmacia.

Los medicamentos con margen terapéutico estrecho estuvieron implicados en una importante proporción de AAM (21,6%). El modelo de regresión logística mostró que además el uso de estos medicamentos conlleva un riesgo más de dos veces superior de que estos AAM sean prevenibles. Esta circunstancia es probablemente consecuencia de que el manejo seguro de estos medicamentos requiera una dosificación compleja y un seguimiento clínico y/o analítico de sus efectos, por la facilidad con que se pasa de la eficacia a la toxicidad, y dichos aspectos fueron revisados cuando se valoró la evitabilidad del AAM. Estos medicamentos se incluyen dentro de los denominados "medicamentos de alto riesgo" y deben ser objetivo prioritario cuando se establecen prácticas de mejora de la seguridad²⁵.

El análisis de los AAM prevenibles detectados permitió conocer que los procesos en que hay un mayor riesgo de que se originen errores que puedan llegar a ocasionar el ingreso en unidades médicas fueron la prescripción, la administración y el seguimiento, lo que concuerda con los resultados de otros estudios^{17,21}. Con respecto a los tipos de errores identificados, el más frecuente fue la falta de controles analíticos o de revisión clínica del tratamiento, el cual se ha asociado también a una elevada proporción de ingresos hospitalarios^{8,19,26,27}. La falta de profilaxis de la gastropatía por AINE es otro error citado en estudios realizados con anterioridad^{8,17} que conduce a plantear la necesidad de disponer de unos criterios suficientemente divulgados del tratamiento preventivo de estas complicaciones. Otros errores, como la prescripción de un medicamento inapro-

piado o de dosis elevadas para los pacientes de acuerdo a sus características o patología subyacente, o de medicamentos susceptibles de interaccionar, han estado también relacionados con AAM que causaron el ingreso hospitalario^{19,26-28}.

La falta de adherencia al tratamiento motivó varios ingresos por reagudización de patologías como asma, EPOC, epilepsia o insuficiencia cardiaca, afectando a los medicamentos empleados en su tratamiento, como los broncodilatadores, diuréticos, antiepilépticos y corticoides. Algunos estudios han observado que este error fue el principal causante de los ingresos por incidentes con medicamentos^{8,27,28} y en otros se ha citado como uno de los más frecuentes^{19,29,30}.

El conocimiento de los procesos y de los tipos de errores es útil en una primera aproximación para saber dónde se han originado los AAM y qué es lo que ha sucedido, pero este análisis realmente se completa cuando se tiene información que permita llegar a establecer por qué se han producido los errores, es decir, cuáles son las causas próximas que los han motivado y, especialmente, cuándo se pueden determinar cuáles son los fallos latentes o causas raíz que subyacen en el sistema y que han posibilitado

que llegue a ocurrir el incidente. Una limitación que presenta este estudio, al igual que otros estudios realizados en este emplazamiento, es que no fue posible disponer de la información suficiente para poder establecer las causas y factores del sistema en muchos de los AAM detectados, por lo que no se incluyó esta parte del análisis en los resultados. No obstante, basándonos en algunos datos recogidos y en la experiencia acumulada, hemos representado un ejemplo con un análisis de uno de estos AAM, utilizando el modelo del queso suizo que fue propuesto por Reason para explicar las causas de los accidentes con un enfoque centrado en el sistema³¹ (Fig. 3). Así, es posible ilustrar algunas de las causas próximas y de los factores contribuyentes del sistema que pueden conducir a que se produzcan los AAM que causan el ingreso hospitalario y, desde esta perspectiva, proponer medidas de prevención. Este ejemplo pone de manifiesto cómo los incidentes se deben casi siempre a múltiples fallos o “agujeros” en las barreras del sistema, que cuando se alinean dan lugar al incidente, y que también, si alguna de las barreras hubiera funcionado, habría sido posible interceptar el error antes de que llegara al paciente. Asimismo, es útil para comprender que la prevención de la morbilidad pre-

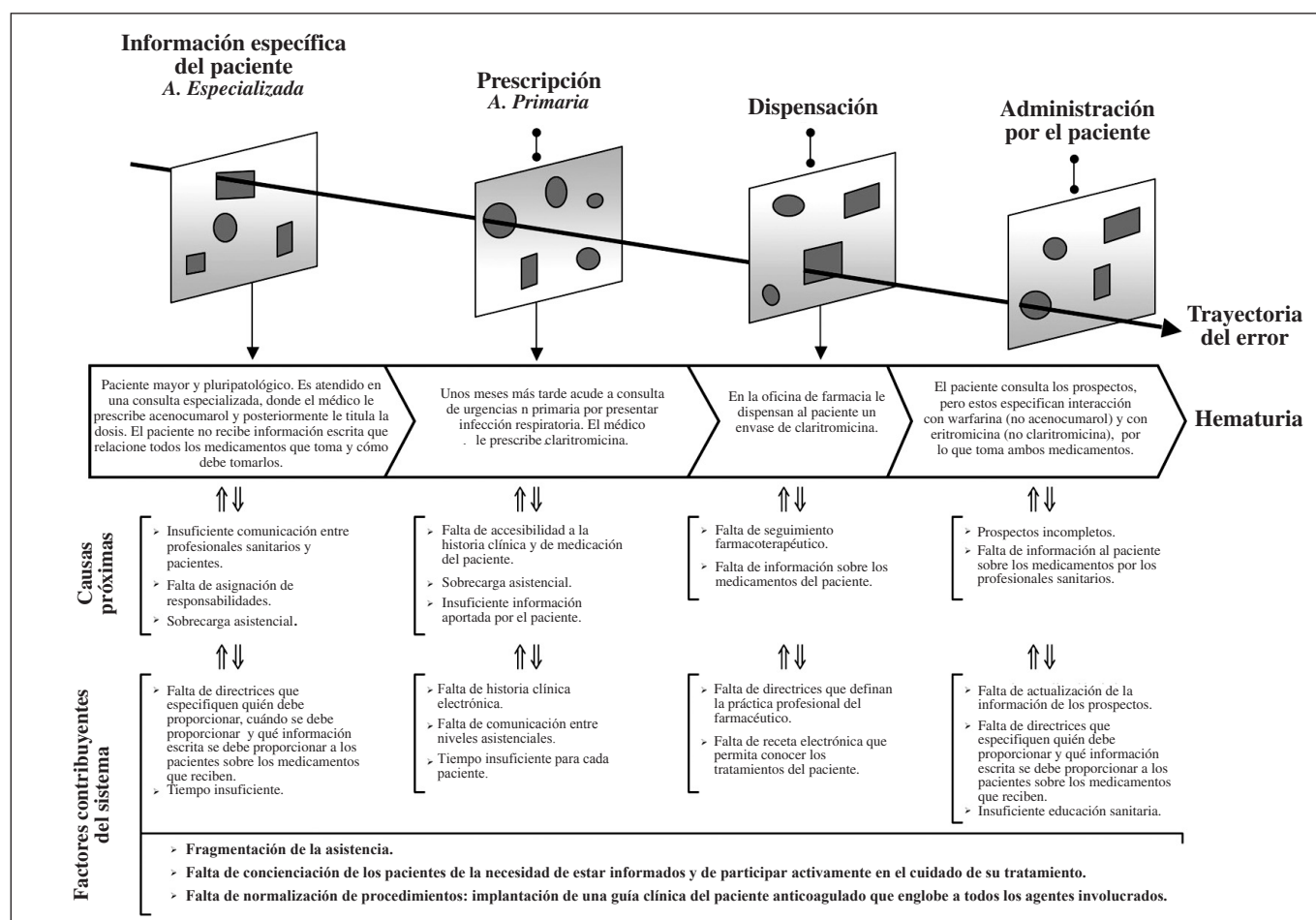


Figura 3. Ejemplo esquemático de un acontecimiento adverso prevenible que recoge muchas de las causas y factores contribuyentes de los errores que subyacen en el sistema de utilización de los medicamentos.

venible por medicamentos en el ámbito ambulatorio es un problema muy complejo que precisa introducir medidas en cada uno de los procesos que configuran el sistema de utilización de los medicamentos, dirigidas a mejorar la comunicación, los procedimientos, la organización, la formación de los profesionales y la educación de los pacientes, por lo que es necesario un abordaje multidisciplinar^{32,33}.

Una de las principales causas de los errores de prescripción es la falta de accesibilidad de los profesionales sanitarios a la información específica del paciente, incluyendo el perfil de medicación. Por ello, una práctica de seguridad básica^{25,34,35} es establecer un procedimiento que asegure que la información mínima asistencial esté accesible a los profesionales que tratan al paciente y que necesitan dicha información a la hora de prescribir, dispensar o monitorizar los tratamientos. La introducción de nuevas tecnologías de la información, especialmente la historia clínica informatizada y la receta electrónica, constituyen avances importantes.

Hay que prestar una especial atención a los puntos de transición de los pacientes entre niveles asistenciales e incluso entre profesionales, ya que son los puntos más proclives a que se produzcan errores³⁶. Tiene que establecerse un procedimiento para asegurar que en dichos puntos esté disponible la información sobre los medicamentos que está tomando el paciente y que dichos medicamentos se revisan detenidamente para subsanar posibles discrepancias y garantizar la continuidad de los tratamientos instaurados^{37,38}.

Los problemas de tipo organizativo, como la falta de definición explícita de muchas de las competencias y funciones de los profesionales en el equipo asistencial, y la costumbre de trabajar de forma compartimentalizada, unidos a la sobrecarga de trabajo, contribuyen a que la ejecución de muchas actividades se diluya entre los profesionales que atienden al paciente y que finalmente no se lleven a cabo. Esto exige establecer y normalizar los procedimientos, con asignación de responsabilidades y de tiempos, así como la formación de los profesionales en el trabajo en equipo.

Además de los problemas de comunicación y organización, otras causas que conducen a los errores de prescripción son la falta de conocimiento sobre los medicamentos y de disponibilidad de información acreditada sobre los mismos al hacer la prescripción, aspectos que no inciden y por ello no están recogidos en el ejemplo planteado en la figura 3. La integración del farmacéutico

en los equipos de atención primaria y la disponibilidad de sistemas de prescripción electrónica con ayudas a la prescripción se encuentran entre las medidas que son efectivas para reducir estos errores^{32,33}. Por otra parte, para subsanar los errores de seguimiento se ha propuesto potenciar los programas de atención farmacéutica, especialmente de patologías crónicas, utilizar sistemas informatizados que recuerden al prescriptor cuando debe realizar los controles del tratamiento y fomentar una mayor implicación de los propios pacientes en el seguimiento de sus tratamientos^{32,33}.

La falta de información a los pacientes sobre los tratamientos que siguen, tanto en su centro de salud como en la atención especializada, es otra causa importante de errores de medicación. En este contexto, una medida básica recomendada por distintas organizaciones es la provisión a los pacientes de una lista que relacione los medicamentos que toman, y que indique cómo y durante cuánto tiempo deben tomarlos, además de información específica para evitar errores en el manejo de medicamentos de alto riesgo^{25,35}. Los pacientes deben llevar consigo esta información siempre que precisen asistencia sanitaria, lo que facilitará la coordinación entre los profesionales que lo atienden. Pero, lo que es quizá más beneficioso en términos de mejora de la seguridad, y va más allá de la mera información, son los programas de autocuidado dirigidos a mejorar la adherencia y a estimular a los pacientes para que participen activamente en el control de su tratamiento^{25,39}.

En resumen, la prevalencia de ingresos hospitalarios por AAM prevenibles es elevada. El problema es complejo y precisa soluciones integrales. La información proporcionada por este estudio corrobora la necesidad de poner en marcha prácticas que permitan mejorar la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos dirigidas a mejorar la calidad de la prescripción, fomentar un mejor seguimiento de los tratamientos, así como a promover la educación sanitaria de la población en materia de medicamentos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los miembros de las unidades médicas en que se realizó este estudio su gran interés e importante colaboración, que hicieron posible la realización del mismo.

Bibliografía

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. To err is human: building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 1999.
2. Prescrire Rédaction. Eviter l'évitable: les mots pour en parler. Rev Prescrire 2005; 25 (267 Supl.): 884-7.
3. Council of Europe. Committee of experts on management of safety and quality in health care. Prevention of adverse events in health care, a system approach (SP-SQS). CDSP (2005) 3 revised. Strasbourg, 7 December 2005.
4. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. Forward Programme 2005. (citado 12-12-05). Disponible en:

- www.who.int/patientsafety
5. Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp* 2002; 26: 77-89.
 6. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1238-48.
 7. Climente Martí M, Quintana Vargas I, Martínez Romero G, Atienza García A, Jiménez Torres NV. Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Aten Farm* 2001; 3: 9-22.
 8. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 205-10.
 9. Leape LL, Kabacoff A, Berwick DM, Roessner J. Breakthrough Series Guide: reducing adverse drug events. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 1998.
 10. Committee on Data Standards for Patient Safety. Institute of Medicine. Patient Safety. Achieving a new standard for care. Washington (DC): National Academy Press; 2004.
 11. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 81-7.
 12. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1994.
 13. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 306-14.
 14. Schumock GT, Thorton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
 15. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24: 258-66.
 16. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M, en representación del Grupo de Trabajo Ruíz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farmacia Hosp* 2003; 27: 137-49.
 17. Howard RL, Avey AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admission unit: observational study. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 280-5.
 18. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as a cause of admissions to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
 19. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-6.
 20. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
 21. Gurtwiz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107-16.
 22. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
 23. Mannese CK, Derkx FHM, De Ridder MAJ, Man In't Veld AJ, Van Der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reaction to hospital admissions of older patients. *Age Ageing* 2000; 29: 35-9.
 24. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2717-28.
 25. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Self Assessment TM for Community/Ambulatory Pharmacy. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2001.
 26. Hallas J, Gram LF, Grodum E, Damsbo N, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 61-8.
 27. Dartnell JGA, Anderson RP, Chohan V, Galbraith KJ, Lyon MEH, Nestor PJ, et al. Hospitalisation for adverse events related to drug therapy: incidence, avoidability and costs. *Med J Aust* 1995; 164: 659-62.
 28. Ng D, Cosh DG, Harris J, Whitehead C. Unplanned medication-related admission to an acute care general teaching hospital. *Aust J Hosp Pharm* 1999; 29: 84-7.
 29. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 701-7.
 30. Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 959-63.
 31. Reason J. Human error. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
 32. Avery AJ, Sheikh A, Hurwitz B, Smeaton L, Chen Y-F, Howard R, et al. Safer medicines management in primary care. *Br J Gen Pract* 2005; 52 (Supl): S17-22.
 33. Wilson T, Sheikh A. Enhancing public safety in primary care. *BMJ* 2002; 324: 584-7.
 34. Rich DS. New JCAHO medication management standards for 2004. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 1349-58.
 35. The National Quality Forum. Safe Practices for Better Healthcare: a Consensus Report. Washington, DC: National Quality Forum; 2003 (Document NQFCR-05-03).
 36. Boockvar K, Fishman E, Kyriacou CK, Monias A, Gavi S, Cortes T. Adverse events due to discontinuations in drug use and dose changes in patients transferred between acute and long-term care facilities. *Arch Intern Med* 2004; 164: 545-50.
 37. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Using medication reconciliation to prevent errors. Sentinel Event Alert 2006; 35, January 25. (citado 30-1-06). Disponible en: www.jcaho.org/about+us/news+letters/sentinel+event+alert/sea_35.htm
 38. Massachusetts Coalition for the prevention of medical errors. Reconciling medications. (citado 12-12-05). Disponible en: www.macoalition.org/documents/RecMedPractices.pdf
 39. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Speak Up: help prevent errors in your care (citado 12-12-05). Disponible en: www.jcaho.org/accredited+organizations/speak+up/speak+up+index.htm