

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.
CONVOCATORIA DE AYUDAS A GRUPOS SEFH**

TITULO:
- Diseño y validación de una herramienta para la desprescripción de medicamentos en pacientes pluripatológicos
TIPO DE PROYECTO (individual o multicéntrico):
- Multicéntrico
GRUPO DE TRABAJO COORDINADOR:
- CRONOS
GRUPOS DE TRABAJO PARTICIPANTES (solo en caso de participar varios Grupos):
- Grupo de Paciente Pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna (Grupo PP y EA SEMI)
INVESTIGADOR PRINCIPAL (indicar el grupo de trabajo al que pertenece)
- Bernardo Santos Ramos (grupo CRONOS)
INVESTIGADORES COLABORADORES (indicar grupo de trabajo al que pertenece)
<p>Grupo PP y EA SEMI</p> <ul style="list-style-type: none"> - María Dolores Nieto Martín - Jesús Díez Manglano - Alberto Ruiz Cantero - Bosco Barón Franco - Manuel Ollero Baturone - Manuel Fernández Miera <p>Grupo CRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Juan Francisco Peris Marti - Eva Delgado Silveira - Sandra Albiñana Pérez - María García-Mina - Mercedes Galván Banqueri - M^a Dolores Vega Coca - Elia M^a Fernández Villalba - Eva Rocío Alfaro Lara - Aitana Rodríguez Pérez - M^a José Otero López - <p>No pertenecen a ninguno de los grupos anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Roberto Marín Gil - Elena Calvo Cidoncha
RESUMEN (Objetivos y Metodología del Proyecto) (Máximo 250 palabras)

OBJETIVO: Diseñar y validar una herramienta de fácil implementación en la asistencia sanitaria a los pacientes pluripatológicos (PP) en la asistencia sanitaria que permita identificar oportunidades de desprescripción en función del pronóstico.

METODOLOGÍA: Para el diseño de la herramienta se utilizará la metodología RAND-UCLA, que combina la mejor evidencia disponible (revisión bibliográfica) con el juicio de expertos (panel de expertos). Se desarrollará en cuatro fases:

1.- Elaboración del listado de indicaciones (escenarios) en que se basarán las potenciales oportunidades de desprescripción. Se realizará de forma simultánea una revisión sistemática de la literatura y un brainstorming electrónico. El equipo investigador elaborará un listado con las indicaciones seleccionadas como relevantes.

2.- Panel de expertos. Se seleccionará un panel de 15 expertos a nivel nacional. Se utilizará la técnica RANDUCLA de uso en dos vueltas. En la **primera ronda** se realizará a distancia y los panelistas puntuarán la lista de indicaciones contando con el resumen de la evidencia disponible. En la **segunda ronda** se discutirán los escenarios propuestos y finalmente volverán a votar de forma individual y anónima. Según el nivel de adecuación y acuerdo obtenidos, se obtendrá un listado definitivo de situaciones clínicas en las que determinados medicamentos podrían ser desprescritos.

3.- Desarrollo de la herramienta por el equipo investigador y los productos asociados (manual de utilización, versión en inglés, plan de comunicación, formato web con hipervínculos y herramientas de ayuda).

4.- Validación de la herramienta: Efectividad y fiabilidad

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA (máximo 3 páginas)**Finalidad del proyecto, antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos, grupos nacionales o internacionales que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines.**

La atención a los pacientes crónicos constituye actualmente el principal reto que afrontan los sistemas sanitarios²³. Dentro de estos pacientes, los **pacientes pluripatológicos** generan una frecuente demanda de atención a diferentes ámbitos asistenciales²⁵.

La adecuación del tratamiento farmacológico es un término general que comprende un amplio rango de características y comportamientos relacionados con la calidad de la prescripción. Una prescripción se considera adecuada cuando existe una evidencia clara que apoya su uso en esa indicación, es bien tolerada y presenta un perfil de coste efectividad favorable. La prescripción inapropiada también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, y fármacos duplicados o de la misma clase.

La supervivencia de los PP es limitada. En un estudio¹³ la mortalidad a un año fue del 19,3% y en el estudio Profund⁴ del 35%. En este contexto, se deben considerar criterios como el pronóstico, la esperanza de vida y el estado funcional para promover la administración de tratamientos con mejor relación beneficio- riesgo.

Recientemente ha sido publicado un índice predictivo de la mortalidad para la cohorte de pacientes pluripatológicos: se trata del índice Profund⁶, que en base a 9 factores predictivos, estratifica el riesgo de mortalidad al año en poblaciones de PP. En este estudio, la mortalidad a un año oscilaba entre el 12,1% para los de menor riesgo y el 68% para los de mayor riesgo.

Artículos muy recientes^{1,2,12} sobre la farmacoterapia de los PP revelan que cada PP toma una media de 12 fármacos diarios. La **desprescripción** es un concepto que ha tenido un gran desarrollo en los últimos años en el contexto de la farmacoterapia de los pacientes pluripatológicos²⁸. Consiste en revisar y replantear el plan terapéutico, generalmente de larga duración, para finalmente retirar, sustituir o bien modificar dosis^{7,16,18,20,29}. Para ello, es importante revisar las indicaciones de los fármacos, valorar el grado de adherencia y detectar eventos adversos e interacciones. A efectos de los ajustes de dosis y posología es importante destacar que el 32,7 % de los pacientes pluripatológicos presentan enfermedad renal crónica o enfermedad autoinmune que cursa con afectación renal⁵.

Este proceso constituye un método para mejorar la adecuación y existe un cierto bagaje teórico pero mucha dificultad en su implementación. Las ventajas que esta intervención podría suponer son: reducción del número de medicamentos, menor derivación a urgencias, menor mortalidad y disminución de costes, todo ello, sin afectar a la calidad de vida ni al estado mental y sin que se produzcan eventos adversos relevantes^{3,4,7,24}.

No obstante son necesarios más estudios y con diseños más ambiciosos que corroboren estos resultados como se reclama en algunas publicaciones^{17,18,27,28,29}.

En base a lo anteriormente comentado, la desprescripción **en función del pronóstico** sería un aspecto interesante en este grupo de pacientes y de gran utilidad. Así por ejemplo, la desprescripción de medicamentos con intención profiláctica o preventiva cuyos efectos aparecen a largo plazo sería razonable llevarla a cabo en pacientes con mal pronóstico^{9,18,22}. Sin embargo, no existe consenso sobre los límites de esperanza de vida que deberían indicar actitudes de desprescripción según qué situaciones clínicas o qué medicamentos o grupos de medicamentos.

Para evaluar la adecuación de los tratamientos han existido tradicionalmente dos enfoques²¹:

a) Medidas que se suelen denominar implícitas o basadas en juicios, que tratan de evaluar el

tratamiento en sí mismo y tomando en consideración todas las características del paciente. En ellos se pretende que los medicamentos estén correctamente prescritos y respondan a una indicación/necesidad.

b) Medidas que se suelen denominar explícitas o basadas en criterios y que tratan de medir la adecuación de la prescripción a criterios predefinidos, normalmente mezcla de datos provenientes de la evidencia y de consensos. Estos sistemas de medida se ven obligados a elegir sólo algunas evidencias disponibles.

En el caso de la desprescripción, el abordaje sería similar. Respecto a medidas implícitas existen varias publicaciones con cuestionarios y algoritmos, basados fundamentalmente en el juicio clínico, que ayudan a suspender aquellos medicamentos cuya relación beneficio-riesgo no es favorable ^{4,7,8,14,15,16,19,26}.

Sin embargo, hasta donde se conoce, no existen herramientas explícitas que ayuden a la desprescripción que hayan demostrado **resultados en salud** y que estén basadas en la evidencia científica disponible. De ahí, que el planteamiento del grupo sea el de desarrollar una lista de escenarios concretos, en función de lo que ya haya descrito en la bibliografía, que permitan obtener una serie de criterios útiles y fundamentados para reducir la polimedición.

Dentro de las herramientas explícitas para evaluar la adecuación del tratamiento farmacológico se encuentran tanto los criterios de Beers, como los criterios STOPP/START¹¹. Ambos métodos utilizaron la metodología RAND-UCLA para su desarrollo.

El método RAND-UCLA tiene como objetivo fundamental la consecución de un consenso basado en la discusión entre expertos¹⁰. Es un proceso repetitivo y su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que ha de ser contestado por los expertos. Una vez recibida la información, se vuelve a realizar otro cuestionario basado en el anterior para ser contestado de nuevo. Finalmente el responsable del estudio elabora sus conclusiones a partir de la explotación estadística de los datos obtenidos.. En este caso, el cuestionario consistiría en una lista de escenarios (situaciones candidatas a desprescripción estratificadas en función del pronóstico del paciente).

Otro aspecto importante es el planteamiento de quién debe desprescribir¹⁶. Existen varios enfoques que serán sometidos también al panel de expertos:

- Un agente externo: concede mayor objetividad pero posee peor conocimiento real del medio.
- Profesional de cabecera: ventaja de mayor aceptación por parte del paciente.
- Equipos multidisciplinares: conlleva mayor complejidad pero también asegura un abordaje completo.

En base a todo lo anterior, el objetivo principal de este proyecto consiste en **diseñar y validar una herramienta de fácil implementación** en la asistencia sanitaria a los pacientes pluripatológicos que permita establecer oportunidades de des-prescripción en función del pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

1. Alfaro-Lara ER, Santos-Ramos B, González-Méndez AI et al. Errores de conciliación al ingreso hospitalario en pacientes pluripatológicos mediante metodología estandarizada. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48:103-8
- 2.-Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.* 2012; 23:506-12.
- 3.-Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ.* 2003;169:1015-20
- 4.- Bain KT, Holmes HH, Beers MH et al. Discontinuing medications: A novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1946-52
- 5.- Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J et al. A multi-institutional, hospital-based assessment of clinical, functional, sociofamilial and health-care characteristics of polypathological patients (PP). *Arch. Gerontol Geriatr.* 2011;53:284-91
- 6.-Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L et al. Development of a new predictive model for polypathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med.* 2011;22:311-17
- 7.-Beer C, Loh PK, Peng YG et al. A pilot randomized controlled trial of deprescribing. *Ther Adv Drug Safe.* 2011;2:37-43
- 8.- Cook JM, Biyanova T, Thompson R et al. Older Primary Care Patients Willingness to Consider Discontinuation of Chronic Benzodiazepines. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:396-401.
- 9.-Cruz-Jentoff AJ, Boland B, Rexach L. Drug Therapy Optimization at the end of life. *Drugs Aging.* 2012;29:511-21
- 10.- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND 2000.
- 11.- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46: 72–83.
- 12.- Galván-Banqueri M, González-Mendez A, Alfaro-Lara ER et al. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2013; 45: 235-43.
- 13.-García-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M et al. Incidencia y características clínicas de los pacientes con pluripatología ingresados en una unidad de medicina interna. *Medicina Clínica.* 2005;125:5-9
- 14.- Garfinkel D, Mangin D. Feasibility Study of a Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults. *Arch Intern Med.* 2010;170:1648-1654.
- 15.- Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:430-4
- 16.- Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L et al. Deprescribing Trials: Methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med.*

2012;28:237-53.

17.- Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1518-2318.- Hardy JE, Hilmer SN. Deprescribing in the last year of life. *J Pharm Pract Res.* 2011;41:146-51.

19.- Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging.*2008;25:1021-31

20.- Le Couteur DG, Banks E, Gnjidic D et al. Deprescribing. *Aust Prescr.* 2011;34:182-5.

21.- Lu YC, Ross-Degnan D, Soumerai SB, et al. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: A critical review of the literatura-2001- 2007. *Health Services Research.* 2008;8:75-86.

22.- Magin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in elderly people needs rethinking. *BMJ.*2007;335:285-287.

23.- Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Pacientes Pluripatológicos. Estándares y Recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009 (Consultado: 19-09-2012). Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EyR_UPP.pdf

24.- Morin CM, Bastien C, Guay B et al. Randomized Clinical Trial of Supervised Tapering and Cognitive Behavior Therapy to Facilitate Benzodiazepine Discontinuation in Older Adults With Chronic Insomnia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:332-342.

25.-Ollero M, Alvarez TM, Barón FB et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. 2ª Ed. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2007 (Citado: 19-09-2011). Disponible en:
<http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/pluri.pdf>

26.- Ostini R, Jackson C, Hegney D et al. How is medication prescribing ceased? A systematic review. *Med Care.*2011;49:28-36

27.- Reeve E, Shakib S, Hendrix I et al. Development and validation of the patients' attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. *Int J Clin Pharm.*2013;3:51-6

28.-Simonson W, Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging.* 2005;22:559-69.

29.- Woodward M. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res.* 2003;33:323-8.

HIPÓTESIS O PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La metodología RAND/UCLA permitirá llegar a un consenso sobre qué situaciones son candidatas a desprescripción en los PP, en función del pronóstico. El desarrollo de una herramienta basada en dicho consenso permitirá establecer fácilmente oportunidades de desprescripción en este tipo de paciente en la práctica clínica.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Diseñar y validar una herramienta de fácil implementación en la asistencia sanitaria de los PP, que permita establecer oportunidades de des-prescripción en función del pronóstico.

Objetivos específicos:

1. Conocer el estado actual de la evidencia científica sobre la desprescripción.
2. Establecer las bases para desarrollar estudios de validación de dicha herramienta.
3. Generar productos asociados a la herramienta: guías de utilización, formato web con hipervínculos, manual de utilización.
4. Valorar, mediante un ensayo clínico, el impacto de la desprescripción en los resultados en salud de pacientes pluripatológicos.

METODOLOGÍA (Diseño, sujetos de estudio, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio). Máximo 3 páginas

El estudio se plantea como un proyecto colaborativo entre el grupo de "pacientes crónicos" de la SEFH y el grupo de Paciente Pluripatológico y Edad avanzada de la SEMI.

FASE 1: ELABORACIÓN DEL LISTADO DE INDICACIONES (ESCENARIOS)

Para elaborar el listado de indicaciones que debe valorar el panel de expertos se realizará un revisión sistemática de la evidencia, que se complementará con una tormenta de ideas

a) Revisión sistemática de la literatura, estructurada en dos partes diferenciadas, con el objetivo de identificar los modelos de desprescripción existentes por un lado, seguido de la identificación de binomios medicamento-situaciones clínicas concretas sobre las que se haya probado desprescripción. Entre ellos se seleccionarán los que presenten evidencias en PP o en su defecto, pudieran ser de utilidad para el PP por haberse desarrollado para pacientes con características cercanas (crónicos, ancianos, comorbilidades, polimedcados, etc.).

b) Brainstorming electrónico, que es una versión informática del brainstorming y se puede realizar vía e-mail. Esta modalidad permite reducir algunos de los problemas ligados al brainstorming convencional, como el bloqueo productivo, la interferencia cognitiva o la aprensión a la evaluación. Se designará un orientador (de entre los miembros del equipo investigador), encargado de enviar la pregunta a los miembros del grupo, y estos a su vez remitirán sus ideas directamente al orientador. Posteriormente, se elaborará una lista con las ideas generadas por el grupo, que se enviará a todos los miembros para obtener las opiniones pertinentes. Los participantes en esta fase serán los investigadores y una selección de 75 miembros del grupo CRONOS de la SEFH y 75 del grupo del paciente pluripatológico y edad avanzada de la SEMI.

De los dos procesos anteriores, se extraerá por el equipo investigador la **lista de escenarios** a someter al panel de expertos. Estos escenarios serán situaciones clínicas bien definidas, con una valoración del pronóstico del paciente en función del índice Profund, y en las que se propondrá al experto la desprescripción de un medicamento.

FASE 2: PANEL DE EXPERTOS

Se seleccionará un panel de 15 expertos a nivel nacional que incluya todos los agentes implicados en la farmacoterapia del paciente crónico. El porcentaje de pérdidas esperado es de un 20% aproximadamente, por lo que se espera que al menos 12 expertos completen el panel con éxito. La selección de expertos debe realizarse de forma explícita y siguiendo un protocolo detallado previamente establecido. Los criterios de selección serán:

- **Objetivos:** Sexo (al menos un 40% de mujeres/hombres); especialidad (representación equilibrada de las distintas especialidades). En medicina Interna se requerirá pertenecer a una unidad orientada a PP y en Farmacia Hospitalaria acreditación de formación en farmacoterapia (BPS o similar) y trabajo clínico orientado a PP; diversidad geográfica (no más de 2 expertos por comunidad autónoma) y disponibilidad real de tiempo tras conocer la metodología de trabajo.
- **Subjetivos:** Liderazgo reconocido, amplitud de conocimiento e interés en el tema, actitud y aptitud científica, capacidad de trabajo en equipo, nivel de motivación intrínseca.

Para obtener la calificación de los expertos en cada una de los escenarios se utilizará la técnica de RAND-UCLA en dos vueltas, a distancia.

En la primera ronda los panelistas puntuarán la lista de indicaciones de forma individual, para ello contarán también con un resumen de la evidencia disponible obtenida en la fase anterior. Las respuestas serán tabuladas y procesadas por el equipo investigador y se proporcionará feedback a los expertos. Así se consigue que las puntuaciones dependan del juicio de cada experto, evitando la influencia de factores ajenos.

Adicionalmente se solicitará a los expertos que valoren la conveniencia de incorporar propuestas,

puntuando cada una de ellas en una escala del 1 (muy inadecuado) al 9 (muy adecuado). Los escenarios serán clasificados en función del grado de acuerdo y de adecuación en base a las siguientes definiciones:

Grado de acuerdo: *Acuerdo:* no más de cuatro participantes evalúan la indicación fuera del tramo de 3 puntos (1-3; 4-6; 7-9) que contiene la mediana. *Desacuerdo:* por lo menos cinco participantes evalúan la indicación en el tramo del 1-3 y por lo menos tres la evalúan en el tramo del 7-9.

Grado de adecuación: *Adecuada:* mediana del grupo de 7-9, sin desacuerdo. *Dudosa:* mediana del grupo de 4-6 o cualquier mediana con desacuerdo. *Inadecuada:* mediana del grupo 1-3, sin desacuerdo.

En la segunda ronda los panelistas discutirán los escenarios propuestos y finalmente volverán a votar de forma individual y anónima. Cada miembro recibirá una hoja de evaluación personalizada que mostrará la frecuencia de respuestas para cada indicación e indicará la respuesta propia para dar a los participantes la oportunidad de comentar sus evaluaciones conociendo la evaluación del resto de participantes. Se discutirán principalmente las áreas en las que había existido desacuerdo. Se les dará la oportunidad de modificar la lista original de escenarios y/o definiciones.

Después de comentar cada una de ellas, recalificarán cada escenario individualmente. De este modo cada indicación será de nuevo clasificada como "adecuada", "dudosa" o "inadecuada" con los mismos criterios que en el caso anterior.

Una vez finalizado el panel de expertos, el equipo investigador redactará el informe final con la **lista definitiva de indicaciones (recomendaciones)** de acuerdo a la metodología que tiene el cuenta el grado de acuerdo en 2 criterios: adecuación y necesidad de cada escenario en base a la opinión de los expertos, **que conformará la herramienta diseñada para la desprescripción en PP..**

FASE 3: DESARROLLO DE LA HERRAMIENTA

El equipo investigador desarrollará la herramienta y los productos asociados al mismo: manual y guías de utilización, formato web con hipervínculos y herramientas de ayuda, plan de comunicación y versión en inglés.

FASE 4: VALIDACIÓN DE LA HERRAMIENTA.

Existirán dos procesos de validación: de efectividad y de fiabilidad.

a) EFECTIVIDAD: DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO.

El diseño definitivo de la validación estará condicionado por los resultados obtenidos del panel de expertos, de ahí que muchos aspectos no queden bien definidos o que pese a estarlos, podrán modificarse en función de los resultados obtenidos en las fases anteriores.

Efectividad de la herramienta.- Se diseñará un ensayo clínico controlado multicéntrico en el que se compare la efectividad de la lista de desprescripción versus la práctica habitual. Para evitar contaminación entre grupo control e intervención, se realizará en dos etapas: en la primera se llevará a cabo práctica habitual y en la segunda se utilizará la herramienta. Se invitará a participar a todos los hospitales de los investigadores del proyecto actual y será coordinado por el grupo de investigadores del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Criterios de inclusión: pacientes que cumplan criterio de PP ,y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: pacientes que estén en una situación clínica de agonía.

Las variables a medir serán: frecuentación hospitalaria (variable principal), calidad de vida.

deterioro cognitivo número de caídas, tasa de reintroducción de fármacos, complejidad del tratamiento y costes asociados al tratamiento,

Análisis estadístico: en el análisis descriptivo se utilizarán porcentajes para variables cualitativas, y medidas centrales con medidas de dispersión para variables cuantitativas. Para el análisis comparativo del resultado de las variables primarias (las que miden el impacto de las intervenciones realizadas) se utilizarán los test de Chi cuadrado para variables cualitativas, y análisis de la Varianza para las cuantitativas. Las diferencias entre grupos se cuantificarán utilizando los intervalos de confianza al 95%.

B) FIABILIDAD INTER E INTRA OBSERVADOR

La **fiabilidad interobservador** se medirá entre (médico especialista en Medicina Interna y farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria). Participarán 3 profesionales de cada especialidad, reclutados de hospitales diferentes, que hayan participado en el ensayo clínico anterior. Se seleccionarán al azar 20 perfiles de tratamiento de los pacientes incluidos en el ensayo anterior que se enviarán a los 6 profesionales participantes junto a un resumen amplio de la historia clínica de los pacientes. En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos personales mediante códigos. Cada resumen de la historia clínica se realizará por un investigador y será revisado por otros dos investigadores y recogerá al menos todos los diagnósticos y su evolución, valoración del estado funcional y calidad de vida, pruebas bioquímicas, funcionales u otras recientes y cuantos datos sean de interés, en especial el grado de insuficiencia renal.

La **fiabilidad intraobservador** (para un mismo observador y un mismo paciente en dos períodos de tiempo diferentes) se medirá sobre los mismos profesionales antes aludidos sobre una muestra de 5 pacientes que ellos mismos incluyeron en el ensayo clínico y sobre los que se les volverá a pedir la aplicación de la lista de desprescripción, al menos 3 meses después de su inclusión en el ensayo. En todo momento se protegerán los datos personales.

Para ambos procesos, se utilizará el coeficiente kappa, la proporción de acuerdo positivo (ppos), la proporción de acuerdo negativo (pneg) y la proporción de acuerdo global entre los dos tipos de profesionales implicados o entre el mismo observador.

ASPECTOS ÉTICOS

Comité de Ética y Ensayos Clínicos. El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de HUVR en sesión celebrada el día veintiséis de febrero de dos mil trece (Acta 02/13).

Confidencialidad. Únicamente las personas autorizadas y que habitualmente trabajan con estos sistemas de información tendrán acceso a los mismos y realizarán los cruces necesarios para la extracción de los datos. Esta información no requiere su declaración a la Agencia de Protección de Datos.

LIMITACIONES:

Respecto a las primeras fases, las limitaciones propias de los criterios de exclusión establecidos para seleccionar los estudios de la revisión sistemática, lo que se subsana en parte con el enriquecimiento de escenarios que supondrá el BSE. En cuanto a la fase de validación, el hecho de que algunas cuestiones están si definir porque dependerá de los resultados obtenidos del panel de expertos, así como la naturaleza abierta del ensayo clínico. A pesar de no poder realizar la intervención de forma ciega, se ha procurado disminuir el sesgo realizando el ensayo en dos etapas: una primera para incluir los controles y una segunda en la que ya los reclutadores aplicarán la herramienta. Por último, en el grupo investigador no se incluyen médicos de familia, geriatría o farmacéuticos de atención primaria, aunque sí serán grupos de facultativos que formen parte del panel de expertos propuesto.

CRONOGRAMA DEL PROYECTO		
Etapas de desarrollo, fechas y distribución de las tareas de todo el equipo investigador. Indicar además el lugar/centro de realización del proyecto.		
ETAPAS DE DESARROLLO	FECHAS	PERSONAS ASIGNADAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR
Elaboración del cuestionario de indicaciones (escenarios) para el panel de expertos: búsqueda bibliográfica y <i>brainstorming</i> electrónico	Mes 0 (ya se está llevando a cabo, sin financiación)	Bernardo Santos Ramos Eva Rocío Alfaro Lara Aitana Rodríguez Pérez Jesús Díez Manglano M ^a Dolores Nieto Martín Elia Fernández (Coordinadora del grupo CRONOS) Alberto Ruiz Cantero (Coordinador del grupo de PP y EA de la SEMI) Voluntarios grupo CRONOS y grupo PPyEA SEMI (sólo para el BSE)
Selección de expertos, contacto y desarrollo del panel	Meses 1-2	Bernardo Santos Ramos Eva Rocío Alfaro Lara Aitana Rodríguez Pérez
Elaboración de la herramienta con los escenarios definitivos	Mes 3	Bernardo Santos Ramos Eva Rocío Alfaro Lara Aitana Rodríguez Pérez Roberto Marin Gil Bosco Barón Eva Delgado Sandra Albiñana María García-Mina M ^a Dolores Vega Mercedez Galván Banqueri M ^a José Otero
Contacto con los centros y reunión presencial para la puesta en marcha del ensayo	Mes 4	Todos
Desarrollo del ensayo clínico	Meses 4-9	M ^a Dolores Nieto Martín Bosco Barón Franco Alberto Ruiz Cantero Jesús Díez Manglano Elena Calvo Cidoncha
Evaluación de la fiabilidad inter e intraobservador	Mese 9-10	Bernardo Santos Ramos Eva Rocío Alfaro Lara Aitana Rodríguez Pérez M ^a Dolores Nieto Martín Bosco Barón Franco Alberto Ruiz Cantero Elena Calvo Cidoncha
Recogida de datos en cada centro participante	Meses 9-10	Aitana Rodríguez Pérez M ^a Dolores Nieto Martín Bosco Barón Franco Alberto Ruiz Cantero Elena Calvo Cidoncha
Análisis de los resultados	Meses 11-12	Bernardo Santos Ramos Eva Rocío Alfaro Lara Aitana Rodríguez Pérez Alberto Ruiz Cantero M ^a Dolores Vega Mercedez Galván
Informe final y manuscritos para publicar	Meses 13-14	Todos

Centros participantes e investigadores coordinadores de cada centro

Los centros que ya han confirmado su participación son los siguientes:

- Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla): IC: Aitana Rodríguez Pérez
- Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (Hospital Universitario Virgen de Valme): IC: Elena Calvo Cidoncha

Los centros con los que se está tramitando la colaboración en el momento de enviar esta convocatoria son:

- Hospital de la Serranía (Ronda): IC: Alberto Ruiz Cantero
- Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva): IC: Bosco Barón Franco
- Hospital del Aljarafe
- Hospital Regional Universitario de Málaga
- Hospital General Jerez de la Frontera

EXPERIENCIA DEL GRUPO INVESTIGADOR SOBRE EL TEMA (máximo una página)

El grupo investigador del proyecto está liderado por internistas y especialistas en Farmacia Hospitalaria pertenecientes a los grupos que, en sus respectivas sociedades científicas, están dedicados a los pacientes crónicos complejos y pluripatológicos: el grupo de "*Pacientes crónicos (Cronos)*" en la SEFH y el grupo de "*Paciente pluripatológico y edad avanzada*" en la SEMI. Se trata, por tanto, de personas expertas en la población diana de este proyecto. Entre los componentes de ambos grupos se han seleccionado aquellos investigadores más orientados a estudios experimentales relacionados con la farmacoterapia.

Bernardo Santos Ramos (Investigador principal): es un referente en el trabajo con pacientes crónicos en su especialidad (perteneció al grupo Cronos de la SEFH y ha sido consultor del Plan Estratégico de Atención a Crónicos de la SEFH), también en ámbitos multidisciplinares (perteneció al grupo director del Plan Andaluz de Atención Integrada a Pacientes con Enfermedades Crónicas de la Consejería de Salud y Bienestar Social de la Junta de Andalucía (PAAIPEC), que dirige **Manuel Ollero** junto a **Bosco Barón** y **Alberto Ruiz**. También fue miembro del grupo de trabajo para la redacción del Manual de Estándares para la Unidades de Pacientes Pluripatológicos del Ministerio de Sanidad, junto a **Manuel Ollero**, **María José Otero** y **Jesús Medina**. Dirige un grupo de investigación sobre farmacoterapia y pacientes pluripatológicos formado por farmacéuticos hospitalarios al que pertenecen muchos de los investigadores colaboradores del presente proyecto, como **Eva Rocío Alfaro**, **Mercedes Galván** y **María Dolores Vega**, que cuenta con numerosas publicaciones, entre ellas algunas basadas en metodología RAND-UCLA para el desarrollo de herramientas de conciliación, adecuación y adherencia en pluripatológicos. Ha participado en otros proyectos con metodología RAND-UCLA como fueron los del desarrollo de la Guía GINF junto a investigadores de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Manuel Ollero Baturone: director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío, director del Plan Andaluz de Atención Integrada a pacientes con enfermedades crónicas (PAAIPEC), profesor asociado de la Facultad de Medicina de Sevilla, presidente del VI Congreso de Atención a Crónicos a celebrar en Sevilla en 2014, director del Proceso Asistencial Integrado de Atención al Paciente Pluripatológico donde se definió a este tipo de paciente y su modelo de atención y es líder de opinión en modelos de atención a crónicos en España. Cuenta con numerosas publicaciones junto a miembros de su equipo, como **Dolores Nieto**, también colaboradora en este proyecto, (estudios PALIAR, PROFUND e IMPACTO) y junto a otros investigadores del proyecto de amplia repercusión en España.

Jesús Díez Manglano es investigador responsable del Grupo de Investigación en Comorbilidad y Pluripatología de Aragón (B-109) reconocido por el Gobierno de Aragón e integrado en el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, coordinador del Grupo de trabajo de EPOC de la Sociedad Española de Medicina Interna y consultor en el Programa de Mejora de la Seguridad de la Farmacoterapia en el anciano polimedcado del Servicio Aragonés de Salud. **M^aDolores Nieto** es IP del proyecto IMPACTO con financiación del Carlos III, uno de los proyectos más ambicioso de caracterización de la mejor intervención compleja en pacientes pluripatológicos que se está cerrando en este momento y donde han participado muchos de los investigadores del presente proyecto.

M^a José Otero es referente en seguridad de medicamentos a nivel internacional, dirige el ISMP-España y ha dirigido proyectos financiados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en el ámbito de la seguridad. **Alberto Ruiz** es miembro del grupo internacional "Chronic Salutogenic".

Mercedes Galván, **Eva Rocío Alfaro** y **María Dolores Vega** realizaron sus tesis doctorales sobre pacientes pluripatológicos y tienen diversas publicaciones al respecto. **Eva Delgado** está liderando en la actualidad un proyecto de evaluación de un modelo de atención farmacéutica a pacientes pluripatológicos que comparará el ámbito hospitalario con el socio-sanitario y **Juan Peris**, **Sandra Albiñana**, **María García-Mina** y **Elia Fernández** trabajan con pacientes crónicos bien en el entorno hospitalario, bien en centros socio-sanitarios y tienen amplia experiencia en la investigación en este tipo de pacientes. **Elia Fernández** es, además, responsable del Grupo de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Centros Socio-sanitarios de la Conselleria de Benestar Social, mientras que **María García-Mina** es profesora de atención farmacéutica geriátrica en la Universidad de Navarra.

PLAN DE DIFUSIÓN:

1. Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico.

La atención a los pacientes crónicos constituye actualmente el principal reto que afrontan los sistemas sanitarios. Dentro de estos pacientes, los PP son los más complejos, presentan una supervivencia limitada y dado que toman una media de fármacos elevada, se recomienda considerar criterios como el pronóstico, la esperanza de vida y el estado funcional para promover la administración de tratamientos con mejor relación beneficio- riesgo. Así, la desprescripción en función del pronóstico sería un aspecto interesante en este grupo de pacientes y de gran utilidad. Esta herramienta tendría un gran impacto clínico, ya que traduciría en una mejora asistencial para este colectivo de pacientes simplificando la farmacoterapia de los mismos. Las repercusiones serían sobre la morbilidad, calidad de vida, la seguridad, la adherencia al tratamiento y por último, pero no por ello menos importante, económicas. Se realizará un informe final detallado.

2. Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto bibliométrico.

Se publicarán al menos tres artículos científicos, preferiblemente en revistas con factor de impacto (JCR). El primero de ellos consistirá en los resultados de la revisión sistemática sobre desprescripción, el segundo serán el consenso alcanzado entre los expertos implicados en la metodología RAND/UCLA y el tercero será respecto a la validación de la herramienta (fiabilidad y efectividad).

Posibles revistas candidatas serían: Farmacia Hospitalaria, European Journal of Internal Medicine, Medicina Clínica, Revista Clínica Española o Atención Primaria.

Adicionalmente, se valorará la posible inclusión de esta herramienta en planes de gestión de pacientes crónicos.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO (desglosado por actividades o grupo de actividades necesarias para alcanzar los objetivos)

La coordinación del proyecto y el análisis de resultados se realizará en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío que dispone despachos, sala de reuniones con capacidad para 10 personas, pizarra electrónica, accesos telefónicos, batería de ordenadores, impresoras y fotocopiadoras que estarán disponibles sólo a tiempo parcial (horario de tarde) para el proyecto. El Hospital Universitario Virgen del Rocío dispone de salas de reuniones más amplias y sistemas de videoconferencia (con apoyo del servicio de Sistemas de Información).

La SEFH dispone, así mismo, de un local de reuniones y sistemas de videoconferencia a disposición del grupo Cronos.

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se contará con los recursos propios del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío, con el acceso a publicaciones de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público de Andalucía y de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, a la que tienen accesos numerosos investigadores del proyecto.

JUSTIFICACIÓN DETALLADA DE LA AYUDA SOLICITADA (definiendo las fases o actividades que se van a financiar con los fondos solicitados, así como un cronograma de pagos)	
<p>El presupuesto solicitado responde a las necesidades básicas para la consecución del proyecto. Incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Gastos de reuniones de trabajo</u>: Reunión presencial con los investigadores responsables de cada uno de los centros participantes previo al desarrollo del ensayo, con objeto de consensuar metodología y modo de recogida de datos. - <u>Gastos de material fungible</u>: ordenador portátil para la recogida y análisis de los datos. - <u>Gastos de publicación y difusión de resultados</u>: traducción de artículos y asistencia a congresos. 	
PRESUPUESTO SOLICITADO	
1. Gastos de personal:	Euros
Investigador (4 meses). Titulado superior. Jornada completa. Tarifas según fundaciones públicas de investigación de Andalucía	10.000€
Subtotal gasto de personal:	
2. Gastos de ejecución:	Euros
a) Adquisición de bienes y contratación de servicios (Inventariable, fungible y otros gastos) -Gastos de publicación y difusión de los resultados: <ul style="list-style-type: none"> - Traducción de manuscritos (aprox. 0,12 euros/palabra).2 artículos de 2500 palabras. 600€ - Inscripciones a congresos (2* 800 euros) 1600€ -Material fungible: <ul style="list-style-type: none"> - Material de oficina, papelería e informática. 300€ - Un ordenador portátil. 700€ 	
b) Viajes y dietas <ul style="list-style-type: none"> - Reunión presencial previo al desarrollo del ensayo (Traslado de xxxx investigadores a ciudad de reunión: 3000) 4000 € (1 noche de hotel para los expertos, en caso de ser necesario: 1000) 600 € - Viajes y dietas para congresos nacionales 1000€ - Viajes y dietas para congresos internacionales 	
Subtotal gastos de ejecución:	8 800€
TOTAL	18 800 €

Anexos

Anexo 1: GLOSARIO DE TÉRMINOS

PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS: se definen como aquellos pacientes que presentan coexistencia de 2 o más enfermedades crónicas que conllevan a la aparición de reagudizaciones y patologías interrelacionadas y condicionan una especial fragilidad clínica que agrava su situación con deterioro progresivo y disminución gradual de su autonomía y capacidad funcional, generando una frecuente demanda de atención a diferentes ámbitos asistenciales.

DESPRESCRIPCIÓN: es una acción llevada a cabo en la práctica clínica, consistente en revisar y replantear el plan terapéutico del paciente, generalmente de larga duración, con el fin de retirar, sustituir o modificar dosis. Para ello, es importante revisar las indicaciones de los fármacos, valorar el grado de adherencia y detectar eventos adversos e interacciones.

RAND-UCLA: es un método que tiene como objetivo fundamental la consecución de un consenso basado en la discusión entre expertos. Es un proceso repetitivo y su funcionamiento se basa en la elaboración de un cuestionario que ha de ser contestado por los expertos. Una vez recibida la información, se vuelve a realizar otro cuestionario basado en el anterior para ser contestado de nuevo. Finalmente el responsable del estudio elabora sus conclusiones a partir de la explotación estadística de los datos obtenidos. Por tanto, esta metodología combina la mejor evidencia disponible (revisión bibliográfica) con el juicio de expertos (panel de expertos). El primer paso es identificar la lista de los escenarios que posteriormente serán valorados por el panel de expertos. En este caso, los escenarios, según dicha metodología, consistirán en distintas situaciones candidatas a desprescripción y estratificadas en función del pronóstico del paciente.

ÍNDICE PROFUND: es un valor predictivo de la mortalidad para la cohorte de pacientes pluripatológicos, que se basa en nueve variables pronósticas (1 demográfica, 4 clínicas, 1 analítica, 1 funcional, 1 sociofamiliar y 1 asistencial), que son las siguientes:

- Edad > 85 años: 3 puntos;
- No cuidador o cuidador distinto a la pareja: 2 puntos;
- Neoplasia activa: 6 puntos;
- Demencia: 3 puntos;
- NYHA III-IV o MRC: 3 puntos;
- Delirio durante el último ingreso hospitalario: 3 puntos;
- Hemoglobina < 10 g/dL: 3 puntos;
- Índice de Barthel < 60 puntos: 4 puntos;
- 4 ingresos hospitalarios en los últimos 12 meses: 3 puntos.

Los distintos rangos de valores obtenidos se asocian con datos específicos de mortalidad anual: 0-2 puntos (mortalidad 12.1-14.6%); 3-6 puntos (mortalidad 21.5-31.5%); 7-10 puntos (mortalidad 45-50%); >11 puntos (mortalidad 61.3-68%).

Anexo 2: CARTA ENVIADA A LOS PARTICIPANTES DEL BRAINSTORMING ELECTRÓNICO, EXPLICANDO LAS INSTRUCCIONES A SEGUIR Y EL CRONOGRAMA DEL MISMO

**Proyecto de investigación:
DISEÑO DE UNA HERRAMIENTA PARA LA DESPRESCRIPCIÓN
DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS
BRAINSTORMING**

Estimado/a compañero/a:

Quienes somos y qué queremos

Somos un grupo de investigación, formado por miembros del grupo CRONOS de la SEFH y del Grupo de Pacientes Pluripatológicos y edad Avanzada de la SEMI que quiere desarrollar una herramienta explícita de desprescripción, consistente en una lista de escenarios clínicos constituidos por un binomio de un medicamento y una indicación.

Utilizaremos el método seguido en la construcción de otras grandes herramientas explícitas como los STOPP-START, y comprende las siguientes fases:

- 1.- Recopilación de un listado exhaustivo de escenarios de desprescripción
- 2.- Selección de los más adecuados por un panel de expertos
- 3.- Diseño de la herramienta
- 4.- Validación de la herramienta en un trabajo de campo.

La recopilación de escenarios a la que se refiere el punto 1 se hace de dos formas:

- Amplia búsqueda bibliográfica y,
- Recopilación de experiencias concretas, opiniones o sugerencias, mediante un método que se ha denominado *Brainstorming electrónico*.

Qué te proponemos

En estos momentos, te proponemos participar en este Brainstorming electrónico, que es una versión informática del brainstorming tradicional que se lleva a cabo vía e-mail. Esta misma carta se está mandando a una lista de XXX profesionales que se ha extraído de XXXXXX

Te pedimos que rellenes la siguiente tabla con cuantas filas consideres.

Medicamento susceptible de ser desprescrito	Indicación para la que se prescribió	Condición susceptible a desprescripción	Ligado a pronóstico (sí/no)	Variable para considerar el éxito/ fracaso de la intervención y la necesidad de reintroducción	Tiempo de seguimiento	Evidencia (opcional)

Se trata de que incluyas escenarios que:

- Conozcas por la literatura
- Hayas experimentado personalmente o, simplemente
- Te parecería que podrían ser razonables.

Aquí no se trata de proponer situaciones basadas en la evidencia, sino todas las posibles. No obstante, te sugerimos que si conoces la evidencia que justifique tu propuesta nos lo hagas saber indicando su referencia o, incluso, si dispones de ella, adjuntándonos la bibliografía en cuestión. Por supuesto, esto es opcional y la idea principal es sugerir todo lo que se te ocurra, tenga evidencia o no.

Te ponemos algunos ejemplos:

Medicamento susceptible de ser des-prescrito	Indicación para la que se prescribió	Condición susceptible a desprescripción	Ligado a pronóstico (sí/no)	Variable para considerar el éxito/ fracaso de la intervención y la necesidad de re-introducción	Tiempo de seguimiento	Evidencia (opcional)
Simvastatina	Hipercolesterolemia	Inicio del tratamiento hace más de 5 años y excelente control HDL/LDL	Sí	Variaciones en HDL /LDL	3 meses	1
Hidroclorotiazida/Furosemida	Hipertensión/Edema de tobillo	Cifras de tensión arterial controladas, no presencia de edemas	No	Variaciones en TA, aparición de edemas	Mínimo 1 mes (mayor riesgo edema de rebote)	2 y 3
Antipsicóticos (típicos o atípicos)	Agitación asociada a demencia	Buen control de síntomas neuropsiquiátricos	Sí	Cambios de comportamiento, episodios de agitación	Mínimo 1 mes	4

1. Han-lu LvDong-mei, Dong-mei, Jin Mo et al. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. Pharmacological Research. Manuscrito aceptado Febrero 2014
2. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C et al. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. BMJ. 1997;315:464-8
3. De Jonge JW, Knottnerus JA, van Zutphen WM et al. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. BMJ. 1994;308:511-3
4. Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3.

RECUERDA:

Expresa TODAS las ideas que te vengan a la cabeza.
Cuanto más ideas mejor.

CALENDARIO

Fase 1	28 ABRIL-5 MAYO	Envía tus ideas y propuestas para desarrollar una herramienta útil para desprescribir en pacientes pluripatológicos a: desprescribir@gmail.com
Fase 2	6-18 MAYO	El orientador del brainstorming recepciona las respuestas y elabora la lista de las ideas generadas por los participantes.
Fase 3	19-23 MAYO	Se remite la lista de ideas generadas y se abre un segundo periodo de aportación de ideas y propuestas.
Fase 4	23 MAYO en adelante	El orientador del brainstorming junto con el resto del equipo investigador sintetizan las propuestas de ambas rondas. Éstas y las obtenidas en la revisión bibliográfica conformarán los escenarios valorados por un panel de expertos

Te iremos informando de cómo avanza el proyecto.

Te adjuntamos dos artículos relacionados con el tema: uno para introducirte en el concepto de desprescripción (Woodward. Deprescribing. Achieving better health outcomes for older people) y otro para que veas ejemplos concretos, ya que se trata de una revisión de trabajos de campo (Iyer et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older)

Muchas gracias.

Anexo 3: RESULTADOS DE LA PRIMERA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Autores	Población		Medicamento	N total	N interv	Área realización	T seg máx	R en salud	Condiciones de reintroducción
	PP/Crónicos/>65años	Hosp/Amb/Inst							
De Jonge et alⁱ	>65 años	Ambulatorios	Diuréticos para edema de tobillo	63	34	Europa	6 semanas	Sí	Edema de rebote
Walma et alⁱⁱ	>65 años	Ambulatorios	Diuréticos para distintas indicaciones	202	102	Europa	26 semanas	Sí	Pd>100 o Pd>180 mmHg en 3 mediciones. >4 ptos en síntomas de IC
George et alⁱⁱⁱ	Crónicos	Ambulatorios	Nitratos	120	80	Asia	12 semanas	si	Síntomas de angina o insuficiencia cardiaca
Packer et al^{iv}	Crónicos	Ambulatorios	Digoxina en ICC	178	93	EEUU y Canadá	12 semanas	Sí	Empeoramiento de salud
Anónimo^v	Crónicos	Ambulatorios	Antiepilépticos	1013	509	Europa	48 semanas	Sí	No específicas, valoración clínica
Ulfvarson et al^{vi}	Crónicos	Institucionalizados	Inhibidores recapt.serotonina	70	35	Europa	24 semanas	sí	No específicas, valoración clínica
Ruths et al^{vii}	Crónicos	Institucionalizados	Antipsicóticos	30	15	Europa	4 semanas	Sí	Empeoramiento de salud
Bashir et al^{viii}	Crónicos	Ambulatorios	Benzodiazepinas	105	50	Europa	24 semanas	Sí	No específicas, valoración clínica
Gorgels et al^{ix}	Crónicos	Ambulatorios	Benzodiazepinas	2425	1707	Europa	84 semanas	No	No específicas, valoración clínica
Stewart et al^x	Crónicos	Ambulatorios	Benzodiazepinas	8170	1256	Europa	48 semanas	No	No específicas, valoración clínica
Habraken et al^{xi}	>65 años	Institucionalizados	Benzodiazepinas	55	27	Europa	52 semanas	Sí	Problemas de sueño
Curran et al. (brazo rápido)^{xii}	>65 años, crónicos	Ambulatorios	Benzodiazepinas	139	55	Europa	52 semanas	Sí	Empeoramiento de salud
Curran et al. (brazo lento)	>65 años, crónicos	Ambulatorios	Benzodiazepinas	139	49	Europa	52 semanas	Sí	Empeoramiento de salud

Autor	Población		Medicamento	Variable principal eficacia	N total	Condiciones de participación	Área realización	T seg máx	Condiciones de reintroducción
	PP/Crónicos />65años	Hosp/Amb/ Inst							
Nelson et al.^{xiii} 2002	Crónicos, >65 años	Ambulatorios	AntiHT	Mantenimiento normotensión (PA<160/90mmHg)	503	Mantenimiento normotensión tras 2 semanas retirada gradual	Australia	54 semanas	TA>160/90 mmHg
Nelson et al.^{xiv} 2003	Crónicos, >65 años	Ambulatorios	AntiHT	Mantenimiento normotensión (PA<160/90mmHg)	6291	En tratamiento con antihipertensivos sin complicaciones vasculares previas	Australia	76 semanas	TA>160/90 mmHg
Minett et al.^{xv}	>65 años	Ambulatorios	Donepezilo en demencia	Eficacia del tratamiento	19	Primer diagnóstico de Demencia	Europa	26 semanas	Empeoramiento de salud

AUTOR	POBLACIÓN		TIPO DE ESTUDIO	N TOTAL	N INTER	MEDICAMENTOS/PAC.	ÁREA REALIZACIÓN	T SEG MÁX	R EN SALUD	CONDICIONES DE REINTRODUCCIÓN
	PP/Crónicos/>65años	Hosp/Amb/Inst								
Beer et al^{vi}. EC STOPAT	Crónicos	Institucional. y ambulatorios	EC	35	15	9	Australia	12 semanas	Sí	AntihiperT: TAS>150 mmHg empeoramiento de f(x)renal, síntomas de ICC, evento vascular, Antianginosos: Establecimiento angina inestable, aumento en la tasa de ataque de angina. Diuréticos: Empeoramiento de síntomas y signos de IC. AINEs e Inhibidores COX-2: Deterioro en la escala de dolor
Pitkala et al^{vii}.	>65 años, crónicos	Ambulatorios	EC	174	88	5	Europa	40 semanas	No	Criterios médicos
Garfinkel MD et al^{eONxviii}. (2007)	>65 años	Institucional.	EO	190	119	7,09	Asia	48 semanas	Sí	AntihiperT: TA>140/90 mmHg. Nitratos: síntomas congestivos, cambios en el ECG. AntiH₂: Síntomas de reflujo GI. Suplementos de Fe y K: Concentraciones séricas por debajo de 50 mcg/dl y 3,5 meq/L, respectivamente.
Garfinkel MD et al^{xix}. (2010)	>65 años, pluripatológicos	Ambulatorios	EO	70	64	7,7	Asia	76 semanas	Sí	Antihipertensivos: TA>140/90 mmHg. Nitratos: síntomas congestivos, cambios en el ECG. AntiH₂ e IBP: Síntomas de reflujo GI.
Tamura et al^{xx}.	>65 años	Institucional.	EO	70	70	9	EEUU	4 semanas	No	No específicas. Solo recomendaciones de desprescripción

-
- ⁱ De Jonge JW, Knottnerus JA, van Zutphen WM et al. Short term effect of withdrawal of diuretic drugs prescribed for ankle oedema. *BMJ*. 1994;308:511-3
- ⁱⁱ Walma EP, Hoes AW, van Dooren C et al. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ*. 1997;315:464-8
- ⁱⁱⁱ George J, Kitzis I, Zandorf D, et al. Safety of nitrate withdrawal in angina-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *Chest*. 2003;124:1652-7
- ^{iv} Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med*. 1993;329 :1-7
- ^v Anónimo. *Lancet*. 1991;337:1175-80
- ^{vi} Uifvarson J, Adami J, Wredling R, et al. Controlled withdrawal of selective serotonin reuptake inhibitor drugs in elderly patients in nursing homes with no indication of depression. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59: 735-40
- ^{vii} Ruths S, Straand J, Nygaard HA, et al. Effect of antipsychotic withdrawal on behavior and sleep/wake activity in nursing home residents with dementia: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. The Bergen District Nursing Home Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1737-43
- ^{viii} Bashir K, King M, Ashworth M. Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *Br J Gen Pract*. 1994; 44: 408-12
- ^{ix} Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mol AJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 78: 49-56
- ^x Stewart R, Niessen WJ, Broer J, et al. General practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60: 1076-84
- ^{xi} Habraken H, Soenen K, Blondeel L, et al. Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 51: 355-8

-
- ^{xii} Curran HV, Collins R, Fletcher S, et al. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med.* 2003; 33; 1223-37
- ^{xiii} Nelson MR, Reid CM, Krum H, et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian National Blood Pressure Study cohort. *BMJ.* 2002; 325: 815-9
- ^{xiv} Nelson MR, Reid CM, Krum H, et al. Short-term predictors of maintenance of normotension after withdrawal of antihypertensive drugs in the second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Am J Hypertens.* 2003; 16: 39-45
- ^{xv} Minett T, Thomas A, Wilkinson LM, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. In *J Geriatr Psychiatry.* 2003; 18: 988-93
- ^{xvi} Beer C, Loh PK, Peng YG et al. A pilot randomized controlled trial of deprescribing. *Ther Adv Drug Safe.* 2011;2:37-43
- ^{xvii} Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Is it possible to reduce polypharmacy in the elderly? A randomised, controlled trial. *Drugs Aging.* 2001; 18: 143-9
- ^{xviii} Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:430-4
- ^{xix} Garfinkel D, Mangin D. Addressing polypharmacy: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults. *Arch Int Med.* 2010;170:1648-54
- ^{xx} Tamura BK, Bell CL, Lubimir C, et al. Physician intervention for medication reduction in a nursing home: The polypharmacy outcomes project. *J Am Geriatr Assoc.* 2011; 12: 326-30