



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION

Validation protocol of the LESS-CHRON deprescription tool in multimorbidity patients. LESS-CHRON-VALIDATION Project

Lupe Rodríguez-de Francisco¹, Aitana Rodríguez-Pérez¹, Marta Mejías-Trueba¹, Idoia Beobide-Tellería², Ana María Juanes-Borrego³, Virginia Saavedra-Quirós⁴, Isabel María Carrión-Madroñal¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Bermingham, Donosti. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Marta Mejías Trueba
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avenida Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla. España.

Correo electrónico:
martamejiastrueba@hotmail.com

Recibido el 1 de abril de 2022;
aceptado el 9 de mayo de 2022.
Early Access date (07/06/2022).
DOI: 10.7399/fh.13268

Resumen

Objetivo: La desprescripción se considera una de las principales estrategias disponibles para el abordaje del plan terapéutico individualizado en pacientes pluripatológicos o crónicos complejos. Sin embargo, a pesar de ser una práctica ya instaurada desde hace algunos años, se reclama la necesidad de estudios que avalen la obtención de buenos resultados en salud, además de herramientas que ayuden a su desarrollo en la práctica clínica habitual. El objetivo de este proyecto es analizar el impacto en la disminución de la farmacoterapia mediante la desprescripción de fármacos, aplicando la herramienta LESS-CHRON, en una población de pacientes de edad avanzada, polimedicada y con múltiples patologías.

Método: Estudio cuasiexperimental, pre-post, multicéntrico. Las variables a analizar se dividirán en dos grandes grupos: referidas a la esfera farmacológica y referidas a resultados en salud. Se recogerán en el momento basal, a los 3 y a los 6-12 meses. Se realizará una primera fase de *screening* para localizar a los pacientes candidatos, que permitirá obtener la información relativa a las oportunidades de desprescripción identificadas. La segunda constituirá la fase de intervención, en la que se aplicará la herramienta LESS-CHRON y se llevará a cabo la desprescripción real de los fármacos.

Abstract

Objective: Deprescribing is considered one of the main strategies available for preparing an individualized therapeutic plan in patients with multiple pathologies or complex chronic conditions. However, despite the practice has been in place for some years, there is a need for studies that support the achievement of satisfactory health outcomes, as well as tools that help implement deprescribing in routine clinical practice. The objective of this project is to analyze the impact of reducing polypharmacy, through the LESS-CHRON deprescribing tool, on a population of elderly polymedicated patients with multiple conditions.

Method: This will be a quasi-experimental, pre-and-post intervention multicenter cohort study. The variables to be analyzed will be divided into two large groups: those related to pharmacology and those related to health outcomes. They will be collected at baseline, at 3 and at 6-12 months. A first screening phase will be carried out to recruit candidate patients and obtain information about the identified deprescribing opportunities. The second phase will constitute the intervention phase, where the LESS-CHRON tool will be applied and the actual deprescribing of the drugs will be carried out.

PALABRAS CLAVE

Desprescripción; Pacientes pluripatológicos; Polifarmacia; LESS-CHRON; Cronicidad.

KEYWORDS

Deprescribing; Multimorbidity; Polypharmacy; LESS-CHRON; Chronic disease.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Discusión: LESS-CHRON se ha proclamado como una herramienta adecuada para llevar a cabo la desprescripción de fármacos en la práctica clínica. La validación de la herramienta LESS-CHRON tratará de poner de manifiesto los resultados que se logran tras efectuar la desprescripción, además de demostrar su fiabilidad como herramienta, de modo que los clínicos puedan usarla como parte de su actividad asistencial con total confianza. Por otro lado, los resultados de este proyecto podrán arrojar información para la mejora o adaptación de la propia herramienta, dando lugar a una segunda generación o futuras versiones mejoradas y más eficientes.

Introducción

Se puede definir el "paciente pluripatológico" (PPP) como aquel en el que coexisten dos o más enfermedades de dos o más categorías clínicas de las establecidas en un listado como definitorias, que duran más de un año y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias¹. El 4% de los PPP son responsables del 30% del consumo de los recursos sanitarios de atención hospitalaria y primaria¹. Los PPP constituyen una población homogénea en términos de edad avanzada, complejidad, alta mortalidad, funcionalidad limitada y vulnerabilidad². Recientemente se ha acogido el término de paciente con necesidades complejas de salud (o "crónico complejo"), que se define como aquel que cumple una de las categorías de la definición de PPP y al menos uno de los siguientes criterios de complejidad: trastorno mental grave, polimedicación extrema, riesgo sociofamiliar, úlceras por presión en estadio II o superior, *delirium* actual o episodios de *delirium* en ingresos hospitalarios previos, desnutrición, alimentación por sonda de prescripción crónica, dos o más ingresos hospitalarios en los 12 meses previos o alcoholismo¹.

Las tendencias más actuales a nivel internacional en el tratamiento de estos pacientes se basan en una atención sanitaria centrada en un plan terapéutico individualizado, donde el tratamiento farmacológico del paciente desempeña un rol relevante³. En este plan, se manifiesta la importancia de la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar para la valoración del PPP. Su incorporación ha demostrado reducir con éxito problemas relacionados con el medicamento en estos pacientes, evitar los problemas de salud derivados de los mismos y optimizar costes derivados de la atención sanitaria^{4,5}.

La desprescripción forma ya parte de las estrategias de optimización farmacoterapéutica. Su concepto se ha entendido siempre como un proceso de revisión del tratamiento farmacológico con el objetivo de retirar, disminuir dosis o sustituir medicamentos inapropiados en pacientes de edad avanzada⁶. Actualmente está integrado en la praxis de los especialistas, que a su vez reclaman la necesidad de obtener evidencia sobre resultados en salud que avalen su aplicación, así como herramientas que ayuden a su desarrollo en la práctica clínica habitual⁶. En los últimos tiempos se ha establecido un nuevo concepto de desprescripción, que lo diferencia del término adecuación, definiéndose como la revisión y evaluación del plan terapéutico a largo plazo, que permita suspender, sustituir o modificar la dosis de fármacos, que fueron prescritos adecuadamente, pero que, bajo ciertas condiciones clínicas, pueden considerarse innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable⁷. Además, se han establecido dos características clave que deben diferenciar al proceso de desprescripción: la monitorización de las variables de salud, para impedir resultados negativos tras la retirada del fármaco, y la consideración del pronóstico de vida del paciente como una condición relevante a la desprescripción de ciertos tratamientos.

Teniendo en cuenta la anterior definición, se ha desarrollado la herramienta LESS-CHRON⁸, creada con el objetivo de contribuir a la sistematización y desarrollo del proceso de desprescripción. Los criterios LESS-CHRON se recogen en portales de medicamentos de toda España (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [CADIME], Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León [CAFCLY]), así como en sociedades científicas (Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria [SEFAP], Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFYC]). A nivel nacional, han sido utilizados en trabajos de investigación y se ha puesto de manifiesto su utilidad a distintos niveles asistenciales⁹. En el ámbito internacional, se posiciona como una de las herramientas de desprescripción de mayor utilidad y aplicabilidad en pacientes de edad avanzada¹⁰.

Discussion: LESS-CHRON has been proclaimed as a suitable deprescribing tool in clinical practice. Validation of LESS-CHRON will seek to show the results that can be achieved following the deprescribing of drugs, in addition to demonstrating that the tool can reliably be used by clinicians in their routine practice. On the other hand, the results of this project may provide information leading to improving or adapting the tool itself, giving rise to a second generation of more efficient versions.

El objetivo de este proyecto es analizar el impacto en la disminución de la carga terapéutica mediante la reducción de al menos el 10% en el número de fármacos (respecto al momento basal), conseguido tras llevar a cabo la desprescripción con la herramienta LESS-CHRON en una población de pacientes pluripatológicos o con necesidades complejas de salud en dos ámbitos asistenciales.

Métodos

Diseño del estudio

Este protocolo ha sido desarrollado de acuerdo con las recomendaciones de la guía SPIRIT para la publicación de protocolos¹¹. Se trata de un estudio de cohortes (pacientes ambulatorios e institucionalizados), cuasi-experimental, pre-post, multicéntrico. Habrá un investigador coordinador del proyecto global y un investigador principal por cada centro participante. El reclutamiento de los pacientes será competitivo, hasta alcanzar el tamaño muestral, en un período de tiempo no mayor de 4 meses desde el comienzo del estudio. El período de estudio abarca desde la inclusión de pacientes, momento basal donde tiene lugar la intervención (desprescripción), y seguimiento a los 3 y 6-12 meses tras la inclusión.

Participación de los pacientes y el público

La población objetivo serán los PPP o crónicos complejos bien institucionalizados (en centros sociosanitarios/residencias o centros de larga estancia), bien ambulatorios (atendidos en unidades de subagudos de urgencias o consultas externas de medicina interna o geriatría de centros hospitalarios o en centros de atención primaria).

Criterios de elegibilidad

Los pacientes se seleccionarán de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 65 años, polimeditados (> 5 fármacos), con necesidades complejas de salud previamente definidas (pluripatológicos o pacientes crónicos complejos), institucionalizados o pacientes ambulatorios bajo la atención de un equipo asistencial que cuente con un farmacéutico, en tratamiento con al menos un fármaco incluido en la herramienta LESS-CHRON y que cumplan alguno de los criterios propuestos y que hayan firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

No se incluirán los pacientes que tengan alguno de los siguientes criterios de exclusión: prescripción de fármacos que no cumplen la indicación específica recogida en la herramienta, neoplasia maligna activa no estabilizada o metástasis diseminada, discapacidad neurológica o mental sin representante legal, situación clínica de agonía (según el Índice Pronóstico Paliativo [PPI])¹².

Fases del estudio

Exploratoria (screening)

A todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión se les preguntará si desean participar en el estudio, se les explicará en qué consiste y se les entregará el correspondiente consentimiento informado. A continuación, se les aplicará teóricamente la herramienta LESS-CHRON y se registrarán las variables, tanto descriptivas como las de resultados, correspondientes al momento basal, pasando a la segunda fase.

Fase de intervención

Los farmacéuticos responsables analizarán las oportunidades de desprescripción de cada paciente y se realizará un informe de desprescripción que

será discutido por el equipo multidisciplinar; formado por médicos, enfermeros (en la medida que en los centros estén dotados de enfermería) y farmacéuticos. Se valorará en función de la situación clínica del paciente y sus preferencias, junto a la evaluación subjetiva del equipo y en conjunto con el paciente, si es conveniente o no llevar a cabo la desprescripción señalada. Si finalmente no se efectúa la desprescripción, los fármacos computarán igualmente como "oportunidades de desprescripción" no ejecutadas. La intervención propuesta quedará recogida en la historia clínica del paciente.

Pasados 3 meses, se citará al paciente para evaluar si presenta o no necesidad de reintroducción del/los fármacos desprescritos. Esta decisión será tomada en base a su situación clínica y a los parámetros analíticos solicitados por el clínico, especificados en la herramienta (variables de salud a monitorizar). Esta visita permitirá calcular todas las variables resultado referidas al tratamiento.

Para finalizar el estudio, se volverá a citar a los pacientes a los 6-12 meses postintervención para obtener las variables en salud y medidas de frecuentación hospitalaria. Los pacientes a los que no se les desprescriba ningún medicamento en la visita basal, serán reevaluados igualmente a los 3 meses mediante una cita telefónica para valorar si ha habido algún cambio relevante en su tratamiento.

Se analizarán estadísticamente todos los resultados obtenidos.

Variables

Variables descriptivas (recogidas en el momento basal)

- Sociodemográficas: fecha de nacimiento, sexo, fecha de inclusión de cada paciente, cuidador principal (sí/no) y tipo de cuidador (externo/familiar), domicilio actual del paciente, lugar de reclutamiento del paciente.
- Tratamiento farmacológico: número de fármacos prescritos en el momento de la inclusión, carga anticolinérgica (escala DBI calculada en la herramienta de calculadora de carga anticolinérgica)¹³, número de fármacos susceptibles de ser desprescritos (oportunidades de desprescripción) y grupo farmacológico al que pertenecen, número e identificación de los criterios LESS-CHRON potencialmente aplicables.
- Clínicas: número y subtipos de diagnósticos, principales comorbilidades, pronóstico (índice Profund)¹⁴, dependencia para la realización de las actividades de la vida diaria (índice de Barthel)¹⁵, deterioro cognitivo (índice de Pfeiffer)¹⁶, autopercepción de la salud¹⁷, adherencia al tratamiento (Cuestionario ARMSe)¹⁸, fragilidad mediante la Valoración Integral Geriátrica (VGI) (índice de fragilidad)¹⁹ y número de caídas en 6-12 meses antes de la inclusión.
- Medidas de frecuentación hospitalaria (referidas a los 6-12 meses previos a la inclusión): número de ingresos hospitalarios y días de hospitalización, número de visitas a urgencias (atención primaria/especializada) y visitas domiciliarias imprevistas realizadas al paciente.

Variables de resultado

- Variable principal de eficacia: porcentaje de reducción de fármacos; se obtiene al dividir el número total de fármacos que se desprescriben a un paciente entre el número total de fármacos que el paciente tenía pautados en el momento de la inclusión, multiplicado por 100.
- Variables secundarias de eficacia referidas al tratamiento y a la herramienta:
 - Porcentaje de aceptación/factibilidad: número de fármacos que se desprescriben entre el número de fármacos susceptibles de ser desprescritos, multiplicado por 100.
 - Número de fármacos retirados/paciente: media y rango del total de fármacos que finalmente son retirados por paciente.
 - Número e identificación de los criterios LESS-CHRON que son aplicados tras la valoración clínica.
 - Grupo farmacológico retirado: porcentaje de fármacos retirados que pertenecen a un mismo grupo farmacológico sobre el total de fármacos retirados.
 - Porcentaje de éxito: número de fármacos que no requieren ser reintroducidos a un paciente a los 3 meses de la desprescripción entre el número total de fármacos que le fueron desprescritos multiplicado por 100.

- Número de criterios e identificación de los mismos, referidos a los fármacos que deben ser reintroducidos a los 3 meses de la retirada.
- Motivo de reintroducción de fármacos: causa por la cual un fármaco desprescrito debe reintroducirse.
- Eventos adversos debidos a la retirada: posible síndrome de retirada, efecto rebote, reaparición de los síntomas o reactivación de la enfermedad.
- Variables secundarias de eficacia referidas a resultados de salud: se compararán con su valor basal.
 - Clínicas: autopercepción de salud, dependencia para las actividades de la vida diaria, deterioro cognitivo, pronóstico al año, número de caídas y mortalidad.
 - Frecuentación sanitaria: número de ingresos hospitalarios, días de hospitalización y número de visitas a urgencias en los 6-12 meses tras la inclusión.
- Análisis de subgrupo: se realizará un análisis exploratorio por subgrupo en base al domicilio del paciente (ambulatorio/institucionalizado), su pronóstico de vida (según el valor del Profund) y según su grado de polifarmacia.

Tamaño muestral

Para el cálculo de la muestra se utilizó la calculadora de tamaño muestral GRANMO Versión 7.12. Una muestra aleatoria de 231 individuos es suficiente para estimar en cada ámbito, con una confianza del 95% y una precisión de ± 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 10%. El porcentaje de reposiciones necesarias se ha previsto que será del 40%.

Recogida y gestión de datos

Historia clínica electrónica de los pacientes y módulos de prescripción electrónica propios de cada centro incluido. Los datos se recogerán en un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico.

Plan de trabajo

El cronograma del estudio se expone en la tabla 1.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describirán con medias y desviaciones típicas, seguido de rango y medianas, además del rango intercuartílico, para distribuciones asimétricas, la comparación entre grupos se realizará aplicando la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y las correlaciones se analizarán calculando coeficientes de correlación lineal de Pearson o de Spearman. Para describir las variables cualitativas se recurrirá a frecuencias y porcentajes, las asociaciones entre grupos se estudiarán realizando tablas de contingencia y aplicando la prueba chi-cuadrado o métodos no asintóticos. Para analizar la evolución temporal se aplicará el test no paramétrico de Wilcoxon para variables cuantitativas u ordinales, así como la prueba de McNemar en variables categóricas.

El nivel de significación estadística se establecerá en $p < 0,05$.

Los análisis de los datos se realizarán con el software estadístico IBM SPSS 28 y R.

Aspectos éticos y legales

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de los Hospitales Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla, España. Se cumplirán en todo momento los principios de buenas prácticas clínicas y la Declaración de Helsinki; los investigadores se comprometen a respetar dichos requisitos y todos los participantes serán informados de la naturaleza del estudio y de sus objetivos, y otorgarán su participación en el mismo mediante la firma del consentimiento informado.

Discusión

Los criterios LESS-CHRON constituyen una herramienta más que adecuada para llevar a cabo la desprescripción de fármacos en pacientes de edad avanzada, gracias a su enfoque, su calidad metodológica y

Tabla 1. Cronograma del proyecto

Tarea	Mes	Responsables
Coordinación administrativa y financiera	Todo el proyecto	Centro responsable
Elaboración del cuaderno de recogida de datos electrónico	1	Centro responsable
Lanzamiento de la convocatoria de socios y creación de una red de contactos	1-2	Centro responsable y centros colaboradores
Animación a la participación, inclusión de pacientes, resolución de dudas previamente al inicio del trabajo de campo (correos, reuniones)	1-2	Centro responsable y centros colaboradores
Aprobación del protocolo por el comité de ética de la investigación con medicamentos locales de cada centro	1-2	Centro responsable y centros colaboradores
Reclutamiento de pacientes y recogida de variables	2 a 5	Investigador principal de cada centro participante
Realización de las visitas de seguimiento (mes 3 tras el reclutamiento) y recogida de variables	5 a 8	Investigador principal de cada centro participante
Realización de las visitas de fin del estudio (mes 6 tras el reclutamiento) y recogida de variables	8 a 11	Investigador principal de cada centro participante
Seguimiento de las agendas de visitas de los centros participantes y explotación periódica de REDCAP para monitorizar la recogida de datos	2-14	Centro responsable
Reuniones virtuales (momento inicial, dos reuniones intermedias y final)	Todo el proyecto	Centro responsable y centros colaboradores
Tratamiento de datos y análisis estadístico	18-24	Centro responsable
Envío y divulgación de resultados (producción científica, vídeos, etc.)	18-24	Centro responsable y centros colaboradores

a su validación mediante un estudio de fiabilidad inter e intraobservador²⁰. Asimismo, se caracterizan por incluir situaciones específicas de implementación para cada propuesta de desprescripción, las cuales han sido validadas mediante un panel de expertos multidisciplinar constituido por clínicos centrados en el abordaje del paciente crónico complejo; e incluye parámetros de seguimiento para garantizar el éxito de la retirada del fármaco.

Dicho lo anterior, la validación en dos ámbitos distintos de LESS-CHRON que propone este proyecto será la prueba definitiva de su utilidad, de forma que los clínicos podrán emplearla en su práctica asistencial con mayor confiabilidad. El carácter multicéntrico de este proyecto, que reúne dispositivos asistenciales de diversas comunidades autónomas, de grandes centros hospitalarios y de complejos hospitalarios del entorno rural, así como centros sociosanitarios, y que reúne también a pacientes atendidos en dispositivos de consultas externas, urgencias y de atención domiciliaria, hace que la validación se produzca en diferentes escenarios. Téngase en cuenta que se va a testar la herramienta en entornos con diversos sistemas informáticos, con prevalencia de atención por internistas, geriatras o médicos de familia, y en entornos con mayor o menor apoyo de farmacéuticos. Asimismo, hay que mencionar que la herramienta LESS-CHRON estará integrada en la web y app de CHRONIC-PHARMA¹³, lo que facilitará su aplicación.

Los resultados de este proyecto podrán arrojar información para la mejora o adaptación de esta herramienta a los procedimientos que la práctica clínica habitual haya mostrado como más conflictivos en el presente estudio. Igualmente, los resultados de este proyecto permitirán realizar una eventual reforma de la herramienta. Es decir, desarrollar una herramienta LESS-CHRON modificada o de segunda generación en la que se hayan suprimido o modificado profundamente aquellos escenarios que hayan demostrado bajas oportunidades de desprescripción, baja aceptación de la propuesta por parte de los clínicos o bien bajas tasas de simplificación de la carga terapéutica o altas necesidades de reintroducción del fármaco.

Bibliografía

1. Ollero-Baturone M, Bernabéu-Wittel M, Espinosa-Almendro JM, García-Estepa R, Morilla-Herrera JC, Pascual-de la Piza B, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención a pacientes pluripatológicos. 3.º ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2018.

Financiación

Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH). Convocatoria 2021/2022. GT CRONOS (2021-02).

Agradecimientos

Relación de centros investigadores

- Centre Forum, Hospital del Mar, Barcelona. Mónica Marín Casino.
- Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Barcelona. Julia González.
- Hospital Bermingham, Donosti. Idoia Beobide Tellería.
- Hospital Clinic, sede Platón Barcelona. Ana Rizo Gómez.
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Ana Juanes Borrego.
- Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. Pedro Gemio Zumalave.
- Hospital San Juan de Dios, Zaragoza. Alejandro J. Sastre Heres.
- Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Carolina Mariño Martínez.
- Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. Carlos Cortés Sánchez.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Virginia Saavedra Quirós.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Eva Delgado.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Aitana Rodríguez Pérez, Marta Mejías Trueba y Lupe Rodríguez de Francisco.
- Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. Nuria Martínez Casanova.
- Pius Hospital de Valls, Barcelona. Silvia Conde Giner.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los resultados aportarán una mayor evidencia científica sobre los beneficios reales de la desprescripción en diferentes ámbitos asistenciales en pacientes pluripatológicos.

2. Bernabéu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuertes-Martín A, Ramos-Cantos C, Fernández-Moyano A, 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. DOI: 10.1016/j.archger.2010.12.006
3. American Geriatrics Society Expert Panel on Person-Centered Care. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:15-8. DOI: 10.1111/jgs.13866
 4. Acosta-García H, Alfaro-lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Sevilla-Sánchez D, Delgado-Silveira E, Juanes-Borrego A, *et al.* Intervention effectiveness by pharmacists integrated within an interdisciplinary health team on chronic complex patients. *Eur J Public Health.* 2020;1:30:886-99. DOI: 10.1093/eurpub/ckz224
 5. De Oliveira Santos Silva R, Andrade Macêdo L, Araújo Dos Santos Júnior G, Melo Aguiar P, Pereira de Lyra Júnior D. Pharmacist-participated Medication Review in Different Practice Settings: Service or Intervention? An Overview of Systematic Reviews. *PLoS One.* 2019;14:e0210312. DOI: 10.1371/journal.pone.0210312
 6. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med.* 2017;38:3-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.021
 7. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martín MD, Ruiz Cantero A, Santos Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):18-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.06.011
 8. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, *et al.* Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2200-7. DOI: 10.1111/ggi.13062
 9. Esteban Jiménez O, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MA, Sempere Manuel M. Deprescribing to Increase People Health or When Deprescribing Could Be the Best Pill. *Aten Primaria.* 2018;50Suppl2:70-9. DOI: 10.1016/j.aprim.2018.09.001
 10. Thompson W, Lundby C, Graabæk T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, *et al.* Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:172-80. DOI: 10.1111/jgs.15616
 11. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200-7. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
 12. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, *et al.* Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:240-7. DOI: 10.1016/s0885-3924(98)00146-8
 13. Villalba-Moreno AM, Galván-Banqueri M, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, López-Hermoso C, Sánchez-Fidalgo S, *et al.* Chronic-pharma: New Platform for Chronic Patients Pharmacotherapy Optimization. *J Med Syst.* 2022;46(4):18. DOI: 10.1007/s10916-022-01808-0
 14. Bernabéu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza J, *et al.* Development of a new predictive model for poly-pathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med.* 2011;22:311-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.11.012
 15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
 16. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x
 17. DeSalvo KB, Blosner N, Reynolds K, He J, Muntner P. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21:267-75. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.00291.x
 18. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2017;49:459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
 19. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
 20. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Sierra Torres MI, Villalba Moreno Á, Nieto Martín MD, Galván Banqueri M, *et al.* Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26:334-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001476