



Revisión

[Artículo traducido] Instrumentos validados de desprescripción de medicamentos para los pacientes con necesidades de cuidados paliativos: una revisión sistemática



Frangie Kallas de Andrade^a, Raziél Prado Ignacio Nunes^a, Maria Olívia Barboza Zanetti^b, Ariane Cristina Barboza Zanetti^c, Márcia dos Santos^d, Alan Maicon de Oliveira^{a,*}, Andrew Carson-Stevens^e, Leonardo Régis Leira Pereira^a, Fabiana Rossi Varallo^a

^a Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

^b Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

^c Instituto Butantan, Universidad de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil

^d Biblioteca Central, Universidad de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

^e Centro PRIME de Gales, División de Medicina de la Población, Facultad de Medicina, Universidad de Cardiff, Cardiff, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2023

Aceptado el 1 de agosto de 2023

On-line el 28 November 2023

Palabras clave:

Cuidados paliativos
Prescripción inadecuada
Protocolos clínicos
Desprescripción
Seguridad del paciente

RESUMEN

Objetivo: los pacientes con enfermedades terminales son propensos a la polifarmacia innecesaria. Las herramientas de desprescripción pueden contribuir a minimizar los resultados negativos; por lo tanto, los objetivos del estudio fueron identificar instrumentos validados para la desprescripción de medicamentos inapropiados en los pacientes con necesidades de cuidados paliativos y evaluar el impacto en los resultados clínicos, humanísticos y económicos. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática en las bases de datos LILACS, PUBMED, EMBASE, COCHRANE y WEB OF SCIENCE (hasta mayo de 2021). Se realizó una búsqueda manual en las referencias de los artículos incluidos. La selección, elegibilidad, extracción y evaluación del riesgo de sesgo se llevaron a cabo por 2 investigadores independientes. Se aceptó la inclusión de estudios observacionales y experimentales.

Resultados: de los 5.791 estudios recuperados, después de excluir duplicados (n = 1.050), realizar la selección de títulos/resúmenes (n = 4.741) y la lectura completa (n = 41), solo un estudio cumplió con los criterios de inclusión. En este estudio incluido, se realizó un ensayo controlado aleatorizado, que mostró un alto nivel de riesgo de sesgo en general. A los adultos de 75 años o más (n = 130) con esperanza de vida limitada y polifarmacia se les asignaron 2 grupos (grupo de intervención [desprescripción] y grupo de control [atención habitual]). Se realizó la desprescripción con la ayuda de la herramienta STOPPFrail. El número promedio de medicamentos inapropiados y los costos mensuales de los medicamentos fueron significativamente más bajos en el grupo de intervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de presentaciones hospitalarias no programadas, caídas, fracturas, mortalidad y calidad de vida.

Conclusiones: a pesar de la disponibilidad de varias herramientas para apoyar la desprescripción en pacientes con necesidades de cuidados paliativos, solo una de ellas ha sido validada y evaluada de manera sólida en la práctica clínica. La herramienta STOPPFrail parece reducir el número de medicamentos inapropiados en las personas mayores con esperanza de vida limitada (y probable necesidades de cuidados paliativos) y disminuir los costos mensuales de la farmacoterapia. Sin embargo, el impacto en la seguridad del paciente y los resultados humanísticos aún no están claros.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Validated medication deprescribing instruments for patients with palliative care needs palliative care: A systematic review

A B S T R A C T

Objectives: Patients with life-limiting illnesses are prone to unnecessary polypharmacy. Deprescribing tools may contribute to minimizing negative outcomes. Thus, the aims of the study were to identify validated instruments

Keywords:

Palliative care

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.08.004>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alanmaicondeoliveira@gmail.com (A. M. de Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.08.010>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Inappropriate prescribing
Clinical protocols
Deprescribing
Patient safety

for deprescribing inappropriate medications for patients with palliative care needs and to assess the impact on clinical, humanistic, and economic outcomes.

Methods: A systematic review was conducted in LILACS, PUBMED, EMBASE, COCHRANE, and WEB OF SCIENCE databases (until May 2021). A manual search was performed in the references of enrolled articles. The screening, eligibility, extraction, and bias risk assessment were carried out by two independent researchers. Experimental and observational studies were eligible for inclusion.

Results: Out of the 5,791 studies retrieved, after excluding duplicates ($n = 1,050$), conducting title/abstract screening ($n = 4,741$), and full reading ($n = 41$), only one study met the inclusion criteria. In this included study, a randomized controlled trial was conducted, which showed a high level of bias risk overall. Adults 75 years or older ($n = 130$) with limited life expectancy and polypharmacy were allocated to two groups [intervention arm (deprescribing); and control arm (usual care)]. Deprescribing was performed with the aid of the STOPPFrail tool. The mean number of inappropriate medications and monthly medication costs were significantly lower in the intervention arm. No statistically significant differences were found in terms of unscheduled hospital presentations, falls, fractures, mortality, and quality of life.

Conclusions: Despite the availability of several instruments to support deprescribing in patients with palliative care needs, only one of them has undergone validation and robust assessment for effectiveness in clinical practice. The STOPPFrail tool appears to reduce the number of inappropriate medications for older people with limited life expectancy (and probably palliative care needs) and decrease the monthly costs of pharmacotherapy. Nevertheless, the impact on patient safety and humanistic outcomes remain unclear.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los cuidados paliativos se definen como un enfoque que promueve la calidad de vida (CdV) de los pacientes y sus familias ante enfermedades que suponen un riesgo para la vida. Se centran en la prevención y el alivio del sufrimiento mediante la identificación precoz, la evaluación y el tratamiento impecable de los problemas físicos, psicosociales y espirituales, incluido el dolor¹.

Varios estudios han descrito prácticas de prescripción inadecuadas para los pacientes en los que los estadios avanzados de una enfermedad supone un riesgo para la vida^{2–4}. La prescripción de medicación curativa y/o la profilaxis primaria o secundaria pueden ser inadecuadas para los pacientes con una esperanza de vida limitada⁵.

En los pacientes que reciben cuidados paliativos, la polifarmacia es frecuente⁶. Además de los medicamentos prescritos para controlar los signos y síntomas de una enfermedad limitante para la vida, también se prescriben tratamientos para enfermedades crónicas⁷ y fármacos destinados a prevenir el deterioro o empeoramiento del estado clínico asociado a las comorbilidades subyacentes^{2,8}.

En este contexto, el manejo de la farmacoterapia supone un reto para los profesionales sanitarios^{2,7,9}, ya que puede contribuir a un uso no seguro o inapropiado de los medicamentos, aumentar la probabilidad de interacciones medicamentosas clínicamente importantes¹⁰, una cascada iatrogénica¹¹, así como a reacciones adversas graves^{12–14} y a una disminución de la CdV¹³.

Por consiguiente, es esencial considerar el riesgo/beneficio de dicho tratamiento farmacológico¹⁵ mediante la revisión de la farmacoterapia¹⁶ y la evaluación de su idoneidad en función del pronóstico del paciente, los posibles problemas de seguridad, las metas terapéuticas y los objetivos¹⁰.

Según la Organización Mundial de la Salud, durante la revisión de la farmacoterapia debe considerarse la posibilidad de suspender, reducir, interrumpir o retirar medicación como modo de manejar la polifarmacia y mejorar los resultados¹⁶. Este proceso se conoce como deprescripción y su objetivo es reducir al mínimo la carga de medicación en términos de dosis, número y frecuencia, para así prevenir acontecimientos adversos y el deterioro clínico¹⁷.

La deprescripción es un enfoque de gestión de medicamentos centrado en el paciente¹⁶. Se define como un proceso sistemático para identificar y suspender aquellos medicamentos que podrían causar daño al paciente. Se aplica cuando los riesgos de administrar dichos medicamentos superan los beneficios, desde el punto de vista de una atención individualizada basada en los objetivos terapéuticos, la funcionalidad, la esperanza de vida, los valores y las preferencias individuales¹⁸. En cuidados paliativos, la deprescripción puede aplicarse a cualquier paciente, en particular a aquellos con una esperanza de vida limitada¹⁹.

Entre los pacientes que reciben cuidados paliativos caben destacar aquellos con enfermedades limitantes para de vida², esperanza de vida limitada, en la fase final de la vida^{20,21}, con fragilidad²² o diagnósticos de cáncer²³. Para medir el impacto de la deprescripción en estos pacientes se

han utilizado instrumentos no específicos o no validados²⁴. El resultado es que sigue sin estar claro el impacto de la deprescripción en los pacientes con necesidades de cuidados paliativos en cualquier fase de la enfermedad. Por lo tanto, este estudio pretende identificar instrumentos validados para la deprescripción de medicaciones inapropiadas en estos pacientes y evaluar su impacto en los resultados clínicos, humanísticos y económicos.

Métodos

Registro del protocolo de revisión sistemática

El protocolo de esta revisión sistemática se registró en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) con referencia CRD42021270337 y se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane²⁵. El informe del protocolo sigue las directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)²⁶.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios se basaron en la pregunta directriz de la revisión sistemática, que se formuló utilizando el marco PICO (población, intervención, comparador y resultado). Por lo tanto, los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Población: pacientes con necesidades de cuidados paliativos, de cualquier sexo y edad, diagnosticados con una enfermedad grave, incurable o en fase avanzada (esperanza de vida limitada < 2 años o final de la vida), atendidos en cualquier nivel asistencial.
- Intervención: instrumentos/herramientas validadas para deprescribir, suspender, abandonar, interrumpir o retirar medicamentos no esenciales, inadecuados, innecesarios o preventivos.
- Comparador: atención habitual o sin intervención.
- Resultados: clínicos (mortalidad, supervivencia, acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos, número de medicamentos inadecuados prescritos, número de medicamentos deprescritos, capacidad funcional, frecuencia de ingresos hospitalarios, atención en urgencias, mantenimiento de la adhesión a la prescripción); humanísticos (satisfacción, CdV y experiencia/perspectiva del paciente, cuidadores informales o familiares sobre la disponibilidad o ausencia de deprescripción) y económicos (desde la perspectiva de la institución sanitaria).

Se incluyeron estudios observacionales, así como ensayos clínicos que cumplieran los criterios de inclusión. Se excluyeron editoriales, comentarios, noticias, resúmenes de actas de congresos, estudios cualitativos y datos de tesis y tesinas. Además, también se excluyeron los estudios relacionados con la validación de instrumentos, aquellos que no utilizaron instrumentos

validados para la desprescripción y estudios que solo evaluaban los resultados clínicos, humanísticos y económicos, sin especificar el instrumento utilizado para la desprescripción.

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

La estrategia de búsqueda fue revisada por un bibliotecario (MS) y realizada en las siguientes bases de datos en línea: LILACS, PUBMED, EMBASE, COCHRANE y WEB OF SCIENCE (ver material suplementario) desde su inicio hasta el 25 de mayo de 2021, sin restricciones. Además, se realizó una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los artículos candidatos. Los artículos no escritos en portugués, inglés o español fueron excluidos durante la selección de títulos y resúmenes, así como durante la lectura completa. Todas las referencias identificadas se introdujeron en Rayyan QCRI, una herramienta en línea para revisiones sistemáticas²⁷.

Selección de artículos y proceso de recogida de datos

Dos revisores independientes (Frangie Kallas de Andrade y Raziel Prado Ignacio Nunes) examinaron los títulos y los resúmenes para identificar los estudios con posibilidad de ser elegibles para la revisión. Posteriormente, los mismos revisores evaluaron de forma independiente la idoneidad de los textos completos. Es importante destacar que la validación de la evaluación del instrumento utilizado para realizar la desprescripción se realizó durante la fase de lectura completa.

Cualquier desacuerdo se resolvió mediante debate y una consulta con 2 revisores adicionales (María Olívia Barboza Zanetti y Fabiana Rossi Varallo), cuando fue necesario.

Extracción y tabulación de los datos

Resultados investigados: mortalidad, supervivencia, acontecimientos adversos relacionados con la retirada de la medicación, reacciones adversas al medicamento, número de medicamentos inadecuados prescritos, número de medicamentos desprescritos, capacidad funcional, frecuencia de ingresos hospitalarios, atención en urgencias, mantenimiento de la adhesión a la desprescripción, satisfacción, CdV, experiencias/perspectivas de los pacientes, cuidadores informales o familiares del proceso y costes de la desprescripción desde la perspectiva de la institución sanitaria.

Dos revisores (Frangie Kallas de Andrade y Raziel Prado Ignacio Nunes) extrajeron de forma independiente los datos de los estudios incluidos mediante un formulario de datos electrónico estandarizado. Los datos extraídos fueron revisados y comprobados de forma independiente por un tercer revisor (Fabiana Rossi Varallo). Las variables extraídas incluyeron las características de: a) el estudio (autores, año de publicación, país, tipo de estudio, nivel de asistencia sanitaria, objetivos, tamaño de la muestra); b) los pacientes (criterios de inclusión y exclusión, edad, sexo, enfermedad grave [Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión], enfermedad incurable, enfermedad en fase avanzada que supone un riesgo para la vida, comorbilidades, esperanza de vida); c) los instrumentos (método de desarrollo y validación, nombre, tipo [si ayudan en el proceso general de desprescripción o solo en una parte específica, como la detección de medicamentos inadecuados], dominios); d) proceso de desprescripción (duración, seguimiento) y mantenimiento de la adhesión, profesionales sanitarios implicados); e) control (sin intervención, tipo de atención habitual, seguimiento); f) resultados clínicos (número total de medicamentos utilizados, número de medicamentos inadecuados, número de medicamentos desprescritos, número de pacientes que fallecieron, número de visitas a urgencias, número de pacientes que fueron hospitalizados, número de días que se mantuvo la medicación inadecuada sin prescribir, estado de la capacidad funcional del paciente, frecuencia de acontecimientos adversos por retirada); g) resultados humanísticos (grado de satisfacción del paciente, familia o cuidadores; puntuación de la CdV); y, h) resultados económicos (costes directos relacionados con la medicación y el salario del equipo sanitario).

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores (Frangie Kallas de Andrade y Raziel Prado Ignacio Nunes) evaluaron de forma independiente y por duplicado la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante el uso de la herramienta ROB-2²⁸ y siguiendo las directrices de la Colaboración Cochrane²⁵.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Los resultados se resumen en un diagrama PRISMA (fig. 1). De los 5.791 artículos extraídos inicialmente, se obtuvieron 4.741 referencias únicas después de eliminar los duplicados. Se examinó el título y el resumen de todos ellos y se obtuvieron 41 artículos que se evaluaron mediante la lectura del texto completo. Finalmente, se incluyó un artículo²⁹ en la revisión (fig. 1). Se excluyeron 3 estudios^{30–32} porque los autores no utilizaron un instrumento validado para la desprescripción en cuidados paliativos (tabla 1).

Estudios incluidos

En la revisión se incluyó un estudio que utilizó un instrumento validado para la desprescripción. Curtin et al.²⁹ realizaron un ensayo clínico pragmático de grupos paralelos con aleatorización y sin enmascaramiento en 2 hospitales de agudos de Irlanda. El objetivo del estudio fue examinar si la desprescripción, asistida con la herramienta STOPPFrail (The Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions), podía reducir el número de medicamentos administrados a personas mayores con posibles necesidades de cuidados paliativos, en comparación con el solo uso de la atención farmacéutica habitual. Se tomó como indicador indirecto de las necesidades de cuidados paliativos la pregunta «sorpresa» formulada por los sanitarios: «¿Me sorprendería si este paciente fallece en los próximos 12 meses?». Los objetivos secundarios del estudio fueron determinar el efecto de dicha intervención en los ingresos hospitalarios no programados, las caídas, las fracturas, la prescripción de antipsicóticos, los costes mensuales de medicación, la CdV y la mortalidad.

Participantes

Los participantes elegibles fueron adultos ancianos con fragilidad (edad ≥ 75 años) con polifarmacia y una esperanza de vida limitada, que requerían cuidados en residencias de ancianos, y fueron ingresados desde la comunidad, por enfermedad médica o quirúrgica aguda no seleccionada en 2 hospitales de agudos de Irlanda.

Intervención

Los participantes fueron asignados de forma aleatoria, en una proporción de 1:1, a recibir la atención farmacéutica habitual (es decir, atención sanitaria prestada por el médico y por los farmacéuticos hospitalarios) o una atención farmacéutica habitual complementada con una desprescripción individualizada asistida por STOPPFrail. La intervención se realizó en un solo momento, durante el ingreso hospitalario del paciente y en el mismo punto temporal de la inscripción en el ensayo (3 meses).

Los grupos fueron homogéneos al inicio del estudio en cuanto a edad ($p = 0,24$), sexo ($p = 0,59$), deterioro cognitivo ($p = 0,67$), deterioro funcional ($p = 0,63$), comorbilidades ($p = 0,21$) y medicación prescrita ($p = 0,28$), pero no respecto al uso de analgésicos ($p = 0,03$). Las enfermedades más prevalentes entre los grupos fueron la demencia, la fibrilación auricular, la osteoporosis e insuficiencia renal crónica.

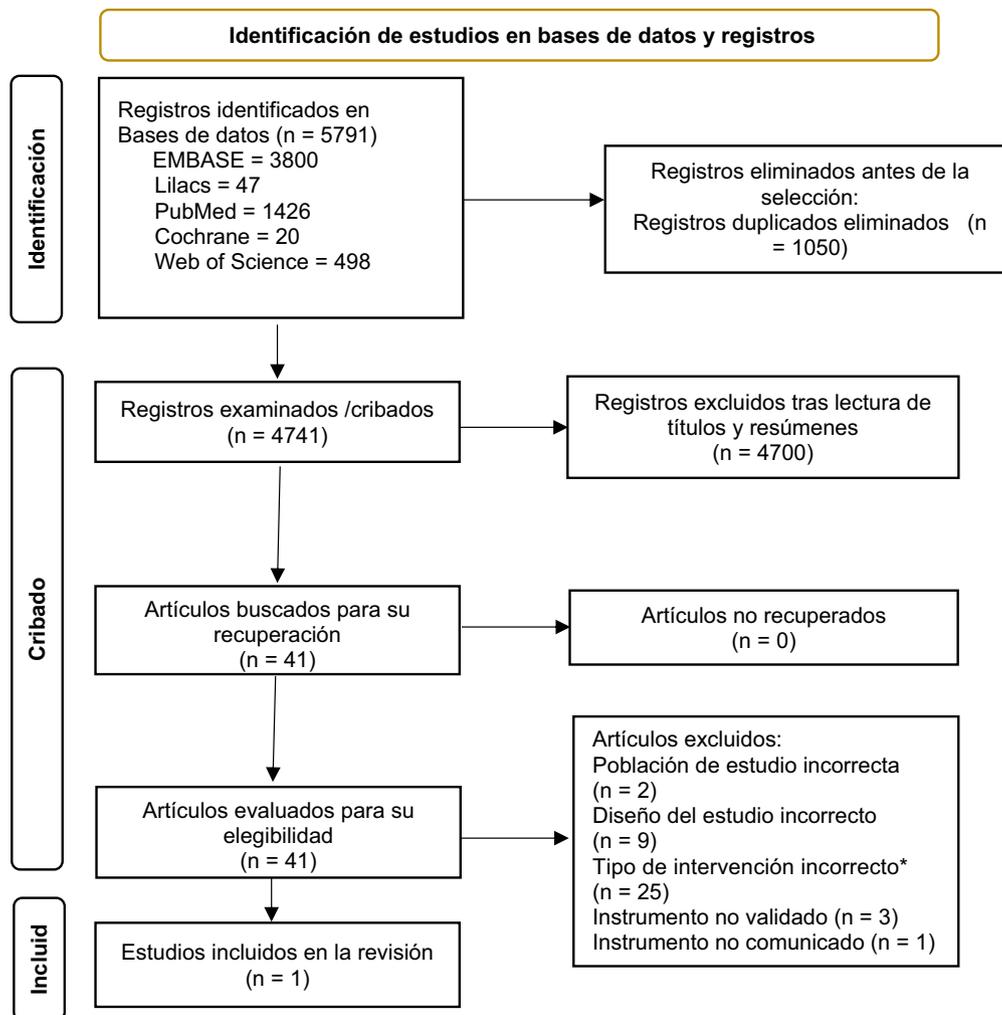
Resultado primario

Para el análisis del número de medicamentos prescritos, se dispuso de los datos de 98 participantes aleatorizados (grupo de intervención [$n = 51$] y grupo de control [$n = 47$]). Después de 3 meses de seguimiento, el grupo de intervención mostró una media de medicamentos prescritos inferior que el grupo de control (tabla 2).

Resultados secundarios

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad (grupo de intervención [$n = 65$] y grupo de control [$n = 65$]; RR = 0,67 [IC del 95%: 0,35–1,27]; $p = 0,22$). No se informó sobre la supervivencia, acontecimientos adversos de la medicación relacionados con la retirada ni acontecimientos adversos relacionados con los fármacos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para resultados relacionados con los pacientes, como visitas al servicio de urgencias



* A pesar del empleo de la herramienta, los autores no recomiendan desprescribir medicamentos.

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión.

(no ingresados) ($p = 0,72$), ingresos hospitalarios no planificados ($p = 0,27$), revisiones médicas no programadas por los médicos de cabecera ($p = 0,82$), caídas ($p = 0,75$), fracturas ($p = 0,18$), reducción de la dosis de antipsicóticos ($p = 0,85$) o interrupción del fármaco ($p = 0,15$).

La CdV se evaluó con la ayuda de 2 instrumentos (ICECAP-O y QUALIDEM). Al inicio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tras el seguimiento, los autores observaron un deterioro de la CdV en ambos grupos, pero el cambio medio no mostró diferencias estadísticas (ICECAP-O: grupo de intervención [$n = 21$] y grupo de control [$n = 29$], $p = 0,17$; QUALIDEM: grupo de intervención [$n = 37$] y grupo de control [$n = 38$], $p = 0,60$).

En cuanto al impacto económico de la desprescripción, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y control respecto a la media extrapolada (DE) de los costes mensuales de la medicación (tabla 2). Sin embargo, a los 3 meses de seguimiento, el

grupo de intervención mostró un cambio medio significativamente menor en los costes mensuales de medicación en comparación con el grupo de control (tabla 2).

El estudio no informó sobre la capacidad funcional, la frecuencia de ingresos hospitalarios, el mantenimiento de la adhesión a la desprescripción o las experiencias/perspectivas de los pacientes, los cuidadores informales o los familiares con respecto al proceso de desprescripción.

Riesgo de sesgo

El estudio era susceptible al sesgo debido al tamaño reducido de la muestra, a posibles factores de confusión y a la evaluación de los resultados. Además, el estudio se calificó con un nivel crítico de riesgo de sesgo en 2 criterios (fig. 2).

Tabla 1 Instrumentos de desprescripción no validados para pacientes que reciben cuidados paliativos

Autor (año)	País	Diseño del estudio	Método de desprescripción
Wilder-Smith et al. (2019) ³⁰	EE. UU.	Retrospectivo transversal	Revisión de juicio estructurado con instrumento no validado (plan de aumento/reducción del tratamiento [TELP, treatment escalation/limitation plan])
Li et al. (2021) ³¹	Canadá	Revisión retrospectiva de historiales clínicos	Los autores crearon una lista de medicamentos que podrían ser desprescritos, la que no fue validada
Basri et al. (2018) ³²	EE. UU.	Revisión retrospectiva	Herramienta PHARM.D. Recopila intervenciones de farmacia clínica relacionadas con la atención farmacéutica

Tabla 2

Diferencia media en el número de medicamentos prescritos y los costes mensuales de medicación tras 3 meses de seguimiento (n = 98)

Media (± DE)	Valor inicial		Cambio después de 3 meses		Diferencia ± DE (IC 95%) valor p
	Intervención (n = 51)	Control (n = 47)	Intervención (n = 51)	Control (n = 47)	
Medicamentos prescritos	11,5 (2,7)	10,9 (3,6)	-2,61 (2,73)	-0,36 (2,60)	2,25 ± 0,54 (1,8-3,32) p < 0,001
Costes mensuales en dólares \$	267,04 (117,21)	250,56 (140,64)	-74,97 (148,32)	-13,22 (110,40)	61,74 ± 26,60 (8,95-114,53) p = 0,02

Discusión

En la revisión sistemática, se obtuvo un estudio que evaluaba el impacto de la desprescripción en los resultados clínicos, humanísticos y económicos mediante un instrumento validado para pacientes con una esperanza de vida limitada. No obstante, aun teniendo en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, parece que la desprescripción mediante la herramienta STOPPFrail contribuyó a disminuir el número de medicamentos inadecuados prescritos y el coste mensual de la farmacoterapia. Sin embargo, no se observó ningún impacto significativo sobre la CdV ni la seguridad del paciente.

Según Tjia et al.³³, una buena definición de desprescripción en cuidados paliativos sería: «el proceso sistemático de identificar y suspender medicación en casos en los que los daños existentes o potenciales superen los beneficios existentes o potenciales, de acuerdo con los objetivos asistenciales de cada paciente individual, su nivel de funcionamiento, su esperanza de vida, valores y preferencias». Sin embargo, debido a las limitaciones de tiempo de los profesionales sanitarios¹⁵, las consideraciones éticas, el pronóstico³⁴ y la falta de orientación explícita¹⁵ y la toma de decisiones puede suponer un reto. En consecuencia, la herramienta más utilizada para evaluar la adecuación de la farmacoterapia prescrita a los pacientes en cuidados paliativos son los criterios de Beer de la AGS (American Geriatric Association)²⁴.

Es importante destacar que la adecuación de la medicación contribuye a mejorar la CdV y la seguridad de los pacientes³⁵. Existen 2 enfoques para lograrlo: los criterios implícitos y los explícitos³³. Respecto a los criterios explícitos, que suponen listas de medicamentos potencialmente inadecuados, el uso de herramientas no validadas para enfermedades expectativas de vida limitadas puede llevar a clasificar medicamentos esenciales como innecesarios. Un tipo de clasificación errónea puede ser percibir que los medicamentos carecen de indicación o eficacia, o utilizarlos durante periodos prolongados, cuando solo son adecuados para manejar y controlar signos y síntomas²⁴.

En este contexto, STOPPFrail puede ofrecer a médicos no especialistas unos criterios explícitos y una guía eficaz que ahorra tiempo a la hora de desprescribir medicamentos inadecuados en los pacientes de cuidados paliativos³⁴. La herramienta se desarrolló inicialmente basándose en la experiencia clínica, la revisión de la literatura y un proceso de consenso con el método Delphi. Consta de 27 medicamentos potencialmente inadecuados para pacientes ancianos frágiles con una esperanza de vida limitada. Para cumplir los criterios de inclusión, los pacientes deben reunir las siguientes condiciones: enfermedad irreversible en fase terminal, mal pronóstico de supervivencia a un año, deterioro funcional o cognitivo grave y priorización del control de los síntomas sobre la prevención de la progresión de la enfermedad³⁶. Los estudios han demostrado que las decisiones de desprescripción guiadas por STOPPFrail suelen coincidir con los métodos de referencia, incluidas las evaluaciones realizadas por geriatras³⁷, médicos de cabecera y farmacólogos clínicos³⁴. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento de la desprescripción entre STOPPFrail y OncPal³⁸. Esta última herramienta se desarrolló inicialmente para la desprescripción de medicamentos

inadecuados en los pacientes oncológicos en transición de cuidados curativos a paliativos, pero se aplicó a una población paliativa no seleccionada (más allá de los criterios de inclusión originales, por ejemplo, pacientes frágiles y oncológicos)³⁴. Este hallazgo sugiere que las herramientas podrían ser intercambiables, independientemente de la situación paliativa a la que se aplican.

A pesar de las ventajas de STOPPFrail, el estudio incluido en nuestra revisión sistemática no observó mejoras en la CdV ni en la seguridad del paciente²⁹. La falta de pruebas sobre la mejora de la CdV puede deberse a las características de los instrumentos utilizados en el estudio, a saber, el QUALIDEM (desarrollado para personas con demencia en entornos residenciales)³⁹ y la escala ICECAP-O (ICEpop CAPability measure for Older people), que se centra en la CdV general en lugar de en factores específicos relacionados con la salud y está pensada para la toma de decisiones en entornos de asistencia sanitaria y social⁴⁰.

Además, para garantizar que el proceso de desprescripción sea lo más seguro y óptimo posible, sin afectar negativamente a la CdV del paciente, es preferible la participación del paciente y/o sus familiares⁴¹. Antes de tomar la decisión de reducir el número de medicamentos, las personas mayores con una esperanza de vida limitada están dispuestas a hablar sobre los riesgos y beneficios de la desprescripción⁴². Parece ser un paso importante entablar un diálogo con los pacientes o sus cuidadores sobre los riesgos que consideran aceptables, respecto a los posibles beneficios de dejar un medicamento. La desprescripción de medicamentos plantea dilemas éticos difíciles de resolver⁴³, por lo tanto, la toma de decisiones compartida que tenga en cuenta las preferencias del paciente, la familia y/o los cuidadores podría ayudar a conseguir mejores resultados clínicos y humanísticos.

Para incorporar los valores y preferencias del paciente, familiares y/o cuidadores en el proceso de la desprescripción, se desarrolló una versión actualizada de STOPPFrail⁴⁴. La versión 2 de STOPPFrail incluye métodos prácticos para identificar a personas mayores que se acercan al final de la vida; por ejemplo, aquellas con dependencia para actividades de la vida diaria, enfermedad crónica grave, enfermedad terminal, fragilidad grave irreversible y una esperanza de vida ≤ 12 meses. Además, se han incorporado nuevos criterios para los tratamientos antihipertensivos y las vitaminas, con una ampliación de 8 nuevos criterios a los 27 existentes en la versión 1⁴⁴. No obstante, más estudios son necesarios para evaluar el impacto de la nueva versión en los resultados humanísticos.

En muy pocos casos se realiza una evaluación de costes tras una desprescripción y cuando se hace, los estudios suelen considerar la perspectiva del sistema sanitario (es decir, los costes para la institución que presta la asistencia sanitaria), lo que da lugar a datos heterogéneos³⁵. Nuestros hallazgos concuerdan con la literatura existente³⁵, ya que encontramos una fuente que demuestra que la desprescripción reduce los costes mensuales de la farmacoterapia innecesaria²⁹. Sin embargo, es importante señalar que no se conoce el impacto económico total, ya que, los autores de dicho estudio solo consideraron los costes directos asociados a los medicamentos. Del mismo modo, tampoco se pudo analizar totalmente el impacto sobre la seguridad del paciente, ya que los autores no pudieron

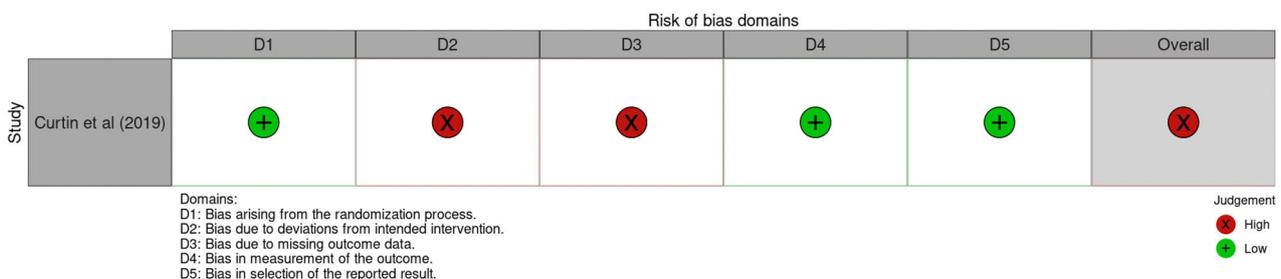


Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo, según ROB-2.

detectar síntomas de abstinencia ni reacciones adversas a los medicamentos. Se necesitan estudios de alta calidad para evaluar los efectos de la desprescripción de medicación inadecuada con la ayuda de instrumentos validados para pacientes de cuidados paliativos, independientemente de su enfermedad, fragilidad o grupo de edad.

Puntos fuertes y limitaciones

Nuestra estrategia de búsqueda puede tener limitaciones. Por razones pragmáticas, se excluyeron los estudios que utilizaban caracteres no romanos y, por tanto, no se extrajeron datos de registros de ensayos que, de un otro modo, hubieran sido elegibles. Además, debido al pequeño tamaño de la muestra y a la ausencia de una herramienta validada para cuidados paliativos, no podemos confirmar definitivamente que la desprescripción mejore los resultados clínicos, humanistas y económicos.

Las reservas sobre la aplicación de la herramienta en la práctica clínica es otra hipótesis que podría explicar la falta de evidencia encontrada en nuestra revisión sistemática. Durante el cribado y la evaluación de la elegibilidad, se excluyeron la mayoría de los estudios porque los autores no recomendaban la interrupción, la reducción de dosis (gradual o discreta) o el cambio de medicamentos para pacientes con enfermedades expectativas de vida limitadas. Además, algunos autores intentaron desarrollar instrumentos o protocolos para la identificación de medicación potencialmente inadecuada en diversas afecciones, por lo que incluían pacientes con y sin cáncer^{11,35,42–47}.

Por lo tanto, está justificado que nuestra revisión sistemática no incluyese bibliografía sobre herramientas y/o guías basadas en la evidencia para la desprescripción de inhibidores de la bomba de protones⁴², agentes antihiper glucémicos⁴³ y antipsicóticos⁴⁴, así como instrumentos desarrollados específicamente para pacientes con neoplasia (OncPal)³⁸, demencia⁴⁸, enfermedad avanzada⁴⁹ o aquellos en la etapa final de la vida^{11,50}. El propósito de estas guías era identificar medicamentos potencialmente inadecuados; sin embargo, no se llevó a cabo la desprescripción.

Además, nuestros hallazgos deben interpretarse con cautela; solo es posible inferir que las necesidades de cuidados paliativos de los participantes en el estudio se determinaron a partir de la percepción del médico, basadas en la pregunta «sorpresa»: «¿Me sorprendería que este paciente muriera en los próximos 12 meses?». Una revisión sistemática y un metaanálisis recientes indican que la pregunta «sorpresa» posee una precisión razonable y es una herramienta de cribado adecuada para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la planificación de cuidados avanzados⁵¹. En consecuencia, esto subraya la necesidad de priorizar la validación de herramientas de desprescripción específicas para poblaciones con necesidades de cuidados paliativos.

Sin embargo, nuestro estudio tiene puntos fuertes, ya que empleó métodos sólidos para identificar los estudios relevantes, extraer datos e identificar herramientas de desprescripción validadas para pacientes en cuidados paliativos. Además, la revisión sistemática nos permitió concluir lo siguiente: a) existen varias herramientas para la desprescripción de medicación inadecuada tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos; b) el impacto de la desprescripción en los resultados clínicos, humanísticos y económicos se ha estudiado principalmente en las personas mayores con necesidades de cuidados paliativos, residentes en países de renta alta y donde la participación del paciente en la toma de decisiones fue limitada; c) no se analizaron los costes indirectos asociados a la interrupción de la medicación; d) la CdV se evaluó con la ayuda de instrumentos que no estaban diseñados específicamente para pacientes de cuidados paliativos; y e) no se analizaron adecuadamente los resultados clínicos.

Conclusiones

A pesar de la disponibilidad de varios instrumentos para la desprescripción en los pacientes con posibles necesidades de cuidados paliativos, solo uno de ellos ha sido sometido a validación y evaluación robusta de su eficacia en la práctica clínica. La herramienta STOPPFrail parece reducir el número de medicamentos inadecuados prescritos a personas mayores con posibles necesidades de cuidados paliativos y disminuir los costes farmacoterapéuticos mensuales. Sin embargo, el impacto sobre la seguridad del paciente y los resultados humanísticos siguen sin estar claros. Se necesitan estudios de alta calidad para evaluar los efectos de la desprescripción de medicación inadecuada con la ayuda de instrumentos

validados para pacientes con necesidades de cuidados paliativos, independientemente de su enfermedad, fragilidad o grupo de edad.

Repercusiones para la práctica farmacéutica y clínica

- 1) Los estudios realizados con pacientes con necesidades de cuidados paliativos que han evaluado el impacto de la desprescripción en los resultados clínicos, humanísticos y económicos con instrumentos validados son escasos.
- 2) En los pacientes con necesidades de cuidados paliativos, la desprescripción, con la asistencia de la herramienta STOPPFrail, contribuyó a disminuir el número de medicamentos inadecuados prescritos y el coste mensual de la farmacoterapia. Sin embargo, sigue sin estar claro el impacto de la desprescripción sobre la seguridad del paciente y otros resultados de carácter humanístico, como la calidad de vida.
- 3) Es necesario realizar estudios de alta calidad para evaluar el impacto de la desprescripción de medicamentos inadecuados, con la ayuda de instrumentos validados, en esta población, independientemente de la enfermedad, la fragilidad o el grupo de edad.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de instituciones de financiación de los sectores público, corporativo o sin ánimo de lucro.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Frangie Kallas de Andrade: Investigation, Formal analysis, Writing – original draft, Visualization, Writing – review & editing. Raziell Prado Ignacio Nunes: Investigation, Formal analysis, Writing – original draft, Visualization, Writing – review & editing. Maria Olívia Barboza Zanetti: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Supervision, Writing – original draft, Visualization, Writing – review & editing. Ariane Cristina Barboza Zanetti: Conceptualization, Methodology, Visualization, Writing – review & editing. Márcia dos Santos: Methodology, Visualization, Writing – review & editing. Alan Maicon de Oliveira: Methodology, Visualization, Writing – review & editing. Andrew Carson-Stevens: Conceptualization, Methodology, Visualization, Writing – review & editing. Leonardo Régis Leira Pereira: Conceptualization, Methodology, Supervision, Writing – original draft, Visualization, Writing – review & editing. Fabiana Rossi Varallo: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Supervision, Writing – original draft, Visualization, Project administration, Writing – review & editing.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen intereses económicos, o de otro tipo, que declarar.

Disponibilidad de los datos

Los datos generados y/o analizados durante el presente estudio están disponibles a través del autor denominado para la correspondencia tras solicitud razonable.

Anexo A. Dato suplementario

Los datos complementarios de este artículo pueden consultarse en línea en <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.08.004>.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). National cancer control programmes: policies and managerial guidelines [Internet] 2.ed. Geneva: WHO; 2002 [consultado 03 Dic 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42494>.
2. Todd A, Husband A, Andrew I, Pearson SA, Lindsey L, Holmes H. Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(2):113–21. doi: [10.1136/bmjspcare-2015-000941](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2015-000941).

3. Williams BR, Amos Bailey F, Kvale E, Steil N, Goode PS, Kennedy RE, et al. Continuation of non-essential medications in actively dying hospitalised patients. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(4):450–7. doi: 10.1136/bmjspcare-2016-001229.
4. Poudel A, Yates P, Rowett D, Nissen LM. Use of preventive medication in patients with limited life expectancy: a systematic review. *J Pain Symptom Manag*. 2017;53(6):1097.e1–1110.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.350.
5. McLean S, Sheehy-Skeffington B, O'Leary N, O'Gorman A. Pharmacological management of co-morbid conditions at the end of life: is less more? *Ir J Med Sci*. 2013;182(1):107–12. doi: 10.1007/s11845-012-0841-6.
6. Scullion L, Dodds H, Liu Q, Hunt ME, Gordon S, Todd A. Medication use in the last year of life: a cross-sectional hospice study. *BMJ Support Palliat Care*. 2022;12(e6):e740–3. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002101.
7. Duncan I, Maxwell TL, Huynh N, Todd M. Polypharmacy, medication possession, and deprescribing of potentially non-beneficial drugs in hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;37(12):1076–85. doi: 10.1177/1049909120939091.
8. Narayan SW, Nishtala PS. Discontinuation of preventive medicines in older people with limited life expectancy: a systematic review. *Drugs Aging*. 2017;34(10):767–76. doi: 10.1007/s40266-017-0487-1.
9. Geppetti P, Benemei S. Pain treatment with opioids: achieving the minimal effective and the minimal interacting dose. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):3–16. doi: 10.2165/0044011-200929001-00002.
10. Todd A, Nazar H, Pearson H, Andrew L, Baker L, Husband A. Inappropriate prescribing in patients accessing specialist palliative day care services. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):535–43. doi: 10.1007/s11096-014-9932-y.
11. Morin L, Laroche ML, Vetrano DL, Fastbom J, Johnell K. Adequate, questionable, and inadequate drug prescribing for older adults at the end of life: a European expert consensus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1333–42. doi: 10.1007/s00228-018-2507-4.
12. Potosek J, Curry M, Buss M, Chittenden E. Integration of palliative care in end-stage liver disease and liver transplantation. *J Palliat Med*. 2014;17(11):1271–7. doi: 10.1089/jpm.2013.0167.
13. Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J, et al. Associations between polypharmacy, symptom burden, and quality of life in patients with advanced, life-limiting illness. *J Gen Intern Med*. 2019;34(4):559–66. doi: 10.1007/s11606-019-04837-7.
14. Weir MR, Fink JC. Safety of medical therapy in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(3):306–13. doi: 10.1097/01.mnh.0000444912.40418.45.
15. Paque K, Elseviers M, Vander Stichele R, Pardon K, Vinkeroye C, Deliens L, et al. Balancing medication use in nursing home residents with life-limiting disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(7):969–77. doi: 10.1007/s00228-019-02649-6.
16. World Health Organization (WHO). Medication Safety in Polypharmacy [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [consultado 15 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>.
17. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimization: making it safe and sound. London: The King's Fund; 2013.
18. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827–34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
19. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):605–9. doi: 10.1001/archinte.166.6.605.
20. Cardona M, Stehlik P, Fawzy P, Byambasuren O, Anderson J, Clark J, et al. Effectiveness and sustainability of deprescribing for hospitalized older patients near end of life: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(1):81–91. doi: 10.1080/14740338.2021.1853704.
21. Shrestha S, Poudel A, Steadman K, Nissen L. Outcomes of deprescribing interventions in older patients with life-limiting illness and limited life expectancy: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(10):1931–45. doi: 10.1111/bcp.14113.
22. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, Lim S, Fraser SDS, Roberts HC. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):258. doi: 10.1186/s12877-021-02208-8.
23. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Barras M. Reducing potentially inappropriate medications in palliative cancer patients: evidence to support deprescribing approaches. *Support Care Cancer*. 2014;22(4):1113–9. doi: 10.1007/s00520-013-2098-7.
24. Cadogan CA, Murphy M, Boland M, Bennett K, McLean S, Hughes C. Prescribing practices, patterns, and potential harms in patients receiving palliative care: a systematic scoping review. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2021;3(3):100050 doi: 10.1016/j.rcsop.2021.100050.
25. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 (updated February 2021) [Internet]. Cochrane. 2021 [consultado 13 Oct 2021]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2>.
26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
27. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. doi: 10.1136/bmj.14898.
29. Curtin D, Jennings E, Daunt R, Curtin S, Randles M, Gallagher P, et al. Deprescribing in older people approaching end of life: a randomized controlled trial using STOPPFrail criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(4):762–9. doi: 10.1111/jgs.16278.
30. Wilder-Smith A, Gillespie T, Taylor DR. Antimicrobial use and misuse at the end of life: a retrospective analysis of a treatment escalation/limitation plan. *J R Coll Physicians Edinb*. 2019;49(3):188–92.
31. Li Y, Whelan CM, Husain AF. Deprescribing in the home palliative setting. *J Palliat Med*. 2021 Jul;24(7):1030–5.
32. Basri DS, DiScala SL, Brooks AT, Vartan CM, Silverman MA, Quellhorst J. Analysis of inpatient hospice pharmacist interventions within a veterans affairs medical center. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2018;32(4):240–7.
33. Tjia J, Karakida M, Alcusky M, Furuno JP. Perspectives on deprescribing in palliative care. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(5):411–21. doi: 10.1080/17512433.2023.2197592.
34. McNeill R, Hanger HC, Chieng J, Chin P. Polypharmacy in palliative care: two deprescribing tools compared with a clinical review. *J Palliat Med*. 2021;24(5):661–7. doi: 10.1089/jpm.2020.0225.
35. Tjia J, Lund JL, Mack DS, Mbrah A, Yuan Y, Chen Q, et al. Methodological challenges for epidemiologic studies of deprescribing at the end of life. *Curr Epidemiol Rep*. 2021;8(3):116–29. doi: 10.1007/s40471-021-00264-7.
36. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing*. 2017;46(4):600–7. doi: 10.1093/ageing/afx005.
37. Curtin D, Dukelow T, James K, O'Donnell D, O'Mahony D, Gallagher P. Deprescribing in multi-morbid older people with polypharmacy: agreement between STOPPFrail explicit criteria and gold standard deprescribing using 100 standardized clinical cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:427–32.
38. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Khatun M, et al. The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the 'OncPal deprescribing guideline'. *Support Care Cancer*. 2015;23(1):71–8. doi: 10.1007/s00520-014-2322-0.
39. Ettema TP, Dröes RM, de Lange J, Mellenbergh GJ, Ribbe MW. QUALIDEM: development and evaluation of a dementia specific quality of life instrument. Scalability, reliability and internal structure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(6):549–56. doi: 10.1002/gps.1713.
40. Coast J, Flynn TN, Natarajan L, Sproston K, Lewis J, Louviere JJ, et al. Valuing the ICECAP capability index for older people. *Soc Sci Med*. 2008;67(5):874–82. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.05.015.
41. Hedman C, Frisk G, Björkhem-Bergman L. Deprescribing in palliative cancer care. *Life (Basel)*. 2022;12(5):613. doi: 10.3390/life12050613.
42. Burghle A, Lundby C, Ryg J, Sønndergaard J, Pottegård A, Nielsen D, et al. Attitudes towards deprescribing among older adults with limited life expectancy and their relatives: a systematic review. *Drugs Aging*. 2020;37(7):503–20. doi: 10.1007/s40266-020-00774-x.
43. Reeve E, Denig P, Hilmer SN, Ter Meulen R. The ethics of deprescribing in older adults. *J Bioeth Inq*. 2016;13(4):581–90. doi: 10.1007/s11673-016-9736-y.
44. Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age Ageing*. 2021;50(2):465–71. doi: 10.1093/ageing/afaa159.
45. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354–64.
46. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):832–43.
47. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018;64(1):17–27.
48. Holmes HM, Sachs GA, Shega JW, Hougham GW, Cox Hayley D, Dale W. Integrating palliative medicine into the care of persons with advanced dementia: identifying appropriate medication use. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1306–11. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01741.x.
49. Huisman BAA, Geijteman ECT, Dees MK, van Zuylen L, van der Heide A, Perez RSGM. Better drug use in advanced disease: an international Delphi study. *BMJ Support Palliat Care*. 2018. doi: 10.1136/bmjspcare-2018-001623 bmjspcare-2018-001623.
50. Shrestha S, Poudel A, Steadman KJ, Nissen LM. Deprescribing tool for use in older Australians with life-limiting illnesses and limited life expectancy: a modified-Delphi study protocol. *BMJ Open*. 2021;11:e043766.
51. van Lummel EV, Ietswaard L, Zuithoff NP, Tjan DH, van Delden JJ. The utility of the surprise question: A useful tool for identifying patients nearing the last phase of life? A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2022 Jul;36(7):1023–1046. doi: 10.1177/02692163221099116. Erratum in: *Palliat Med*. 2022 Sep 6: 2692163221121217.