



REVISIÓN

Polifarmacia y deprescripción en personas mayores

Polypharmacy and deprescribing in older person

Leonardo Arriagada^a✉, Tamara Carrasco^a, Mikol Araya^a.

^a Unidad Geriátrica de Agudos y Cuidados de Fin de vida, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 12 08 2019.
Aceptado: 12 02 2020.

Palabras clave:

Deprescripción
de polifarmacia,
prescripción
inapropiada.

Key words:

Deprescribing,
deprescriptions,
inappropriate,
polypharmacy.

RESUMEN

De acuerdo a las estimaciones mundiales, el año 2050, habrá más de 2000 millones de personas mayores (PM) de 60 años. En Chile, la situación no es distinta, el país está envejeciendo y esta situación nos expone a nuevos desafíos. Las PM, suelen presentar una mayor carga de enfermedad con el consiguiente aumento en la utilización de medicamentos para controlar su comorbilidad y multimorbilidad. Esta polifarmacia (uso de 5 o más medicamentos) trae consigo riesgos tales como el aumento de caídas, mayor fragilidad, aumento de los costos, entre otros. Para abordar estos riesgos en las PM, aparece el concepto de deprescripción como la práctica de retiro de medicamentos considerados inapropiados, supervisado por un profesional de la salud con el objetivo de gestionar la polifarmacia y mejorar los resultados clínicos. La deprescripción de medicamentos tales como las benzodiazepinas podrían mejorar la calidad del sueño y la calidad de vida, el retiro de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y betabloqueadores disminuyen las caídas entre otros resultados. Esta práctica, debiese plantearse, por ejemplo, cuando los síntomas o síndromes coinciden con los efectos adversos a algunos de los medicamentos, cuando el paciente se encuentra en estadio avanzado de su enfermedad, con extrema fragilidad, con demencia avanzada o en cuidados de fin de vida. A pesar de que cada vez aparece más literatura que muestra la utilidad de deprescribir, queda aún pendiente expandir el conocimiento para generar evidencia de mejor calidad metodológica que oriente en qué escenarios se obtienen los mejores resultados para los pacientes.

SUMMARY

According to global estimates, in the year 2050, there will be more than 2000 million older people (OP) of 60 years. In Chile, the situation is no different, the country is aging and this situation exposes us to new challenges. The OP, usually present a greater burden of disease resulting in an increase in the use of medications to control their comorbidity and multimorbidity. This polypharmacy (the use of 5 or more drugs) it brings risks such as the increase in falls, greater fragility, increased costs, among others. To address these risks in the OP, the term deprescribing appears as the process of withdrawal of inappropriate medication, supervised by a health care professional with the goal of managing polypharmacy and improve clinical outcomes. Deprescribing medications such as benzodiazepines could improve the quality of sleep and quality of life, the withdrawal of non-steroidal anti-inflammatory analgesics and beta-blockers decrease falls among other results. This practice should arise, for example, when the symptoms or syndromes coincide with adverse effects to some of the medicines, when the patient is in advanced stage of their illness, with extreme fragility, with advanced dementia or end-of-life care. Despite the fact that every time appears more literature that shows the usefulness of deprescribing, to expand the knowledge to generate evidence of better quality that show in which scenarios are obtained the best results for patients.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: larriagada@yahoo.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.02.007>
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

El envejecimiento poblacional, es un proceso que ha ido marcando a los distintos países a nivel mundial, observándose un cambio progresivo de la pirámide poblacional explicado por la baja natalidad, baja mortalidad y el aumento de la esperanza de vida^{1,2}.

A nivel mundial, existe un aumento significativo de la población mayor de 60 años, estimándose que entre los años 2015 y 2050 los adultos mayores pasarán de 900 a 2000 millones, representando un alza de 12% a 22% de la población¹, destacando un mayor número de mujeres en comparación con los hombres.

Chile no ha estado exento de este fenómeno mundial, y de acuerdo con el CENSO del año 2017 existen poco más de 2.800.000 personas mayores (PM) lo que equivale a un 16,2% de la población. De los mayores de 60 años, las mujeres representan el 55,7% en contraste con los hombres quienes alcanzan el 44,3%^{1,3}.

Entre las consecuencias, del cambio epidemiológico se observa un aumento de la población con enfermedades crónicas no transmisibles, principalmente cardiovasculares y también un mayor número de personas con dependencia⁴. Esto a su vez, desencadena mayor utilización de medicamentos, mayor prevalencia de polifarmacia, más riesgo de errores de medicación, mayor incidencia y prevalencia de efectos adversos, interacciones farmacológicas e inclusive mayor riesgo de mortalidad asociada a su uso³.

EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS EN LAS PERSONAS MAYORES

En el Reino Unido, sobre el 75% de las PM utiliza más de 5 medicamentos⁵ y en Estados Unidos (EE.UU.) esta población, que representa un 13%, recibe un tercio del total de las prescripciones de la nación, correspondiendo al doble de lo utilizado por los más jóvenes². Esta mayor exposición a medicamentos probablemente se deba también a mayor comorbilidad o multimorbilidad, así, por ejemplo, ya se conoce que prácticamente en la mitad de los mayores de 70 años, coexisten a lo menos 3 enfermedades⁵ y que entre el 75% a 96% de ellos confunde o comete errores con sus tratamientos farmacológicos⁵.

En Chile la prevalencia de consumo de al menos un medicamento va en aumento, alcanzando un 58% de la población general³, siendo mayor en mujeres y en personas con menos años de estudios^{3,6}. Los medicamentos más utilizados son paracetamol, aspirina, losartán, metformina y atorvastatina^{3,4}.

En términos generales, la mayoría de los medicamentos que utilizan son prescritos (66%) y dispensados principalmente en

establecimientos de Atención Primaria u hospitales (65,2%), con una automedicación que alcanza al 6,2%^{3,4}.

El 89,4% de las PM, recibe algún medicamento, es decir, prácticamente 9 de cada 10 adultos mayores chilenos están expuestos al menos a un fármaco. De igual forma, la polifarmacia (5 o más medicamentos) aumenta en el tiempo, alcanzado al 37% de la población de 65 o más años, con el mismo patrón de comportamiento, es decir, mayor en mujeres y en personas con menor escolaridad³.

POLIFARMACIA

Cada vez más, aparecen estudios que analizan los desenlaces indeseados del uso de medicamentos en PM. El riesgo de estas consecuencias aumenta en la medida en que lo hace también el número de fármacos utilizados⁷⁻⁹, razón por la cual el concepto de polifarmacia se hace muy frecuente en la literatura médica y de farmacología clínica geriátrica. A pesar de no existir una definición única de polifarmacia, la mayoría de los autores coincide en la utilización de 5 o más medicamentos^{10, 11}.

Existen múltiples consecuencias clínicas en relación con la polifarmacia¹², entre las que se puede destacar:

Caídas: La marcha es un proceso complejo que requiere de la óptima coordinación de diversos órganos y sistemas que incluyen el sistema nervioso central, periférico, respiratorio, cardiovascular y musculoesquelético, entre otros^{13,14}. Los medicamentos son capaces de afectar el funcionamiento de estos órganos y sistemas, modificando la capacidad del organismo de coordinar estas funciones para lograr un adecuado desplazamiento^{15,16}.

Así, por ejemplo, se ha encontrado que la disminución de la velocidad y la mayor variabilidad de la marcha, está asociado con mayores incidencias de caídas en las PM^{17,13}.

Algunos estudios sugieren una estrecha relación entre polifarmacia y caídas en PM (OR 2.23, 95% CI 1.39-3.56; P=0.001)^{18,19}, con el consiguiente riesgo aumentado de fractura¹⁹. Asimismo, se ha encontrado que, habiendo ajustado por edad, sexo y comorbilidades, la utilización de 5 o más medicamentos aumentaría la incidencia de caídas en 5% respecto de aquellas PM que no reciben polifarmacia (HR=1,05; 95% CI=1,01-1,11; p=0,043)²⁰.

Fragilidad: La fragilidad es un síndrome resultado de un aumento de la vulnerabilidad frente a estresores, como consecuencia de la disminución de la reserva fisiológica de múltiples sistemas biológicos²¹. Operacionalmente se utilizan 5 criterios para definir fragilidad en las PM: cansancio auto reportado, disminución de peso no intencional superior al 5%

en el último año, debilidad muscular, movilidad reducida y un bajo nivel de actividad física²².

Verenose y colaboradores encontraron que el riesgo de presentar fragilidad aumentaba un 55% entre los usuarios de 4 a 6 medicamentos respecto de aquellos que reciben menos de 4, y que este riesgo se eleva a 147% cuando se utilizan más de 7 simultáneamente²³.

Otros investigadores por su parte, han encontrado que en la medida en que aumenta el número de medicamentos utilizados, también los hace el número de criterios para definir fragilidad^{21,24}, existiendo una relación bidireccional entre ambos²⁵.

La Guía de Práctica Clínica en el Manejo de Fragilidad del Asia Pacífico del 2017²⁶, recomienda fuertemente, revisar y desprescribir lo inadecuado o lo que no sea beneficioso en el paciente frágil.

Ingresos hospitalarios: El número de medicamentos utilizado por las PM, es un factor de riesgo significativamente independiente para hospitalizarse⁵. Uno de cada diez ingresos hospitalarios de personas mayores se debe a un efecto adverso a medicamento²⁷ siendo 50% de ellos prevenibles y en el que los AINEs y los betabloqueadores están entre los más involucrados.

Falta de adherencia: La polifarmacia también se ha correlacionado con mayor prevalencia de errores en la autoadministración de medicamentos, más problemas de administración por parte del cuidador, mayores altas hospitalarias a entornos no domiciliarios, más eventos adversos a medicamentos post alta, mayor mortalidad por todas las causas y menor conocimiento del propio paciente sobre su tratamiento²⁸.

Mortalidad: A este respecto, un reciente metaanálisis ha demostrado una significativa asociación con mortalidad ($p < 0,005$) pasando de un Odds Ratio ajustado (aOR) de 1,31 (1,17-1,47) a 1,96 (1,42-2,71) entre usuarios de 5 o más medicamentos y 10 o más. La causalidad de esta relación no está del todo clara, por lo que se cree que pudiera estar en concordancia a la carga de enfermedad, sin embargo, mientras no se tenga certeza de ello, es otra razón más para la prudencia a la hora de la utilización de medicamentos en PM²⁹.

Costos: También existen consecuencias económicas relacionadas con la polifarmacia, en EE.UU. se estima que la carga derivada del consumo de recursos asociado a la morbimortalidad relacionada a fármacos en atención ambulatoria, es de US \$177 mil millones al año. En los países bajos, los ingresos hospitalarios potencialmente prevenibles relacionados con la medicación tienen un costo mayor 94 millones de Euros o 5461 Euros por cada ingreso hospitalario⁷.

DEPRESCRIPCIÓN

Las consecuencias indeseadas de la polifarmacia, sitúan a las personas mayores en una posición de alta vulnerabilidad, en la relación riesgo-beneficio³⁰, razón por la cual desde hace ya más de tres décadas se han estado buscando estrategias para evitar el uso de medicamentos con un perfil más riesgoso que beneficioso en este grupo etario. Desde esa fecha han aparecido distintas herramientas para aproximarse a una prescripción más segura. El año 2003, aparece por primera vez en la literatura científica el término “*deprescribing*”^{31,32} que en español ha sido aceptada como deprescripción y que hace referencia al abordaje clínico para disminuir los efectos indeseados o la sobreutilización de medicamentos a fin de minimizar los riesgos.

Basándose en revisiones sistemáticas de artículos publicados entre el año 2003 y 2014³² la deprescripción se define como un proceso de retiro de medicamentos considerados inapropiados, que es supervisado por un profesional de la salud con el objetivo de mejorar los resultados clínicos de los pacientes^{31,11}. Cabe destacar, que desde su definición se desprenden a lo menos cuatro consideraciones a tener presente. Primero: la deprescripción es un “proceso” y no un acto, en consecuencia, es un “*continuum*” requiriendo por lo tanto del acompañamiento del paciente y no debe ser entendida como una actuación única en el tiempo y exenta de seguimiento. Segundo: “de retiro” de medicamentos lo que no significa necesariamente suspensión, sino que, al contrario, incluye también, la disminución de dosis o aumento de intervalos de administración en el tiempo e incluso la disminución paulatina de un medicamento para incorporar otro. Tercero: el término “inapropiado”, significa que el medicamento a ser retirado debe poseer un desbalance entre riesgo y beneficio, lo que incluye medicamentos sin indicación, inefectivos o claramente con más efectos adversos en las poblaciones mayores respecto a los adultos. Cuarto: “supervisado por un profesional de la salud”, refuerza el concepto del acompañamiento en este retiro, por lo tanto, la suspensión de medicamentos realizada por el propio paciente no debe ser entendida como deprescripción, pues carece de una planificación de retirada con la constante evaluación de las consecuencias clínicas.

Procedimiento para desprescribir

Se han probado diferentes intervenciones para implementar la deprescripción, la mayoría involucra a farmacéuticos clínicos y médicos en la revisión de la medicación^{11,33} llevada a cabo ya sea durante la hospitalización como en ambientes ambulatorios. También se han desarrollado programas educativos para la prescripción, evaluación geriátrica, intervenciones multidisciplinarias y sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas de deprescripción general (de cualquier tipo de medicamentos) o bien de determinadas clases de fármacos^{11,34}.

Para iniciar el proceso de deprescripción Scott y cols¹¹ sugieren someter a cada medicamento utilizado por el paciente al escrutinio según la figura 1, evaluando si existe indicación de uso, si está teniendo algún beneficio para el paciente, si existe contraindicación o cascada de la prescripción. Luego, avanzar hacia la ponderación de los riesgos respecto a los beneficios potenciales, continuar identificando si la enfermedad o síntoma para el que está siendo utilizado el medicamento testeado, se encuentra estable o no, y si existe suficiente expectativa de vida para obtener los beneficios de su uso. Según cada respuesta volver a preguntarse cuál es la probabilidad de que aparezcan síntomas de abstinencia a la retirada o empeoramiento de la enfermedad y con ello determinar si se avanza hacia la discontinuación o a la disminución de dosis, evaluando, cuál es la respuesta clínica del paciente para determinar si se avanza hacia el retiro, o si es necesario volver a instalar la terapia^{34,35}.

Estos mismos autores, proponen un procedimiento de retiro basado en los siguientes 5 pasos:

Paso 1: Revisar la medicación y hacer conciliación farmacoterapéutica. Esta conciliación incluye a todos los medicamentos que el paciente efectivamente utiliza ya sean los prescritos o los de libre venta³⁶ y la indicación o razón de uso para cada uno de

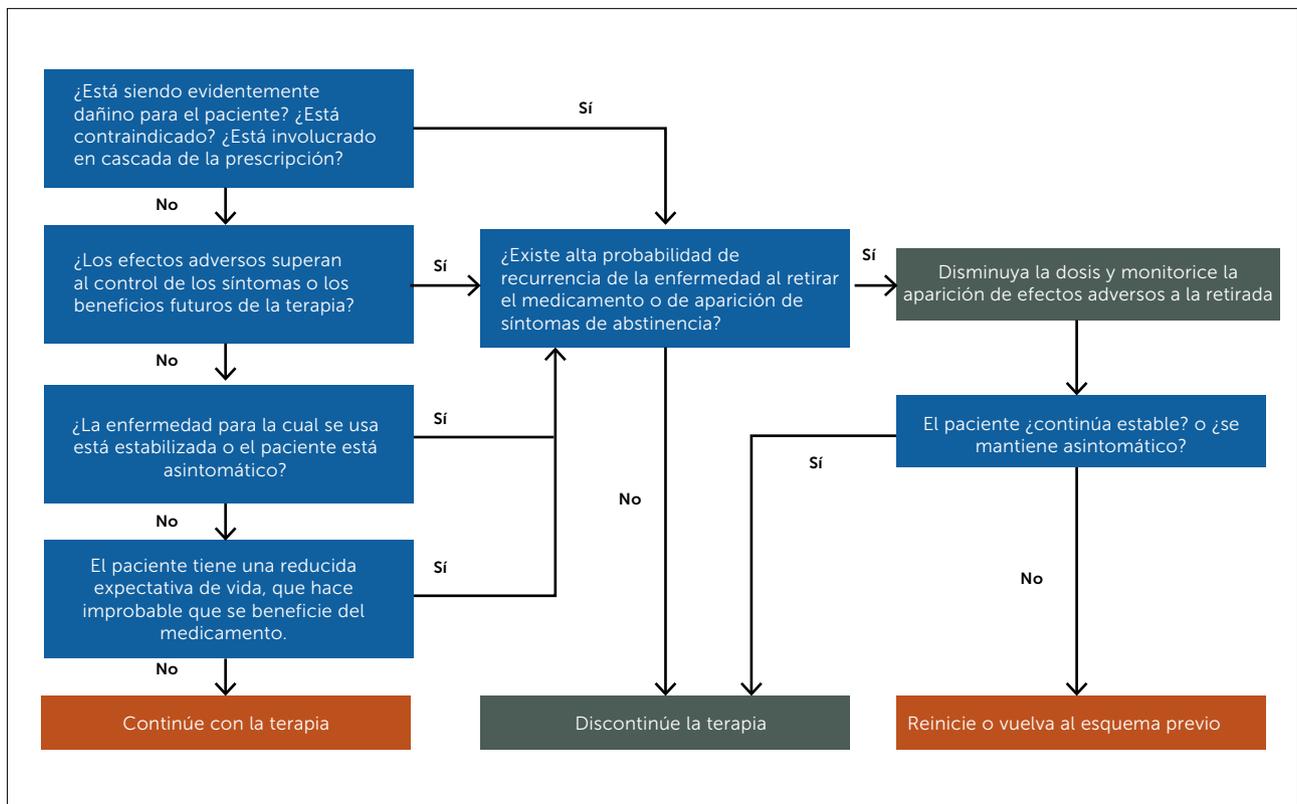
ellos. En esta etapa se podrían identificar duplicidades, medicamentos sin indicación y razones de incumplimiento³⁷.

Paso 2: Evaluar los riesgos para cada medicamento individualmente. Un principio fundamental de deprescribir es evitar futuras reacciones adversas a medicamentos (RAM), por ello en esta etapa los autores sugieren buscar dirigadamente RAM, interacciones fármaco-fármaco, fármaco-enfermedad, riesgos derivados de cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos propios del envejecimiento³⁸.

Paso 3: Evaluar cada medicamento como potencialmente seleccionable para deprescribir. En esta etapa considerar aquellos medicamentos que no tienen indicación de uso, o que evidentemente no estén siendo efectivos o incluso aquellos que significan una carga considerada inaceptable para el paciente o la familia^{38,39}.

Paso 4: Priorizar el retiro de medicamentos. Esta priorización debe basarse en el adecuado equilibrio riesgo-beneficio, en la factibilidad real de discontinuación, en los riesgos de aparición de efectos adversos a la retirada y en las preferencias del paciente, por lo tanto, debe nacer de la discusión con el paciente y/o su familia³⁸.

Figura 1. Algoritmo para decidir el orden y el modo en que se puede suspender el uso de medicamentos¹¹



Paso 5: Discontinuar medicamentos e implementar un plan de seguimiento. Los planes de retiro y de monitoreo también deben ser compartidos con los pacientes. Se recomienda hacer cambios de no más de un medicamento a la vez, de tal manera de detectar en forma oportuna cualquier signo o síntoma derivado de la modificación y no tardar en la toma de decisiones correctivas³⁸.

Tomando estos 5 pasos, nuestro grupo de trabajo, propone el acrónimo "RETIRA" que recoge lo planteado por los autores originales y pudiera ser de utilidad para aproximarse clínicamente a la deprescripción (Figura 2).

Figura 2. Acrónimo RETIRA en deprescripción

- R** Registrar todos los medicamentos que utiliza el paciente y para cada uno de ellos identificar la indicación o razón de uso.
- E** Enumerar los efectos adversos potenciales para cada medicamento registrado, así como las posibles interacciones fármaco-fármaco, fármaco-enfermedad y los riesgos derivados de cambios propios del envejecimiento.
- T** Tasar o ponderar cada medicamento como potencialmente retirable, comenzando por aquellos que no tengan indicación, no estén siendo efectivos y considerando en todo momento la relación riesgo v/s beneficio de deprescribir.
- I** Idear un plan priorizando aquellos medicamentos con la mejor relación riesgo-beneficio de deprescribir. Este plan diseñado debe ser compartido con el paciente y/o con su cuidador e ir deprescribiendo de no más de un medicamento a la vez.
- R** Revisar e implementar el plan, pero antes de ejecutarlo analizar posibles oportunidades de mejora con el fin de detectar y corregir riesgos no identificados en la etapa anterior.
- A** Acompañar en el tiempo y monitorizar los efectos clínicos esperados del retiro, teniendo siempre presente los riesgos asociados a ello, de tal manera de detectarlos oportunamente.

Cuando se ha tomado la decisión de deprescribir algún medicamento y se comienza a elaborar un plan de retiro, se deben tomar en consideración los cambios farmacocinéticos asociados al envejecimiento pues con ello, se podrá diseñar un plan más seguro. En esta etapa de diseño intentar responder ¿cuán prolongada se encuentra la vida media del medicamento? ¿cómo se encuentra la unión a proteínas plasmáticas? ¿existen razones que hagan suponer que hay impregnación del medicamento? ¿a las cuántas horas de modificada la dosis o de suspendido se espera que comience a desaparecer el efecto clínico? ¿en cuánto tiempo se espera que pudieran aparecer los

potenciales efectos de retirada? Estas solas preguntas, merecen la discusión profunda entre el médico y el farmacéutico clínico, para en conjunto tomar la mejor decisión con el menor riesgo.

BENEFICIOS DE DEPRESCRIBIR

Cada vez más, aparecen estudios que pretenden demostrar los beneficios de deprescribir en las personas mayores, sin embargo, la mayoría de ellos se han diseñado para determinadas clases de medicamentos encontrando, por ejemplo, que la retirada de psicotrópicos en mayores de 65 años, se asocia con menos caídas y menor deterioro cognitivo²⁸.

Las tasas de éxito de la retirada de benzodiazepinas en personas mayores dependerán de la intervención utilizada pudiendo variar de un 27% a 84%⁴¹. Algunos autores han encontrado que a largo plazo, el uso de benzodiazepinas en PM no mejoran la calidad del sueño⁴²⁻⁴⁵. Otros por su parte plantean que su retirada podría estar relacionada con una mejor percepción de calidad de vida sin un impacto negativo sobre el sueño^{41,46}, sin embargo, aún falta más evidencia para poder aseverarlo.

Otra consecuencia estudiada, dice relación con el impacto que tiene la deprescripción sobre las caídas, habiéndose demostrado que el deprescribir medicamentos reconocidamente promotores de caídas en adultos mayores (en su acrónimo anglosajón FRIDs), tales como benzodiazepinas, antidepresivos, betabloqueadores entre otros, disminuye significativamente las caídas, los costos en medicamentos, mejora la movilidad e impacta positivamente en la calidad de vida relacionada con la salud al cabo de un año de seguimiento^{18,47,48}.

A pesar de que aún no existen trabajos que muestren cómo esta práctica impacta en la mortalidad de las personas mayores, cada vez más aparece evidencia que debe hacer reflexionar sobre los beneficios que tiene el retiro de medicamentos inapropiados en la aparición de comorbilidades y su impacto en la calidad de vida de las personas mayores.

DEPRESCRIBIR AL FIN DE LA VIDA

Algunos investigadores han sugerido que las personas mayores con enfermedad terminal o con esperanza de vida reducida, tendrían mayor oportunidad de dejar de utilizar medicamentos para prevención primaria o secundaria⁴⁹⁻⁵¹. Sin embargo, en la literatura aparece que entre los medicamentos que más se mantienen, se encuentran los bifosfonatos, vitaminas, antidiabéticos, antiulcerosos, inhibidores de la enzima convertidora, estatinas, bloqueadores de receptores de angiotensina y bloqueadores de canales de calcio^{52,53}. La decisión de interrumpir medicamentos preventivos en personas mayores cuando se acerca el fin de la vida, se hace cada vez más complicada por la falta de pautas claras que orienten la toma de decisión⁵⁴.

Todd y Holmes⁵⁵ hacen las siguientes cinco recomendaciones para tener presente al deprescribir al fin de la vida.

1. Tomar decisiones compartidas con el paciente o con la familia, antes de iniciar un medicamento.
2. Considerar que el no iniciar un medicamento es una alternativa razonable para los pacientes en etapa avanzada de la vida.
3. La deprescripción es parte de la prescripción misma.
4. Los prescriptores tienen que aceptar la incertidumbre.
5. Al iniciar un medicamento se debe discutir los beneficios esperados, en cuánto tiempo y en qué situaciones se suspendería su uso. Esto ayudará a tomar decisiones en el futuro.

Si bien existen herramientas publicadas para ayudar a deprescribir en PM frágiles al final de la vida, ellas se basan en opinión de expertos y experiencia clínica, siendo necesario mayor rigurosidad en su diseño y en la evaluación de las consecuencias clínicas de deprescribir⁵⁶.

CONCLUSIONES

El cambio epidemiológico mundial y nacional insta a buscar nuevas estrategias y tecnologías sanitarias, a fin de enfrentar estos nuevos escenarios con nuevas soluciones. En este sentido, el aumento de la polifarmacia, el uso de medicamentos potencialmente inapropiados y las consecuencias indeseadas del uso de fármacos en personas mayores obliga a adoptar esfuerzos tendientes a la búsqueda de un enfoque sistemático hacia la deprescripción a fin de disminuir la utilización de medicamentos con una desfavorable relación riesgo- beneficio en las personas de edad avanzada.

Se hace necesario instaurar una cultura de mayor cuestionamiento ante la prescripción de medicamentos, fomentar aún más los vínculos entre médicos y farmacéuticos clínicos tendientes a adoptar una actitud más proactiva que reactiva. Finalmente, continúa pendiente fomentar alianzas entre la academia y la práctica clínica, para generar evidencia de buena calidad metodológica y definir las circunstancias bajo las cuales, el deprescribir, confiere el máximo beneficio en términos de mejores resultados clínicos para las personas mayores.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el Envejecimiento y La Salud. Ginebra: OMS 2015.
2. Bhavik S, Emily R. Polypharmacy, Adverse Drug Reactions, and Geriatric Syndromes. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2012; 173-186.
3. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Santiago: MINSAL; 2017.
4. Margozzini P, Possi A. Encuesta Nacional de Salud, ENS 2016-2017: un aporte a la planificación sanitaria y políticas públicas en Chile. *ARS Medica*. 2018; 43: 30-34.
5. Miero L, Beuscart J, Knol W et al. Achieving appropriate medication for older adults: A multidimensional perspective. *Maturitas*. 2019; 124:43-47.
6. Pontificia Universidad Católica de Chile. Encuesta de Calidad de Vida. Santiago: PUC; 2016.
7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-218.
8. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009235.
9. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65.
10. Qato DM, Alexander GC, Conti RM et al. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867-2878.
11. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: the Process of Deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175:827-834.
12. Fried TR, O'Leary J, Towle V et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261-2272.
13. Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(10):1304-1309.
14. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O et al. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(11):2127-2136.
15. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):30-39.
16. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM et al. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging*. 2012;29(5):359-376.
17. Verghese J, Holtzer R, Lipton RB et al. Quantitative gait markers and incident fall risk in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(8): 896-901.
18. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17: 463-470.
19. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Polypharmacy and falls in older people: balancing evidence-based medicine against falls risk. *Postgrad Med*. 2015; 127: 330-337.
20. Montero-Odasso M, Sarguis-Adamson Y, Song HY et al. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community- Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019; (6):1182-1188.

21. Herr, M., Sirven, N., Grondin, H et al. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J of Clin Pharmacol.* 2017;(9):1165-1172.
22. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):146-156.
23. Veronese N, Stubbs B, Noale M et al. Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18(7):624-628.
24. Saum KU, Schöttker B, Meid AD et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(2):27-32.
25. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M et al. The relationship between Frailty and Polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432-1444.
26. Dent E, Lien WS, Wong WC et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18: 564-575.
27. Oscanoa T, Lizaraso, Carvajal A et al. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 759-770.
28. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *JAGS.* 2017;65: 747-753.
29. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC et al. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(6):729-738.
30. American Geriatrics Society 2015. Updated Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:2227-2246.
31. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res.* 2003;33:323-8.
32. Reeve E, Gnjjidic D, Long J et al. A systematic review of the emerging definition of "deprescribing" with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1254-68.
33. Ammerman C, Simpkins B, Warman N et al. Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: Deprescribing with a Clinical Pharmacist. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 9999:1-4.
34. Thillainadesan J, Gnjjidic D, Green S et al. Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. *Drugs Aging.* 2018; 35:303-319.
35. Page A, Clifford R, Potter K et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82:583-623.
36. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011;171:814-22.
37. Gooen LG. Medication reconciliation in longterm care and assisted living facilities: opportunity for pharmacists to minimize risks associated with transitions of care. *Clin Geriatr Med.* 2017;33:225-39.
38. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2584-2595.
39. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ.* 2009;339:2803.
40. 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.
41. Reeve E, Ong M, Wu A et al. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73:927-935.
42. Bourgeois J, Elseviers MM, Van Bortel L et al. Sleep quality of benzodiazepine users in nursing homes: a comparative study with nonusers. *Sleep Med.* 2013;14(7):614-21.
43. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Can Med Assoc J.* 2000;162:225-233.
44. Béland SG, Préville M, Dubois ME et al. Benzodiazepine use and quality of sleep in the community-dwelling elderly population. *Aging and Mental Health.* 2010;14:843-850.
45. Bourgeois J, Elseviers MM, Van Bortel L et al. One-year evolution of sleep quality in older users of benzodiazepines: a longitudinal cohort study in belgian nursing home residents. *Drugs Aging.* 2014;31:677-82.
46. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019: 124:330-340.
47. Polinder S, Boyé N, Mattace-Raso F et al. Cost-utility of medication withdrawal in older fallers: results from the improving medication prescribing to reduce risk of FALLs (IMPROveFALL) trial. *BMC Geriatrics.* 2016;16:179.
48. Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ et al. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall related injuries among older people: a nationwide nested case-control study in Taiwan. *BMC Geriatrics.* 2017;17:140:2-9.
49. Narayan SW, Nishtala PS. Discontinuation of preventive medicines in older people with limited life expectancy: a systematic review. *Drugs Aging.* 2017; 34(10):767-776.
50. Nishtala P, Gnjjidic D, Chyou T et al. Discontinuation of statins in a population of older New Zealanders with limited life expectancy. *Intern Med J.* 2016; 46(4):493-496.
51. Bertozzo G, Zoppellaro G, Granziera S, et al. Reasons for and consequences of vitamin K antagonist discontinuation in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(11):2124-2131
52. Todd A, Husband A, Andrew I et al. Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2017; 7(2):113-121.
53. Poudel A, Yates P, Rowett D et al. Use of preventive medication in patients with limited life expectancy: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 53(6):1097-1110.
54. Narayan SW, Nishtala PS. Discontinuation of Preventive Medicines in Older People with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *Drugs & Aging.* 2017; 34(10): 767-776.
55. Todd A, Holmes HM. Recommendations to support deprescribing medications late in life. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):678-81.
56. Thompson W, Lundby C, Graabæk T et al. Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67 (1):172-180.