

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva
Programa de Doctorat “Salut Pública i Metodologia de Recerca Biomèdica”
Facultat Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

LA MORBIDITAT COM A MESURA DELS TRASTORNS CRÒNICS
EN UNA COHORT REPRESENTATIVA
DE LA POBLACIÓ DE CATALUNYA (ESTUDI COHESCA)

Autora: Cristina Rius i Gibert

**Directora: Dra. Glòria Pérez Albarracín (Agència de Salut Pública de Barcelona,
Universitat Pompeu Fabra)**

**Tutor: Dr. Miquel Porta Serra (Institut Municipal d’Investigació Mèdica,
Universitat Autònoma de Barcelona)**

Tesi Doctoral
Barcelona, 2007

La sort és una cosa que es presenta de moltes formes,

però qui la podria reconèixer?

De tota manera, jo n'agafaria un bocí, prenguéis la

forma que prenguéis, i en pagaria el preu que fos.

El vell i la mar

Ernest Hemingway

PRESENTACIÓ

La morbiditat entesa com la presència de múltiples trastorns crònics en una mateixa persona esdevé un problema de salut cada vegada més rellevant degut , per una banda, a l'envelliment que s'observa en les poblacions procedents de països anomenats desenvolupats, i per l'altre, degut a l'augment de la prevalença dels trastorns crònics en aquest sector de la població.

Aquesta tesi es presenta com a compendi de publicacions segons la normativa aprovada per la Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona.

La introducció té per objectiu revisar de manera exhaustiva el coneixement existent en l'àrea de la presència de múltiples trastorns crònics en la mateixa persona, així com el seu efecte sobre el risc de morir. En l'apartat de metodologia s'inclouen aquells aspectes que, tot i ja està inclosos en les diferents publicacions d'aquesta tesi, s'ha cregut rellevant donar una visió de conjunt. Aquest apartat conté les característiques del disseny i la població d'estudi tant de la cohort de desenvolupament de l'índex de comorbiditat com de la cohort de validació del mateix, aspectes generals del procés de connexió de registres, definicions de les variables d'estudi i d'ajust i, finalment, la base teòrica per l'aplicació de l'anàlisi de supervivència utilitzat.

Es presenten 5 publicacions que s'han elaborat bàsicament a partir de l'explotació estadística de les dades de la COHESCA. En primer lloc, inclou una revisió narrativa en la que s'analitza de manera crítica el coneixement disponible de l'efecte de la presència de múltiples trastorns crònics en un mateix individu sobre el risc de morir. La segona publicació és un article metodològic on es valora les diferències d'usar l'edat en lloc del temps de seguiment com escala de temps de l'anàlisi de la supervivència dels trastorns crònics. La tercera publicació presenta les diferències en la supervivència de la

COHESCA segons les diferents categories de l'índex de comorbiditat adaptat de Charlson. El quart article es basa en la validació de la precisió pronòstica de l'índex de comorbiditat prèviament proposat usant la informació d'una cohort separada i diferent (la cohort establerta a partir de l'ESB-00). Finalment, el darrer manuscrit pretén estimar els riscos relatius de morir utilitzant dues mesures dels trastorns crònics (la multimorbiditat i la comorbiditat) en la informació COHESCA.

Per últim, s'inclou un apartat de discussió general i conclusions on es recapitula de manera sistemàtica sobre els aspectes ja discutits i presentats en les diferents publicacions.

AGRAÏMENTS

En el moment d'acabar la tesi, m'adono que han passat 7 anys des que vaig començar a treballar en aquest tema. Al llarg d'aquest temps, han passat moltes coses de tot tipus que m'han obligat a modificar i adaptar no només el treball de la tesi sinó molts dels plantejaments de vida que tenia per inamovibles. Tot aquest trajecte caminat ha estat per aprendre.

Són moltes les persones que haig d'incloure en aquests agraïments i no seria justa si me n'oblidés cap:

Als companys que han treballat en l'Enquesta de Salut de Catalunya, als companys del Registre de Mortalitat de Catalunya, als companys de l'ASPB que han treballat en l'Enquesta de Salut de Barcelona i en el Registre de Mortalitat de Barcelona, i als companys que formen el Grup COHESCA.

Als coautors dels articles de la tesi, que amb molta paciència ens han fet arribar els seus comentaris i suggeriments.

Als companys i amics del Servei de Medicina Preventiva de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron on vaig començar la meva formació i als que recordo amb molt d'afecte.

Als companys del Servei d'Epi de l'ASPB, que m'han acompanyat darrerament.

Al Miquel Porta, el tutor, pels seus sempre valuosos comentaris.

A la Glòria, la directora de la tesi. Ha arribat un moment en que ja caminem juntes.

Als amics que m'han acompanyat i als amics que m'acompanyen.

A la meva família pel seu suport incondicional.

Moltes gràcies

RECONEIXEMENT DEL FINANÇAMENT

Aquest estudi s'ha pogut realitzar en part gràcies a una subvenció del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0053-01) del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Aquest treball també ha comptat amb el finançament de l'Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), de la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros en Epidemiología y Salud Pública (RCESP)(C03/09).

ALTRES RESULTATS D'AQUEST TREBALL DE RECERCA

Tesina del Master de Salut Pública: “Anàlisi de la supervivència en una cohort representativa de la població de Catalunya, 1994 -1998”

Comunicacions presentades a congressos

- Comunicació oral: “Estado de salud percibido y mortalidad en la población de Cataluña. El estudio de seguimiento de la encuesta de salud de Cataluña (estudio COHESCA)” Barés MA, Pérez G, Schiaffino A, Rius C, García M, Gispert R, Fernández E. XVIII Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid 2000.
- Comunicació oral: “El estudio de seguimiento de la encuesta de salud de Cataluña (estudio COHESCA): descripción de la cohorte y seguimiento de la mortalidad” Pérez G, Fernández E, Barés MA, Schiaffino A, Rius C, García M. XVIII Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid 2000.
- Comunicació oral: “Supervivencia según la comorbilidad por trastornos crónicos en una muestra representativa de la población de Catalunya (Estudio COHESCA)” Rius Gibert C, Pérez G, Martínez JM, Barés MA, Schiaffino A, García M, Gispert R, Fernández E. Comunicación oral durante la XIX Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Murcia 2001.

- Comunicació oral: “Construcción de un índice de comorbilidad para su aplicación en el análisis de la supervivencia en una cohorte de base poblacional (Estudio COHESCA)”. C.Rius, G.Perez, JM.Martínez, M.Barés, A.Schiaffino, M.García, R.Gispert, E.Fernández. XX Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Barcelona 2002.
- Comunicació oral: “Assessing differences between co-morbidity and multimorbidity”. C.Rius, G.Pérez, A.Schiaffino, E.Fernández, R.Gispert. Joint Scientific Meeting of the IEA European Epidemiology Federation and the XXI Annual Meeting of the Spanish Society of Epidemiology (SEE). Toledo 2003.

ÍNDEX

Presentació	4
Agraïments	6
Reconeixement del finançament	8
Altres resultats d'aquest treball de recerca	10
Índex	12
Índex de figures i taules	16
Acrònims	18
Resum i Abstract	20
1. Introducció	30
1.1. Mortalitat	32
1.2. Morbidity	34
1.2.1. Les diferents mesures de la morbiditat	36
1.2.2. El patró de morbiditat a Catalunya	39
1.3. Enquestes de salut	44
1.4. Connexió de registres	46
1.5. Justificació de l'estudi	48
2. Objectius i Hipòtesi	52
3. Metodologia	56
3.1. Disseny i població d'estudi	58
3.1.1. Cohort de desenvolupament	58
3.1.2. Cohort de validació	59
3.2. Connexió de registres	60
3.3. Variables de morbiditat	61

3.3.1. Multimorbiditat	61
3.3.2. Comorbiditat	61
3.3.3. Índex de comorbiditat	62
3.4. Altres variables d'estudi	62
3.5. Anàlisi estadística	63
4. Resultats i Discussió	66
4.1. L'elecció d'una mesura dels trastorns crònics	68
4.2. L'aplicació pràctica de les mesures dels trastorns crònics	72
4.2.1. Multimorbiditat	72
4.2.2. Comorbiditat	73
4.2.3. Índex de CoMorbidity Adaptat de Charlson (ICMA)	74
4.2.3.1. Validació de l'ICMA	75
4.2.3.2. Utilitat dels índex de comorbiditat	77
4.3. L'anàlisi de la supervivència	78
4.4. Altres variables d'ajust	79
4.4.1. Classe social	79
4.4.2. Consum de tabac	80
4.4.3. Consum d'alcohol	83
4.4.4. Activitat física	84
4.4.5. Estabilitat dels estils de vida	85
4.4.6. Estat de salut autopercebut	86
4.5. Limitacions	87
4.6. Aplicabilitat	89
5. Conclusions	92
5.1. Aspectes metodològics	94

5.2. Les mesures dels trastorns crònics	94
6. Bibliografia	96
7. Annex de taules i figures	114
8. Annex: Articles que formen part de la tesi	120
Article 1: La medición de los trastornos crónicos en un mismo individuo como predictores de la mortalidad	122
Article 2: La edad como escala de tiempo en el análisis de supervivencia por trastornos crónicos	154
Article 3: An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey	164
Article 4: Validation of a comorbidity index to predict mortality in general population	172
Article 5: Assessing differences between morbidity measures in Spain	196

INDEX DE TAULES I FIGURES

Figura 1. Esquema del seguiment dels participants a l'Enquesta de Salut de Catalunya de l'any 1994

Figura 2. Esquema del seguiment dels participants a l'Enquesta de Salut de Barcelona de l'any 2000

Figura 3. Períodes de temps a tenir en compte en el model d'entrades retardades

Taula 1. Descripció de l'estat vital de la cohort de 40 a 84 anys i les variables d'estudi segons ambdós sexes. Estudi COHESCA, 1994-1998.

ACRÒNIMS

AUC: “Area Under de Curve ROC” (Àrea sota la corba)

BED: Butlletí Estadístic de Defunció

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ªrevisión- Modificación
Clínica

COHESCA: Cohort de l’Enquesta de Salut de Catalunya de l’any 1994

ESB-00: Enquesta de Salut de Barcelona de l’any 2000

ESCA-94: Enquesta de Salut de Catalunya de l’any 1994

ESCA-02: Enquesta de Salut de Catalunya de l’any 2002

ICMA: Índex de CoMorbidity Adaptat de Charlson (en anglès: ACMI: Adpated
CoMorbidity index)

NEHFS: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study

NHANES I: National Health And Nutrition Examination Survey

OMS: Organització Mundial de la Salut

RMC: Registre de Mortalitat de Catalunya

ROC: “Receiver Operating Characteristic curves” (Corbes ROC)

VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana

RESUM I ABSTRACT

RESUM

En aquesta memòria de tesis es presenta el treball desenvolupat en la línia de recerca basada en l'estudi de la relació dels efectes de la morbiditat sobre la mortalitat.

Introducció

La morbiditat entesa com la presència de múltiples trastorns crònics en una mateixa persona esdevé un problema de salut cada vegada més rellevant degut, d'una banda, a l'envelliment que s'observa en les poblacions de països anomenats desenvolupats, i de l'altre, degut a l'augment de la prevalença dels trastorns crònics en aquest sector de la població.

La morbiditat es pot mesurar com a Multimorbiditat (simple sumatori del nombre de trastorns crònics presents en un individu), com a Comorbiditat (co-ocurrència de malalties específiques o trastorns crònics en individus ja diagnosticats d'una malaltia determinada) o com a Índex de comorbiditat (mesura que combina tant el nombre com la gravetat dels trastorns crònics)

Objectiu

Determinar les diferències de la supervivència d'una cohort representativa de la població adulta no institucionalitzada de Catalunya entre els anys 1994 i 1998 segons la presència de morbiditat declarada, estratificant per sexes i tenint en compte variables sociodemogràfiques, estils de vida i l'estat de salut autopercebut.

Mètodes

L'estudi COHESCA (Cohort de l'Enquesta de Salut de Catalunya 94) es va establir a partir del seguiment dels 15.000 participants des de la data realització de l'enquesta l'any 1994 fins el final del seguiment (data de defunció o 31.12.1998). L'estat vital es va obtenir mitjançant la connexió amb el Registre de Mortalitat de Catalunya. A l'anàlisi es van incloure aquells individus que a l'inici del seguiment tenien entre 40 i 84 anys (3.105 homes i 3.536 dones).

Es va obtenir un índex de comorbiditat com el sumatori de tots els trastorns crònics declarats multiplicat pel pes corresponent a cada risc relatiu de morir de cada un de los trastorns crònics.

Es van ajustar models de regressió logística per obtenir els riscos relatius (RR) de morir i els seus intervals de confiança del 95%(IC 95%) segons les categories de dues mesures dels trastorns crònics (la multimorbiditat i la comorbiditat).

Pel càlcul del RR de morir i dels IC 95% segons les diferents categories de l'índex de comorbiditat es va utilitzar un model de riscos proporcionals de Cox on l'escala de temps va ser l'edat (entrades retardades). La bondat d'ajust del model va ser valorada basant-nos en la calibració (a partir de la detecció de diferències no estadísticament significatives entre la mortalitat esperada i la observada mitjançant l'estadístic de Hosmer-Lemeshow) i la discriminació (analitzada usant l'àrea sota la corba ROC) tant en la cohort de desenvolupament com en la de validació (cohort de l'enquesta de salut de Barcelona-00).

Es va ajustar per classe social, hàbit tabàquic, consum d'alcohol, activitat física i estat de salut autopercebut. Totes les anàlisis es van realitzar estratificades per sexe.

Resultats

En les dades de l'estudi COHESCA després de 5 anys de seguiment, l'efecte del número de trastorns crònics sobre la mortalitat, tant en els homes com en les dones, no mostren un increment significatiu del risc de morir a mesura que augmenta el número de trastorns crònics.

En aquells individus ja diagnosticats d'accident vascular cerebral (autodeclarat a l'enquesta com a embòlia) s'ha obtingut un augment del risc de morir en ambdós sexes així com per cada malaltia addicional i per cada any d'edat.

En tercer lloc, a mesura que augmenta la puntuació de l'índex de comorbiditat, el risc de morir augmenta tant en homes com en dones. Aquest índex ha mostrat una bona calibració i discriminació en ambdós sexes. En la cohort de validació, l'índex de comorbiditat ha mostrat també una bona calibració en els homes, però no en les dones, i una bona discriminació en la cohort de validació en ambdós sexes.

Discussió

En estudis de seguiment es necessari incloure la morbiditat per diversos motius: per controlar el seu efecte confusor i en conseqüència millorar la seva validesa interna, per detectar possibles modificacions sobre el risc de morir, per utilitzar-los com mesura resum millorant a la vegada l'eficiència estadística i pel seu paper clau com a mesura predictora del risc de morir.

L'elecció d'una de les mesures dels trastorns crònics dependrà de diferents aspectes como són els objectius plantejats, el disseny de l'estudi, la font d'obtenció de les dades, la variable resultat d'interès, la validesa de la mesura i la seva capacitat predictiva.

En concret, l'ús d'un índex de comorbiditat comporta diferents avantatges: usar una variable resum enlloc de diversos models per explicar l'efecte de cada trastorn crònic en la mortalitat incrementant l'eficiència de l'anàlisi, usar un instrument validat que simplifica el procés de selecció de les variables i a més permet la comparabilitat amb altres estudis.

La discriminació del nostre índex és lleugerament millor a la de diferents índexs pronòstics basats en adaptacions de l'índex de comorbiditat de Charlson, malgrat que els diferents índexs consideren múltiples diagnòstics mèdics i marcadors bioquímics de malalties, diferents poblacions d'estudi, diferents metodologies i diferents variables d'ajustament.

ABSTRACT

Introduction

The presence of multiple chronic diseases in the same individual has currently become a relevant public health problem for two reasons: the aging of population in developed countries and the increasing prevalence of chronic conditions related to older people.

Morbidity could be measured as a multimorbidity (simple summing up of the number of chronic diseases present in one individual), as a comorbidity (co-occurrence of specific diseases in addition to an index disease of interest) or as a comorbidity index (a measure that summarizes the number and severity of chronic diseases in the same person)

Objective

To determine survival differences in a representative cohort of the non-institutionalised population of Catalonia during the period 1994-1998 by the presence of self-reported morbidity, in both men and women, adjusting by demographics, life styles and self-perceived health.

Methods

The COHESCA Study (Catalan Health Interview Survey Follow-up Study) was based on the 1994 Catalan Health Interview Survey. 15000 individuals were traced since the beginning of the follow-up (interview date) to the end of the follow-up (death date or December 31st 1998). The vital status was established by record-linkage with data from

Mortality Register from 1994 to 1998. The analysis was restricted to subjects aged 40-84 years at the initial interview (3105 men and 3536 women)

The co-morbidity index was obtained by means of addition of all self-declared chronic conditions multiplied by weight of each relative risk of death by each chronic condition. We adjusted a logistic regression model in order to obtain the relative risk of death (RR) and its 95% confidence interval (95%CI) by the categories of multimorbidity and comorbidity.

We fitted Cox proportional risk model with staggered entries for age (time scale) in order to calculate RR of death and 95% CI by the categories of comorbidity index. We assessed the predictive accuracy of the final model by looking at calibration (by comparing the predicted mortality with the actual mortality by means of the Hosmer-Lemeshow statistic) and discrimination (using the area under the ROC curves) in the development as well as in the validation cohort (Barcelona Health Interview Cohort 2000).

All the analysis was stratified by sex and adjusted by social class, tobacco and alcohol consumption, physical activity and self-perceived health.

Results

After 5 years follow-up, we have not detected an increase of the risk of death together with the number of chronic diseases (multimorbidity) in both sexes, in the sense that no more chronic conditions mean more mortality.

In those individuals suffering from stroke we have obtained an increase in the risk of death, in both sexes, together with an increase of the risk of death for each additional selected disease and for each additional year of age.

Moreover, the risk of death increases along with the co-morbidity index score in both sexes. The index shows a good calibration and discrimination in both sexes. In the validation cohort, we obtained a good calibration among men but not in women and a good discrimination in both sexes.

Discussion

In follow-up studies, it is necessary to take the presence of chronic diseases into account for different reasons: to control as a potential confounder improving its internal validity; to detect possible effect modification on the risk of death; to increase statistical efficiency of the analysis; and finally for its key role as a mortality predictor.

To choose one of the 3 morbidity measures could depend on different aspects as the objectives of the study, the study design itself, the source of data, the outcome variable, the validity of the measure and its predictive accuracy.

Specifically, to use a comorbidity index implied different advantages: to use it as a summary variable and consequently to increase the analysis statistical efficiency; a more simplified variable selection process or an easier comparable tool with other existing studies.

The discrimination of our index was slightly better than that of other adaptations of Charlson co-morbidity index. Those prognostic indices consider multiple medical diagnoses and biochemical markers of diseases, different target populations, different methodologies, and different adjusting variables.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Mortalitat

La mortalitat constitueix un indicador poblacional que aporta informació imprescindible per caracteritzar els problemes de salut que afecten la comunitat. L'anàlisi de la mortalitat i de la seva distribució per causes permet conèixer el canvi en les conseqüències finals de les malalties que afecten a una població.¹

Actualment, en l'àmbit dels països desenvolupats, s'observa una disminució en les taxes de mortalitat estandarditzada per edat. Aquest fenomen es deu en primer lloc a la disminució de la mortalitat infantil secundària a l'establiment d'una sèrie de mesures higièniques i sanitàries. En segon lloc es deu a l'increment de l'esperança de vida amb el consegüent augment del grup de persones d'edat avançada¹. Aquest augment del grup de persones més grans ha posat de manifest un increment de la morbiditat crònica situant com a primeres causes de mort les malalties cròniques i degeneratives, sobretot a les malalties cardiovasculars, el càncer i les demències.²

La mortalitat a Catalunya en els últims anys mostra un patró similar al dels països desenvolupats, ja sigui en el seu nivell com en les seves característiques. Presenta una baixa mortalitat general amb una baixa mortalitat infantil i un augment de la mortalitat a expenses de les malalties cròniques, concentrant-se en les patologies cardiovasculars i en el càncer, totes dues susceptibles de prevenció a través de la modificació de determinats factors de risc.³

L'esperança de vida en néixer a Catalunya ha experimentat grans canvis al llarg del segle XX. Mentre a principis de segle es registrava una esperança de vida al voltant dels 35 anys en els homes i dels 38 anys en les dones, a finals del segle, a l'any 2000 es situava en els 76,5 anys en els homes i en els 83,2 anys en les dones. A l'inici del segle

XXI l'esperança de vida al néixer continua augmentat cada any situant-se entre les més elevades del món, juntament amb la dels països nòrdics, els de l'àrea mediterrània i el Japó, arribant a l'any 2004 als 77,4 anys en els homes i als 84,0 anys entre les dones^{4,5}.

A finals de la dècada dels noranta, la primera causa de mort a Catalunya va estar constituïda pel grup de les malalties de l'aparell cardiovascular, observant-se una tendència a la disminució que les situava en segon lloc al 1998, per darrera del càncer principalment entre els homes adults mentre que entre les dones continuen les malalties cardiovasculars com a primera causa de mort i el càncer com la segona⁶. En els darrers anys, les principals causes de mortalitat continuen sent els tumors i les malalties cardiovasculars i mentre els tumors són la primera causa en els homes, en les dones són la segona. Aquest canvi en la distribució de les causes de mort pot ser deguda tant a una reducció dels factors de risc, com a una millora en el diagnòstic i el tractament o com a un canvi en la història natural de la malaltia⁷.

Pel que fa a la distribució de les causes de mort per sexes, en els homes són, per ordre, els tumors, les malalties circulatòries i respiratòries, les causes externes, les malalties digestives i les mentals. Entre les dones, en primer lloc es situen les malalties circulatòries, els tumors, les malalties respiratòries, les mentals, les del sistema nerviós i les del sistema digestiu.

En analitzar les diferents causes de mort segons grups d'edat s'observen les variacions característiques de l'envelliment de la població. Així, mentre les causes externes són la primera causa de mort entre els 1 i els 34 anys d'edat en els homes i entre els 1 i els 24 anys en les dones, els tumors ho són en el grup d'edat entre els 35 i 84 anys en els homes i entre els 25 i 74 anys en les dones. A partir dels 84 anys en els homes i dels 75 anys en les dones, les malalties cardio-circulatòries esdevenen la causa de mort més

freqüent. En analitzar-la per sexes es manté una sobremortalitat masculina en tots els grups d'edat, deguda tant a factors biològics, estils de vida i factors socioeconòmics⁸.

1.2. Morbiditat

A les societats occidentals, la presència de múltiples trastorns crònics en una mateixa persona esdevé un problema de salut molt comú. Per una banda l'augment de la proporció de persones per sobre de 64 anys que s'està observant a diversos països europeus, inclòs Espanya, i als Estats Units fa que augmenti la prevalença dels trastorns crònics degut a que aquest és el grup de població on la presència de múltiples trastorns crònics és més habitual. Així, a Espanya, el grup de persones majors de 64 anys ha incrementat des del 11.2% al 1981 fins al 16,9% a l'any 2004⁹ i a Catalunya, en el mateix sentit, ha passat de representar el 10% l'any 1975 a ser del 16,6% al 2004¹⁰.

La presència de múltiples trastorns crònics en la mateixa persona s'ha definit sota el terme morbiditat, però diversos estudis de la morbiditat han posat de manifest que no existeix consens en com aquesta presència de trastorns crònics ha de ser mesurada¹¹.

Aquesta variable es comporta de manera diferent segons l'edat dels subjectes en el sentit que el nombre de trastorns crònics augmenta així que augmenta l'edat. Així, en la gent més gran és més habitual trobar més d'un problema de salut coexistent i, en canvi en els individus de mitjana edat és més habitual trobar-ne només un¹². La importància dels estudis de trastorns crònics radica no només en la seva elevada prevalença en la gent més gran sinó també en el seu impacte en la salut i en l'atenció sanitària.

De manera constant, els investigadors que duen a terme estudis longitudinals s'enfronten amb el problema de si les morbiditats han de ser incloses en l'estudi o no. En alguns casos s'opta per criteris d'inclusió restrictius per tal que l'efecte de les

múltiples malalties cròniques no confongui els resultats. En d'altres la solució adoptada és l'eliminació d'aquells pacients amb comorbiditats. Totes elles resulten en una pèrdua d'informació que afecta la generalització dels resultats de l'estudi¹³.

En l'estudi de la supervivència d'un individu o conjunt d'individus, s'ha de considerar l'impacte que té la presència de múltiples trastorns crònics en una mateixa persona ja que afectarà el risc de morir de manera diferent depenent del tipus, la durada i la gravetat d'aquests trastorns.

Així, en els estudis de mortalitat cal incloure la morbiditat ja que aquesta explica l'efecte additiu o multiplicatiu d'una ó més condicions cròniques sobre el risc de morir, de patir incapacitats i de l'ús de serveis sanitaris. La presència de problemes crònics de salut provoca un augment de la despesa, tant en termes econòmics i socials com de demanda dels serveis sanitaris¹⁴. A més, en els estudis de seguiment també cal tenir en compte l'edat ja que tan aquesta com la presència de múltiples trastorns crònics són predictores de la probabilitat de morir per malaltia crònica, i seria necessari introduir-les a l'anàlisi multivariada tant de manera aïllada com de manera combinada formant un índex que tingui en compte l'edat i la comorbiditat¹⁵.

Així doncs, existeixen diverses raons per incloure la presència de trastorns crònics en els estudis de mortalitat. En primer lloc, per controlar l'efecte confusor i per detectar possibles modificacions sobre el risc de morir. En segon lloc, com a mesura resum amb l'objectiu de millorar l'eficiència estadística. Finalment, la morbiditat juga un paper cabdal com a predictor del risc de morir així com per d'altres mesures d'impacte¹⁶.

1.2.1. Les diferents mesures de la morbiditat

En els últims anys s'ha fet evident un creixent interès en la recerca en l'àrea dels trastorns crònics. Malgrat això, des de la introducció del terme morbiditat, la recerca desenvolupada en aquesta àrea s'ha centrat en les seves causes o conseqüències, però no ha considerat la morbiditat com la principal variable d'interès. En els diferents estudis publicats s'utilitza diferent terminologia que sovint es confon usant diversos noms com a sinònims¹⁷. Així, la presència de múltiples trastorns crònics en la mateixa persona pot ser mesurada de maneres diferents i totes elles tenen diferent efecte en l'estimació del risc de morir (veure Article 1).

La mesura més senzilla és la Multimorbiditat que es defineix com el simple sumatori del nombre de trastorns crònics presents en un individu, és a dir el número absolut de trastorns crònics sense tenir en compte la gravetat d'aquestes condicions. En aquest cas, no s'observa una clara associació amb el risc de morir en el sentit que no pel fet de tenir més trastorns crònics existeix una major mortalitat¹⁸. Un exemple de la utilització d'aquest tipus de mesura seria el coneixement de l'impacte d'una determinada malaltia sobre la salut d'una població.

Els estudis que l'utilitzen no són massa abundants i en la majoria d'ells s'usa com a mesura de la multimorbiditat la prevalença de trastorns crònics habitualment en població general i en estudis transversals^{19, 20} i recentment en atenció primària²¹.

La segona mesura utilitzada és la Comorbiditat definida com la co-ocurrència de malalties específiques o trastorns crònics en individus amb l'existència d'una malaltia. Per exemple la presència d'hipertensió en un individu prèviament diagnosticat d'embòlia. L'efecte de combinacions específiques de malalties en la mortalitat pot ser additiu o fins i tot multiplicatiu, centrant-se els esforços de la recerca en la identificació

de malalties cròniques especialment rellevants per una malaltia crònica determinada. Existeixen diferents aplicacions d'aquest tipus de mesura: l'anàlisi de les causes múltiples de mort on a partir d'establir una causa de mort índex es mesuren les causes de mort acompanyants^{22, 23}, la caracterització del patró de malalties que apareix amb les malalties mentals²⁴, les malalties cardiovasculars²⁵ i el càncer^{26, 27} i els diferents resultats de salut (tractament, hospitalització i supervivència).

Finalment, els índexs de comorbiditat que engloben tant el nombre de trastorns crònics com la seva gravetat, així com variables que també influeixen com pot ser l'edat. Un dels més usats és l'índex de comorbiditat proposat per Charlson i col·laboradors (1987), que van desenvolupar i validar un índex ponderat per tal de predir la mortalitat en el primer any d'una cohort de malalts hospitalitzats¹³. Entre els individus d'aquest estudi el risc de morir s'incrementa de la mateixa manera davant un augment d'una dècada d'edat o bé davant d'una unitat en la puntuació de la comorbiditat.

Diferents autors han realitzat estudis usant diferents adaptacions de l'índex de comorbiditat de Charlson ja sigui amb mètodes d'obtenció diferents, diferents tipus de variables d'ajust o inclús aplicant-los a poblacions diferents^{12, 28, 29, 30, 40, 85} demostrant-se en tots ells un increment de la mortalitat en relació a l'increment del número i la gravetat dels trastorns crònics tot i que existeix variabilitat de la predicció segons el mètode usat³¹.

Deyo i col·laboradors varen proposar una adaptació de l'índex de Charlson utilitzant els codis CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades-9ª revisión-Modificación Clínica) i aplicant-lo a una població hospitalària de persones majors de 65 anys i observant la seva relació amb diferents mesures de resultat com la mortalitat postoperatòria, les complicacions hospitalàries, o la durada de l'estada hospitalària³².

L'adaptació Dartmouth-Manitoba de l'índex de Charlson utilitza també la codificació del CIE-9-MC per a usar-la en bases de dades administratives i és aplicada també a una població de pacients hospitalitzats per observar la seva relació amb la mortalitat al primer any³³.

L'índex construït per Ghali i col·laboradores es basà en una selecció de diagnòstics que millor predeïen la mortalitat entre pacients quirúrgics³⁴.

L'adaptació de l'índex de Charlson que va realitzar D'Hoore va utilitzar també el CIE-9-MC i va avaluar la mortalitat durant l'ingrés d'una població hospitalària⁸⁵.

Tant l'índex d'Elixhauser³⁵, de Holman³⁶ com el Cumulative Illness Rating Scale de Katz³⁷ són una alternativa a l'índex de Charlson per a estimar la mortalitat hospitalària. El d'Elixhauser va usar el CIE-9-MC i va ser aplicat sobre una base de dades administrativa que incloïa a pacients aguts ingressats per tal d'estimar la mortalitat i la durada de l'estada hospitalària. L'índex de Holman també va usar el CIE-9-MC i es va valorar la mortalitat al primer any, la readmissió als 30 dies i la durada de l'estada hospitalària en una cohort de base poblacional.

Altres autors proposen la construcció de l'índex de comorbiditat a partir de la informació autodeclarada en qüestionaris³⁸ o basant-se en altres variables. Meng i col·laboradors proposen la confecció d'un índex de comorbiditat basant-se en el risc de morir per diferents trastorns crònics que comporten els diferents estils de vida.³⁹ Aquest mètode de puntuació del risc ens ajuda a identificar poblacions amb diferents nivells de risc i, a més, pot ser traduït a estratègies preventives degut a que l'índex reflexa directament l'impacte dels diferents estils de vida sobre la salut.

Existeixen altres adaptacions de l'índex de comorbiditat confeccionat per Charlson com és la aplicada per Fleming i col·laboradors a malalties amb càncer de mama en que es te

en compte tant la malaltia primària com el patró de malalties addicional amb les quals interactua⁴⁰.

Finalment el Chronic Diseases Score⁴¹ utilitza informació de dispensació farmacèutica prescrita durant un any per tal de classificar als pacients en diferents grups de trastorns crònics basant-se en el criteri establert per un grup interdisciplinari d'investigadors i metges experts.

Tot i que, s'han examinat les diferents mesures de morbiditat en poblacions amb una malaltia determinada, pocs estudis comparen les diferents mesures de comorbiditat en una mateixa població⁴². A més, per poder conèixer la magnitud d'una determinada malaltia a nivell poblacional seria necessari poder conèixer la mortalitat d'aquesta població en relació a la malaltia en qüestió tenint en compte el temps i el tamany de la població observada⁴³.

1.2.2. El patró de morbiditat a Catalunya

Segons informació recollida en el document del Pla de Salut de Catalunya del trienni 2002-2005, el patró de salut de la població catalana obtingut a partir de l'enquesta de Salut de Catalunya de l'any 1994 (ESCA-94) és similar a l'obtingut amb l'enquesta de l'any 2002 (ESCA-02) pel que fa a sexe, edat i classe social. Les dones continuen manifestant una pitjor percepció de l'estat de salut, un major nombre de trastorns crònics i de discapacitats. Aquests indicadors de salut empitjoren amb l'edat i en les classes socials més desfavorides.

Mentre que l'ESCA-94 mostrava que un 75,9% de la població declarava que la seva salut era excel·lent, molt bona o bona, en l'ESCA-02 ho declarava el 78,3% de la població. Aquesta millora en l'estat de salut percebut també es detecta en l'anàlisi per

sexes. Així doncs, el 28,6% de les dones i el 19,1 % dels homes de l'ESCA-94 i el 25,0% de les dones i el 18,2% dels homes de la de l'any 2002, perceben la seva salut com dolenta.

Pel que fa a la presència de trastorns crònics, en l'ESCA-94, el 37,4% de la població de 15 anys o més declarava no tenir-ne cap, mentre que a l'ESCA-02 aquest percentatge disminuïa fins al 30,6%. Per sexes, el 56,0% dels homes i el 68,2% de les dones de l'ESCA-94 i el 62,9% dels homes i el 75,5% de les dones de l'ESCA-02 declaren tenir o haver tingut algun trastorn crònic de salut. El grup de trastorns més freqüents, tant en homes com en dones, són els que s'agrupen sota la denominació de dolor d'esquena crònic (lumbar i/o cervical), artrosi, artritis i reumatisme. Les dones, la gent més gran i les persones de classe social més desafavorida són aquells grups que declaren un major nombre de trastorns crònics⁴⁴.

De manera global, tot i que s'observa un increment del nombre de trastorns crònics manifestats, també es detecta un millor estat de salut percebut. Aquest fenomen es pot explicar, per una banda, per l'envelliment de la població catalana, i per l'altre, per les diferents expectatives entre generacions que fan que els grups d'edat més envellits valorin el seu estat de salut d'una forma més positiva a pesar de la presència de trastorns crònics.

Les malalties cardiovasculars constitueixen actualment la primera causa tant de morbiditat com de mortalitat en els països desenvolupats. La prevalença de cardiopatia isquèmica al nostre medi és més baixa comparada amb el països anglosaxons i del nord i centre d'Europa, exceptuant els països de la mediterrània, encara que la tendència pels propers anys sembla ser ascendent.

A Catalunya la incidència de cardiopatia isquèmica està entre les més baixes dels països industrialitzats amb una tendència estable⁴⁵. Les malalties cardiovasculars constitueixen

la primera causa de mort en el conjunt de la població i entre les dones, situant-se en el homes en la segona posició per darrera del càncer⁴⁶. Tot i que les malalties cardiovasculars han estat especialment rellevants com a causa de mort a partir dels 65 anys d'edat, és la malaltia coronària la que adquireix major freqüència en els homes i en el grup de 65 a 74 anys, mentre que els accidents cerebrovasculars ho fan entre les dones i en el grup de majors de 75 anys⁴⁷.

És en l'àmbit de la malaltia cerebrovascular que s'ha observat una tendència decreixent de les taxes de mortalitat tant en els homes com en les dones tant a Catalunya com a nivell d'Espanya. Les taxes de mortalitat per aquesta malaltia han anat davallant en els darrers 30 anys, tant per la millora del diagnòstic i tractament com en la millora del control de factors de risc, com ara la hipertensió, la dieta, la ingesta d'alcohol o la pràctica d'exercici físic. Degut a això és especialment important continuar posant èmfasi en el control dels factors de risc com és la hipertensió arterial. Segons els estudis de l'Enquesta del Cor de Minnesota, entre d'altres, el tractament de la hipertensió comporta una disminució de la mortalitat per malaltia cerebrovascular. Degut a que aquest descens és només parcial, és també necessari el control i el tractament d'altres factors de risc com la hiperlipidèmia, el consum de tabac, la diabetis mellitus i l'obesitat^{7, 48, 49}. A més, degut a que tant el sobrepès com l'obesitat són un problema de salut pública creixent en el nostre entorn (més de la meitat de la població catalana major de 18 anys presenten sobrepès i obesitat) i que les persones que els pateixen tenen un risc elevat de patir hipertensió, dislipidèmia i diabetis mellitus, i en conseqüència risc de patir malalties cardiovasculars, cal posar també èmfasi en la seva prevenció⁵⁰. Per altra banda la insuficiència cardíaca es presenta com un problema de salut de gran importància en societats industrialitzades degut a l'envelliment de la població que pateixen aquests països⁵¹.

A Catalunya el càncer constitueix en els darrers anys la primera causa de mort en els homes per davant de les malalties cardiovasculars, i la segona causa de mort en les dones⁵². Degut a que el risc de patir càncer augmenta amb l'edat, la seva incidència mostra una tendència creixent en ambdós sexes, diagnosticant-se més de la meitat dels casos en majors de 65 anys. Representa que un de cada 3 homes i una de cada 4 dones seran diagnosticats de càncer al llarg de la seva vida i que dues terceres parts d'ells moriran a causa d'aquesta malaltia. La mortalitat per càncer seguia una tendència ascendent en les darreres dècades fins als anys 1991 i 1992, moment a partir del que s'observa una lleugera davallada⁵³. Entre els homes, el càncer de pulmó ha estat la primera causa de mort observant-se un augment fins l'any 1990, estabilitzant-se i mostrant un posterior descens a partir de 1998, enregistrant-se una taxa de mortalitat de 48,8 per 100.000 habitants durant el període 1997-1998. El descens observat en les xifres de mortalitat per càncer de pulmó en aquesta última dècada pot ser atribuït possiblement a una disminució en la incidència i la prevalença de l'hàbit tabàquic⁵⁴. En les dones, el càncer de mama ha estat la principal causa de mort, augmentant fins el 1992, any a partir del qual s'observa una disminució fins a l'actualitat. En el període 1997-1998 s'enregistra una taxa de mortalitat de 16,8 per 100.000 habitants. El càncer colorrectal ha representat un 11,3% i un 15,5% del total dels tumors en homes i dones respectivament, situant-se com la segona causa de mort per càncer en ambdós sexes. Segons l'evidència científica disponible actualment, la prevenció dels diferents tipus de càncer és possible basant-se amb la modificació de factors de risc com l'abandonament de l'hàbit tabàquic, la millora dels hàbits alimentaris, el control del pes, la realització d'activitat física o evitant l'exposició excessiva al sol⁵⁵.

Les malalties de l'aparell respiratori ocupen la tercera causa de mort en ambdós sexes a Catalunya en els darrers anys, constituint la malaltia pulmonar obstructiva crònica i

l'asma les dues causes més freqüents. A més, aquest tipus de malalties esdevenen un important problema de salut pública tant per les seves conseqüències en l'esfera laboral, socioeconòmica i sanitària com per tenir com la seva principal causa el tabaquisme. En un estudi de l'evolució de la mortalitat per diverses malalties cròniques a Espanya entre 1975 i 1988² destaca l'important descens de la mortalitat per bronquitis crònica, emfisema i asma. Aquesta disminució no ha estat exclusiva d'Espanya sinó que també ha estat observada en tots els altres països desenvolupats. El motiu d'aquesta tendència és desconegut fins l'any 1980, però es deu a una nova revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE-9^a revisió). Finalment, cal destacar que existeix una clara relació entre el tabaquisme i l'aparició d'aquest tipus de malalties i entre l'exposició al tabac i el deteriorament de la funció pulmonar i per tant és del tot necessària la detecció precoç tant de la malaltia com de l'hàbit tabàquic per tal d'evitar tant l'aparició com la progressió d'aquest tipus de malaltia⁵⁶.

Respecte la diabetis, aquesta constitueix un important problema sanitari i social degut en primer lloc al seu augment de prevalença, en segon lloc a la seva elevada morbiditat i mortalitat i finalment al seu paper com a factor de risc cardiovascular. Aquest increment de la prevalença està directament relacionat amb canvis en l'alimentació que duen a un augment de l'obesitat, a l'augment del sedentarisme, així com amb l'increment del grup de persones d'edat avançada⁵⁷. Pel que fa a la mortalitat, en una anàlisi de la supervivència duta a terme en una cohort representativa d'adults entre 25 i 74 anys identificats a través de l'enquesta NHANES I⁵⁸ on el que s'estudia és la mortalitat per aquesta malaltia, s'observa que aquesta es gairebé dues vegades més elevada en aquelles persones amb diabetis que en aquelles que no en tenen. També s'aprecia una disminució de la mortalitat amb l'edat deguda probablement a una més gran gravetat i més greus complicacions d'aquesta malaltia en la gent jove. De la mateixa manera

s'observa una pitjor supervivència entre els homes diabètics que entre les dones i diferències segons la raça (més baixa en negres que en blancs) en tots els grups d'edat i durant tot el temps de seguiment. Respecte a les causes de mort, el fet de patir malalties del cor, concretament la malaltia isquèmica del cor, està implicat en la majoria de morts de la gent amb diabetis, però per altra banda aquest i altres estudis mostren que la diabetis com a causa de mort en els certificats està infradeclarada.

1.3. Enquestes de salut

La recollida d'informació a través d'enquestes de salut per entrevista proporciona una sèrie de dades sobre hàbits i condicions de vida, indicadors de l'estat de salut, com són la presència de múltiples trastorns crònics i la salut autopercebuda, i sobre la utilització de serveis sanitaris, tots ells imprescindibles per a la identificació de les necessitats de salut d'una població, la seva mesura i la posterior planificació de polítiques sanitàries.⁵⁹

Les enquestes de salut, a més de respondre a un objectiu general com és l'obtenció d'informació a partir d'una mostra representativa de la població general, també donen resposta a objectius més específics com són proporcionar informació sobre quines són i com són viscudes certes condicions de vida, indicadors socials i de salut, de les tendències de determinades malalties, sobre quines són les àrees d'alt risc d'un país, quins són els patrons de consum mèdic, quina és la millor distribució dels recursos, i finalment per donar suport a mesures preventives i a l'avaluació dels programes de salut i de les diferents intervencions mèdiques⁶⁰.

Amb aquest tipus de font d'informació es recull la informació de manera transversal, amb la qual cosa es poden establir relacions entre diferents variables de salut en estudi, encara que no associacions de tipus causal entre estils de vida i salut. A més, permetre

l'anàlisi de les variables de salut en funció de les característiques socials i demogràfiques, és de gran utilitat per la identificació de grups de més alt risc i pel desenvolupament de polítiques sanitàries i activitats de recerca que tinguin per objectiu respondre a les necessitats de salut de la població⁶¹.

En molts països s'ha utilitzat el mètode de les enquestes de salut, tant a nivell nacional, local o per municipis, per tal d'iniciar estudis de seguiment a nivell de població general. Aquest és el cas de l'estudi NEHFS (NHANES I Epidemiologic Follow-up Study) que a partir d'una enquesta de salut y nutrició (NHANES I) va recopilar dades sobre la població no institucionalitzada dels Estats Units d'entre 1 i 74 anys, i va realitzar un seguiment que permeté establir relacions entre les variables d'estils de vida i la morbiditat i mortalitat^{62, 63}.

A l'estat espanyol des de la primera enquesta de salut realitzada l'any 1983 (Enquesta de salut de Barcelona) se n'han anat fent diverses tant a nivell estatal, com en diverses comunitats autònomes com ara la Comunitat Autònoma Basca, o les Comunitats de Navarra, València, Andalusia i Catalunya. A Catalunya la primera enquesta de Salut es va fer a l'any 1994 (ESCA 1994) i la segona l'any 2002 (ESCA 2002) amb l'objectiu d'avaluar el període 1990-2000 i actualment s'està duent a terme l'enquesta de l'any 2006. Aquest tipus d'estudis aporten informació transversal de prevalença d'hàbits i estils de vida com el consum de tabac, l'ingesta d'alcohol o l'activitat física; no obstant això no hi ha tradició d'utilitzar-les per iniciar un estudi de seguiment en mostres poblacionals. Existeixen pocs antecedents d'estudis d'aquestes característiques en el nostre medi. Un d'ells va ser el seguiment de la mortalitat realitzat en una mostra de gent gran entrevistats en l'enquesta de salut de la ciutat de Barcelona de l'any 1986^{64, 65}.
⁶⁶. L'altre estudi va ser el seguiment de la mortalitat realitzat en les persones entrevistades de l'enquesta de salut de Cornellà de Llobregat de l'any 1994⁶⁷.

L'ESCA-94 tenia com a objectius l'estudi de característiques sociosanitàries de la població no institucionalitzada resident a Catalunya el 31 de desembre de 1993, l'obtenció d'informació (indicadors poblacionals, prevalença) sobre l'estat de salut i conèixer la distribució de l'exposició a factors de risc de problemes de salut considerats prioritaris per tal de proporcionar indicadors que puguin establir un seguiment de l'evolució de l'efectivitat de les intervencions sanitàries. L'ESCA-02 es va realitzar amb el propòsit d'avaluar el període 1990-2000. Encara que a partir de la informació d'una enquesta de salut es generen diversos estudis de prevalença d'hàbits i estils de vida, no hi ha tradició en aquest país de plantejar estudis de seguiment en mostres poblacionals.

1.4. Connexió de registres

La creixent utilització de la connexió d'arxius mèdics en estudis de mortalitat⁶⁸ i de morbiditat en el seguiment de poblacions, en estudis d'associació de malalties i riscos i per la millora de la qualitat i l'exhaustivitat de registres mèdics i administratius⁶⁹, suggereix que el "record linkage" o connexió de registres sigui de gran interès en sanitat i sobretot en el camp de la salut pública⁷⁰.

La finalitat d'aquesta tècnica és identificar diferents informacions de diferents bases de dades que són aportades per un mateix individu. Si no es disposa d'un únic número d'identificació cal seleccionar altres variables per la identificació.

Existeixen diferents mètodes per poder realitzar la connexió de registre. L'elecció d'un mètode o altre dependrà bàsicament de 3 criteris: la sensibilitat (capacitat de discriminar entre un registre que pertany a un individu d'un altre registre que pertany a un altre individu), la resolució (potència per decidir si les discrepàncies detectades són degudes

a errors o per pertànyer a diferents individus) i la rapidesa (capacitat de processar grans quantitats de dades en un temps raonable)⁷¹.

Els mètodes de connexió disponibles són:

- El mètode de la revisió visual directa és el més senzill i vàlid quan són pocs els registres a connectar. L'observador avalua la concordança de cada registre d'una base de dades amb tots els registres de l'altre, amb l'objectiu de seleccionar aquell que presenti una concordança més gran. Els problemes principals són que el nombre d'errors augmenta a mesura que augmenta el número de dades a relacionar i la dificultat per mantenir un criteri sistemàtic.

- El mètode determinístic pretén fer la connexió basant-se en una concordança estricta de les variables identificadores. Aquestes variables és necessari que siguin úniques, universals i permanents. Aquest mètode no és prou vàlid quan es pretén una elevada sensibilitat.

- El mètode probabilístic simula el comportament de la ment humana quan es fa la concordança. Es té en compte el grau d'acord entre diverses variables identificadores i utilitza un "pes" que determina la fiabilitat de la concordança per cada una de les variables. Aquest mètode aporta resultats vàlids, fiables i eficients quan el tamany dels registres no és massa gran. Exemples d'aquests tipus de connexions són el Laredo Epidemiology Project que té per finalitat l'estudi de l'herència de malalties cròniques, el Califòrnia Automated Mortality Linkage System (CAMLIS) per la determinació de la mortalitat de diferents cohorts i el Oxford Record Linkage Study que connecta fitxers d'hospitalització amb registres de naixements i defuncions⁷².

En aquests tipus de procediment es poden donar dos tipus d'errors en la connexió. Quan es presenta una connexió errònia entre registres de diferents persones s'anomenen errors homònims i es donen quan les variables identificadores són molt similars. En canvi,

quan no es presenta la connexió entre les dades d'un mateix individu parlem d'errors sinònims i poden ser deguts a errors i canvis en els identificadors personals o be, a informació incompleta d'aquestes dades.

El problema principal de la connexió de registres és la preservació de la confidencialitat de les dades, resolent-se o be creant un programa informàtic que permeti la connexió sense la identificació dels individus, o be usant mètodes d'encriptació reversible o irreversible de les dades⁷³.

1.5. Justificació de l'estudi

L'enquesta de salut és un tipus d'estudi que aporta informació transversal de prevalença d'hàbits i estils de vida però en poques ocasions s'han utilitzat per realitzar seguiment d'aquests individus. El fet d'establir un seguiment dels individus que constitueixen una mostra representativa de la població general a partir de les dades obtingudes de fonts d'informació ja existents en el sistema sanitari pot proporcionar informació fins ara inexistent al nostre país. A partir d'una cohort es podria fer una monitorització de l'evolució dels principals factors de risc i de la incidència de determinades patologies i, establir entre la població adulta, l'associació entre els estils de vida i la mortalitat, l'efecte de la morbiditat i l'estat de salut autopercebut en el risc de morir. La informació que aportaria la realització d'aquest estudi podria utilitzar-se pel disseny d'estratègies de prevenció. En el nostre país no existeixen estudis en població adulta sobre l'efecte que té la comorbiditat en el risc de morir. L'actualització de l'estat vital dels participants a l'ESCA-94 a través de la connexió informàtica amb el Registre de Mortalitat de Catalunya (RMC), permet l'anàlisi de l'associació entre les malalties cròniques autodeclarades i la mortalitat en aquesta població.

A més, en un estudi previ realitzat per Barés i col·laboradors⁷⁴ en la cohort establerta a partir de les dades de l'ESCA-94 que tenia per objectiu valorar la relació entre la salut autopercebuda i la mortalitat i que incloïa la morbiditat com a variable d'ajust, es va observar que la presència de trastorns crònics no mantenia una relació directa amb el risc de morir. Això va provocar l'inici d'una línia de recerca que prenia com a base l'estudi de la relació dels efectes de la morbiditat sobre la mortalitat.

La recerca en l'àrea de la presència de trastorns crònics manifestats per una mateixa persona, tot i mostrar un clar creixement en els darrers anys, ha posat de manifest la manca de consens en la nomenclatura utilitzada així com en la forma en que aquesta variable pot ser mesurada. L'estudi COHESCA ha motivat, en primer lloc, la revisió crítica del coneixement disponible sobre l'efecte de la morbiditat en el risc de morir.

Diversos treballs sobre la morbiditat s'han centrat en les causes o en les conseqüències d'aquesta, però pocs l'han considerada com a principal variable d'interès. La recerca realitzada en aquesta tesi es vol centrar en les diferents maneres de mesurar aquesta variable (multimorbiditat, comorbiditat i índex de comorbiditat) i en el seu efecte en el risc de morir.

A més, degut a que la informació pronòstica és essencial tant a nivell de presa de decisions, de realització de comparacions entre diferents nivells sanitaris així com per eliminar l'efecte confusor de factors d'exposició sobre mesures de resultat en estudis epidemiològics, la validesa pronòstica de l'índex de comorbiditat proposat és avaluada en una cohort establerta a partir de la informació de l'enquesta de salut de Barcelona de l'any 2000 (ESB-00).

Tot i que, en nombrosos estudis realitzats les diferents mesures de morbiditat s'han examinat en detall en poblacions amb una malaltia determinada, pocs d'ells comparen les diferents mesures en la població general. L'estudi COHESCA disposa d'informació

que permet l'aplicació de les diferents mesures de morbiditat en una cohort establerta a partir d'una mostra representativa de la població de Catalunya.

2. OBJECTIUS I HIPÒTESIS

2.1. OBJECTIUS

1. Determinar les diferències de la supervivència d'una cohort representativa de la població adulta no institucionalitzada de Catalunya entre els anys 1994 i 1998 segons la presència de comorbiditat declarada, per gènere i tenint en compte variables sociodemogràfiques, estils de vida i l'estat de salut autopercebut i ingrés hospitalari.
 - 1.1. Estudiar les diferències en el risc de morir en la cohort de participants de l'ESCA-94 segons el nombre de trastorns crònics presents en un individu (Multimorbiditat).
 - 1.2. Estudiar les diferències en el risc de morir en la cohort de participants de l'ESCA-94 segons el nombre de trastorns crònics presents en un individu amb una malaltia índex determinada (Comorbiditat)
 - 1.3. Estudiar les diferències en la supervivència en la cohort de participants de l'ESCA-94 segons les categories de l'índex de comorbiditat adaptat a partir de l'índex de comorbiditat de Charlson i cols. (Índex de Comorbiditat)
 - 1.4. Validar la precisió pronòstica de l'índex de comorbiditat usant la informació d'una cohort diferent establerta a partir de l'ESB-00.

2.2. HIPÒTESIS

- El nombre de trastorns crònics presents de manera simultània en un individu no es relaciona amb el risc de morir.
- L'augment en el nombre de trastorns crònics presents en un individu ja diagnosticat amb una malaltia índex determinada incrementa el risc de morir de manera que pot tenir un efecte additiu o inclús sinèrgic.
- L'augment en la puntuació d'un índex de comorbiditat que tingui en compte el nombre de trastorns crònics així com la seva gravetat es relaciona amb l'increment en el risc de morir.
- El model proposat que inclou com a variable independent principal l'índex de comorbiditat i desenvolupat en la COHESCA mostra una bona bondat d'ajust.
- La bondat d'ajust del model proposat amb l'índex de comorbiditat és pitjor en la cohort de validació que en la de desenvolupament.

3. METODOLOGIA

3.1. Disseny i població d'estudi

3.1.1. Cohort de desenvolupament

L'ESCA-94, realitzada pel Servei Català de la Salut, és un estudi transversal d'una mostra representativa de la població general no institucionalitzada de Catalunya que va recollir dades demogràfiques i informació sobre trastorns crònics, estils de vida, salut autopercebuda, utilització de serveis sanitaris, pràctiques preventives i prevalença de discapacitats (per a informació més detallada consulteu el Document Tècnic⁷⁵). Els trastorns crònics dels que es va recollir informació autodeclarada en forma de 16 variables dicotòmiques són: pateix hipertensió, pateix malalties del cor, pateix varices, pateix artrosi, pateix al·lèrgia, pateix asma, pateix bronquitis, pateix diabetis, pateix úlcera, pateix malalties urinàries, pateix colesterol, pateix cataractes, pateix problemes de pell, pateix restrenyiment, pateix depressió i pateix embòlia.

Per la realització de l'ESCA-94, van ser seleccionades 15.000 persones a través d'un mostreig aleatori polietàpic. En un primer mostreig es va aplicar als municipis per cada una de les vuit regions sanitàries (o districtes municipals a la ciutat de Barcelona) i posteriorment es va realitzar un segon mostreig aleatori als individus de cada municipi aplicant pesos proporcionals segons el pes del municipi. Per garantir la representativitat d'aquesta mostra s'utilitza la ponderació derivada de l'estratificació del disseny mostral.

L'administració dels qüestionaris per entrevistadors entrenats va ser realitzada durant tot l'any per tal d'evitar la possible estacionalitat. Es van utilitzar dos tipus diferents d'enquestes, una per les persones de 16 anys o més i l'altre pels menors i incapacitats on no eren incloses preguntes sobre estils de vida (consum de tabac, d'alcohol i pràctica

d'activitat física). Es van donar un 5,4% de substitucions de gent inicialment seleccionada que es va negar a participar.

El seguiment s'ha realitzat a partir de dades obtingudes dels butlletins estadístics de defunció (BED) del RMC del Departament de Sanitat i Seguretat Social entre els anys 1994 i 1998.

L'inici del seguiment es va correspondre amb la data de l'entrevista i la finalització amb la data de defunció o de censura que va ser el 31 de desembre de 1998. La cohort està constituïda pels 11.704 subjectes de la mostra amb 18 anys o més inclosos aquells en que l'enquesta va ser resposta per informador indirecte. (Figura 1)

3.1.2. Cohort de validació

L'ESB-00 és un estudi transversal d'una mostra representativa de la població general no institucionalitzada de la ciutat de Barcelona. Va ser realitzada per l'Agència de Salut Pública de Barcelona i els seus procediments es recullen en un document tècnic⁷⁶. L'enquesta va recollir dades socio-demogràfiques i informació sobre trastorns crònics, estils de vida, salut autopercebuda, utilització de serveis sanitaris, pràctiques preventives i prevalença de discapacitats. El qüestionari va incloure informació de 22 condicions cròniques recollides com a presència/absència: pateix hipertensió, pateix malalties del cor, pateix angina o infart agut de miocardi, pateix varices, pateix artrosi o reumatisme, pateix al·lèrgia, pateix asma, pateix bronquitis, pateix diabetis, pateix úlcera pèptica, pateix cataractes, pateix restrenyiment, pateix alteracions nervioses o depressió, pateix embòlia, pateix migranya, pateix alteracions de la pròstata, pateix dolor lumbar, pateix dolor cervical, pateix malaltia vascular perifèrica, pateix morenes, pateix problemes de visió, pateix problemes d'audició i altres condicions cròniques.

De forma resumida, 10.030 individus van ser aleatòriament seleccionats estratificant-los en base als districtes. Es va considerar cada districte de la ciutat com un estrat que tenia una mostra independent. La selecció d'individus va ser a proporcional entre districtes (1000 enquestes per districte) però proporcionals a l'estructura social de la població dins de cada districte. Per garantir la representativitat d'aquesta mostra s'utilitza la ponderació derivada de l'estratificació del disseny mostral.

L'administració dels qüestionaris per entrevistadors entrenats va ser realitzada durant tot un any per tal d'evitar la possible estacionalitat. Es van utilitzar tres tipus diferents d'enquestes, una per les persones de 15 anys o més, una altre pels menors de 15 anys i una tercera per a incapacitats. Es van donar un 18% de substitucions de gent inicialment seleccionada que es va negar a participar.

El seguiment s'ha realitzat a partir de la connexió amb el Registre de Mortalitat de Barcelona entre els anys 2000 i 2003.

L'inici del seguiment correspon amb la data de l'entrevista i la finalització amb la data de defunció o de censura que va ser el 31 de desembre de 2003. La cohort està constituïda pels 7235 subjectes de la mostra amb 18 anys o més inclosos aquells en que l'enquesta va ser resposta per informador indirecte. (Figura 2)

3.2. Connexió de registres

La connexió entre les dades de la ESCA-94 i les del RMC dels anys 1994 a 1998 es va fer mitjançant les variables identificadores (nom i cognoms, sexe, any de naixement i municipi i província de residència). El programa dissenyat 'ad hoc' per ser utilitzat pel RMC connecta els casos segons la tècnica determinística, és a dir, segons el grau de coincidència entre les variables identificadores. Es van considerar vàlids aquells parells

de casos amb un grau de coincidència de les variables identificadores superior al 75%. Els casos que no quedava clar el seu estat vital i no es podia verificar de manera certa restaren inclosos com a vius en la cohort.

La connexió entre les dades de la ESB-00 i les del Registre de Mortalitat de Barcelona dels anys 2000 a 2003 es va fer mitjançant les variables identificadores (nom i cognoms, i data de naixement)

3.3. Variables de morbiditat

Els trastorns crònics de les enquestes de salut es va recollir informació autodeclarada en forma de variables dicotòmiques

3.3.1 Multimorbiditat

S'entén com a multimorbiditat la ocurrència simultània de múltiples trastorns crònics en la mateixa persona sense tenir en compte cap ordre jeràrquic entre ells ni la seva gravetat. Pel seu estudi es considera categoritzada en 6 grups (1, 2, 3, 4 i 5 o més trastorns crònics) (veure Article 5)

3.3.2. Comorbiditat

Definida como la co-ocurrència de malalties cròniques en individus diagnosticats amb una malaltia considerada índex.

Es selecciona l'embòlia com a malaltia índex. En relació a aquesta decisió és necessari remarcar diversos arguments. En primer lloc, tot i que l'embòlia no és un trastorn crònic

molt prevalent a la COHESCA, és el trastorn crònic que comporta un risc més alt de morir i la nostra cohort té un període de seguiment prou curt com per poder detectar només aquelles malalties prou greus com per produir una elevada mortalitat. En segon lloc, és d'esperar que els trastorns crònics siguin molt freqüents en els pacients diagnosticats d'embòlia degut tant a l'edat de la població d'estudi com degut a que les malalties seleccionades en l'enquesta estan relacionades amb l'embòlia(veure Article 5).

3.3.3. Índex de comorbiditat

S'obté el valor del índex de comorbiditat per cada individu a partir del sumatori de tots els trastorns crònics declarats multiplicat pel pes corresponent a cada risc relatiu (RR) de morir de cada un de los trastorns crònics. La nova variable quantitativa discreta que s'obté es categoritzà en 4 grups (puntuació 0, 1-2, 3-4 i 5 o més). (veure Article 3)

Per l'obtenció dels pesos es calcularen els RR de morir de cada trastorn crònic ajustat per la resta de trastorns crònics mitjançant un model de riscos proporcionals de Cox.

3.4. Altres variables de l'estudi

Les variables incloses a l'estudi van ser, com variable dependent, l'estat vital i com a variable independent principal la mesura de morbiditat (Multimorbiditat, Comorbiditat o Índex de Comorbiditat)

Han estat considerades com a covariables en els models les variables socio-demogràfiques com el sexe, l'estat civil dicotomitat (viu sol i viu casat o aparellat), la classe social agrupada en tres categories basades en la Clasificación Nacional de Ocupaciones ⁷⁷ (classes I-II, classe III i classes IV-V) i el nivell d'educació en tres

categories (sense estudis, estudis primaris i secundaris+universitaris). Les variables dels estils de vida són considerades de la següent manera: el consum de tabac s'agrupa en tres categories segons els criteris de la OMS ⁷⁸ (fumador, exfumador i no-fumador); el consum d'alcohol es categoritza segons abstemis i els tercils de consum segons el sexe (9,60g/dia i 20,80 g/dia en els homes i 3,20 g/dia i 10,97 g/dia en les dones); la variable que mesura l'activitat física s'obté a partir de l'activitat física habitual i la del temps de lleure i s'agrupa en 2 categories (actius i no actius); la salut autopercebuda s'obté directament i s'agrupa en 3 categories (excel·lent i molt bona, bona, regular i dolenta); i l'ingrés hospitalari es recull de forma dicotòmica (si, no).

L'edat ha estat considerada com a variable d'ajustament en tots els anàlisis i ha estat utilitzada en forma continua. En l'anàlisi de la supervivència realitzat amb l'índex de comorbilitat obtingut ha estat utilitzada com a escala de temps de l'anàlisi.

3.5. Anàlisi estadística

En els treballs que estudien l'efecte de la presència de múltiples trastorns crònics sobre el risc de morir, es necessari tenir en compte l'edat ja que aquesta està relacionada tant amb l'augment del número de trastorns crònics com amb el risc de morir.

En els anàlisis de supervivència es pot realitzar una anàlisi en que utilitzem com a escala de temps no el temps de permanència a la cohort sinó l'edat⁷⁹(veure Article 2) Així, si tenim en compte el plantejament "habitual" es considera el temps de supervivència com el període entre la inclusió d'un determinat individu a l'estudi i la aparició del esdeveniment d'interès, en aquest cas la mort. En ajustar per l'edat es controla l'efecte d'aquesta sobre el risc de morir, sense que tinguem en compte l'edat a la que un individu mor.

En un plantejament “alternatiu” de la anàlisi de la supervivència es considera l’edat com escala de temps de supervivència en lloc d’utilitzar el temps de seguiment⁸⁰. Amb aquesta aproximació es tenen en compte factors que poden modificar el risc de morir a partir d’una determinada edat. Per exemple, el fet que un individu entri a l’estudi a l’edat de 40 anys tindrà un efecte diferent sobre el risc de morir que si s’incorpora a l’edat de 75 anys, a més d’ajustar pel possible efecte confusor de l’edat.

Amb l’índex de comorbiditat hem utilitzat aquest plantejament alternatiu, es a dir considerem l’edat com a escala de temps degut a que aquesta es relaciona tant amb un risc més alt de morir com amb el nombre i la gravetat de trastorns crònics presents en un individu. D’aquesta manera es té en compte l’efecte confusor de l’edat. Aquesta alternativa és l’apropiada en aquest cas perquè interessa descriure factors que modifiquen el risc de morir després d’una edat determinada. Així, aquelles persones que van entrar en el nostre estudi després de l’edat de 40 anys van entrar tard a l’observació i per tant van ser considerades dades “truncades per l’esquerre”; a més, aquelles persones que quan va finalitzar l’estudi encara no havien presentat l’esdeveniment d’interès (mort) perquè encara estaven vius al final del seguiment, eren considerades dades “censurades per la dreta”. (Figura 3) En aquestes situacions on les dades són truncades per l’esquerre i censurades per la dreta es fa necessari usar una extensió del model de riscos proporcionals per tal d’incorporar les entrades retardades^{81, 82}. D’aquesta manera, si un individu es inclòs a l’estudi quan té 45 anys el temps de seguiment serà fins als 49 anys si no mor durant el període de seguiment. Així, obtenim la probabilitat de morir a una edat determinada, per exemple als 50 anys d’edat en lloc d’als cinc anys de seguiment. Amb aquest plantejament, el número d’individus a risc pot fluctuar de manera dinàmica amb el temps, enlloc de seguir una tendència decreixent.

S'ha utilitzat per a l'anàlisi el paquet estadístic SPSS-win versió 9.0 i el programa S-plus versió 2000^{83, 84}.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

En aquest apartat es discuteix de manera general els resultats obtinguts en l'actual recerca així com la seva interpretació tenint en compte la bibliografia revisada. Hem volgut incloure els aspectes principals ja considerats en les discussions de cada un dels articles, a fi i efecte de proporcionar una visió conjunta de tota la recerca realitzada.

En primer lloc, es discuteixen els diferents criteris per elegir una o altre mesura dels trastorns crònics. En segon lloc, es comenten aspectes concrets de la seva aplicació a les dades de la COHESCA, incloent un apartat sobre la validació de l'ICMA i un altre sobre la utilitat dels índexs. En tercer lloc, s'inclouen comentaris sobre diversos aspectes metodològics de l'anàlisi de supervivència dut a terme. En quart lloc, es discuteixen alguns punts d'interés respecte a les diferents variables d'ajust utilitzades. Finalment, es comenten les principals limitacions de l'estudi així com les conclusions finals.

4.1. L'elecció d'una mesura dels trastorns crònics

El treball inicialment realitzat ha pretès ser una revisió narrativa en la que hem volgut reunir, analitzar, sintetitzar i discutir de manera crítica el coneixement disponible de l'efecte de la morbiditat sobre el risc de morir. Així doncs, s'han revisat les diferents mesures de la presència de múltiples trastorns crònics en una mateixa persona sobre el seu risc de morir que han estat utilitzades en diferents estudis de la morbiditat. (veure Article 1)

En els darrers anys, diversos treballs de revisió han analitzat la importància de la morbiditat en els diferents tipus de recerca^{28, 42, 16, 17, 18}. En la recerca etiològica, la morbiditat pot ser considerada tant la causa como la conseqüència d'una determinada

malaltia o inclús tenir en comú els mateixos factors de risc. En els estudis de procés diagnòstic, la morbiditat pot interferir en la relació entre la prova en estudi i la malaltia en qüestió. En estudis de pronòstic la morbiditat pot actuar como a variable confusora o inclús como variable modificadora de l'efecte.

En els estudis de seguiment, diversos arguments recolzen la inclusió de la morbiditat. En primer lloc, per tal de controlar l'efecte confusor i en conseqüència millorar la seva validesa interna. En segon lloc, per tal de detectar possibles modificacions sobre el risc de morir. En tercer lloc, amb la finalitat d'utilitzar-los com mesura resum millorant a la vegada l'eficiència estadística. Per últim, pel seu paper clau com a mesura predictora del risc de morir¹⁶.

Una de les formes més senzilles de mesurar els trastorns crònics és la multimorbiditat, tot i que els estudis que l'utilitzen no són excessivament abundants. En aquests estudis s'utilitza com a mesura tant la incidència com la prevalença de trastorns crònics estratificades per edat, per sexe o per altres variables d'interès aportant informació sobre la coexistència de problemes de salut, com la utilització del número mitjà de trastorns crònics presents, o la proporció de la població amb un determinat número de trastorns. A més és possible estimar la probabilitat de patir un determinat número de trastorns crònics o be obtenir els RR o les odds ratio (OR) de diferents mesures de resultat atesa la presència d'un número determinat de trastorns o per cada increment en el número de trastorns presents en un individu.

Una altra mesura dels trastorns crònics és la comorbiditat de la que existeixen diverses aplicacions tant en malalties específiques com en l'anàlisi de la mortalitat o d'altres mesures de resultat. Les diferents mesures de freqüència es consideren addicionalment a la malaltia seleccionada, és a dir, la prevalença de presentar un, dos, o tres trastorns crònics en un pacient ja diagnosticat d'una malaltia determinada. També és possible

estimar la probabilitat de patir un determinat número de trastorns crònics o bé obtenir els RR o OR atesa la presència d'un determinat número de trastorns crònics o per cada increment en el número de trastorns crònics presents en un individu ja diagnosticat de la malaltia índex. A més, es possible plantejar diverses hipòtesis d'estudi basades en la relació d'una malaltia amb d'altres considerades factors de risc com ara la relació entre la presència d'hipertensió arterial o d'hipercolesterolèmia amb l'aparició d'accident vascular cerebral o d'infart agut de miocardi.

La recerca en aquesta àrea es centra en la identificació de trastorns particularment rellevants per una malaltia índex determinada¹⁵.

Els trastorns crònics també es poden mesurar com un índex de comorbiditat essent aquests bons predictors del risc de morir^{13, 85}. Un dels més àmpliament utilitzats és l'índex de comorbiditat proposat per Charlson i col·laboradors (1987), però diferents autors han realitzat estudis amb diferents tipus d'adaptacions de l'índex de comorbiditat de Charlson ja sigui amb diferents mètodes d'obtenció, diferents tipus de variables de ajust o inclús aplicant-los a poblacions diferents^{12, 13, 85, 28}. En tots ells es demostra un increment de la mortalitat en relació a l'augment de valor dels índexs de comorbiditat, a pesar que es detecta variabilitat en aquesta predicció segons el mètode utilitzat³¹.

L'elecció d'una d'aquestes mesures dependrà de diferents aspectes como son els objectius plantejats, el disseny de l'estudi, la font d'obtenció de les dades, la variable resultat d'interès, la validesa de la mesura i la seva capacitat predictiva.

Pel que fa als objectius de l'estudi, la multimorbiditat és adequada si l'interès està en mesurar el seu impacte sobre la salut de manera global o si es vol conèixer el patró global de malaltia d'un individu o d'una població. En canvi, l'ús de la comorbiditat proporcionarà una informació més precisa quan es vol valorar l'impacte dels trastorns crònics sobre individus ja diagnosticats d'una determinada malaltia.

En relació al disseny de l'estudi, l'ús de la multimorbiditat seria més senzill si la recerca es realitza sobre una base poblacional. En canvi, la comorbiditat seria la millor elecció si es treballa sobre població hospitalària o sobre un grup seleccionat de pacients.¹⁸

Respecte a la font de dades disponible, la comorbiditat s'usaria si es tingués accés a la informació continguda a la història clínica o altre documentació detallada del pacient on els diagnòstics constessin de manera precisa. Tant la multimorbiditat com un índex de comorbiditat, serien una bona opció quan es recull informació d'un elevat número de malalties, ja sigui revisant la informació clínica o a través d'una entrevista^{17,28}.

La variable resultat d'interès també condicionarà l'elecció de la mesura de comorbiditat. L'índex de comorbiditat i les seves adaptacions són les mesures més validades quan la principal variable de resultat és la mortalitat i la morbiditat és considerada com una potencial variable confusora. En aquest sentit, durant el procés d'obtenció de l'índex de Charlson els pesos utilitzats es varen obtenir de l'estimació dels RR de morir. En canvi, si la variable resultat fos la discapacitat, el valor dels pesos assignats a determinades malalties com l'embòlia o l'artrosi podrien ser força diferents¹⁶.

Pel que fa a la validesa de la mesura de comorbiditat, tot i que és difícil definir un punt de tall, un coeficient de correlació al voltant de 0,40 es considerat com moderat i de 0,75 o més són considerats com d'elevada validesa. En relació a la capacitat predictiva, la valoració d'aquestes mesures es basa tant en com els RR o la OR milloren de forma estadísticament significativa al incloure-la a l'anàlisi¹⁶ com en la valoració de l'Àrea Sota la Corba (AUC)²⁸. Tal com suggereixen Perkins i cols, hi ha poques variacions en la validesa i la capacitat predictiva de la mortalitat de les diferents mesures de morbiditat i cal que l'investigador tingui present l'objectiu inicial de la mesura utilitzada i l'efecte que poden tenir canvis en la font de les dades o en la població d'estudi sobre la que s'aplica⁴².

4.2. L'aplicació pràctica de les mesures dels trastorns crònics

Tot i que les mesures dels trastorns crònics han estat explorades en detall en poblacions afectades per una malaltia determinada, pocs estudis examinen les diferents mesures en la mateixa població d'estudi^{42, 86}. Part d'aquest treball de recerca ha consistit en obtenir i valorar el risc de morir en la COHESCA segons les diferents mesures dels trastorns crònics.

4.2.1. Multimorbiditat

En les dades de l'estudi COHESCA la distribució del número de trastorns crònics va ser diferent en els homes i en les dones: el 26,3% dels homes i el 17,2% de les dones declaren tenir un sol trastorn crònic. Aquest percentatge disminueix en els homes a mesura que s'incrementa el número de trastorns crònics mentre que entre les dones el percentatge de dos i tres trastorns crònics és superior a patir-ne un de sol (Figura 1 de l'Article 1)

En relació a l'efecte del número de trastorns crònics sobre la mortalitat, les dades de l'exemple tant en els homes com en les dones, no mostren un increment significatiu del risc de morir a mesura que augmenta el número de trastorns crònics. (Taula 2 de l'Article 5)

4.2.2. Comorbiditat

En les dades de l'estudi COHESCA, la distribució del número de trastorns crònics autodeclarats quan un individu ja té un diagnòstic d'embòlia mostra que tant homes com dones registren majors percentatges quan declaren 3 i 4 trastorns. De manera global però, les dones tendeixen a declarar un número més gran de trastorns crònics associats a la malaltia índex. (Figura 2 de l'Article 1)

S'ha obtingut un augment del risc de morir en aquells individus ja diagnosticats d'embòlia tant en homes com en dones així com per cada malaltia addicional i per cada any d'edat. (Taula 4 de l'Article 5)

Aquest aspecte és rellevant quan tenim en compte l'atenció individual dels pacients perquè l'atenció mèdica ha d'estar centrada no només en una malaltia específica sinó també en l'altre patologia associada. Aquest efecte pot ser especialment important en la gent gran en la que el risc de morir pot ser atribuït tant a múltiples trastorns crònics com a l'edat. Malgrat això, estem d'acord amb Van der Akker i col·laboradors quan afirmen que tant la recerca de la multimorbiditat com la de la comorbiditat ha de centrar-se no només en la gent gran sinó també en adults joves i de mitjana edat¹⁸

Per aquestes raons, en els estudis de mortalitat cal incloure la morbiditat⁸⁷ o al menys cal tenir-la en compte com a potencial confusor quan el trastorn crònic no és la principal variable d'estudi¹⁷.

En relació a l'elecció de l'embòlia com a malaltia índex, cal que remarquen que, tot i que l'embòlia no és una malaltia crònica d'elevada prevalença en el nostre àmbit, sí que és una patologia amb un alt risc de mort. A més, la cohort d'estudi té un temps de seguiment prou curt com per poder detectar només aquella mortalitat relacionada amb malalties greus com ara l'embòlia. Per altra banda, s'espera que múltiples trastorns

crònics siguin freqüents i tinguin influència en els pacients d'embòlia degut tant a l'edat de la població d'estudi com a que les malalties cròniques seleccionades estiguin relacionades amb l'embòlia. Els nostres resultats confirmen els trobats per Groot i col·laboradors en el sentit que l'elecció de la mesura de morbiditat dependrà de si l'objectiu de l'estudi està basat o no en una malaltia índex¹⁶.

4.2.3. Index de CoMorbidity Adaptat de Charlson (ICMA)

Després de 5 anys de seguiment, l'estudi COHESCA mostra que el risc de morir augmenta a mesura que augmenta la puntuació de l'ICMA tant en els homes com en les dones de 40 a 84 anys (Taula 4 de l'Article 3). Aquest resultat coincideix amb els d'altres estudis que també utilitzen l'índex de comorbidity de Charlson o diferents adaptacions d'ell, en diferents poblacions, amb diferent metodologia i amb diferent variables d'ajust^{12, 13, 40, 28, 85}.

El pas previ a la construcció d'aquest índex ha estat l'obtenció d'uns pesos que corresponen al risc relatiu de morir de cada trastorn crònic (Taula 3 de l'Article 3). Els pesos utilitzats per Charlson eren els obtinguts per una població hospitalària anglosaxona dels anys 80, la qual cosa, traduïa el patró de malaltia i mortalitat d'una àrea geogràfica determinada i d'un moment en el temps molt diferent del nostre. Així, per exemple, en el context anglosaxó dels anys 80, la malaltia SIDA va obtenir un dels RR més alts, i per tant obtindria un dels pesos més elevats. Aquesta situació seria molt diferent de la actual a Catalunya. Per tot això, ha estat necessari obtenir uns pesos que són aplicables a la població catalana actual. Aquests pesos podran ser utilitzats per obtenir l'índex de comorbidity no només en la recerca realitzada sinó en les futures aplicacions de l'índex en cohorts o enquestes de salut diferents.

L'ús d'un índex de comorbiditat que resumeixi tant el nombre de trastorns crònics com la seva gravetat comporta diferents avantatges. En primer lloc, l'ús d'una variable resum enlloc de diversos models per explicar l'efecte de cada trastorn crònic en la mortalitat incrementa l'eficiència de l'anàlisi. En segon lloc, l'ús d'un instrument validat que simplifica el procés de selecció de variables i a més permet la comparabilitat amb altres estudis^{13, 28}.

Compartim l'opinió de Charlson i col·laboradors sobre la possible estratificació dels pacients en diversos grups que permet fer l'índex de comorbiditat a diferència de la majoria d'estudis clínics on no és possible categoritzar en més de dos grups. Això permet l'elecció de diferents categoritzacions segons la població amb que es treballi. A més, remarquen la validesa de l'índex desenvolupat per estimar el risc de morir segons trastorns crònics en estudis de curt període de seguiment, com és el nostre.

4.2.3.1. Validació de l'ICMA

La informació pronòstica és essencial en el procés de decisió clínica, per realitzar comparacions entre diferents organitzacions sanitàries, així com per estudis epidemiològics. En els estudis de cohorts es necessari un ajustament acurat del risc per eliminar la possible confusió entre els factors d'exposició i les variables resultat d'interès⁸⁸.

L'ICMA en la cohort de desenvolupament (COHESCA) ha mostrat una bona calibració en ambdós sexes, basada en la detecció de diferències no estadísticament significatives entre la mortalitat esperada i la observada. En la cohort de validació (cohort de l'ESB), l'ICMA ha mostrat també una bona calibració en els homes, però no en les dones. A

més aquest índex mostra una bona discriminació tant en la cohort de desenvolupament com en la de validació en ambdós sexes (Taula 4 i Figura 1 de l'Article 4).

La discriminació del nostre índex és lleugerament millor a la de diferents índexs pronòstics basats en adaptacions de l'índex de comorbiditat de Charlson. Aquests índexs pronòstics consideren múltiples diagnòstics mèdics i marcadors bioquímics de malalties, diferents poblacions d'estudi, diferents metodologies i diferents variables d'ajust^{28, 85}. Tot i que tots ells mostren un augment en el risc de morir en relació a la puntuació de l'índex de comorbiditat, hi ha variabilitat en el valor de la corba ROC obtingut (veure Article 1)⁸⁹.

El funcionament dels models de regressió usats en la recerca de predicció generalment és millor en les dades a partir de les quals el model ha estat construït (cohort de desenvolupament) que el funcionament del mateix model en les noves dades (cohort de validació)⁹⁰. En el nostre treball, entre els homes, el funcionament del model és similar en la cohort de desenvolupament i en la de validació (veure Article 4). Això pot ser degut a que els individus provenen d'un àrea geogràfica similar tot i que han estat reclutats en diferents moments i tenen diferent temps de seguiment. Això pot assegurar la comparabilitat de les dades i el bon funcionament del model predictiu.

En les dones, en canvi, la calibració del model és diferent entre la cohort de desenvolupament i la de validació. Tot i que, pels mateixos motius abans exposats, la cohort de validació pot ser considerada com a comparable, el model predictiu no assegura una bona calibració. Aquesta pobra calibració del model podria ser explicada per factors predictors no inclosos que tinguessin en compte les diferents manifestacions i percepcions dels trastorns crònics entre les dones⁵⁹.

4.2.3.2. Utilitat dels índex de comorbiditat

La majoria d'índexs pronòstic han estat desenvolupats a partir de poblacions hospitalàries que tenen un risc de morir elevat, a pesar de que la majoria de la població entre 40 i 84 anys viuen a la comunitat i no estan institucionalitzats^{15, 32, 33, 34, 35, 36, 37}.

Molts d'aquests índexs pretenen identificar aquells pacients amb un alt risc de mort immediata. En canvi, en les poblacions de base comunitària podem identificar un gran grup amb baixa mortalitat i un petit grup amb elevat risc de morir. Identificar ambdós grups de població podria ajudar els proveïdors de salut a planificar estratègies específiques de prevenció i de tractament⁹¹. (veure Article 3 i Article 4)

Aquests índexs poden tenir diferent utilitat en l'àmbit clínic, d'administració sanitària o de recerca. En l'àmbit clínic així com en enquestes de base poblacional, els índexs poden ser útils per estimar el risc de morir dels pacients mitjançant un sistema simple de puntuació. A més un índex de comorbiditat basat en informació autodeclarada és fiable, te validesa predictiva i permet reduir el temps de revisió de la informació clínica i de laboratori⁹². També poden ser útils per ajustar pel risc de morir quan s'avaluen intervencions mèdiques o es fan comparacions entre organitzacions sanitàries tenint en compte el nivell de gravetat basal⁹¹. En l'àmbit dels estudis epidemiològics un índex de comorbiditat pot ser d'ajuda per estratificar d'una manera senzilla el risc de morir en grans bases de dades poblacionals. Així, per exemple, en els estudis de cohorts, és necessari tenir en compte les diferències en el nivell basal de morbiditat que pot tenir un important efecte en el risc de morir per tal d'evitar un possible biax de classificació⁸⁸.

4.3. L'anàlisi de la supervivència

En els anàlisis de la supervivència es considera el temps de seguiment como el període de temps comprès entre la inclusió d'un determinat individu a l'estudi i l'aparició de l'esdeveniment d'interès. En l'aproximació "alternativa" utilitzada d'entrades retardades (o staggered entries) es considera l'edat com l'escala de temps de supervivència en lloc d'utilitzar el temps de seguiment.(veure Article 2)

En les dues aproximacions i per ambdós sexes s'observa un increment del RR de morir per a cada una de les categories de l'ICMA respecte a la de referència, tot i que no es detecten diferències importants en el valor dels RR entre les dues alternatives (Taula 2 de l'Article 2). En l'estudi realitzat per Lamarca i col·laboradors en un població de majors de 65 anys, es confirma que els RR de morir no varien substancialment quan s'usen aquestes dues aproximacions⁸⁰.

Utilitzar l'edat com escala de temps en l'anàlisi de la supervivència aporta unes avantatges respecte a l'aproximació "habitual". En primer lloc, es té en compte l'edat a la que un determinat individu entra a l'estudi i el període durant el qual es seguit, és a dir, cinc anys de seguiment poden tenir diferents implicacions depenent de l'edat a la que l'individu hagi estat reclutat. Per exemple, un individu que entra a l'estudi als 45 anys serà seguit com a molt fins als 50 mentre que un de 75 anys serà seguit com a màxim fins els 80 i per tant tindrà diferents repercussions pel que fa al risc de morir. D'aquesta forma, s'estimen les probabilitats de morir en grups de pacients de la mateixa edat tenint en compte una més gran homogeneïtat dels factors de risc.

A més, simplifica l'anàlisi en el sentit de reduir el número de models a ajustar i de facilitar la interpretació dels resultats. Quan s'utilitza l'aproximació "habitual", l'anàlisi es realitza o bé inclouent l'edat com a variable d'ajust o bé realitzant anàlisis estratificats,

és a dir separats per a cada grup d'edat. En l'aproximació utilitzada, s'ajusta automàticament per l'efecte confusor de l'edat, i a més permet obtenir la probabilitat de morir d'individus d'una edat determinada en lloc d'individus que tenen un temps de seguiment determinat.

4.4. Altres variables d'ajust

En aquest estudi s'ha considerat l'efecte que podrien tenir diverses variables sobre l'associació entre l'índex de comorbiditat i la mortalitat. S'ha realitzat l'anàlisi de manera separada pels homes i per les dones degut a la diferent manifestació dels trastorns crònics i a la diferent percepció que d'ells tenen els diferents sexes⁵⁹.

S'ha de tenir en compte altres variables com són els estils de vida ja que poden influenciar la presència de trastorns crònics i degut als seus efectes sobre la salut podrien actuar com a confusors de la mortalitat.

4.4.1. Classe social

En els estudis epidemiològics és de gran importància conèixer la distribució de la classe social d'una població, a fi de poder identificar les desigualtats existents tant de la manera de viure com en la d'emmalaltir.

Diversos estudis evidencien diferències segons el nivell socioeconòmic en la mortalitat però també en la morbiditat. Així, en les classes socials més desfavorides s'observen no només més conductes de risc i més morbiditat sinó també un inici més precoç tan de les malalties cròniques com de les discapacitats⁹³.

Aquest aspecte ja ha estat d'interès en diversos estudis internacionals, com és el dut a terme en 6 països europeus i Estats Units on es confirmen que les desigualtats socioeconòmiques en la mortalitat són més accentuades entre els homes que entre les dones. Malgrat tot aquestes diferències pateixen una important variació entre els diferents països⁹⁴.

A l'Estat espanyol també es presenten aquestes tendències, observant-se que les zones socioeconòmicament més deprimides són les que mostren uns nivells més alts de mortalitat i una pitjor salut i que les persones que pertanyen a classes més desafavorides són les que a més tenen menys probabilitat de rebre un assistència sanitària d'alta qualitat així com menys pràctiques preventives^{95, 96, 97}. Un anàlisi de les desigualtats socials en salut a Catalunya en els darrers 20 anys ha posat de manifest que, tot i que la majoria d'indicadors de salut a millorat al llarg del temps, les persones que viuen en les àrees geogràfiques amb major privació material, les de les classes socials més desafavorides, les dones i els immigrants procedents de països de renda baixa són els col·lectius més perjudicats⁹⁸.

4.4.2. Consum de tabac

El tabaquisme es considerat com la gran epidèmia del segle XX degut principalment al seu impacte en la salut dels fumadors i constitueix la primera causa de mort evitable en el món desenvolupat. Diferents estudis internacionals mostren una tendència a la disminució del seu consum a nivell global a la vegada que una estabilització o inclús un augment en les taxes de consum entre les dones, el grup d'edat més jove i alguns grups socials minoritaris.⁹⁹ En aquests treballs també es recull que la disminució en el consum de tabac ha provocat una disminució en la mortalitat global encara que aquesta relació

es veu distorsionada per l'efecte d'un temps de latència d'uns 25 anys entre els dos fenòmens. Aquesta relació és bastant aparent per determinades causes de mortalitat com són les malalties cardiovasculars, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, el càncer de pulmó i altres càncers com són el de cavitat oral, esòfag, larinx, bufeta de l'orina, pancrees i ronyó^{100, 101, 102}.

L'epidèmia tabàquica ha canviat al llarg del segle XX tant segons el país com segons classe social i gènere.¹⁰³ Els països que es van iniciar més intensament en el consum de tabac van ser els del nord d'Europa afectant-se sobretot el grup dels homes amb classe social més avantatjada i millor nivell educatiu. Posteriorment el consum de tabac es va estenent a altres classes socials no tant afavorides i posteriorment s'involucra el grup de les dones, primer les més joves i amb millor nivell socioeconòmic i d'educació i després la resta però sense assolir el nivell de consum dels homes¹⁰⁴. L'abandonament de l'hàbit també segueix un patró similar. Aquest és el cas de Dinamarca o del Regne Unit on les dones que primer han abandonat l'hàbit han estat les de classes socials elevades mentre que encara es manté en aquelles més desafavorides.¹⁰⁵ Els països del sud d'Europa han experimentat una incorporació més tardana al consum encara que s'han reproduït les tendències dels països del nord. Actualment es troben en un inici de la disminució de l'hàbit entre els homes més instruïts però amb encara un augment de la prevalença entre les dones.¹⁰⁶ Aquestes tendències en el tabaquisme repercuteixen en el canvis en la morbi-mortalitat, en el sentit que les taxes de mortalitat relacionades amb el tabac estan augmentant entre les dones de la Comunitat Europea i aquest percentatge d'augment està passant pel davant del dels homes. Així, per exemple, les xifres més elevades de càncer de pulmó entre les dones s'estan donant en aquells països on les dones van començar més aviat a fumar i aquestes xifres continuen baixes encara en els països del sud de Europa¹⁰⁷.

En analitzar l'evolució de l'hàbit a Espanya, s'observa un augment del consum de tabac entre les dones, sobretot les més joves assolint-se una de les prevalences més elevades d'Europa juntament amb França i Holanda. Per altra banda, entre els homes ja s'ha iniciat una davallada clara d'aquest consum¹⁰⁸.

A Catalunya, s'observa una tendència global decreixent del tabaquisme, encara que amb una estabilització en els darrers anys com també s'observa a Itàlia i a França. A l'analitzar-ho per gèneres s'observa la mateixa tendència d'aquells països on la incorporació de l'hàbit ha estat més tardana, és a dir, una clara disminució entre els homes i un manteniment de l'augment entre les dones^{109,110}.

En un estudi comparatiu de les enquestes de salut realitzades a la ciutat de Barcelona es posa de manifest un canvi de la tendència segons el nivell socioeconòmic passant entre els homes d'una situació homogènia a una situació on el tabaquisme predomina en les classes socials desfavorides mentre que entre les dones es passa d'una situació de predomini del consum a les classes afavorides a una situació més homogènia. Així doncs, les tendències en el consum de tabac són semblants tant a les descrites en l'àmbit de Catalunya com del conjunt de l'estat espanyol i concorden també amb les de la majoria de països desenvolupats¹¹¹.

En diversos estudis de seguiment s'ha observat un major risc de morir entre el fumadors que entre els no-fumadors^{63, 100, 101}. En el nostre estudi els homes fumadors presenten un risc més elevat respecte els no fumadors que els exfumadors. Entre les dones no s'observa aquesta tendència, és a dir les dones exfumadores tenen un risc més elevat que les fumadores respecte al grup de referència. Això pot fer pensar que el fet de deixar de fumar sigui una conseqüència d'una mala salut.

4.4.3. Consum d'alcohol

El consum excessiu d'alcohol té un efecte important en la morbiditat i en la mortalitat i això constitueix un dels principals problemes de salut pública dels països desenvolupats. L'augment en la mortalitat és degut tant a causes directes o indirectes dels efectes tòxics de l'alcohol com són les cardiomiopaties, la hipertensió arterial, l'embòlia, la cirrosi hepàtica, la pneumònia, el càncer de via respiratòria i digestiva superior, com degut a alteracions de la conducta que duen a actituds com el suïcidi, l'homicidi o els accidents. La situació del consum d'alcohol és però més complexa ja que cal considerar també els efectes protectors que un consum moderat d'alcohol pot tenir front la malaltia coronària, algunes malalties infeccioses o per l'eliminació de l'obesitat¹¹².

El risc de morir entre els homes i les dones que consumeixen regularment alcohol és clarament més elevat que entre els abstemis però diversos estudis han observat que la relació entre el consum d'alcohol i la mortalitat té una forma de corba en "J", és a dir els abstemis tenen una mortalitat lleugerament més elevada que els bevedors moderats mentre els bevedors importants tenen una més elevada mortalitat que els moderats. La baixa mortalitat dels bevedors moderats és atribuïda bàsicament a la malaltia cardiovascular mentre que la que es dona en els consumidors importants s'atribueix principalment a alteracions de la conducta i a malalties com la cirrosi hepàtica, l'íctus hemorràgic i el càncer^{113, 114, 115}.

A Catalunya un estudi recent estableix que durant el període 1988-1997 el 5,5% de totes les morts produïdes són atribuïbles a l'alcohol observant-se que el risc de morir per causes relacionades amb el consum d'alcohol és el doble entre els homes que entre les dones¹¹⁶. A més existeixen diferències en les causes de mort segons els diferents grups d'edat posant-se de manifest un predomini de les causes accidentals en el grup dels més

joves mentre que entre els més grans les morts són més degudes a càncer i malalties cardiovasculars¹¹⁷. Aquestes tendències en el risc de morir també s'observen en els estudis americans¹¹³.

En aquest tipus d'estudis també cal tenir en compte els possibles errors de classificació dels bevedors ja que aquesta és una variable que es considera com a un estil de vida poc saludable i que molt sovint està infradeclarada, sobretot entre aquells consumidors que es consideren importants¹¹².

En els diferents estudis, els bevedors regulars d'alcohol, en ambdós sexes, respecte als abstemis presenten un risc més elevat de morir. Els nostres resultats mostren uns riscos més elevats en la categoria d'abstemis tan en homes com amb dones. El consum d'alcohol recollit a l'ESCA és un tipus d'informació que cal que sigui interpretat amb precaució ja que aquesta és una variable de difícil mesura i que pot dur a errors de classificació sobretot en el grup dels bevedors importants.

4.4.4. Activitat física

La pràctica regular d'activitat física proporciona importants beneficis per a la salut com són la reducció dels risc de patir malaltia cardiovascular, hipertensió, diabetis mellitus no insulíndependent, obesitat, alguns càncers com el de colon, pròstata o mama, alteracions musculoesquelètiques com l'osteoporosi i malalties mentals com la depressió i l'ansietat. Diversos estudis confirmen la relació existent entre la inactivitat física i l'increment de la mortalitat per totes les causes i concretament per les malalties cardiovasculars i pel càncer, així com també és causa d'incapacitat¹¹⁸.

Dades de diferents estudis mostren que els homes són més actius que les dones, els més joves més actius que els més grans, i es troba una prevalença d'actius més elevada en

aquells amb un millor nivell educatiu^{119, 120}. Al conjunt de Catalunya, s'ha incrementat la proporció de persones que no fan cap mena d'activitat física laboral ni en el temps lliure en el període 1994-2002. Pel que fa a l'activitat física laboral els homes realitzen més activitat física habitual intensa que les dones. En relació a l'activitat física de lleure, s'ha mantingut la proporció de persones que fan activitat física intensa per ambdós sexes. En canvi continua havent més dones que homes que no fan cap tipus d'activitat física en el temps de lleure relacionat amb la manca de temps de les dones treballadores i amb el fet que tenen persones al seu càrrec¹²¹. A Barcelona, també s'observen les tendències anteriorment exposades, és a dir que la proporció d'inactivitat és major entre les dones, augmenta a mesura que augmenta l'edat, amb un més baix nivell sociocultural, amb nivells més elevats d'activitat física ocupacional i a mesura que es declara un pitjor estat de salut autopercebut¹²².

Així doncs, diversos estudis confirmen la relació existent entre el sedentarisme i l'augment de la mortalitat per totes les causes així com amb la presència d'incapacitats. En el nostre estudi també s'observa aquesta relació entre la inactivitat física i un risc més alt de morir en els dos sexes.

4.4.5. Estabilitat dels estils de vida

Les diverses variables que recullen informació sobre els diferents estils de vida han estat obtingudes només a través de la valoració que cada individu entrevistat ha fet d'elles sense comptar amb cap repetició de les mesures d'aquests hàbits durant el període en estudi. Resultats de diferents estudis estableixen que aquests hàbits són considerats de llarga durada^{66, 123}.

En un estudi de 1400 homes del nord d'Holanda s'examina l'estabilitat dels estils de vida (tabaquisme, consum d'alcohol, activitat física i dieta) durant 4 anys i s'observa que la meitat de la mostra manté els mateixos hàbits al llarg de tot el període, un 40% d'ells canvien en un estil de vida (la meitat cap a millor salut i la meitat cap a pitjor) i només un 11% canvien en dos dels estils de vida. Pel que fa a cada hàbit en particular, el consum de tabac és el que es manté més constant, mentre que el consum d'alcohol mostra una estabilitat moderada i l'activitat física i la dieta són els que presenten una més gran variabilitat. Cal remarcar que la diferència en la classe social influeix a la prevalença de l'hàbit però no la seva estabilitat mentre que l'edat està relacionada tant amb la prevalença com amb l'estabilitat de l'estil de vida¹²⁴.

4.4.6. Estat de salut autopercebut

La mesura de l'autopercepció de l'estat de salut a partir de la pregunta ¿Com diria vostè que és la seva de salut en general? és un mètode d'aplicació senzill, sense un cost excessiu i ha demostrat ser un bon predictor de la mortalitat. Aquesta variable recull de manera subjectiva la percepció que cada individu té de la seva pròpia salut incloent tant la dimensió biològica, la psicològica com la social, tant difícils de mesurar de manera objectiva¹²⁵.

Diversos estudis epidemiològics han posat de manifest la relació entre la mesura de la salut autopercebuda i la mortalitat en el sentit que una pitjor salut es relaciona amb una més gran mortalitat centrada sobretot en les edats més avançades^{126, 127, 128}. Una revisió de 27 estudis comunitaris mostra que aquesta variable és un predictor independent de la mortalitat a pesar d'incloure en aquests estudis altres indicadors específics de l'estat de salut que són també predictors del risc de mort¹²⁹. Per altra banda, un estudi longitudinal

realitzat en homes vells a Holanda durant 5 anys mostra com la salut autopercebuda és un molt bon predictor de la mortalitat independentment de les proves objectives de salut, però no és un bon predictor de la incidència de malalties cròniques¹³⁰.

A Catalunya, dins l'àmbit de l'estudi COHESCA, també s'observen aquests resultats, és a dir, manifestar un pitjor estat de salut està relacionat amb una major probabilitat de morir als 5 anys de seguiment, conclouent que la salut autopercebuda proporciona una visió global de l'estat de salut que cap altre indicador aconseguix ja que a part de la valoració més biològica del subjecte també valora altres dimensions més difícilment mesurables com són l'esfera psicològica i la social de l'individu. Tot i amb això, individus que declaren patir trastorns crònics o inclús discapacitats poden percebre la seva salut en termes favorables¹³¹. En concordança amb el que es veu en altres estudis, en el nostre també observem un major risc de morir en aquells individus que declaren tenir un pitjor estat de salut.

4.5. Limitacions

En aquest treball de recerca cal tenir en compte diverses limitacions. En primer lloc, aquelles limitacions pròpies del disseny de l'enquesta com és cert grau d'infradeclaració de determinades variables recollides a l'enquesta o errors derivats de la connexió de registres. La informació s'obté a partir d'una enquesta de salut amb dades autodeclarades, per la qual cosa cal assumir un cert grau de biaix quan s'interroguen els estils de vida com ara el consum de tabac i d'alcohol que tendeixen a estar infraestimats¹²³.

Pel que fa a la connexió dels registres, es poden produir dos tipus d'errors: els homònims quan hi ha identificadors similars de persones diferents, i els sinònims quan hi ha identificadors diferents corresponents a la mateixa persona¹³².

Respecte a l'anàlisi estadística cal tenir en compte que no considerem els canvis que es poden produir en algunes variables al llarg del temps^{133, 134}. Segons Lamarca i col·laboradors⁸⁰ en aquells estudis on no es pot actualitzar la informació d'aquestes variables es recomana reduir el seguiment a aquella duració en la que es pot assumir que l'exposició no variarà de manera substancial. Així, en el nostre estudi, el període de seguiment és suficientment curt (5 anys) per a que puguem assumir l'estabilitat de les variables dels estils de vida. Així doncs, cal assumir l'estabilitat tant dels estils de vida com de la declaració de la salut autopercebuda^{66, 124} degut al curt període de seguiment i a que en tot el període de seguiment no han tornat a mesurar-se. També cal considerar l'efecte de la ponderació sobre els valors dels intervals de confiança dels RR ja que no queda inclosa tota la variació introduïda pel disseny mostral, i cal tenir-ho en compte al valorar estimadors que es troben al límit de la significació estadística. Finalment, utilitzar l'edat com l'escala de temps condiciona el fet que els individus a risc abans de l'edat a la que varen entrar a l'estudi no siguin tinguts en compte i per tant resulti en una infraestimació del risc.

Un altra tipus de limitació podria venir de les variables d'estudi. El número de trastorns crònics autodeclarats investigats en enquestes de salut estan limitats per la longitud del qüestionari, en comparació amb els registres hospitalaris. A més, els trastorns crònics que recull l'ESCA-94 són diferents dels que recull l'ESB-00 i l'anàlisi ha estat limitat a aquells trastorns crònics presents en ambdues enquestes. Per aquesta raó podem estar infraestimant el patró de morbiditat en la cohort de validació. Per altra banda, la mateixa naturalesa de la variable comorbiditat, que engloba tant malalties cròniques com factors

de risc d'aquestes o inclòs complicacions d'elles, podria resultar en un sobreajustament de les variables que confeccionen l'índex⁸⁵.

Per últim, cal remarcar que els nostres resultats s'han obtingut de la població catalana no institucionalitzada entre 40 i 84 anys, que en general és un població sana. Per tant, en una població de gent malalta, el model estimat inclouria altres variables predictores.

4.6. Aplicabilitat

La mesura de la coexistència de trastorns crònics en una mateixa persona esdevé molt rellevant en la recerca, tant epidemiològica com de serveis sanitaris, degut a que la morbiditat s'associa a diferents resultats de salut com són la qualitat de vida, la utilització de serveis sanitaris o la mortalitat. Especialment en els estudis de seguiment cal incloure una mesura de la presència de trastorns crònics ja que afecta de forma diferent al risc de morir depenent del tipus, la durada i la gravetat dels trastorns crònics coexistents.

Des del punt de vista de l'epidemiologia, disposar d'una única variable que mesura la càrrega de malaltia d'una determinada població, permet estratificar la població en relació a aquesta mesura i no en relació al tipus de malaltia que pateixen. En aquest sentit permet organitzar els grups de població segons el risc que tenen de morir enlloc de classificar-la segons una determinada malaltia. En els estudis epidemiològics, permetria tenir en compte les diferències en la morbiditat basal que podrien influir en el risc de morir, evitant així biaixos de classificació. A més, cal tenir en compte l'efecte d'altres factors sobre el risc de morir, en l'anàlisi del qual la morbiditat podria ser usada com a variable d'ajustament.

A més, en poblacions amb una característica específica o caracteritzades per la presència d'una determinada malaltia (com ara poblacions de persones grans o poblacions de pacients amb càncer o de pacients infectats pel VIH) una mesura de la morbiditat podria ser útil per valorar la càrrega addicional de malaltia així com el seu efecte sobre el risc de morir o sobre d'altres variables de resultat com la qualitat de vida o la presència de discapacitats.

En concret, un índex de comorbiditat és una eina que té diferents aplicacions en àmbits tant diferents com el clínic, el de l'administració sanitària o en el de la recerca en salut.

Aquests tipus d'índex basats en un sistema simple de puntuació i obtingut a partir de la informació autodeclarada permet l'estalvi de temps provocat per les revisions exhaustives d'històries clíniques o de les proves de laboratori.

Un sistema de puntuació com l'ICMA pot ser útil per identificar diferents grups de risc i així poder avaluar intervencions sanitàries o inclús realitzar comparacions entre diferents organitzacions de salut prenent en consideració la càrrega de malaltia de la població d'estudi. Les avaluacions de diferents intervencions sanitàries es podrien traduir en estratègies de prevenció específiques centrades en aquests grups de risc. A més, el cada vegada més gran patró de malalties cròniques té un cost social i econòmic enorme que la majoria de vegades du a una sobrecàrrega dels serveis de salut. Així doncs, la informació proporcionada per una mesura com l'ICMA és útil pel disseny de mesures preventives i la planificació sanitària.

Finalment i en aquest sentit, l'ús dels índex de comorbiditat en les diferents enquestes de salut permetria la comparació de la càrrega de malaltia d'una mateixa població al llarg de les diferents enquestes realitzades en diferents anys o inclús comparar enquestes de salut de diferents poblacions.

5. CONCLUSIONS

5.1. Aspectes metodològics

- L'elecció d'una de les tres mesures de la morbiditat és una decisió que depèn de diferents aspectes como són els objectius de l'estudi, el disseny de l'estudi, la font disponible de dades, la variable resultat d'interès, la validesa i la capacitat predictiva de la mesura.
- L'anàlisi de la supervivència utilitzant com a escala de temps, per una banda, l'edat a la que un individu entra a l'estudi i per l'altre el temps de seguiment a la cohort, mostra un augment del RR de morir per cada una de les categories de l'ICMA en ambdós sexes.
- L'anàlisi de la supervivència utilitzant l'edat a la que un individu entra a l'estudi com a escala de temps permet simplificar els resultats de l'anàlisi i obtenir una interpretació més apropiada per aquelles poblacions on interessa conèixer l'efecte de determinats factors sobre el risc de morir a partir d'una determinada edat.

5.2. Les mesures dels trastorns crònics

- Utilitzant la variable multimorbiditat, no detectem un major risc de morir a mesura que augmenta el número de trastorns crònics tant en homes com en dones.
- Utilitzant la variable comorbiditat, l'augment en el nombre de trastorns crònics presents en un individu ja diagnosticat d'embòlia incrementa el risc de morir tant en homes com en dones.
- Utilitzant l'ICMA, el risc de morir augmenta amb l'increment en la puntuació de

l'índex tant en homes com en dones.

- En la COHESCA (cohort de desenvolupament), l'ICMA mostra una bona calibració i discriminació tant en homes com en dones.
- En la cohort de l'ESB (cohort de validació), l'ICMA té una bona calibració en els homes però no en les dones.
- En la cohort de l'ESB (cohort de validació), l'ICMA té una bona discriminació tant en homes com en dones

6. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Segura Benedicto A. La evolución de la mortalidad (editorial). Med Clin (Barc). 1996; 107:458-459.
- ² Regidor E, Iñigo J, Sendra JM, Gutierrez-Fisac JL. Evolución de la mortalidad por las principales enfermedades crónicas en España,1975-1988. Med Clin (Barc). 1992; 99:725-728.
- ³ Pérez G, Mompert A. La mortalitat a Catalunya en els propers anys. En: Jornadas tècniques sobre proyecciones demográficas de Cataluña. Institut d'Estadística de Catalunya. 1997. Barcelona.
- ⁴ Servei d'Informació i Estudis, Anàlisi de la Mortalitat a Catalunya, 2004. Barcelona. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, 2006.
- ⁵ Generalitat de Catalunya .Departament de Sanitat i Seguretat Social. Pla de Salut de Catalunya 2002-2005. Barcelona : Servei Català de la Salut 2003.
- ⁶ Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya. Barcelona; Departament de Sanitat i Seguretat Social (diversos anys)
- ⁷ Brotons C, Rué M, Rivero E, Pérez G. Tendencias de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Cataluña: años 1975-1992. Med Clin (Barc). 1993; 101: 604-608.
- ⁸ Rué M, Alegre A, Pérez G. La mortalitat a Catalunya: descripció i comparació per edat i per sexe. Gac Sanit. 1995; 9:11-27.
- ⁹ Arroyo Perez A. Tendencias demográficas durante el siglo XX en España. [Monografía a Internet] INE ; 2006 [citad el 2006] Disponible a: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/tend_demo_s20/tend_demo_s20.htm.
- ¹⁰ Institut d'Estadística de Catalunya. [pàgina web a internet] Disponible a: <http://www.idescat.net/cat/poblacio/poblestructura.html>

-
- ¹¹ Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in older population. *Ann Epidemiol.* 1996; 6 : 376-80.
- ¹² Cornoni-Huntley JC, Foley DJ, Guralnik JM. Co-morbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people. *Int J Epidemiol.* 1991; 20(1):S8-S17.
- ¹³ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40(5): 373-383.
- ¹⁴ Castella X, Mompart A, Perez G. Hospital utilization for acute problems of the elderly. Catalonia, 1982-1990. *Gac Sanit.* 1997; 11 (6):259-265.
- ¹⁵ Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(11):1245-1251.
- ¹⁶ De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 221-29.
- ¹⁷ Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Boos, G. Causes and consequences of comorbidity : a review. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 : 661-74.
- ¹⁸ Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54: 675-79.
- ¹⁹ Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 367-75.
- ²⁰ Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures and complications of multiple chronic conditions in elderly. *Arch Inter Med.* 2002; 162: 2269-76.

-
- ²¹ Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005; 3: 223-8.
- ²² Tardon AG, Zaplana J, Hernandez R, Cueto A. Usefulness of the codification of multiple causes of death in mortality statistics. *Int J Epidemiol*. 1995; 24(6): 1132-7.
- ²³ Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Bijlsma F, Oei YB. Competing causes of death: an analysis using multiple-cause-of-death data from The Netherlands. *Am J Epidemiol*. 1995; 141(5): 466-75.
- ²⁴ Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med*. 2004; 164(3): 289-98.
- ²⁵ Stenestrand U, Tabrizi F, Lindback J, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block. *Circulation*. 2004; 110(14): 1896-902.
- ²⁶ Ogle KS, Swanson GM, Woods M, Azzouz F. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. *Cancer*. 2000; 88(3):653-63.
- ²⁷ Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57(6): 597-609.
- ²⁸ Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol*. 2000; 29: 891-98.
- ²⁹ Librero J, Peiró S, Ordiñana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality and readmission at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52(3): 171-179.

-
- ³⁰ Librero J, Peiró S, Ordiñana R. Comorbilidad crónica y homogeneidad de los grupos de diagnósticos relacionados. *Gac Sanit.* 1999; 13(4): 292-302.
- ³¹ Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. *J Crit Care.* 2005; 20: 12-19.
- ³² Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9 administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:613-19.
- ³³ Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 1075-9.
- ³⁴ Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, Ash AS, Moskowitz MA. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49: 273-8.
- ³⁵ Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998; 36: 8-27.
- ³⁶ Holman CDAJ, Preen DB, Bayhanm NJ, Finn JC. A multipurpose comorbidity scoring system performs better than the Charlson index. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58: 1006-14.
- ³⁷ Katz J, Morrow LA, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist M, Sarkarati M, Minaker K. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay inpatients with chronic disability: A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care.* 1996; 34: 1093-101.
- ³⁸ Byles JE, D'Este C, Parkinson L, O'Connell R, Treloar C. Single index of multimorbidity did not predict multiple outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58: 997-1005.

-
- ³⁹ Meng L, Maskarinec G, Lee J, Kolonel LN. Lifestyle factors and chronic diseases: application of a composite risk index. *Prev Med.* 1999; 29: 296-304.
- ⁴⁰ Fleming ST, Rastogi A, Dmitrienko A, Johnson KD. A comprehensive prognostic index to predict survival based on multiple comorbidities. A focus on breast cancer. *Med Care.* 1999; 37: 601-614.
- ⁴¹ Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic diseases score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45: 197-203.
- ⁴² Perkins AJ, Kroenke K, Unützer J, Katon W, Williams JW, Hope C et al. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 1040-1048.
- ⁴³ Moreno V, Sánchez V, Galceran J, Borràs JM, Borràs J, Bosch FX. Riesgo de enfermar y morir por cáncer en Cataluña. *Med Clin (Barc).* 1998; 110: 86-93.
- ⁴⁴ Juncà S, Guillén M, Aragay JM, Brugulat P, Castell C, Seculi E et al. Aspectos metodológicos de la evolución de los objetivos de salud y disminución de riesgo del Plan de Salud de Catalunya para el año 2000. *Med Clin (Barc).* 2003; 121 (Supl 1): 10-19.
- ⁴⁵ Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masia R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol.* 1998; 27: 599-604.
- ⁴⁶ Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2000. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2002.
- ⁴⁷ Tresseras R, Castell C, Pardell H. Enfermedades cardiovasculares. Evaluación de los objetivos del Plan de Salud de Cataluña para el año 2000. *Med Clin (Barc).* 2003.121(Supl 1): 20-25.

-
- ⁴⁸ Saéz T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51: 864-873.
- ⁴⁹ American Heart Association. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 update. AHA Scientific Statement. *Circulation*. 2002; 106:388-391.
- ⁵⁰ Serra J, Castell C, Serra L, Taberner JL. Evaluación de los objetivos sobre obesidad del Plan de Salud de Catalunya para el año 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121 (Supl. 1): 47-50.
- ⁵¹ Brotons C, Moral I, Ribera A, Pérez G, Cascant P, Bustins M et al. Tendencias de la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca en Cataluña. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51: 972-976.
- ⁵² Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Garceran J, Gispert R, et al. Càncer a Catalunya 2001. L'Hospitalet de Llobregat: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2002.
- ⁵³ Fernández E, González JR, Borràs JM, Moreno V, Sánchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A joint point regression analysis. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 2222-8.
- ⁵⁴ Sánchez V, Borràs JM, Mingot M. Evolución de la mortalidad por càncer en Cataluña: 1975-1990. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102: 606-612.
- ⁵⁵ Codi Europeu contra el càncer. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2004. Disponible a : <http://www.iarc.fr/ENG/Links/links.php>
- ⁵⁶ Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000; 118:981-989.

-
- ⁵⁷ Castell C, Tresserras R, De Lara N, Taberner JL. Diabetes Mellitus. Evaluación de los objetivos del Plan de Salut de Catalunya para el año 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003.121(Supl 1): 42-46.
- ⁵⁸ Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a National Cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998; 21(7): 1138-1145.
- ⁵⁹ Rohlfis I, Borrell C, Anitua C, Artazcoz L, Colomer C, Escribà V et al. La importancia de la perspectiva del género en las encuestas de salud. *Gac Sanit*. 2000; 14(2): 146-155.
- ⁶⁰ Kars-Marshall C, Spronk-Boon YW, Pollemans MC. National health interview surveys for health care policy. *Soc Sci Med*. 1988; 26 (2): 223-233.
- ⁶¹ Hupkens CLH, van der Berg J, van der Zee J. National health interview surveys in Europe: an overview. *Health policy*. 1999; 47: 145-168.
- ⁶² Madans JH, Kleinham JC, Cox CS, Barbano HE, Feldman JJ, Cohen B, et al. 10 years after NHANES I: Report of initial followup, 1982-84. *Public Health Rep*. 1986; 101(5): 465-473.
- ⁶³ Madans JH, Cox CS, Kleinham JC, Makuc D, Feldman JJ, Finucane FF, et al. 10 years after NHANES I: Mortality experience at initial followup, 1982-84. *Public Health Rep*. 1986; 101: 474-481.
- ⁶⁴ Alonso J, Orfila F, Ruigomez A, Ferrer M, Antó JM. Unmet health care needs and mortality among Spanish elderly. *Am J Public Health*. 1997; 87: 365-370.
- ⁶⁵ Sunyer J, Lamarca R, Alonso J. Smoking after age 65 years and mortality in Barcelona, Spain. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 575-580.
- ⁶⁶ Ruigomez A, Alonso J, Anto JM. Relationship of health behaviours to five-year mortality in elderly cohort. *Age Ageing*. 1995; 24: 113-119.

-
- ⁶⁷ Garcia M, Schiaffino A, Fernández E, Martí M, Saltó E, Pérez G et al. The Cornellà Health Interview Survey Follow-up (CHIS.FU) Study: design, methods, and response rate. *Biomed Central Public Health*. 2003; 3-12.
- ⁶⁸ Newman TB, Brown AN. Use of commercial record linkage software and vital statistics to identify patient deaths. *JAMA*. 1997; 4: 233-237.
- ⁶⁹ Chamberlayne R, Green B, Barer ML, Hertzman C, Lawrence WJ, Sheps SB. Creating a population-based linked health database: a new resource for health services research. *Can J Public Health*. 1998; 89(4): 270-273.
- ⁷⁰ Orti Lucas RM, Macfarlane D, Domingo Salvany A. Obtención de una cohorte de adictos a opiáceos a partir de la conexión de registros confidenciales. *Gac Sanit*. 1994; 44(8): 229-238.
- ⁷¹ Arribas P, Cirera E, Tristán-Polo M. Buscando una aguja en un pajar: las técnicas de conexión de registros en los sistemas de información sanitaria. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122 (Supl. 1): 16-20.
- ⁷² Brener H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Stat Med*. 1997; 16: 2633-2643.
- ⁷³ Quantin C, Bouzelat H, Allaert FAA, Benhamiche AM, Faivre J, Dusserre L. How to ensure data security of an epidemiological follow-up: quality assessment of an anonymous record linkage procedure. *Int J Med Inform*. 1998; 49: 117-122.
- ⁷⁴ Barés MA. Estado de salud autopercebido y mortalidad en la población de Catalunya. El estudio de seguimiento de la encuesta de salud de Catalunya (Estudio COHESCA) [tesina master de Salud Pública]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2000.
- ⁷⁵ Document Tècnic. Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA). Barcelona: Servei Català de la Salut, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya; 1996.

-
- ⁷⁶ Document tècnic. Enquesta de Salut de Barcelona (ESB). Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2000.
- ⁷⁷ Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de la “clase social” basado en la ocupación. *Gac Sanit.* 1989; 10: 320-326.
- ⁷⁸ World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO; 1997.
- ⁷⁹ Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS cohort Study Investigators. *JAMA.* 1998; 280 (17): 1497-1503.
- ⁸⁰ Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol.* 1998; 53(5): M337–43.
- ⁸¹ Therneau TM, Grambsch PM. Modelling survival data. Extending the Cox model. 1st Ed. New York: Springer-Verlag; 2000.
- ⁸² Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical models based on counting processes. 1st Ed. New York: Springer-Verlag; 1993.
- ⁸³ Venables WN, Ripley BD. Modern applied statistics with S-PLUS. 3rd ed. New York: Springer- Verlag, cop; 1999.
- ⁸⁴ Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. 1st Ed. New York: Springer, cop; 1997.
- ⁸⁵ D’Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12): 1429-1433.

-
- ⁸⁶ Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Mosconi P et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 2004; 13(2): 283-98.
- ⁸⁷ Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Oei YB, Bijlsma F. Gains in life expectancy after elimination of major causes of death: revisaed estimates taking into account the effect of competing causes. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53: 32-7.
- ⁸⁸ Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA.* 2006; 295(7): 801-808.
- ⁸⁹ Rius C, Pérez G. La medición de los trastornos crónicos en un mismo individuo como predictores de la mortalidad. *Gac Sanit.* (In press) 2006.
- ⁹⁰ Bleeker SE, Moll HÁ, Steyerberg EW, Donders ART, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 826-832.
- ⁹¹ Carey EC, Walter LC, Lindquist K, Convinsky KE. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders. *J Gen Intern Med.* 2004; 19: 1027-1033.
- ⁹² Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care.* 1996; 34(1): 73-84.
- ⁹³ Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Una propuesta de medida de la clase social. *Aten Primaria.* 2000; 25(5): 350-363.
- ⁹⁴ Mackenbach JP, Kunst AE, Groenhof F, Borgan JK, Costa G Faggiano F, et al. Socioeconomic inequalities in mortality among women and among men: an international study. *Am J Public Health.* 1999; 89: 1800-1806.

-
- ⁹⁵ Comisión científica de estudios de las desigualdades sociales en salud en España. Desigualdades sociales en salud en España.
- ⁹⁶ Borrell C, Regidor E, Arias LC, Navarro P, Puigpinós R, Domínguez V et al. Inequalities in mortality according to educational level in two large southern european cities. *Int J Epidemiol.* 1999; 28: 58-63.
- ⁹⁷ Borrell C, Rué M, Pasarín MI, Rohlfis I, Ferrando J, Fernández E. Trends in social class inequalities in health status, health-related behaviors, and health services utilization in a southern european urban area (1983-1994). *Prev Med.* 2000; 31: 691-701.
- ⁹⁸ Borrell C, Benach J, Grupo de trabajo CAPS-FJ Bofill. La evolución de las desigualdades en salud en Catalunya. *Gac Sanit.* 2006; 20 (5):396-406.
- ⁹⁹ Molarius A, Parsons RW, Dobson AJ, Evans A, Fortmann SP, Jamrozik K et al. Trends in cigarette smoking in 36 populations from the early 1980s to the mid-1990s: findings from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health.* 2001; 91:206-212.
- ¹⁰⁰ Pelletier F, Marcil-Gratton N, Légaré J. A cohort approach to tobacco use and mortality: the case of Quebec. *Prev Med.* 1996; 25: 730-740.
- ¹⁰¹ Jacobs D, Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A, et al. Cigarette smoking and mortality risk. Twenty-five-year follow-up of de seven countries study. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 733-740.
- ¹⁰² International Agency for Research on Cancer Working group on the evaluation of carcinogenic risks to human. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004; 83: 1-1438.
- ¹⁰³ Graham H. Smoking prevalence among women in the European community 1950-1990. *Soc Sci Med.* 1996; 43(2): 243-254.

-
- ¹⁰⁴ Fernández E, Garcia M, Schiaffino A, Borràs JM, Nebot M, Segura A. Smoking initiation and cessation by gender and educational level in Catalonia, Spain. *Prev Med.* 2001; 32: 218-223.
- ¹⁰⁵ Cavelaars AE, Kunst AE, Geurts JJ, Crialesi R, Grotvedt L, Helmert U et al. Educational differences in smoking: international comparison. *BMJ.* 2000; 320:1102-1107.
- ¹⁰⁶ Fernández E, Schiaffino A, Borràs JM. Epidemiología del Tabaquismo en Europa. *Salud Publica Mex.* 2002; 44: S11-S19.
- ¹⁰⁷ Borràs JM, Fernández E, González JR, Negri E, Lucchini F, La Vecchia C et al. Lung cancer mortality in European Regions (1955-1997). *Ann Oncol.* 2003; 14 (1): 159-161.
- ¹⁰⁸ Schiaffino A, Fernández E, Borrell C, Saltó E, García M, Borràs JM. Gender and educational differences in smoking initiation rates in Spain from 1948 to 1992. *Eur J Public Health.* 2003; 13: 56-60.
- ¹⁰⁹ Pardell H, Saltó E, Tresserras R, Juncà S, Fernández E, Vicente R et al. La evolución del hábito tabáquico en Catalunya 1982-1994. *Med Clin (Barc).* 1997; 109: 125-129.
- ¹¹⁰ Saltó E, Jané M, Pardell H, Taberner JL, Tresserras R, Salleras L. Enfermedades respiratorias y tabaquismo. Evaluación de los objetivos del Plan de Salud de Catalunya para el año 2000. *Med Clin (Barc).* 2003; 121(Supl 1): 30-37.
- ¹¹¹ Nebot M, Borrell C, Ballestín M, Villalbí JR. Prevalencia y características asociadas al consumo de tabaco en población general de Barcelona entre 1983 y 1992. *Rev Clin Esp.* 1996; 196: 359-364.
- ¹¹² Poikolainen K. Alcohol and mortality: a review. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(4): 455-465.

-
- ¹¹³ Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *N Engl J Med.* 1997; 337 (4): 1705-1714.
- ¹¹⁴ Coate D. Moderate drinking and coronary heart disease mortality: evidence from NHANES I and the NHANES I follow-up. *Am J Public Health.* 1993; 83: 888-890.
- ¹¹⁵ Prada Puentes C, Del rio Gracia MC, Yañez JL, Alvarez Gonzalez FJ. Mortalidad relacionada con el consumo de alcohol en españa: 1981-1990. *Gac Sanit.* 1996; 10: 161-168.
- ¹¹⁶ Revuelta E, Godoy P, Farreny M. Evolución de la mortalidad atribuible al consumo de alcohol en Catalunya, 1988-1997. *Aten Primaria.* 2002; 30 (2):112-118.
- ¹¹⁷ Alsedà Graells M, Godoy Garcia P. Mortalidad atribuible al alcohol en Cataluña: 1994. *Rev Esp Salud Publica.* 1998; 72: 25-31.
- ¹¹⁸ Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989; 262 (17): 2395-2401.
- ¹¹⁹ Prevalence of leisure-time and occupational physical activity among employed adults-United States, 1990. *MMWR.* 2000; 49 (19):420-424.
- ¹²⁰ Prevalence of leisure-time physical activity among overweight adults-United States, 1998. *MMWR.* 2000; 49 (15):326-330.
- ¹²¹ Pasarín MI, Fernández E, Rodríguez-Sanz M, Nebot M. Les desigualtats en els estils de vida. A: Borrell C, Benach J. *Evolució de les desigualtats en la salut a Catalunya.* 2005. Barcelona.
- ¹²² Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Nebot M, Plasència A. La actividad física de ocio y su asociación con variables sociodemográficas y otros comportamientos relacionados con la salud. *Gac Sanit.* 1998; 12: 100-109.

-
- ¹²³ Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socioeconomic factors, health behaviours and mortality. *JAMA*. 1998; 279: 1703-1708.
- ¹²⁴ Mulder M, Ranchor AV, Sanderman R, Bouma J, Van der Heuvel WJA. The stability of lifestyle behaviour. *Int J Epidemiol*. 1998; 27: 199-207.
- ¹²⁵ Sundquist J, Johansson SE. Self reported poor health and low educational level predictors for mortality: a population based follow up study of 39156 people in Sweden. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51: 35-40.
- ¹²⁶ Wolinsky FD, Johnson RJ. Perceived health status and mortality among older men and women. *J Gerontol*. 1992; 47(6): S304-S312.
- ¹²⁷ Cott CA, Gignac MAM, Badley EM. Determinants of self-rated health for Canadians with chronic disease and disability. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53: 731-736.
- ¹²⁸ Ilder EL, Angel RJ. Self-rated health and mortality in the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Am J Public Health*. 1990; 80: 446-452.
- ¹²⁹ Ilder EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: A review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav*. 1997; 38: 21-37.
- ¹³⁰ Pijls LTJ, Feskens EJM, Kromhout D. Self-rated health, mortality, and chronic diseases in elderly men. The Zutphen study, 1985-1990. *Am J Epidemiol*. 1993; 138(10): 840-8.
- ¹³¹ Barés MA, Pérez G, Schiaffino A, Rius C, García M, Gispert R, Fernández E. Self-rated health and mortality in Catalonia, Spain. The Health Interview Survey of Catalonia cohort study (COHESCA study). (En fase de revisió)
- ¹³² Brenner H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Stat Med*. 1997; 16: 2633-2643.
- ¹³³ Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M, Urponen H. Self-rated health status as a health measure the predictive value of self-reported health status on the use of physician

services on mortality on the working age population. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 517-528.

¹³⁴ Leionen R, Heikkinene E, Jylha M. Self-rated health and self-assessed change in health change in health in elderly men and women a five year longitudinal study. *Soc Sci Med.*1998; 46: 591-7.

7.ANNEX DE TAULES I FIGURES

Figura 1. Esquema del seguiment dels participants a l'Enquesta de Salut de Catalunya de l'any 1994.

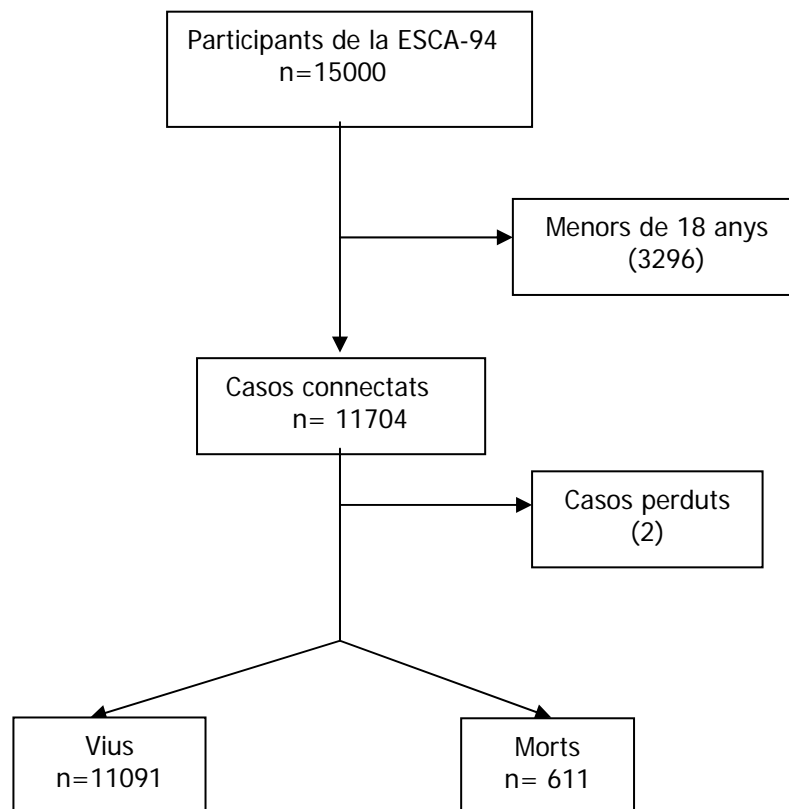


Figura 2. Esquema del seguiment dels participants a l'Enquesta de Salut de Barcelona de l'any 2000.

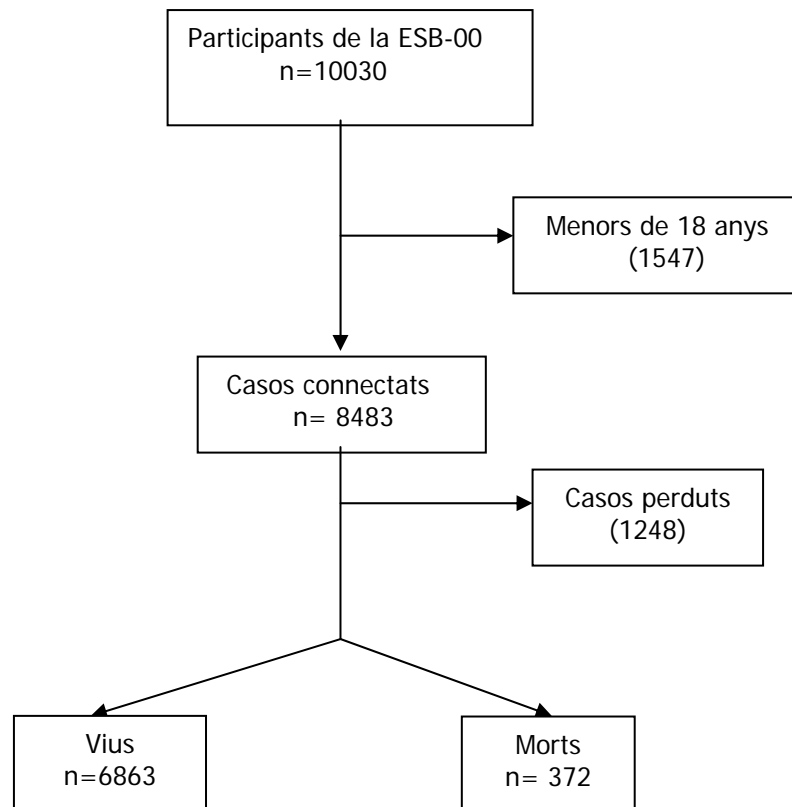
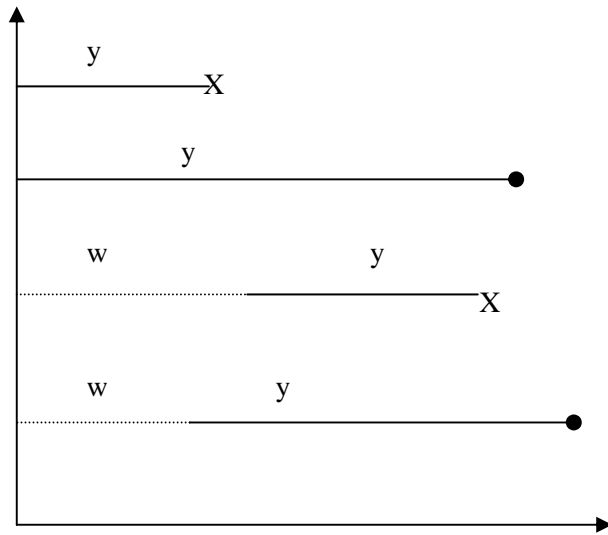


Figura 3. Períodes de temps a tenir en compte en el model d'entrades esgalonades: Temps d'entrada(w), Temps de supervivència (y) i Temps d'aconteixement o mort ($w+y$).



y : Temps desde l'entrada l'estudi fins a la mort o censura,
 w : Temps des dels 40 anys fins a l'entrada a l'estudi
 X : Mort

Taula 1. Descripció de l'estat vital de la cohort de 40 a 84 anys i les variables d'estudi segons ambdós sexes. Estudi Cohesca, 1994-1998.

Variables	Homes		Dones	
	Vius %(n)	Morts %(n)	Vives %(n)	Mortes %(n)
Classe social				
I-II	94.4 (665)	5.6 (39)	96.1 (572)	3.9(23)
III	92.2 (558)	7.8 (47)	98.7 (418)	1.3 (5)
IV-V	91.8 (1648)	8.2 (148)	95.1 (2395)	4.9(123)
Nivell d'educació				
Sense estudis	89.2 (445)	11.9 (62)	92.8 (795)	7.2 (61)
Primaris	92.0 (1752)	8.5 (162)	96.2 (2102)	3.8 (93)
Secundaris i universitaris	95.9 (673)	4.4 (31)	98.5 (487)	1.5(7)
Consum de tabac *				
Mai Fumador	94.6 (801)	5.3 (44)	95.4(2941)	4.6 (141)
Ex-fumador	89.9 (987)	10.1 (109)	95.9 (161)	4.1 (7)
Fumador	93.3 (1082)	6.7 (77)	98.6 (283)	1.4 (4)
Consum d'alcohol *¶				
Abstemi	89.0(939)	11.0(117)	94.8(2261)	5.2(124)
1r tercil	93.6(655)	6.4(45)	96.6(437)	3.4(16)
2n tercil	93.4(632)	6.6(45)	98.6(302)	1.4(4)
3r tercil	95.8(644)	4.2(28)	98.0(384)	2.0(8)
Activitat física *				
Actius	93.9 (1865)	6.1 (122)	96.7 (1866)	3.3 (64)
No actius	89.9(1005)	10.1 (112)	94.5 (1518)	5.5 (88)
Estat de salut autopercebut				
Excel.lent+molt bona	97.2(395)	2.8(12)	98.5 (325)	1.5 (5)
Bona	94.6 (1636)	5.4 (93)	97.4 (1529)	2.6 (41)
Regular+dolenta	86.6 (839)	13.4 (130)	93.5 (1530)	6.5 (106)
Ingres hospitalari				
Si	84.5(249)	15.5(46)	91.3(267)	8.7(25)
No	93.9(2622)	6.7(189)	96.1(3118)	3.9(126)
Estat civil				
Sol	90.1(323)	9.9(36)	92.1(821)	7.9(70)
Casat o aparellat	92.8(2547)	7.2(199)	96.9(2563)	3.1(82)

Aplicada la ponderació derivada del mostrieg.

*No preguntades a incapacitats per respondre

¶ Límits dels intervals en g/dia. Homes: cat 1:<9.6 , cat2: 9.6-20.8 , cat3: >20.8 . Dones: cat1:<3.2 , cat2: 3.2-10.97 , cat3:>10.97 .

8. ANNEX: ARTICLES QUE FORMEN PART DE LA TESI

ARTICLE 1

Rius C, Pérez G. La medición de los trastornos crónicos en un mismo individuo como predictores de la mortalidad. Gac Sanit. 2006 (en prensa)

La medición de los trastornos crónicos en un mismo individuo como predictores de la mortalidad

Autoras: Cristina Rius y Glòria Pérez.

Agència de Salut Pública de Barcelona

Autora para la correspondencia:

Cristina Rius (MD, MPH)

Agència de Salut Pública de Barcelona

Plaça Lesseps, 1

08023-Barcelona

Teléfono:+34932384545

Correo electrónico: crius@aspb.es

Número de palabras en el resumen: 191

Número de palabras totales: 3.940

Resumen

La presencia de múltiples trastornos crónicos en una misma persona, actualmente se está definiendo como un problema de salud pública cada vez más relevante tanto por el incremento del grupo de personas mayores como por el aumento de la presencia de trastornos crónicos que aparecen con la edad. El objetivo principal de este trabajo es revisar las distintas medidas de los trastornos crónicos que han sido utilizadas en diferentes estudios de morbilidad existentes, al mismo tiempo que mostrar un ejemplo de su aplicación. Se presentan la definición y las características de las distintas medidas, sus ventajas y limitaciones, y las opciones para su análisis, así como un ejemplo de su obtención con datos de nuestro ámbito.

La presencia de múltiples trastornos crónicos en la misma persona, puede ser estudiada de distintas formas. Así, la morbilidad puede expresarse como multimorbilidad, comorbilidad o como un índice de comorbilidad y deben ser los investigadores los que seleccionen la mejor opción dependiendo de los objetivos planteados en la investigación, del diseño del estudio en si mismo, de la fuente de obtención de la información y de la variable de resultado de salud que se estudie.

Palabras clave: Multimorbilidad; Comorbilidad; Índice de comorbilidad; Mortalidad

Title: The measurement of the chronic conditions in the same person as a mortality predictor

Abstract

The presence of multiple chronic diseases in the same individual has currently become a public health problem for two reasons: the aging of population and the increasing prevalence of chronic conditions related to older people. The main objective of this article was to review the different measures of chronic conditions used in different morbidity studies as well as to show an example of their application.

This review presents definitions and characteristics of different morbidity measures along with their advantages and limitations, and an example of their calculation using real data.

The presence of multiple chronic diseases in the same individual could be measured in multiple ways. Thus, morbidity could be expressed as multi-morbidity, co-morbidity or as a co-morbidity index, and researchers have to select the best option according to research objectives, study design, information resources and selected main outcome variable.

Key words: Multi-morbidity; Co-morbidity; Co-morbidity index; Mortality

Introducción

Actualmente, en las sociedades llamadas desarrolladas, se está observando un incremento de la morbilidad entendida como la presencia de múltiples trastornos crónicos en una misma persona, siendo éste un problema de salud pública cada vez más relevante. Este fenómeno se atribuye por un lado a la presencia de un número cada vez mayor de personas con edades por encima de los 64 años¹ y por otro, al aumento de las enfermedades crónicas que aparece con la edad.

Los trastornos crónicos se comportan de manera diferente según la edad de los individuos en el sentido que se manifiesta más de un problema de salud coexistente en las personas más mayores, mientras que en individuos de mediana edad se presenta con frecuencia sólo uno². Sin embargo, la importancia del estudio de estos trastornos no sólo radica en la elevada prevalencia presente en las personas mayores sino también en el impacto que éstos tienen en su salud y en la atención sanitaria que requieren. La presencia de trastornos crónicos de salud provoca un aumento del gasto sanitario, tanto en términos económicos y sociales como de la demanda de servicios de salud³.

En investigación, tanto epidemiológica como de servicios sanitarios, la coexistencia de trastornos crónicos en una misma persona se asocia a diferentes resultados de salud como son la calidad de vida⁴, utilización de servicios sanitarios y mortalidad⁵. La medida estos trastornos es importante en los estudios observacionales ya que los investigadores se enfrentan con la decisión de incluir o no la morbilidad en el estudio⁶. En unas ocasiones se opta por criterios de inclusión restrictivos con la finalidad de que el efecto de los múltiples trastornos crónicos no confunda los resultados. En otras, la decisión adoptada es la eliminación de aquellos pacientes con múltiples enfermedades crónicas. Cualquiera de ellas resulta en una pérdida de información que afecta en menor

o mayor medida a la generalización de los resultados del estudio⁷. Además en los estudios de supervivencia es de suma importancia considerar el impacto de la presencia de trastornos crónicos ya que afecta de forma distinta al riesgo de morir dependiendo del tipo, la duración y la gravedad de los trastornos crónicos coexistentes⁸. A pesar del creciente interés en la investigación de la presencia de múltiples trastornos crónicos en una persona, distintos estudios han puesto de manifiesto la falta de consenso existente tanto en la nomenclatura como en la forma en que pueden ser medidos⁹ teniendo un efecto diferente sobre el riesgo de morir¹⁰ y sobre otros resultados de salud.

Este trabajo pretende ser una revisión narrativa en la que tratamos de reunir, analizar, sintetizar y discutir de manera crítica el conocimiento disponible del efecto de la morbilidad sobre el riesgo de morir¹¹. Así, los objetivos de este trabajo se centran en revisar las distintas medidas de la presencia de múltiples trastornos crónicos en una misma persona sobre su riesgo de morir que han sido utilizadas en diferentes estudios de la morbilidad, al mismo tiempo que mostrar un ejemplo de su aplicación.

Métodos

En este trabajo se ilustra la estimación de cada medida de morbilidad (multimorbilidad, comorbilidad e índice de comorbilidad) utilizando datos de la cohorte de seguimiento de la encuesta de salud de Cataluña de 1994 a 1998 (COHESCA). Las principales características de la cohorte se muestran en el anexo.

La encuesta incluyó información autodeclarada sobre la presencia de los siguientes 16 trastornos crónicos (según el orden en que se recogen en la encuesta): hipertensión, enfermedades del corazón, varices, artrosis, alergias, asma, bronquitis, diabetes, úlcera péptica, molestias urinarias, colesterol elevado, cataratas, alteraciones de la piel, estreñimiento, depresión y embolia¹².

El seguimiento de 5 años se estableció a través de la conexión informática con el Registro de Mortalidad de Cataluña.

A partir de la creación de la cohorte se estimaron los riesgos relativos de morir según las diferentes medidas de morbilidad¹³. Todo el análisis se realizó en el grupo de población de 40 a 84 años, se estratificó por sexos y se aplicó la ponderación derivada de la estratificación del diseño muestral. Los modelos de regresión se ajustaron por edad, variables demográficas, de estilos de vida y salud autopercebida.

Los pasos realizados en el cálculo de cada una de las medidas se detallan a continuación:

Multimorbilidad

Para el análisis descriptivo se calculó el valor del sumatorio de los trastornos crónicos declarados con el objetivo de obtener la distribución de trastornos crónicos individual. Además se calcularon las prevalencias crudas del número de trastornos crónicos como

la proporción de individuos con un número determinado de trastornos partido por el total de la población de estudio. La prevalencia generó una nueva variable que en el estudio se categorizó en 6 grupos (1, 2, 3, 4 y 5 o más trastornos crónicos).

Para estimar los RR de morir y sus intervalos de confianza del 95% se ajustaron modelos de regresión logística en cada categoría de la prevalencia de trastornos crónicos.

Comorbilidad

Se seleccionó la embolia como enfermedad índice.

Para el análisis descriptivo se obtuvo la distribución del número de trastornos crónicos presentes en cada individuo adicionalmente a la presencia de la enfermedad índice seleccionada. También se calcularon las prevalencias crudas del número de trastornos crónicos presentes en los pacientes con diagnóstico de embolia como la proporción de individuos con un número determinado de trastornos partido por el total de individuos diagnosticados de embolia.

Con el objetivo de seleccionar aquellas enfermedades más relacionadas con la embolia se ajustaron modelos de regresión logística. Las enfermedades seleccionadas fueron: hipertensión, enfermedad cardíaca, diabetes y depresión. Se codificó una nueva variable que representaba la presencia de al menos una de las cuatro enfermedades seleccionadas.

Se ajustaron modelos de regresión logística para estimar los RR de morir y sus intervalos de confianza del 95% de tener diagnóstico de embolia y al menos una de las cuatro enfermedades seleccionadas.

Índice de comorbilidad

Se obtuvo el valor del índice de comorbilidad para cada individuo a partir del sumatorio de todos los trastornos crónicos declarados multiplicado por el peso correspondiente a cada riesgo relativo de morir de cada uno de los trastornos crónicos. Esta nueva variable se categorizó en 4 grupos (puntuación 0, 1-2, 3-4 y 5 o más).

Para la obtención de los pesos se calcularon los riesgos relativos de morir de cada trastorno crónico ajustado por el resto de trastornos crónicos mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se ajustaron modelos de regresión logística para estimar los RR de morir y sus intervalos de confianza del 95% para cada categoría del índice de comorbilidad.

Medidas de trastornos crónicos

Multimorbilidad

Una de las formas más sencillas de medir los trastornos crónicos es la multimorbilidad entendida como la ocurrencia simultánea de múltiples trastornos crónicos en la misma persona sin tener en cuenta ni un orden jerárquico entre ellos ni su gravedad¹⁴. Es, en definitiva, el número absoluto de trastornos. Así, por ejemplo, si interesa conocer el impacto global de la presencia de enfermedad sobre la salud de una población determinada, esta medida sería la más adecuada.

Los estudios que utilizan la multimorbilidad no son excesivamente abundantes y en la mayoría se utiliza como medida de la multimorbilidad la prevalencia de trastornos crónicos habitualmente en población general y en estudios trasversales^{15, 16} y más recientemente en atención primaria¹⁷.

En relación con el tipo análisis que es posible realizar sobre la multimorbilidad se dispone de las diferentes medidas de frecuencia de enfermedad estratificadas por edad, por sexo o por otras variables de interés: tanto las tasas de incidencia y de prevalencia que dan información sobre la coexistencia de problemas de salud, como la utilización del número medio de trastornos crónicos presentes, o la proporción de la población con un número determinado de trastornos. Además es posible estimar la probabilidad de padecer un determinado número de trastornos crónicos o bien obtener los riesgos relativos u odds ratios (y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%) de diferentes medidas de resultado dada la presencia de determinado número de trastornos crónicos o por cada incremento en el número de trastornos crónicos presentes en un individuo. Así, en el caso de considerar la mortalidad como variable resultado, el riesgo de morir no siempre guarda relación directa con el número de trastornos crónicos, es

decir no un mayor número de trastornos crónicos representa un mayor riesgo de morir⁸ puesto que en la multimorbilidad no se considera la gravedad del trastorno crónico.

En los datos de la COHESCA, la distribución del número de trastornos crónicos autodeclarados se muestran en la Figura 1 de forma que el 26,3% de los hombres y el 17,2% de las mujeres tienen sólo un trastorno crónico. Este porcentaje disminuye en los hombres a medida que se incrementa el número de trastornos crónicos mientras que entre las mujeres el porcentaje de dos y tres trastornos crónicos es superior a padecer uno solo (20,3% y 19,5% respectivamente).

Respecto al efecto del número de trastornos crónicos sobre la mortalidad, los datos del ejemplo tanto en hombres como en mujeres, no muestran un incremento significativo de los RR de morir a medida que aumenta el número de trastornos crónicos (Tabla 1).

Comorbilidad

Otra de las medidas de los trastornos crónicos es la comorbilidad que ha sido definida como la co-ocurrencia de enfermedades crónicas en individuos con una enfermedad considerada índice¹⁴. Existen diversas aplicaciones de este tipo de medida. En primer lugar en el análisis de las causas múltiples de muerte donde a partir de establecer una causa de muerte índice se miden las causas de muerte acompañantes^{18, 19}. También para caracterizar la comorbilidad que aparece en enfermedades como las enfermedades mentales²⁰, las enfermedades cardiovasculares²¹ y en el cáncer^{22, 23} y los diferentes resultados de salud: tratamiento, hospitalización y supervivencia.

Un ejemplo de utilización de este tipo de medida podría ser el estudio del efecto de la presencia de distintas enfermedades, como la hipertensión o la hipercolesterolemia, sobre la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de embolia.

Para la comorbilidad, las diferentes medidas de frecuencia se consideraran adicionalmente a la enfermedad índice seleccionada, es decir, la prevalencia de presentar uno, dos, o tres trastornos crónicos en un paciente ya diagnosticado de una enfermedad índice seleccionada. De igual forma que en la multimorbilidad, para la comorbilidad también es posible estimar la probabilidad de padecer un determinado número de trastornos crónicos teniendo en cuenta que será sólo en aquellos individuos diagnosticados de la enfermedad índice en cuestión. Lo mismo se debe tener en consideración, al obtener los riesgos relativos u odds ratios (y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%) de diferentes medidas de resultado de salud dada la presencia de determinado número de trastornos crónicos o por cada incremento en el número de trastornos crónicos presentes en un individuo ya diagnosticado de la enfermedad índice. Por ello, la investigación en este área se centra en la identificación de trastornos crónicos que son particularmente relevantes para una enfermedad índice determinada⁸.

En el ejemplo de la COHESCA, la distribución del número de trastornos crónicos autodeclarados cuando un individuo tiene ya un diagnóstico de embolia se muestran en la Figura 2. En ella se puede ver que tanto en hombres como en mujeres los mayores porcentajes se registran cuando se declaran 3 y 4 trastornos crónicos. Sin embargo, de manera global, las mujeres tienden a declarar un mayor número de trastornos crónicos asociados a la enfermedad índice.

En los datos del ejemplo, el RR de morir cuando alguien es diagnosticado de embolia ajustado por edad y por al menos 1 de las 4 enfermedades coexistentes es de 2,79 (IC 95% 1,51-5,17) para los hombres y de 2,6 (IC 95% 1,3-5,2) en las mujeres. Por cada enfermedad adicional el RR es 1,1 en los hombres y 1,2 en las mujeres. (Tabla 2)

Índice de comorbilidad

En tercer lugar, los trastornos crónicos se pueden medir como un índice de comorbilidad considerando el número de estos trastornos presentes en un solo individuo junto con su gravedad, además de otras variables que también influyen como la edad. Estos índices de comorbilidad son buenos predictores del riesgo de morir ya que además de tener en cuenta la cantidad de trastornos crónicos que padece un individuo, también incluyen los pesos derivados del cálculo del riesgo de morir de cada trastorno crónico^{7, 24}.

Uno de los más ampliamente utilizados es el índice de comorbilidad propuesto por Charlson y colaboradores (1987), los cuales desarrollaron y validaron un índice ponderado con el objetivo de predecir la mortalidad al primer año de una cohorte de enfermos hospitalizados en una unidad médica⁷. Entre los individuos de este estudio el riesgo de morir aumentaba en igual medida ante un incremento de una década de edad que ante una unidad en la puntuación del índice de comorbilidad.

En los datos del ejemplo, se observa un RR de morir de 1,0 (0,7-1,4) en los hombres con una puntuación del índice de 1-2 respecto a los que tenían una puntuación de 0; en la categoría de puntuación de 3-4 el RR fue de 1,5 (1,0-2,3) y aumentó hasta a 2,8(1,5-5,2) cuando la puntuación fue de 5 o más. En mujeres los RR de morir fueron respectivamente 0,8 (0,6-1,3), 1,8 (1,1-2,8) y 2,6 (1,5-4,7). En ambos sexos existe una tendencia creciente del riesgo de morir en relación al incremento de la puntuación del índice de comorbilidad¹³ (Tabla 3)

Diferentes autores han realizado estudios con distintos tipos de adaptaciones del índice de comorbilidad de Charlson ya sea con diferentes métodos de obtención, diferentes tipos de variables de ajuste o incluso aplicándolos a poblaciones distintas^{2, 7, 24, 25}. Sin embargo, en todos ellos se demuestra un incremento de la mortalidad en relación al

aumento de valor de los índices de comorbilidad, a pesar de que se detecta variabilidad en esta predicción según el método utilizado²⁶(Tabla 4).

Deyo y colaboradores realizaron una adaptación del índice de Charlson asignando códigos del CIE-9-MC (Clasificación Internacional de Enfermedades-versión 9-Modificación Clínica) a 17 de las enfermedades seleccionadas por Charlson. Aplicaron el índice obtenido a una población de personas mayores de 65 años sometidas a cirugía de columna lumbar observando asociaciones directas significativas con diferentes medidas de resultado como las complicaciones hospitalarias, la estancia hospitalaria o la mortalidad post-operatoria en el primer año²⁷.

La adaptación Dartmouth-Manitoba del índice de Charlson fue realizada por Romano y colaboradores para ser usada en bases de datos administrativas. Utilizando la codificación del CIE-9-MC redujeron el número de diagnósticos seleccionados hasta 16 a través de una aproximación conceptual a las enfermedades seleccionadas por Charlson. Aplicándolo a una población de pacientes quirúrgicos se observó una relación directa con la mortalidad en el primer año²⁸.

El índice construido por Ghali y colaboradores se basó en la selección de aquellos diagnósticos que mejor predicción hacían de la mortalidad entre pacientes de cirugía de bypass coronario. Esta adaptación mostró una mejor predicción de la mortalidad al alta que el índice de Charlson en esta población específica de pacientes²⁹. La adaptación del índice de Charlson realizada por D'Hoore utilizó sólo los 3 primeros dígitos del CIE-9-MC. Este índice se usó para evaluar la mortalidad hospitalaria de una población de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica mostrando una buena capacidad predictiva²⁴. Tanto el índice de Elixhauser³⁰, el índice de Holman³¹ como el Cumulative Illness Rating Scale de Katz³² son una alternativa al índice de Charlson para estimar la mortalidad hospitalaria. El índice de Elixhauser incluyó 30 categorías de trastornos

crónicas identificadas a partir del CIE-9-MC y fue aplicado sobre una base de datos administrativa que incluía a pacientes ingresados en hospitales de agudos para estimar la mortalidad y la estancia hospitalaria. El índice de Holman se basó en 102 categorías de trastornos crónicos asociados a un mayor riesgo de morir o de readmisión identificadas también a partir del CIE-9-MC. Con este índice se valoró la mortalidad al primer año, la readmisión a los 30 días y la estancia hospitalaria en una cohorte de base poblacional.

Otros autores proponen la construcción del índice de comorbilidad a partir de la información autodeclarada en cuestionarios^{13, 33} o basándose en otras variables. Meng y colaboradores construyeron un índice basado en la asignación de pesos obtenidos del riesgo de morir por los diferentes estilos de vida y no en el riesgo de morir por diferentes trastornos crónicos³⁴. Este método es útil para la identificación de poblaciones con distintos niveles de riesgo ya que el índice refleja directamente el impacto de los distintos estilos de vida sobre la salud por lo que permite la traducción a estrategias de prevención. Existen otras adaptaciones como la de Fleming y cols, aplicada en enfermas de cáncer de mama en el que se tiene en cuenta la enfermedad primaria así como el patrón adicional de enfermedades con las que interactúa³⁵.

Finalmente el Chronic Diseases Score³⁶ utiliza información de dispensación farmacéutica prescrita durante un año para clasificar a los pacientes en distintos grupos de enfermedades crónicas basándose en el criterio establecido por un grupo interdisciplinario de investigadores y médicos expertos. Este índice muestra una diferencia de 5 veces más probabilidad de morir entre la categoría de mayor y la de menor puntuación.

Discusión

La revisión realizada de los distintos trabajos publicados ha puesto de manifiesto la existencia de tres medidas de la presencia y gravedad de los trastornos crónicos. En los últimos años, varios trabajos de revisión han analizado la importancia de la morbilidad en los distintos tipos de investigación^{3, 6, 10, 14, 25}. En la investigación etiológica, la morbilidad puede ser considerada tanto la causa como la consecuencia de una determinada enfermedad o incluso tener en común los mismos factores de riesgo. Por otro lado, en estudios de proceso diagnóstico, la morbilidad puede interferir en la relación entre prueba en estudio y la enfermedad en cuestión. Finalmente, en estudios de pronóstico la morbilidad puede actuar como variable confusora o incluso como variable modificadora del efecto.

En definitiva, existen distintas razones que apoyan la inclusión de la presencia de trastornos crónicos en los estudios de seguimiento. En primer lugar, con el objetivo de controlar el efecto confusor y así mejorar la validez interna de estos estudios. En segundo lugar, para detectar posibles modificaciones sobre el riesgo de morir. En tercer lugar, con la finalidad de utilizarlos como medida resumen mejorando así la eficiencia estadística. Por último, la morbilidad tiene un papel clave como medida predictora del riesgo de morir así como de otras medidas de impacto⁶.

La elección de una de estas tres medidas como un indicador útil de la presencia de trastornos crónicos en el mismo individuo es una importante decisión que dependerá de diferentes aspectos como son los objetivos planteados en cada estudio así como el diseño del estudio en si mismo. En cuanto a los objetivos de estudio planteados, el enfoque de la multimorbilidad puede ser el más adecuado si el interés básicamente

reside en medir el impacto de distintas condiciones crónicas sobre la salud de manera global o si se centra en medir el patrón global de enfermedad de un individuo o de una población. En cambio, centrarse en una medida como la comorbilidad proporcionará una información más precisa si el objetivo principal es la valoración del impacto de varios trastornos crónicos sobre individuos ya diagnosticados de una determinada enfermedad.

En relación a la elección de una de estas medidas en función del diseño del estudio, la multimorbilidad sería más sencilla si la investigación se realiza sobre una base poblacional. Sin embargo, si el estudio es llevado a cabo sobre población hospitalaria o sobre un grupo seleccionado de pacientes con una determinada enfermedad índice, la comorbilidad sería la mejor elección¹⁴. Por último, la construcción de un índice de comorbilidad sería más conveniente si además del número de condiciones crónicas presentes en un determinado individuo nos interesara también su gravedad.

En relación a la elección de una medida en función de la fuente de datos disponible, la comorbilidad sería la mejor opción si se tuviera acceso a la información contenida en la historia clínica u otra documentación detallada del paciente donde los diagnósticos constaran de manera precisa. En cambio, tanto la multimorbilidad como el índice de comorbilidad, sería una buena opción cuando el estudio recoja información de un elevado número de enfermedades, ya sea por entrevista o por revisión de información clínica^{10, 25}. De la misma manera que la población de estudio o la fuente de obtención de la información determinará la elección de una medida de morbilidad, la variable resultado de interés también condicionará esta decisión. Cuando la principal variable de resultado sea la mortalidad (y cuando la morbilidad sea considerada como una potencial variable confusora), el índice de comorbilidad (en concreto el de Charlson) y sus adaptaciones son las medidas más validadas. Por ejemplo, en el proceso de obtención

del índice de Charlson los pesos utilizados se obtuvieron de la estimación de los riesgos relativos de morir. Además, en un estudio de mortalidad, el efecto de determinadas combinaciones de enfermedades sobre el riesgo de morir se ha mostrado en unos casos aditivo y en otros casos sinérgico. Sin embargo, si la variable resultado no fuera la mortalidad sino la discapacidad, el valor de los pesos asignados a determinadas enfermedades como la embolia o artrosis podrían ser bastante distintos⁶.

La no existencia de un “gold standard” para la medida de la morbilidad, hace necesario el uso de las otras medidas de morbilidad para la comparación. La decisión de qué medida puede ser la mejor dependerá de la validez y de la capacidad predictiva. En cuanto a la validez, aunque es difícil definir un punto de corte, un coeficiente de correlación alrededor de un valor de 0,40 es considerado como moderado y aquellos con valores iguales o mayores de 0,75 son considerados como de alta validez. En relación a la capacidad predictiva, la valoración de estas medidas se basa en cómo los riesgos relativos o las odds ratio mejoran de forma estadísticamente significativa al incluir en el análisis la medida de morbilidad en estudio⁶. Otra medida de la capacidad predictiva sería la valoración del Área Bajo la Curva (AUC) consistente en el equivalente a una medida de la discriminación entre el resultado actual y la predicción realizada. El AUC puede tomar valores entre 0 y 1, donde 1 indica una perfecta predicción y 0.5 poca capacidad discriminativa²⁵. Tal y como sugieren Perkins y cols, existen pocas variaciones de la validez y de la capacidad predictiva de la mortalidad de las diferentes medidas de morbilidad, sin embargo el investigador debe ser consciente del objetivo inicial de la medida de trastornos crónicos utilizada y del efecto que pueden tener cambios en la fuente de los datos o en la población de estudio sobre la que se aplica³.

Finalmente, en nuestra opinión usar un índice de comorbilidad es una de las mejores opciones ya que comporta una serie de ventajas como la mejora de la eficiencia

estadística del análisis por la disminución del número de modelos necesarios, el uso de un instrumento validado que simplifica el proceso de selección de variables y la mejor comparabilidad con otros estudios. Además, tal como Charlson y colaboradores remarcan, la validez de un índice de comorbilidad desarrollado para estimar el riesgo de morir mejora en estudios de corto período de seguimiento como el estudio del que se presentan algunos resultados en este trabajo^{8,25}.

En conclusión, la presencia de múltiples trastornos crónicos en la misma persona puede ser estudiada de distintas formas tal como se ha mostrado en diferentes estudios. Así, la morbilidad puede expresarse como multimorbilidad, comorbilidad o como un índice de comorbilidad y deben ser los investigadores los que seleccionen la mejor opción dependiendo de los objetivos planteados y del diseño del estudio en si mismo.

Agradecimientos

Este estudio se ha podido realizar en parte gracias a la subvención del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0053-01) del Ministerio de Sanidad y Consumo español. Este trabajo servirá para la obtención del doctorado en Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona de la primera autora Cristina Rius

Bibliografía

- ¹ Indicadores sociales de España, 2004 (accedido 23 de sep 2005). Disponible en: http://www.ine.es/daco/daco42/sociales/infosoc_envej.pdf
- ² Cornoni-Huntley JC, Foley DJ, Guralnik JM. Co-morbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people. *Int J Epidemiol.* 1991; 20(1): S8-S17.
- ³ Perkins AJ, Kroenke K, Unützer J, Katon W, Williams JW, Hope C, et al. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 1040-1048.
- ⁴ Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware JE Jr, Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 2004;13(2):283-98.
- ⁵ Librero J, Periró S, Ordinana R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality and readmissions at 30 and 365 days. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:171-9
- ⁶ De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 221-29.
- ⁷ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40(5): 373-383.
- ⁸ Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(11):1245-1251.
- ⁹ Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in older population. *Ann Epidemiol.* 1996; 6 : 376-80.
- ¹⁰ Gijssen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Boos, G. Causes and consequences of comorbidity : a review. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 (7): 661-674.
- ¹¹ Fernández E, Borrell C, Plasència A. El valor de las revisiones y el valor de Revisiones. *Gac Sanit* 2001;15 (Supl.4):1-2.
- ¹² Departament de Sanitat i Seguretat Social. Encuesta de Salut de Catalunya, 1994. Barcelona: Servei Català de la Salut Generalitat de Catalunya 1996 (accedido septiembre 2005). Disponible en: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/plasalut/ensalut1994.htm>
- ¹³ Rius C, Perez G, Martínez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, et al. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 403-408.

-
- ¹⁴ Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54: 675-79.
- ¹⁵ Van der Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:367-75
- ¹⁶ Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures and complications of multiple chronic conditions in elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:2269-76
- ¹⁷ Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med.* 2005;3:223-8
- ¹⁸ Tardon AG, Zaplana J, Hernandez R, Cueto A. Usefulness of the codification of multiple causes of death in mortality statistics. *Int J Epidemiol.* 1995; 24(6):1132-7.
- ¹⁹ Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Bijlsma F, Oei YB. Competing causes of death: an analysis using multiple-cause-of-death data from The Netherlands. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(5):466-75.
- ²⁰ Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med.* 2004; 164(3):289-98.
- ²¹ Stenestrand U, Tabrizi F, Lindback J, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block. *Circulation.* 2004;110(14):1896-902.
- ²² Ogle KS, Swanson GM, Woods M, Azzouz F. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. *Cancer.* 2000;88(3):653-63
- ²³ Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. In lung cancer patients, age, race-ethnicity, gender and smoking predict adverse comorbidity, which in turn predicts treatment and survival. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57(6):597-609.
- ²⁴ D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12): 1429-1433.
- ²⁵ Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 891-98.
- ²⁶ Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. *J Crit Care.* 2005;20:12-19.
- ²⁷ Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9 administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:613-19.
- ²⁸ Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 1075-9.

-
- ²⁹ Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, Ash AS, Moskowitz MA. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:273-8.
- ³⁰ Elixhauser A, Steiner C, Harris R et al. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998; 36:8-27.
- ³¹ Holman CDAJ, Preen DB, Bayhanm NJ, Finn JC. A multipurpose comorbidity scoring system performs better than the charlson index. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1006-14
- ³² Katz J, Morrow LA, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist M, Sarkarati M, Minaker K. Comorbid Illness is associated with survival and length of hospital stay inpatients with chronic disability:A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care.* 1996;34:1093-101
- ³³ Byles JE, D'Este C, Parkinson L, O'Connell R, Treloar C. Single index of multimorbidity did not predict multiple outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:997-1005
- ³⁴ Meng L, Maskarinec G, Lee J, Kolonel LN. Lifestyle factors and chronic diseases: application of a composite risk index. *Prev Med.* 1999; 29:296-304.
- ³⁵ Fleming ST, Rastogi A, Dmitrienko A, Johnson KD. A comprehensive prognostic index to predict survival based on multiple comorbidities. A focus on breast cancer. *Med Care.* 1999; 37: 601-614.
- ³⁶ Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic diseases score from automated pharmacy data. *J CLin Epidemiol.* 1992; 45:197-203.

Figura 1. Distribución del número de trastornos crónicos en hombres y mujeres. Multimorbilidad (40-84 años). COHESCA. 1994-1998.

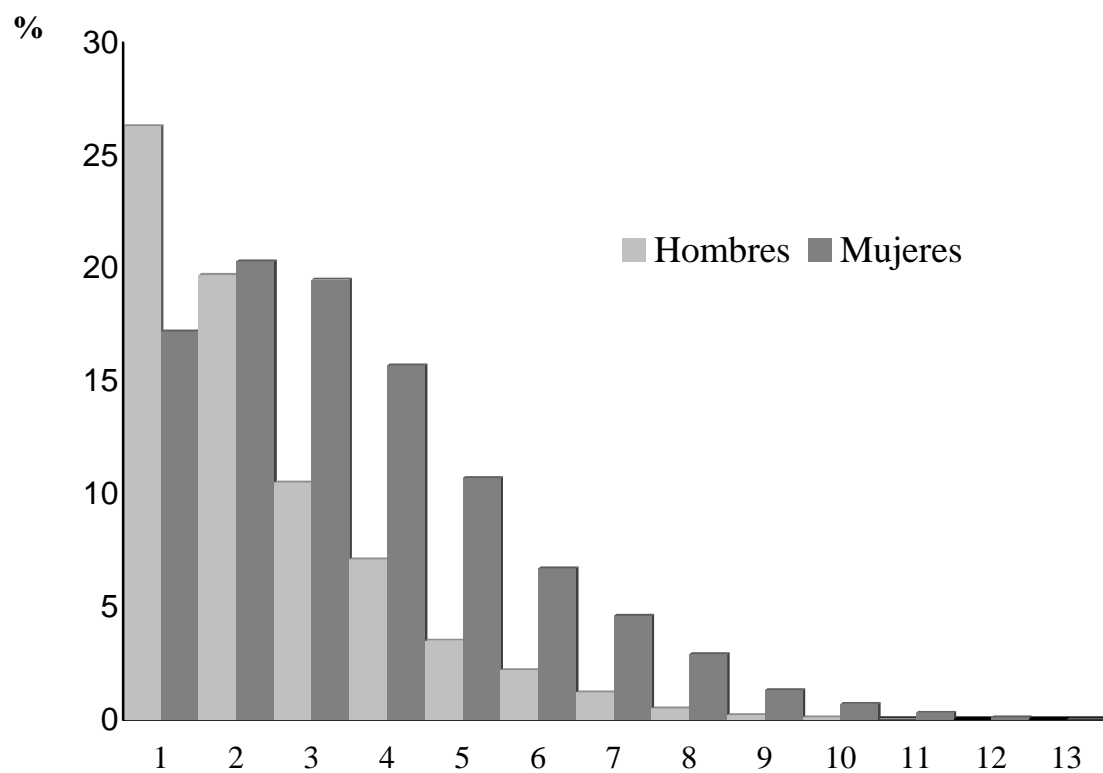


Figura 2. Distribución del número de trastornos crónicos en hombres y mujeres con diagnóstico de embolia. Comorbilidad (40-84 años). COHESCA. 1994-1998.

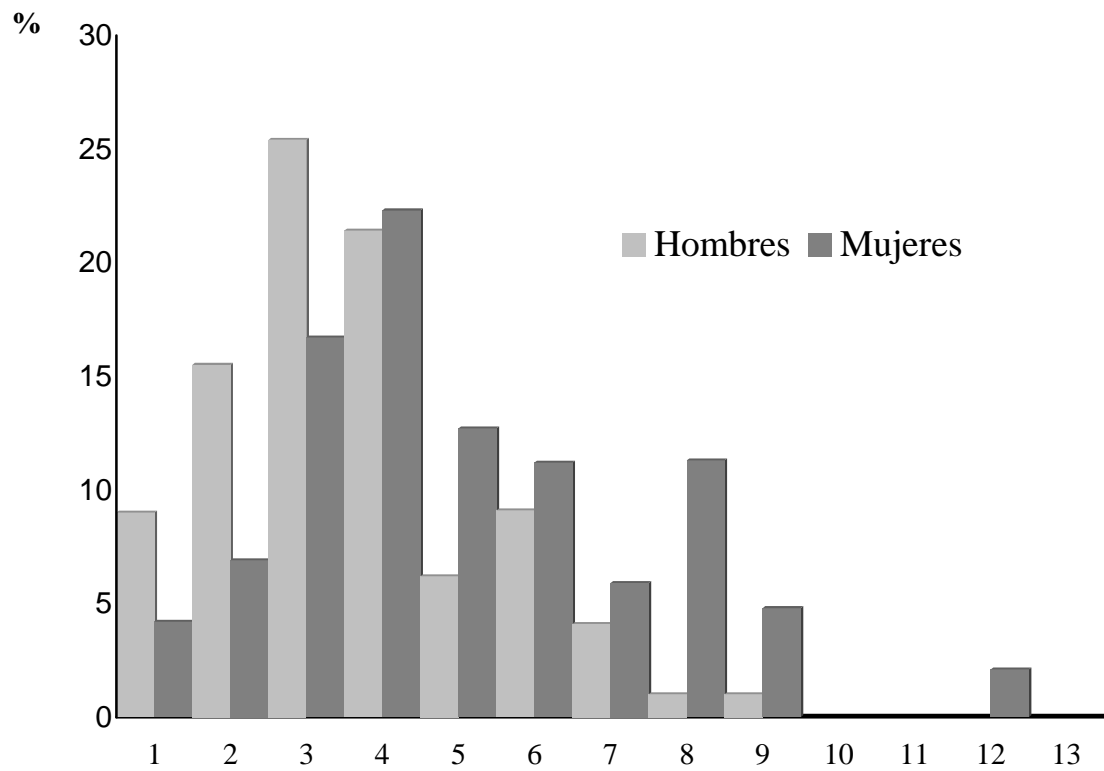


Tabla 1. Riesgos relativos (RR) de morir e intervalos de confianza del 95% (IC95%) en relación al número de trastornos crónicos presentes en un individuo. Multimorbilidad (40-84 años). COHESCA. 1994-1998

Número de trastornos crónicos	Multimorbilidad	
	Hombres RR (IC95%)	Mujeres RR (IC95%)
0	1	1
1	0,8(0,5-1,4)	0,2(0,1-0,5)
2	1,1(0,7-1,8)	0,7(0,3-1,3)
3 o 4	1,1(0,7-1,8)	0,5(0,3-1,1)
5 o más	1,2(0,7-2,2)	0,6(0,3-1,2)

Ajustado por edad, clase social, hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física y salud autopercebida.

Tabla 2. Riesgos relativos (RR) de morir e intervalos de confianza del 95% (IC95%) para aquellos individuos diagnosticados de embolia y al menos una de las enfermedades seleccionadas. Comorbilidad (40-84 años). COHESCA. 1994-1998.

	Comorbilidad	
	Hombres RR (IC95%)	Mujeres RR (IC95%)
Diagnóstico de embolia	2,8 (1,5-5,2)	2,61 (1,3-5,2)
Al menos 1 de las 4 enfermedades seleccionadas	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (1,0-1,4)
Edad	1,1 (1,08-1,12)	1,08 (1,06-1,10)

Ajustado por edad, clase social, hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física y salud autopercebida.

Tabla 3. Riesgos relativos (RR) de morir e intervalos de confianza del 95% (IC95%) según las categorías del Índice de Comorbilidad. Índice de Comorbilidad adaptado de Charlson (40-84 años). COHESCA. 1994-1998.

	Índice de Comorbilidad	
	Hombres RR (IC95%)	Mujeres RR (IC95%)
Categorías del índice		
0	1	1
1-2	1,0(0,7-1,4)	0,8(0,6-1,3)
3-4	1,5(1,0-2,3)	1,8(1,1-2,8)
5 ó más	2,8(1,5-5,2)	2,6(1,5-4,7)

Ajustado por edad, clase social, hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física y salud autopercebida.

Tabla 4. Índices de comorbilidad. Población de estudio, características principales y variable resultado.

	Población de estudio	Información utilizada	Nº de enfermedades	Pesos	Resultado evaluado	Habilidad para discriminar el resultado de salud †(AUC)
Índice de Charlson ^{7,8}	Cohorte de enfermos hospitalizados	Clínica	19	Si (de 1 a 6)	Mortalidad	AUC=0,71
Índice de Deyo ²⁶	Pacientes de cirugía espinal	CIE-9-MC	17	Si, adaptación del IC	Mortalidad postoperatoria	AUC=0,57
Índice de Dartmouth-Manitoba ²⁷	Pacientes de cirugía	CIE-9-MC	16	Si, adaptación del IC	Mortalidad 1er año	AUC=0,61-0,77
Índice de Ghali ²⁸	Pacientes de cirugía de bypass	CIE-9-MC	15	Si, adaptación del IC	Mortalidad hospitalaria	AUC=0,74
Índice de D'Hoore ²²	Pacientes con cardiopatía isquémica	CIE-9 (3 dígitos)		Si, adaptación del IC	Mortalidad hospitalaria	AUC=0,87
Índice de Elixhauser ²⁹	Pacientes con cardiopatía isquémica	CIE-9-MC	30	No	Mortalidad hospitalaria	No disponible
Índice MACSS de Holman y cols.* ³⁰	Cohorte de enfermos hospitalizados	CIE-9-MC	102	No	Mortalidad al año, readmisión y duración de la hospitalización	AUC=0,74-0,90
Índices de Byles ³²	Veteranos y viudas de guerra > 65 años	Cuestionario Autodeclarados	25	Si, de dos tipos: 1) adaptación del IC y 2) propios	Mortalidad a 2 años e ingreso hospitalario	No disponible
Índice de Katz y cols ³¹	Cohorte de pacientes lesionados medulares	Registro de altas hospitalarias	13	Si, adaptación del IC	Mortalidad a 18 meses	No

IC: Índice de Charlson

*MACSS: Multipurpose Australian Comorbidity Scoring System

†AUC: Area bajo la curva

Anexo. Características del Estudio COHESCA (n=6641), 1994-1998

Los datos con los que se realizaron los cálculos de las medidas de trastornos crónicos son los que se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 1. Descripción del estado vital de la cohorte y de las variables de estudio (40-84 años). Estudio Cohesca(n=6641), 1994-1998.

Variables	Hombres		Mujeres	
	Vivos %(n)	Muertos %(n)	Vivas %(n)	Muertas %(n)
Clase social				
I-II	94.4 (665)	5.6 (39)	96.1 (572)	3.9(23)
III	92.2 (558)	7.8 (47)	98.7 (418)	1.3 (5)
IV-V	91.8 (1648)	8.2 (148)	95.1 (2395)	4.9(123)
Nivel de educación				
Sin estudios	89.2 (445)	11.9 (62)	92.8 (795)	7.2 (61)
Primarios	92.0 (1752)	8.5 (162)	96.2 (2102)	3.8 (93)
Secundarios y universitarios	95.9 (673)	4.4 (31)	98.5 (487)	1.5(7)
Consumo de tabaco *				
No Fumador	94.6 (801)	5.3 (44)	95.4(2941)	4.6 (141)
Ex-fumador	89.9 (987)	10.1 (109)	95.9 (161)	4.1 (7)
Fumador	93.3 (1082)	6.7 (77)	98.6 (283)	1.4 (4)
Consumo de alcohol *¶				
Abstemio	89.0(939)	11.0(117)	94.8(2261)	5.2(124)
1r tercil	93.6(655)	6.4(45)	96.6(437)	3.4(16)
2º tercil	93.4(632)	6.6(45)	98.6(302)	1.4(4)
3r tercil	95.8(644)	4.2(28)	98.0(384)	2.0(8)
Actividad física *				
Activos	93.9 (1865)	6.1 (122)	96.7 (1866)	3.3 (64)
No activos	89.9(1005)	10.1 (112)	94.5 (1518)	5.5 (88)
Estado de salud autopercebido				
Excelente+muy buena	97.2(395)	2.8(12)	98.5 (325)	1.5 (5)
Buena	94.6 (1636)	5.4 (93)	97.4 (1529)	2.6 (41)
Regular+mala	86.6 (839)	13.4 (130)	93.5 (1530)	6.5 (106)
Ingreso hospitalario				
Si	84.5(249)	15.5(46)	91.3(267)	8.7(25)
No	93.9(2622)	6.7(189)	96.1(3118)	3.9(126)
Estado civil				
Solo	90.1(323)	9.9(36)	92.1(821)	7.9(70)
Casado o en pareja	92.8(2547)	7.2(199)	96.9(2563)	3.1(82)

Aplicada la ponderación derivada del muestreo.

*No preguntadas a incapacitados para responder.

¶ Límites de los intervalos en g/día. Hombres: cat 1:<9.6 , cat2: 9.6-20.8 , cat3: >20.8 . Mujeres: cat1:<3.2 , cat2: 3.2-10.97 , cat3:>10.97 .

Tabla 2. Edad, tiempo de seguimiento y tiempo de supervivencia (40-84 años). Estudio Cohesca (n=6641), 1994-1998.

	Hombres		Mujeres	
	Muertes (n=234)	Censuras (n=2871)	Muertes (n=152)	Censuras (n=3384)
Edad al inicio				
Mediana	70	56	71	57
Rango	42-84	40-84	40-84	40-84
Seguimiento (y)				
Mediana	2.83	4.51	2.41	4.51
Rango	0.02-4.68	4.01-4.98	0.07-4.56	4.02-4.98
Edad al final				
Mediana	72.57	60.89	73.07	61.83
Rango	44.32-87.55	44.03-88.89	41.71-88.33	44.08-88.97

ARTICLE 2

C Rius, G Pérez por el grupo COHESCA. La edad como escala de tiempo en el análisis de supervivencia por trastornos crónicos. Rev Esp Salud Pública. 2006; 80:657-664.

ORIGINAL

LA EDAD COMO ESCALA DE TIEMPO EN EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA POR TRASTORNOS CRÓNICOS (*)

Cristina Rius Gibert y Gloria Pérez Albarracín por el grupo Cohesca.

Agencia de Salud Pública de Barcelona, Barcelona.

(*) Este estudio fue financiado parcialmente por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0053-01) y forma parte de los trabajos para la obtención del doctorado en Salud Pública e Investigación Biomédica de la Universidad Autónoma de Barcelona de Cristina Rius.

RESUMEN

Fundamento: El análisis de supervivencia de estudios de cohortes no tiene en cuenta la edad a la que un individuo muere sino durante el cual ha estado siendo incluido en el seguimiento. El objetivo de este trabajo es valorar las diferencias que resultan en el cálculo del riesgo relativo cuando se utiliza la edad en lugar de seguimiento como escala de tiempo en el análisis de supervivencia de los trastornos crónicos.

Métodos: Se analizan los datos de la cohorte de seguimiento de 5 años de la encuesta de salud de Cataluña (COHESCA). Se ajustan modelos de Cox con el tiempo de seguimiento (enfoque «habitual») y la edad (enfoque «alternativo») como escala de tiempo. Como principal covariable se usa el índice de comorbilidad y se ajusta por variables demográficas, estilos de vida y salud auto-percibida.

Resultados: En los hombres de 40-64 años en el enfoque "habitual" no se observa aumento significativo del riesgo relativo de morir. En las mujeres de 40-64 años con puntuación 3-4 del índice hay un incremento significativo del riesgo relativo. En las personas mayores de 64 años se observa un aumento significativo del riesgo para la puntuación 3-4 [RRhombres=2,1 (1,3-2,5); RRmujeres=2,1 (1,2-3,7)] y >=5 del índice (RRhombres=3,4 (1,7-6,9); RRmujeres=4,0 (2,1-7,7)). En el enfoque «alternativo», el riesgo relativo fue de 1,0 (0,7-1,4) en los hombres con una puntuación de 1-2, 1,5 (1,0-2,3) para los de 3-4 y 2,6 (1,4-4,9) para los de >=5. En las mujeres, los RR fueron respectivamente 0,8 (0,5-1,2), 1,7 (1,1-2,7) y 2,6 (1,5-4,8).

Conclusiones: Ambos enfoques muestran un aumento del riesgo relativo según el índice de comorbilidad. Sin embargo, en el enfoque «alternativo», se ajusta por el efecto confundidor de la edad.

Palabras clave: Estudios de cohortes. Modelos de riesgos proporcionales. Análisis de supervivencia. Trastornos crónicos. Factores confusores.

ABSTRACT

Age as Time-Scale: An Application to the Survival Analysis of Chronic Diseases

Background: Cohort study survival analysis does not take into account the age at which an individual dies, but rather the age throughout which the individual has been included in the follow-up. This study is aimed at assessing the resulting differences in the calculation of the relative risk (RR) when the age is used instead of follow-up as a timescale in the chronic diseases survival analysis.

Methods: The five-year cohort follow-up data for the Catalan Health Interview Survey (COHESCA) is analyzed. Cox models are adjusted to the follow-up time («standard» approach) and the age («alternative» approach) as the timescale. The main covariable used is the comorbidity index, which is adjusted by demographics, lifestyles and self-perceived health.

Results: Among men in the 40-64 age range, using the «standard» approach, no significant increase in the RR of death was found. Among women within the 40-64 age range with a 3-4 score on the index, there was a significant increase in the RR. Among those over age 64, a significant increase in the risk was found for the 3-4 score (RRmen= 2.1(1.3-2.5); RRwomen=2.1(1.2-3.7)) and >=5 on the index (RRmen= 3.4(1.7-6.9); RRwomen=4.0(2.1-7.7)). Using the «alternative» approach, the RR was 1.0 (0.7-1.4) among men with a score of 1-2, 1.5 (1.0-2.3) for those with a score of 3-4 and 2.6 (1.4-4.9) for those with a score of >=5. Among women, the RR were respectively 0.8 (0.5-1.2), 1.7 (1.1-2.7) and 2.6 (1.5-4.8).

Conclusions: Both approaches showed an increase in the RR according to the comorbidity index. However, in the «alternative» approach, it is adjusted by the confounding effect of age.

Key words: Cohort studies. Proportional hazard models. Survival analysis. Chronic diseases cofounder.

Correspondencia:
Cristina Rius MD, MPH
Agencia de Salud Pública de Barcelona
Plaça Lesseps, 1
08023 Barcelona, Spain.
Correo electrónico: 32284mrg@comb.es

INTRODUCCIÓN

Actualmente, en las sociedades llamadas desarrolladas se está observando un incremento de la morbilidad entendida como la presencia de múltiples trastornos crónicos en una misma persona, siendo éste un problema de salud pública cada vez más frecuente¹. Sin embargo, la importancia del estudio de estos trastornos no sólo radica en la elevada prevalencia sino también en la gravedad de los trastornos crónicos que padece un determinado individuo². Los índices de comorbilidad combinan el número de trastornos crónicos presentes en un solo individuo junto con su gravedad. Al mismo tiempo los índices de comorbilidad son buenos predictores del riesgo de morir, ya que además de tener en cuenta el número de trastornos crónicos que padece un individuo, también incluyen la gravedad de cada trastorno crónico³⁻⁵ en el riesgo de morir.

Los trastornos crónicos se comportan de manera diferente según la edad de los individuos en el sentido que en las personas más mayores coexisten más de un problema de salud, mientras que en individuos de mediana edad se presenta con frecuencia sólo uno⁶. En los trabajos que estudian el efecto de la presencia de múltiples trastornos crónicos sobre el riesgo de morir es necesario tomar en consideración la edad ya que está relacionada tanto con el aumento del número de trastornos crónicos como con el riesgo de morir. En los análisis de supervivencia si se tiene en cuenta un enfoque «habitual» se considera el tiempo de supervivencia como el periodo comprendido entre la inclusión de un determinado individuo en el estudio y la aparición del acontecimiento de interés, en este caso la muerte. Al ajustar por la edad se controla su efecto sobre el riesgo de morir sin tener en cuenta la edad a la que un individuo muere.

En un enfoque «alternativo» del análisis de supervivencia se considera la edad como escala de tiempo de supervivencia en lugar

de utilizar el tiempo de seguimiento⁷. Con este enfoque se tienen en cuenta los factores que pueden modificar el riesgo de morir a partir de una determinada edad. Así por ejemplo, el hecho de que un individuo entre en un estudio a la edad de 40 años tendrá un efecto diferente sobre el riesgo de morir que si se incorpora a los 75 años, además de ajustar por el posible efecto confusor de la edad.

El objetivo de este trabajo es analizar la supervivencia en función de los trastornos crónicos en una cohorte representativa de la población de Cataluña utilizando dos escalas de tiempo distintas: el tiempo de seguimiento en el estudio y la edad de los participantes.

SUJETOS Y MÉTODOS

Muestra y diseño del estudio

La Encuesta de Salud de Cataluña (ESCA) del año 1994 fue un estudio transversal realizado por el Servicio Catalán de la Salud en una muestra representativa de la población no institucionalizada de Cataluña⁸. La encuesta incluyó información socio-demográfica así como sobre trastornos crónicos, estilos de vida, estado de salud autopercebido, uso de servicios sanitarios, prácticas preventivas, discapacidades y salud mental.

Se seleccionó a 15.000 individuos a partir de un muestreo aleatorio polietápico. El cuestionario se administró por encuestadores entrenados entre enero y diciembre de 1994. Sólo un 5,4% de los individuos seleccionados fueron sustituidos por ausencia o por rechazo a contestar. Para este estudio sólo fueron incluidos los 6.641 individuos de la muestra inicial que tenían entre 40 y 84 años en el momento de realizar la encuesta (1994).

Para establecer el seguimiento se obtuvo el estado vital a través de una conexión de registros con el Registro de Mortalidad de

Cataluña (RMC) para cada año desde 1994 hasta 1998. Así pues, el inicio del seguimiento corresponde a la fecha de la encuesta y el final del seguimiento a la fecha de la muerte o la fecha de censura (31 de diciembre de 1998). El proceso de conexión así como el trabajo realizado fue aprobado por la Comisión de manejo de información confidencial del Departamento de Sanidad y Seguridad Social y se respetó la privacidad y la confidencialidad.

Variables de estudio

La variable dependiente fue el estado vital. La variable independiente principal fue el índice de comorbilidad, cuya forma de obtención se explica ampliamente en otra publicación⁵. En resumen, este índice se obtiene adaptando la metodología de Charlson et al.³ como el sumatorio de los trastornos crónicos declarados multiplicados por el peso correspondiente al riesgo relativo de morir de cada uno de los trastornos crónicos. La encuesta incluyó información sobre la presencia de 16 trastornos crónicos: hipertensión, enfermedades del corazón, varices, artrosis, alergias, asma, bronquitis, diabetes, úlcera péptica, molestias urinarias, colesterol elevado, cataratas, alteraciones de la piel, estreñimiento, depresión y embolia

El resto de variables explicativas fueron el sexo, la clase social agrupada en 3 categorías basadas en la Clasificación Nacional de Ocupaciones⁹: clase I-II, clase III y clase IV-V, y las variables de los estilos de vida, los cuales se agruparon de la siguiente forma: el consumo de tabaco en 3 categorías según los criterios de la OMS (fumador actual, ex fumador y no fumadores); el consumo de alcohol en 4 categorías: abstemios y según los terciles de consumo por sexo (9,60g/día y 20,80 g/día en hombres y 3,20 g/día y 10,97 g/día para las mujeres). La actividad física fue obtenida a partir de la información de la actividad física habitual y la del tiempo libre y quedó agrupada en 2 categorías (acti-

vos y no activos). El estado de salud auto-percibido fue obtenido directamente y agrupado en 3 categorías: excelente y muy buena, buena, y regular y mala.

Análisis estadístico

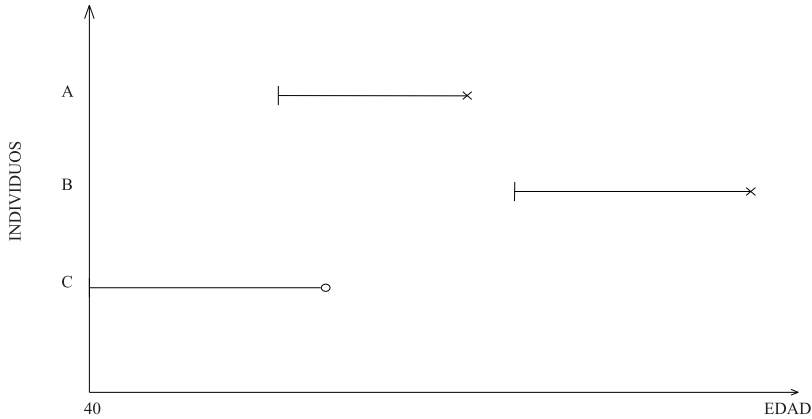
Para obtener la relación entre las covariables y la mortalidad se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tiempo de seguimiento en el análisis «habitual» y con la edad como escala de tiempo en el enfoque «alternativo». Como principal covariable se utilizó el índice de comorbilidad y se ajustó por las variables explicativas.

Con el fin de eliminar el efecto confusor de la edad, en el análisis de supervivencia «alternativo» se consideró ésta como escala de tiempo en lugar del tiempo de seguimiento. Así, aquellos individuos que entraron en el estudio a una edad superior a los 40 años entraron «tarde» en el estudio y fueron considerados como datos truncados por la izquierda. Además, aquellos individuos que estaban vivos al final del estudio fueron considerados datos censurados por la derecha¹⁰. En este estudio los datos eran truncados por la izquierda y censurados por la derecha y fue, por tanto, necesario utilizar una extensión del modelo de riesgos proporcionales que incorpora las entradas retrasadas (figura 1). Así, si un individuo se incluye en el estudio a los 45 años el tiempo de seguimiento será hasta los 49 años si no se muere durante el periodo de seguimiento. De esta forma obtendríamos la probabilidad de morir a una edad determinada, por ejemplo a los 50 años de edad en lugar de a los cinco años de seguimiento. En este enfoque, el número de individuos en riesgo podía fluctuar de manera dinámica con el tiempo en lugar de seguir una tendencia decreciente^{11, 12}.

Las variables con más de 2 categorías se incluyeron como «dummy» usando como categoría de referencia la de menor riesgo.

Figura 1

Edad como escala de tiempo. (|: Edad a la entrada en el estudio, x: Edad a la salida del estudio, o: Edad debida a la censura por la derecha).



Se comprobó la proporcionalidad de las variables tanto gráfica como estadísticamente. Se exploraron distintos términos de interacción con el fin de detectar posibles modificaciones del efecto, pero ninguno de ellos resultó estadísticamente significativo y por tanto no fueron incluidos en los modelos.

Los modelos se ajustaron paso a paso para controlar posibles efectos de multicolinealidad. Como prueba estadística general se utilizó la de la máxima verosimilitud observada cuando cada variable era incluida en el modelo.

Todo el análisis se realizó estratificando por sexos y aplicando los pesos derivados del proceso de estratificación muestral¹³. El análisis se realizó con los paquetes estadísticos SPSS versión 11.0 y Stata (versión 9.0, Texas: College Station; 2005).

RESULTADOS

De los 6.641 individuos que tenían entre 40 y 84 años al comenzar el estudio, 3.105 eran hombres y 3.536 mujeres, y se contabilizaron 386 muertes al final del seguimiento (234 hombres y 152 mujeres).

La mediana de edad al inicio fue de 70 años para los hombres fallecidos y de 56 entre los hombres considerados censuras. En las mujeres muertas la mediana de edad al inicio fue de 71 años, y de 57 en las mujeres censuradas. La mediana de tiempo de seguimiento de los casos que murieron fue de 2,83 años en los hombres y de 2,41 en las mujeres; para los casos censurados la mediana de tiempo de seguimiento fue de 4,51 años tanto en hombres como en mujeres. En la tabla 1 se muestra la relación de las variables de nivel socioeconómico, de estilos de vida y de salud percibida con el estado vital a los 5 años de seguimiento y estratificado por sexo. Cabe destacar que todas las variables mantienen una asociación significativa con el estado vital excepto la clase social en los hombres. A pesar de ello, todas las variables se utilizaron en el modelo ajustado.

En la tabla 2 se muestran los RR de morir a los 5 años según las categorías del índice de comorbilidad para el enfoque «habitual» y para el enfoque «alternativo». En el enfoque «habitual», incluyendo la edad como una de las variables de ajuste, el RR de morir en los hombres con una puntuación del índice de comorbilidad 1-2 respecto a los que tenían un índice de 0 fue de 1,02 (0,74-1,41); el RR

Tabla 1

Descripción de la cohorte de 40 a 84 años según estado vital en hombres (N=3.105) y en mujeres (N=3.536). Estudio Cohesca, 1994-1998

	HOMBRES			MUJERES		
	Vivos (n=2.871)	Muertos (n=234)	Valor p	Vivas (n=3.384)	Muertas (n=152)	Valor p
	% (n)	% (n)		% (n)	% (n)	
Edad agrupada (años)						
40-64	97,0 (2137)	3,0 (67)	<0,01	98,0 (2359)	2,0 (49)	0,01
65-84	81,5 (734)	18,5 (167)		91,0 (1026)	9,0 (102)	
Clase social						
I-II	94,4 (665)	5,6 (39)	0,069	96,1 (572)	3,9(23)	0,01
III	92,2 (558)	7,8 (47)		98,7 (418)	1,3 (5)	
IV-V	91,8 (1648)	8,2 (148)		95,1 (2395)	4,9(123)	
Consumo de tabaco †						
No Fumador	94,6 (801)	5,3 (44)	<0,01	95,4(2941)	4,6 (141)	0,039
Ex-fumador	89,9 (987)	10,1 (109)		95,9 (161)	4,1 (7)	
Fumador	93,3 (1082)	6,7 (77)		98,6 (283)	1,4 (4)	
Consumo de alcohol †‡						
Abstemio	89,0 (939)	11,0(117)	<0,01	94,8(2261)	5,2(124)	0,01
1r tercil	93,6 (655)	6,4(45)		96,6(437)	3,4(16)	
2º tercil	93,4 (632)	6,6(45)		98,6(302)	1,4(4)	
3r tercil	95,8 (644)	4,2(28)		98,0(384)	2,0(8)	
Actividad física †						
Activos	93,9 (1865)	6,1 (122)	<0,01	96,7 (1866)	3,3 (64)	0,01
No activos	89,9 (1005)	10,1 (112)		94,5 (1518)	5,5 (88)	
Estado de salud auto percibido						
Excelente+muy buena	97,2 (395)	2,8(12)	<0,01	98,5 (325)	1,5 (5)	0,01
Buena	94,6 (1636)	5,4 (93)		97,4 (1529)	2,6 (41)	
Regular+mala	86,6 (839)	13,4 (130)		93,5 (1530)	6,5 (106)	
Índice de Comorbilidad						
0	95,4 (1649)	4,6(79)	<0,01	97,0(2022)	3,0(62)	0,01
1-2	91,2 (999)	8,8(96)		96,0(1026)	4,0(43)	
3-4	81,6 (200)	18,4(45)		89,4(261)	10,6(31)	
>=5	62,2 (23)	37,8(14)		82,4(75)	17,6(16)	

Aplicada la ponderación derivada del muestreo. †No se pregunta a los incapacitados para responder ‡Límites de los intervalos en g/día. Hombres: cat1:<9.6 , cat2: 9.6-20.8 , cat3: >20.8 . Mujeres: cat1:<3.2 , cat2: 3.2-10.97 , cat3:>10.97.

Tabla 2

Mortalidad según las categorías del índice de comorbilidad (Riesgos relativos (RR) e Intervalos de Confianza del 95% (IC 95%)) utilizando el método habitual con la edad como covariable y el método alternativo con la edad como escala de tiempo. Estudio Cohesca, 1994-1998

Método habitual	Hombres (n=3.105)			Mujeres (n=3.536)		
	Índice de Comorbilidad	RR†	IC 95%	Índice de Comorbilidad	RR†	IC 95%
	0	1,0		0	1,0	
	1-2	1,02	0,74-1,41	1-2	0,85	0,57-1,27
	3-4	1,59	1,0-2,40	3-4	1,82	1,16-2,87
	>=5	2,94	1,60-5,41	>=5	2,84	1,60-5,04
40-64 años	Índice de Comorbilidad	RR††	IC 95%	Índice de Comorbilidad	RR††	IC 95%
	0	1,0		0	1,0	
	1-2	0,80	0,45-1,43	1-2	0,86	0,43-1,71
	3-4	1,69	0,78-3,67	3-4	2,23	1,04-4,78
	>=5	3,02	0,85-10,67	>=5	1,25	0,24-6,43
65 años y más	Índice de Comorbilidad	RR††	IC 95%	Índice de Comorbilidad	RR††	IC 95%
	0	1,0		0	1,0	
	1-2	1,33	0,90-1,98	1-2	0,93	0,57-1,52
	3-4	2,11	1,28-3,45	3-4	2,11	1,20-3,73
	>=5	3,37	1,66-6,86	>=5	4,03	2,11-7,71
Método alternativo	Índice de Comorbilidad	RR††	IC 95%	Índice de Comorbilidad	RR†	IC 95%
	0	1,0		0	1,0	
	1-2	1,02	0,74-1,41	1-2	0,83	0,56-1,24
	3-4	1,51	1,0-2,30	3-4	1,72	1,08-2,72
	>=5	2,65	1,43-4,89	>=5	2,65	1,48-4,77

† RR Ajustado por edad, clase social, habito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física y estado de salud autopercebido.

†† RR Ajustado por clase social, habito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física y estado de salud autopercebido.

aumentó hasta 1,59 (1,05-2,40) en la categoría 3-4 y hasta 2,94 (1,60-5,41) en la categoría de puntuación 5 o mayor. En las mujeres los RR de morir en la primera categoría fue de 0,85 (0,57-1,27), incrementándose hasta 1,82 (1,16-2,87) en la segunda categoría y hasta 2,84 (1,60-5,04) en la última categoría.

En el enfoque habitual y estratificando por la edad el RR de morir no presenta ningún incremento significativo en relación al índice de comorbilidad en los hombres de 40 a 64 años. En las mujeres de 40 a 64 años sólo muestra una relación significativa la puntuación 3-4 del índice.

En los mayores de 64 años, tanto en hombres como en mujeres, se observó un aumento significativo del riesgo para la puntuación 3-4 ($RR_{\text{hombres}} = 2,11; 1,28-2,45$; $RR_{\text{mujeres}} = 2,11; 1,20-3,73$) y 5 o más del índice ($RR_{\text{hombres}} = 3,37; 1,66-6,86$; $RR_{\text{mujeres}} = 4,03; 2,11-7,71$).

En el enfoque «alternativo», una vez ajustado por el resto de covariables, el RR de morir fue de 1,02 (0,73-1,41) en los hombres con una puntuación del índice de comorbilidad de 1-2 respecto a los que tenían un índice de 0; en la categoría 3-4 de comorbilidad el RR fue de 1,51 (1-2,30) y aumentó hasta 2,64 (1,43-4,89) cuando la puntuación fue 5 o más. En las mujeres los RR de morir fueron respectivamente 0,83 (0,55-1,24), 1,71 (1,09-2,72) y 2,65 (1,47-4,77).

DISCUSIÓN

Para ambos sexos en los dos enfoques se observó un aumento del RR de morir para cada una de las categorías del índice de comorbilidad respecto a la de referencia (puntuación cero del índice de comorbilidad), sin embargo no se detectaron diferencias importantes en el valor de los RR entre las dos alternativas. En otro estudio realizado en una población de mayores de 65 años, los autores confirman que los riesgos de morir no varían sustancialmente cuando son usados estos dos enfoques⁷. Sin embargo, utilizar la edad como escala de tiempo en el análisis de supervivencia aporta ventajas respecto al enfoque «habitual». En primer lugar, se tiene en cuenta la edad a la que un determinado individuo entra en el estudio y el periodo durante el cual es seguido, es decir, cinco años de seguimiento pueden tener diferentes implicaciones dependiendo de la edad a la que el individuo haya sido incluido. Así por ejemplo, un individuo que entra en el estudio a los 45 años será seguido como mucho hasta los 50, mientras que uno de 75 años será seguido como máximo hasta los 80 y por tanto tendrán diferentes repercu-

siones por lo que respecta al riesgo de morir. De esta forma, se estiman las probabilidades de morir en grupos de pacientes de la misma edad teniendo en cuenta una mayor homogeneidad de los factores de riesgo⁷.

Además, la edad simplifica el análisis en el sentido de reducir el número de modelos a ajustar y de facilitar la interpretación de los resultados. Cuando se utiliza el enfoque «habitual» el análisis se realiza bien incluyendo la edad como variable de ajuste bien realizando análisis separados para cada grupo de edad. En el enfoque «alternativo», utilizando la edad como escala de tiempo, se ajusta automáticamente por el efecto confundidor de la edad, y además permite obtener la probabilidad de morir de individuos de una edad determinada en lugar de la probabilidad de los individuos que tienen un tiempo de seguimiento determinado.

En este trabajo hay que tomar en consideración varias limitaciones. En primer lugar, aquellas que son propias del diseño del estudio como es, por ejemplo, cierto grado de infradeclaración en determinadas variables recogidas en la encuesta¹⁴, o errores derivados de la conexión de los registros¹⁵. Respecto al análisis estadístico hay que tener en cuenta que no consideramos los cambios que se pueden producir en algunas variables a lo largo del tiempo¹⁶. Según Lamarca y cols⁷ en aquellos estudios donde no se puede actualizar la información de estas variables se recomienda reducir el seguimiento a la duración en la que se puede asumir que la exposición no variará sustancialmente. Así, en nuestro estudio el periodo de seguimiento es suficientemente corto (5 años) como para que podamos asumir la estabilidad de las variables de los estilos de vida. Por otro lado, hemos de asumir la posibilidad de que aquellos pacientes especialmente graves no hayan sobrevivido suficiente para que los hayamos podido incluir en el estudio y, por tanto, que haya cierta infraestimación del riesgo. Finalmente, utilizar la edad como escala de tiempo condiciona el hecho que los

individuos en riesgo antes de la edad a la cual entraron en el estudio no sean tenidos en cuenta y por tanto el riesgo puede estar infraestimado.

En conclusión, el enfoque «alternativo» simplifica los resultados del análisis de supervivencia y proporciona una interpretación más apropiada en aquellas poblaciones donde interesa conocer el efecto de ciertos factores sobre el riesgo de morir a partir de una determinada edad, como por ejemplo el efecto de los trastornos crónicos sobre el riesgo de morir a partir de los 40 años.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de Rosa Lamarca.

Grupo Cohesca

Mara Bares, Departamento de Salud; Esteve Fernández, Unidad de Control y prevención del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología; Montse García, Unidad de Control y prevención del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología; Rosa Gispert, Departamento de Salud; Glòria Pérez, Agencia de Salud Pública de Barcelona; Cristina Rius, Agencia de Salud Pública de Barcelona; Anna Schiaffino, Unidad de Control y prevención del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología; Ricard Tresserras, Departamento de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guralnik JM. Assessing the impact of co-morbidity in older population. *Ann Epidemiol* 1996;6:376-80.
2. Ruigómez A, Alonso J, Antò JM. Relationship of health behaviours to five-year mortality in elderly cohort. *Age Ageing* 1995 ;24:113-9.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40(5): 373-83.
4. D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1429-33.
5. Rius C, Pérez G, Martínez JM, Barés M, Schiaffino A, Gispert R, Fernández E. The Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 403-8.
6. Cornoni-Huntley JC, Foley DJ, Guralnik JM. Comorbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people. *Int J Epidemiol* 1991; 20(1): S8-S17.
7. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol* 1998; 53A(5): M337-M343.
8. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Document tècnic. Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA). Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1996.
9. Grupo de trabajo de la SEE y de la SEMFyC. Una propuesta de medida de la clase social. *Aten Primaria*. 2000;25:350-63.
10. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. New York: Springer, cop; 1997.
11. Therneau TM, Grambsch PM. *Modelling survival data. Extending the Cox model*. New York: Springer-Verlag; 2000.
12. Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. *Statistical models based on counting processes*. New York: Springer-Verlag; 1993.
13. Guillen M, Junca S, Rue M, Aragay JM. Efecto del diseño de las muestras en el análisis de encuestas complejas: aplicación a la encuesta de salud de Cataluña. *Gac Sanit* 2000;14(5):399-402.
14. Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socioeconomic factors, health behaviours and mortality. *JAMA* 1998; 279: 1703-08.
15. Mulder M, Ranchor AV, Sanderman R, Bouma J, Van der Heuvel WJA. The stability of lifestyle behaviour. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 199-207.
16. Brenner H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Statist Med* 1997; 16: 2633-43.

ARTICLE 3

Rius C, Pérez G, Martínez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, Fernández E. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 403–408.



ELSEVIER

Journal of Clinical Epidemiology 57 (2004) 403–408

**Journal of
Clinical
Epidemiology**

An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey

Cristina Rius^a, Gloria Pérez^{b,*}, José Miguel Martínez^c, Mara Bares^d, Anna Schiaffino^e, Rosa Gispert^d, Esteve Fernández^e

^aHospital Universitari Val d'Hebron, Passeig Vall Hebron, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

^bAgency of Public Health of Barcelona, Plaça Lesseps, 1. 08023 Barcelona, Spain

^cOccupational Health Research Unit, Carrer Dr Aiguader, 80. 08003 Barcelona, Spain

^dDepartment of Health and Social Security, Trav. De les Corts 131-159, 08028 Barcelona, Spain

^eCancer Prevention and Control Unit, Catalan Institute of Oncology, Av. Gran via s/n km 2.7. 08970 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Accepted 16 September 2003

Abstract

Objective: The Catalan Health Interview Survey Follow-up Study analyzed survival differences according to comorbidity, using an adaptation of the Charlson's index.

Study Design and Setting: Vital status was ascertained by record linkage with death certificates 5 years after interview. Three thousand one hundred five men and 3,536 women aged 40–84 years old were included in the analysis. Proportional hazards models with age as time scale were used to calculate relative risk (RR) and 95% confidence interval adjusted for potential confounders.

Results: The adjusted RR of death in men was 1.02 (0.73–1.41) for a comorbidity index of 1–2; the RR was 1.51 (1–2.30) for an index of 3–4, and 2.64 (1.43–4.89) for an index of >4 composed to an index of 0. In women, for the same comorbidity index categorization, the RR of death were 0.83 (0.55–1.24), 1.71 (1.09–2.72) and 2.65 (1.47–4.77).

Conclusion: This result confirms the relation between comorbidity and the risk of death based on a comorbidity index that takes into account severity and number of self-declared chronic diseases with mortality. © 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Comorbidity index; Survival studies; Mortality; Cohort studies; Proportional hazard models

1. Introduction

Coexistence of multiple chronic diseases can affect survival depending on type, duration, and severity of the disease. Moreover, chronic diseases could have an additive or multiplicative effect on the risk of dying, having disabilities or using health care services [1].

Current research points out the need of elaborating a composite comorbidity index that assesses the number and severity of chronic diseases and other influent variables like age [2,3] and gender [1]. One of the most frequently used comorbidity index is that proposed by Charlson and colleagues, which is derived from the weight assigned to the relative risk of dying due to different chronic diseases [4,5].

In Spain, however, there is a lack of information about the association of self-declared chronic diseases and mortality, given the number of population-based follow-up studies in

course [6–8]. To date, no overall assessment of survival and self-declared chronic diseases has been conducted in Spain.

The aim of this investigation was twofold: first, to adapt a modification of the Charlson comorbidity index of self-declared chronic diseases, and second, to analyze 5-year mortality according to this index in a representative cohort of the non institutionalized population of Catalonia, Spain.

2. Methods

2.1. Sample and design of the study

The 1994 Catalan Health Interview Survey (ESCA), which was conducted by the Catalan Health Service, was a cross-sectional survey based on a representative sample of the noninstitutionalized population of Catalonia [9,10]. The survey collected sociodemographic data and information about chronic conditions, life styles, self-perceived health, health services use, preventive practices, and disability and mental health disorders at the initial time, and it was not assessed again. In brief, 15,000 subjects were randomly

* Corresponding author. Tel.: +34.932384545; fax: +34.932173197.
E-mail address: gperez@imsb.bcn.es (G. Pérez).

selected in a multistage sampling strategy. Trained interviewers administered face-to-face questionnaires from January to December 1994. Only 5.4% of subjects were substituted after refusal or absence from those initially selected. From the initial sample, only subjects 40–84 years old in 1994 were included for follow-up in our study, giving a total of 6,641 subjects.

The vital status was established by record-linkage with the Catalan Mortality Register for each year from 1994 to 1998. The beginning of the follow-up corresponds with the interview date and the end with the death date for deceased subjects or censoring date, which was December 31, 1998.

2.2. Record linkage

Record linkage was made by means of an *ad hoc* program that used a deterministic approach to establish the match of identifying variables. These variables were: first name, both parents' family names (as used in Spain), year of birth, and place of residence.

Valid cases were those in which the identifying variables matched with a degree of agreement higher to 75%. All cases were visually screened, and those in which the life status was not clear were kept in the cohort. Two subjects were excluded from the cohort after record linkage due to inconsistencies between the date of the interview and the date of death. The data linking procedure and the investigation was approved by the Guidance Commission for the Handling of Confidential Information of the Department of Health and Social Security (Government of Catalonia) and respected privacy and confidentiality.

2.3. Study variables

The dependent variable was the survival time until death or censoring, and the comorbidity index was the main independent variable. The value of individual comorbidity index was obtained by means of addition of all self-declared chronic conditions multiplied by the weight of each relative risk (RR) of death for each chronic condition. In the health interview survey, the questionnaire included information for 16 chronic conditions (as present/absent): hypertension, hearth diseases, varicose veins, arthrosis, allergy, asthma, bronchitis, diabetes, peptic ulcer, urinary diseases, high cholesterol, cataracts, skin conditions, constipation, depression, and stroke.

Age was considered as the time scale for the survival analysis and has been used as a continuous variable.

Some sociodemographic variables were also included in the model for adjustment: sex and social class grouped in three categories based in the Occupations National Classification [11] (class I–II, class III, and class IV–V). Life style variables have been considered in the following way: tobacco use was grouped in three categories according to WHO criteria [12] (current smokers, ex-smokers, and never smokers); alcohol consumption was defined in four categories as nondrinkers and consumption tertiles by sex (9.60 g/day and 20.80 g/day

for men and 3.20 g/day and 10.97 g/day for women); an indicator of physical activity was obtained from a set of questions about daily physical activity and leisure-time physical activity, and it was grouped in two categories (active and nonactive); self-perceived health was obtained directly, and was grouped in three categories (excellent and very good, good, and poor and bad); and having been hospitalized during the year prior to interview (yes, no).

2.4. Statistical analysis

To assess the relationship between the covariables and mortality we use proportional hazard models with age as time scale instead of time on study. Survival analysis included individuals who were 40 years old or older and younger than 84 years old in the ESCA at the initial interview ($n = 6,641$). Due to age being related with an increased risk of death along with number and severity of chronic diseases, in this analysis, we consider age, instead of time on study as the time scale to avoid the confounding effect of age. Those individuals who have entered the study at an age older than 40 years, enter late into the observation and have been considered left-truncated data. In addition, those individuals who have not observed the event of interest (death) at the end of the study, because they were alive at the end of the follow-up, have been considered right-censored data. In our study, the data were both left-truncated and right-censored, and it was necessary to use an extension of the proportional hazards model by incorporating the delayed entries [13,14]. Then, the number of individuals at risk may fluctuate dynamically with time instead of following a diminishing trend [15]. This approach is more appropriate when the interest is rather in making individual inferences at specific ages and describing the factor than in modifying the hazard of death after a specific age (see Technical Appendix).

The analysis was done in two steps. First, a proportional hazard model was fitted with all the chronic diseases as independent covariables to control their simultaneous confounding effects. To computer the comorbidity index, RR of death for each chronic condition adjusted for the other chronic conditions were obtained by means of two Cox proportional risk models, for both men and women.

A weight was assigned to each adjusted RR and then multiplied by the summed up to the other weights for the corresponding chronic conditions.

The comorbidity index has been calculated individually as an addition of all self-declared chronic conditions multiplied by their assigned weight obtained from RR of death.

In a second step, a proportional hazard model was fitted with the comorbidity index, as the main covariable adjusted for demographic and life style variables, whereas self-perceived health and hospital use. Variables with more than two categories were included as “dummy” variables, using as reference category that of less risk.

We assessed the assumption of proportionality of risks against time statistically and graphically. Various interaction terms were explored to detect possible risk modifications, but none of them were found to be significant, and hence, were not included in the model.

Models were fitted step by step to control potential multicollinearity effects. The maximum likelihood observed when each variable was included in the model was used as a general statistical test. The sampling weights derived from the whole sample stratification were included in the analysis [16].

The analysis was made using the SPSS version 9.0 and the S-plus package version 2000 [17,18].

3. Results

After applying the sampling weights derived from the whole sample stratification, there were a total of 6,641 individuals (3,105 men and 3,536 women). At the end of the follow-up 234 men and 152 women had died. The individuals free of chronic disease were 28.8% for men and 17.2% for women.

For those men who died during the follow-up, the median age at starting of follow-up was 70 years old, and for those censored the median age was 56 years old. Among women a similar pattern was observed: 71 years old among those who died and 57 years old for those censored. The median of follow-up time for men and women who died was 2.8 and 2.4 years, respectively, and for censored was the same for both genders (4.5 years). Median age at exit among men was 72.6 years for those who died and 60.9 years for censored; among women was 73.1 years and 61.8 years, respectively (Table 1).

The RR of death for each chronic condition is shown in Table 2. A weight was assigned to each RR as is shown in Table 3: a weight of 0 is assigned for chronic conditions with $RR < 1.10$, those conditions with RR between 1.10 and 1.49 take a weight of 1, those with RR between 1.50 and 2.49 take a weight of 2, and finally a weight of 3 is given to those with RR 2.50–3.49 (Table 3). For instance, a woman who declared a heart disease ($RR = 1.45$) and diabetes ($RR = 2.04$) has a comorbidity index of

$(1*1) + (2*1) = 3$. Each individual obtained a score that creates a new discrete variable called comorbidity index. The possible values of the comorbidity index variable were 0 to 7 for men and 0 to 10 for women. This new variable was grouped in four categories (0, 1–2, 3–4, and ≥ 5) as Charlson and colleagues do.

Table 4 shows the RR of death by categories of comorbidity index adjusted for social class, tobacco use, alcohol consumption, physical activity, self-perceived health, and hospitalization in the prior year to interview. The adjusted RR of death was 1.02 (95%CI: 0.73–1.41) in men with comorbidity index score of 1–2 compared to those with a score of 0. The RR was 1.51 (95%CI: 1–2.30) for those with a comorbidity index of 3–4 and increased to 2.65 (95%CI: 1.43–4.89) when the category was ≥ 5 . An increase of the value index corresponds with a statistically significant trend risk ($\chi^2 = 11.83$; $P < .001$). Women with a comorbidity index score of 1–2 had an RR of 0.83 (95%CI: 0.55–1.24). Those with category of 3–4 and > 5 had an RR of 1.72 (95%CI: 1.08–2.72) and of 2.65 (95%CI: 1.47–4.77) respectively, being both statistically significant. For women, a significant increase in RR also corresponds with an increase in the comorbidity index values ($\chi^2 = 17.56$, $P < .001$).

4. Discussion

After 5 years of follow-up, our study shows that the risk of death increases along with the comorbidity index both in men and women aged 40–84 years old. This result agrees with most studies that have also used Charlson's comorbidity index or different adaptations of it, in different populations, with different methodology and with different adjusting variables [1,2,4,19,20].

The advantage of using a comorbidity index that summarizes both number of chronic conditions and its severity is based on two reasons. First, the use of a summary variable instead of several models to explain the effect of each chronic condition on mortality increases analysis efficiency. Second, the use of a validated tool that simplifies the variable selection process and, in addition, allows the comparability with other existing studies [5,19].

Table 1
Age, follow-up, and survival time (40–84 years). Cohesca study ($n = 6,641$), 1994–1998

	Men		Women	
	Death ($n = 234$)	Censored ($n = 2871$)	Death ($n = 152$)	Censored ($n = 3384$)
Age at entry				
Median	70	56	71	57
Range	42–84	40–84	40–84	40–84
Follow-up (years)				
Median	2.83	4.51	2.41	4.51
Range	0.02–4.68	4.01–4.98	0.07–4.56	4.02–4.98
Age at exit				
Median	72.57	60.89	73.07	61.83
Range	44.32–87.55	44.03–88.89	41.71–88.33	44.08–88.97

Table 2
Relative risk (hazard ratio) of death with a given co-morbid condition in relation with their absence (40–84 years) (Cohesca Study, 1994–1998)

Chronic diseases	Relative risks ^a	
	Men	Women
Hypertension	1.08	0.98
Hearth diseases	1.28	1.45
Varicose veins	1.24	0.78
Arthrosis	0.89	0.83
Allergy	0.78	0.86
Asthma	1.18	1.09
Bronchitis	1.45	1.36
Diabetes	1.15	2.04
Peptic ulcer	0.95	1.14
Urinary diseases	0.92	1.57
High cholesterol	1.30	0.56
Cataracts	1.64	0.81
Skin conditions	0.60	1.30
Constipation	0.79	1.21
Depression	1.23	0.86
Stroke	1.75	3.11

^a RR adjusted by the other chronic conditions.

We concur with Charlson [4,5], that comorbidity index allows to group patients in more than two groups and in relation to the characteristics of the population studied. In addition, this data show the validity of the comorbidity index to predict the risk of death in short follow-up studies. Comorbidity was expressed in different ways, but has recently been differentiated from multimorbidity [21], because in an extensive review of literature made by Gijzen et al. the Charlson index was used to assess comorbidity as a combination of number and severity of chronic diseases [22].

In our study, we have taken into account the effect of several potential confounding variables for the association between comorbidity and mortality. Separated analysis by sex is carried out because of different gender perception and

Table 3
Assigned weights to each relative risk of death for each chronic condition (Cohesca Study, 1994–1998)

RR	Assigned weight	Men	Women
<1.1	0	Hypertension	Hypertension
		Arthrosis	Varicose veins
		Allergy	Arthrosis
		Peptic ulcer	Allergy
		Urinary diseases	Asthma
		Skin conditions	High cholesterol
		Constipation	Cataracts
			Depression
			Hearth diseases
			Constipation
1.1–1.49	1	Hearth diseases	Hearth diseases
		Varicose veins	Bronchitis
		Asthma	Peptic ulcer
		Bronchitis	Skin conditions
		Diabetes	Constipation
		High cholesterol	
		Depression	
1.50–2.49	2	Cataracts	Diabetes
		Stroke	Urinary diseases
			Stroke
2.50–3.49	3		

Table 4
Mortality according to comorbidity index categories.
[Relative Risks (RR) and 95% Confidence interval (95% CI); Cohesca study, 1994–1998]

Comorbidity Index	Men (n = 3105)		Women (n = 3536)	
	RR ^{a,b}	95% CI	RR ^{a,b}	95% CI
0	1.0		1.0	
1–2	1.02	0.74–1.41	0.83	0.56–1.24
3–4	1.51	1.0–2.30	1.72	1.08–2.72
>=5	2.65	1.43–4.89	2.65	1.48–4.77

^a RR Adjusted by social class, smoking habit, alcohol consumption, physical activity, and self-perceived health.

^b Likelihood ratio test, $\chi^2_{men} = 11.835$, $df = 1$, $P < .0001$; $\chi^2_{women} = 17.557$, $df = 1$, $P < .00001$.

impact of chronic diseases [23]. It was also necessary to adjust for age because the probability of dying increases with age together with the number and severity of chronic diseases [5]. Age is related with mortality and with chronic conditions that increase the risk of death, and it acts as a confounder factor. The standard statistical approach partially overcomes this fact by means of adjusting and stratifying by age. Our proportional hazard models used age as time scale instead of the standard approach that used time on study. We considered this alternative approach because we expected that the hazard of death for chronic diseases should change increasingly as function of age than as a function of time on study [24]. This alternative approach controls automatically the confounding effect of age and, thus, it was not necessary to include it as covariable [15,18].

Some limitations of the study have to be taken into consideration. First, information was self-declared in the health interview survey, and certain underestimation in smoking and alcohol consumption should be taken into account [25]. Second, we assume that self-perceived health and lifestyles are stable throughout the follow-up period [26,27] because the questionnaire data have not been updated [6,28]. Although these variables may be influenced by other factors such as the age or socioeconomic status over time, they have shown high stability in short-term studies as ours [29].

In relation to the record linkage, two types of errors are possible: homonym error when similar personal identifiers come from different individuals, and synonym, when different personal identifiers correspond to the same individual [30]. Another limitation comes from the comorbidity index construction because it includes risk factors, chronic diseases, as well as their long-term results, all of which could result in an overadjustment of the index variables [20]. Although Charlson's comorbidity index has been validated in several investigations [2,4,5], its adaptation for our study has not been formally validated.

Although this comorbidity index is a reasonable mortality predictor, these results do not have a general application because some diseases have not contributed to the index

value due to their RR [2]. On the other hand, this score system could be useful to identify different risk level groups, and could be translated to specific prevention strategies focused on high-risk groups [3]. Moreover, the increasing burden of chronic diseases has an enormous social and economic cost that also threatens to overcharge health services. Therefore, the information provided by this study would be useful to design prevention strategies and health planning [1].

In conclusion, the results of this follow-up study suggest that persons aged 40–84 years old with a high score of comorbidity index are at an increased risk of death, even after taking into account other variables also related to mortality. However, further research is necessary to assess the validity of this comorbidity index as a mortality predictor, including the effect of self-perceived health, and its potential applications for prevention and planning within the health care system.

Acknowledgments

This study was, in part, supported by the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0053-01) from the Spanish Ministry of Health. Our special acknowledgement to Rosa Lamarca for her suggestions to the last version of the manuscript.

Technical Appendix: Left-truncation and S-PLUS commands

Left-truncation

Left truncation arises when the origin survival time for all the subjects of the study is not observed, as occurred for individuals A and B in Fig. 1. In the statistical analysis,

it is necessary to take into account that in such situations these subjects have not been under observation for a certain period of time. Otherwise, the estimates will be biased (overestimation) because those subjects with longer survival times are more likely to be observed. The standard approach for survival analysis was extended to a more general framework (counting processes) in order to be able to consider more scenarios. A feature of the analysis of left-truncated data is that the group of subjects at risk has a dynamic behaviour instead of decreasing along time, as is the case in the standard approach. See references [13–15,18] for a technical description of the analysis of left-truncated data.

S-plus commands

We use the Anderson-Gill formulation of the proportional hazards model as a counting process to account for left-truncation [13,15]. We consider age as the time scale, and define the following variables (time variables are in years):

- TIME: Elapsed time from entry in the study until exit (death or censoring.)
- ENTRY: Age at entry in the study.
- EXIT: Age at exit of the study = ENTRY + TIME
- STATUS: Vital status at exit (1 if dead, 0 if right-censoring)
- VAR: Covariable of interest (categorical)
- W: Weights (if applicable)

We take the following S-plus general steps:

```
#Attach the data to make computations.
attach (example)
#Indication that VAR is a categorical variable.
VARC< - as . factor (VAR)
```

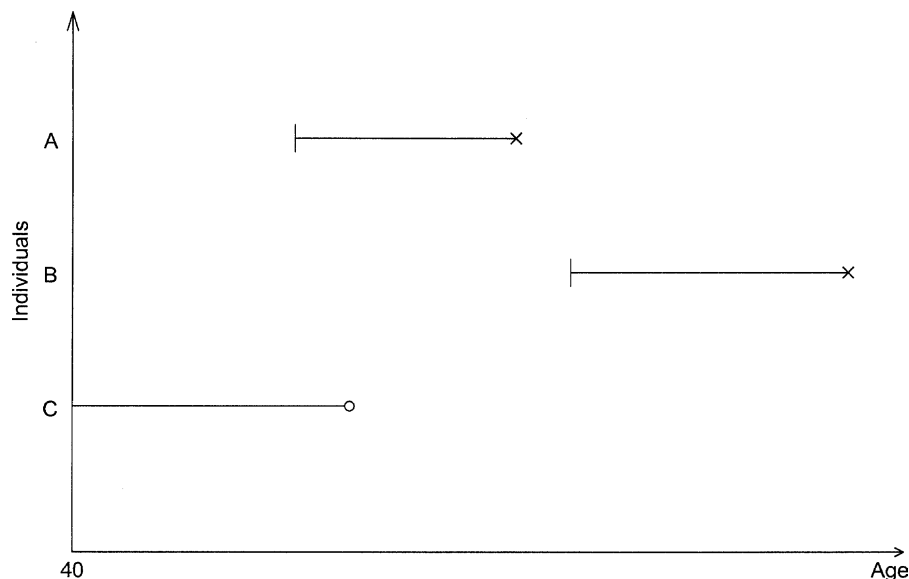


Fig. 1. Age as time scale. (|: Age at entry in the study, x: Age at exit due to death, o: Age at exit due to right-censoring).

```

#Definition of the contrast options.
options(contrasts = c("contr.treatment", "contr.poly"))
#Multiplicative proportional hazards model for left-
truncation.
model <- coxph(Surv(ENTRY, EXIT, STATUS) ~ VARC,
weights = W)
#Results of the fitted model.
summary(model)
#Statistical test for to assess proportional hazards.
cox.zph(model)
#Graphical test for to assess proportional hazards.
plot(cox.zph(model))

```

References

- [1] Cornoni-Huntley JC, Foley DJ, Guralnik JM. Co-morbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people. *Int J Epidemiol* 1991;20(1):S8–S17.
- [2] Fleming ST, Rastogi A, Dmitrienko A, Johnson KD. A comprehensive prognostic index to predict survival based on multiple comorbidities. A focus on breast cancer. *Med Care* 1999;37:601–14.
- [3] Meng L, Maskarinec G, Lee J, Kolonel LN. Lifestyle factors and chronic diseases: application of a composite risk index. *Prev Med* 1999;29:296–304.
- [4] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83.
- [5] Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245–51.
- [6] Ruigomez A, Alonso J, Anto JM. Relationship of health behaviours to five-year mortality in elderly cohort. *Age Ageing* 1995;24:113–9.
- [7] Zunzunegui MV, Beland F, Otero A. Support from children, living arrangements, self-rated health and depressive symptoms of older people in Spain. *Int J Epidemiol* 2001;30(5):1090–9.
- [8] Alonso J, Orfila F, Ruigomez A, Ferrer M, Anto JM. Unmet health care needs and mortality among Spanish elderly. *Am J Public Health* 1997;87:365–70.
- [9] Document tècnic [Technical report]. Catalanian Health Interview Survey (ESCA). Catalonia, Spain: Catalanian Health Service, Department of Health and Social Security, Generalitat de Catalunya; 1996.
- [10] Fernandez E, Schiaffino A, Rajmil L, Badia X, Segura A. Gender inequalities in health care services use in Catalonia (Spain). *J Epidemiol Community Health* 1999;53(4):218–22.
- [11] Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación [Proposal of an indicador of "social class" based on the occupation]. *Gac Sanit* 1989;10:320–6.
- [12] World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO; 1997.
- [13] Therneau TM, Grambsch PM. Modelling survival data. Extending the Cox model. New York: Springer-Verlag; 2000.
- [14] Andersen PK, Borgan O, Gill RD, Keiding N. Statistical models based on counting processes. New York: Springer-Verlag; 1993.
- [15] Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol* 1998;53A(5):M337–43.
- [16] Guillen M, Junca S, Rue M, Aragay JM. Efecto del diseño de las muestras en el análisis de encuestas complejas: aplicación a la encuesta de salud de Cataluña [Effect of sample design in the análisis of complex surveys. Application to the health survey in Catalonia]. *Gac Sanit* 2000;14(5):399–402.
- [17] Venables WN, Ripley BD. Modern applied statistics with S-PLUS. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1999.
- [18] Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 1997.
- [19] Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol* 2000;29:891–8.
- [20] D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol* 1996;49(12):1429–33.
- [21] Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol* 2001;54(7):675–9.
- [22] Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Boos G. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001;54(7):661–74.
- [23] Rohlf I, Borrell C, Anitua C, Artazcoz L, Colomer C, Escribà V, Garcia-Calvente M, Llacer A, Mazarrasa L, Pasarín M, Peiró R, Valls-Llobet C. La importancia de la perspectiva de género en las encuestas de salud [The importance of gender perspective in health interview surveys]. *Gac Sanit* 2000;14(2):146–55.
- [24] Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of time-scale. *Am J Epidemiol* 1997;145:72–80.
- [25] Hupkens CL, van den Berg J, van der Zee J. National health interview surveys in Europe: an overview. *Health Policy* 1999;47:145–68.
- [26] Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M, Urponen H. Self-rated health status as a health measure the predictive value of self-reported health status on the use of physician services on mortality on the working age population. *J Clin Epidemiol* 1997;50:517–28.
- [27] Leionen R, Heikkinene E, Jylha M. Self-rated health and self-assessed change in health change in health in elderly men and women a five year longitudinal study. *Soc Sci Med* 1998;46:591–7.
- [28] Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socio-economic factors, health behaviours, and mortality: results from a nationally representative prospective study of US adults. *JAMA* 1998;279(21):1703–8.
- [29] Mulder M, Ranchor AV, Sanderman R, Bouma J, van den Heuvel WJ. The stability of lifestyle behaviour. *Int J Epidemiol* 1998;27(2):199–207.
- [30] Brenner H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Stat Med* 1997;16:2633–43.

ARTICLE 4

C Rius, G Pérez, E Fernàndez, M Rodríguez, C Borrell on behalf of COHESCA Study Group. Validation of a comorbidity index to predict mortality in general population.
(pendent d'acceptació)

VALIDATION OF A COMORBIDITY INDEX TO PREDICT MORTALITY IN
GENERAL POPULATION

Cristina Rius MD, MPH (1, 2), Glòria Pérez MD, PhD(1, 3), Maica Rodríguez-Sanz (1),
Esteve Fernàndez MD, PhD (3, 4) on behalf of COHESCA Study Group.

(1) Public Health Agency of Barcelona

(2) Doctorate Program in Public Health and Biomedical Research of Autonomous
University of Barcelona and this work is part of her final PhD.

(3) Pompeu Fabra University

(4) Cancer Prevention and Control Unit, Catalan Institute of Oncology.

Author and address for correspondence:

Cristina Rius MD, MPH

Agency of Public Health of Barcelona

Plaça Lesseps, 1. 08023 Barcelona, Spain.

E-mail: 32284mrg@comb.es

Phone: +34.932384545; Fax: +34.932182275

Abstract

Objective: To validate the prognostic accuracy of a previously proposed comorbidity index using information of a different and separate population-based cohort.

Study design and setting: We assessed the predictive accuracy of a comorbidity index to predict mortality by looking at calibration and discrimination of the final model in the development cohort as well as in a new cohort for validation. Calibration of the model was assessed by comparing the predicted with the actual mortality in the new cohort by means of Hosmer-Lemeshow test (HL). Discrimination of the models was analyzed using the area under the receiver operating characteristic curves (ROC).

Results: In the development cohort we have not detected differences between the predicted and the observed mortality in both, men (HL= 7.68, p= 0.46) and women (HL=11.67, p=0.16). The discrimination of the model accounted 0.81 in men and 0.79 in women. In the validation cohort, we obtained a good calibration among men (HL=10.11, p=0.43) but not in women (HL=21.43, p=0.01). The discrimination was quite similar to the development cohort in both sexes (ROC area= 0.80 in men, ROC area= 0.78 in women)

Conclusion: The comorbidity index has good calibration and discrimination and was successfully validated in a different population-based cohort.

Keywords: comorbidity index, mortality, calibration, discrimination, cohort study, validation.

Runnig title: Validation of a comorbidity index to predict mortality

Word count of the main text: 2699

Word count of the abstract: 200

INTRODUCTION

Prognostic information is essential for clinical decision making, for comparisons between different health care organizations, as well as for epidemiological studies.

Cohort studies require accurate risk adjustment to avoid possible confounding between exposure factors and the outcome of interest[1].

The presence of multiple chronic diseases in the same individual becomes an important public health issue due to its high prevalence in older population and its impact on health and health care. It could be measured as a co-morbidity index which summarizes the number and severity of chronic diseases in the same person. One of the most frequently used is that proposed by Charlson who developed and validated a weighted index to predict 1-year mortality in a cohort of hospitalized patients[2]. It has been created combining the risk from age and from co-morbid disease to estimate the risk of death in longitudinal studies[3].

In a previous research we developed a 5-year mortality co-morbidity index from a representative cohort of the non institutionalised population of Catalonia, Spain. The proposed adaptation of Charlson's index was associated to an increase of the risk of death in men and women aged 40-84 years old[4]. This index combined co-morbid conditions into a single variable estimating the relative risk of death. A formal validation of the adapted comorbidity index in a separate cohort was lacking.

Thus, the objective of the present study was to validate the prognostic accuracy of the adapted co-morbidity index using information of a different population-based cohort.

DESIGN AND METHODS

Sample and design of the study

Development cohort

The Catalan Health Interview Survey Follow-up Study was based on the 1994 Catalan Health Interview Survey, was a cross-sectional survey obtained from a representative sample of the non- institutionalized population of Catalonia (Spain). Methodological features are described elsewhere[5]. In brief, the baseline survey included socio-demographic data and information about chronic conditions, life styles, self-perceived health, health services use, preventive practices and disability and mental health disorders at the initial time and it was not assessed again. The questionnaire included information about sixteen chronic conditions (as present/absent): suffer from hypertension, hearth diseases, varicose veins, arthrosis, allergy, asthma, bronchitis, diabetes, peptic ulcer, urinary diseases, high cholesterol, cataracts, skin conditions, constipation, depression and stroke.

15,000 subjects were randomly selected in a multi-stage sampling strategy. Trained interviewers administered face-to-face questionnaires from January to December 1994. Only 5.4% of subjects were substituted after refusal or absence from those initially selected. From the initial sample, only subjects 40-84 years old in 1994 were included for follow-up, giving a total of 6,641 subjects.

In the follow-up, the vital status was established by record-linkage with the Catalan Mortality Register for each year from 1994 to 1998. The beginning of the follow-up

corresponds with the interview date and the end with the death date for deceased subjects or censoring date, which was December 31, 1998.

Validation cohort

The Barcelona Health Interview Cohort was based on the Barcelona 2000 Health Interview Survey, a cross-sectional survey based on a representative sample of the non-institutionalized population of Barcelona city (Catalonia). Barcelona is the second city of Spain with 1700000 inhabitants. It was conducted by the Agency of Public Health of Barcelona[6]. The survey collected socio-demographic data and information about chronic conditions, life styles, self-perceived health, health services use, preventive practices and disability and mental health disorders at the initial time and it was not assessed again. The questionnaire included information for 22 chronic conditions (as present/absent): suffer from hypertension, cardiac conditions, angor or acute myocardial infarction, varicose veins, arthrosis or reumathism, allergy, asthma, bronchitis, diabetes, peptic ulcer, cataracts, constipation, nervous conditions or depression, stroke, migraine, prostate disturbance, lumbar pain, cervical pain, peripheral vascular disease, haemorrhoids, vision disturbances, hearing disturbances and other chronic conditions. In brief, 10,000 subjects were randomly selected in a multi-stage sampling strategy. From the initial sample, only subjects 40-84 years old in 2000 were included for follow-up in our study, giving a total of 5,032 subjects. The vital status was established by linkage with the Barcelona Mortality Register for each year from 2000 to 2003. The beginning of the follow-up corresponds with the interview date and the end with the death date for deceased subjects or censoring date, which was December 31, 2003.

The Co-morbidity index

In the development cohort the co-morbidity index has been individually calculated as an addition of all self-reported chronic conditions multiplied by their assigned weights.

The correspondent weights have been assigned from the adjusted RR of death for each chronic condition obtained by means of Cox proportional risk models in the development cohort. The specific procedures for the co-morbidity index score calculation are available from the author[4].

In the validation cohort, the co-morbidity index was computed for each individual in the cohort by using the same methodology.

There were some differences between morbidities collected in both surveys and hence we only considered those morbidities for which a weight was computed. (Table 1)

Adjusting variables

Some socio-demographic variables were also included in the model for adjustment: sex, age in 3 categories (40-54y, 55-69y and 70-84y) and social class grouped in three categories based in the Occupations National Classification[7] (class I-II, class III and class IV-V). Life style variables have been considered in the following way: tobacco use was grouped in three categories according to WHO criteria[8] (current smokers, ex-smokers and never smokers); alcohol consumption was defined in 4 categories as non drinkers and consumption tertiles by sex; an indicator of physical activity obtained from a set of questions about daily physical activity and leisure-time physical activity and it was grouped in two categories (active and non active); and self-perceived health was

obtained directly and was grouped in three categories (excellent and very good, good, and poor and bad);

Statistical analysis

We computed adjusted odds ratios by means of a logistic regression model to estimate the relationship between the co-morbidity index and the risk of death. The main factor used is the co-morbidity index, which is adjusted for social and demographic variables, lifestyles and self-perceived health. Variables with more than two categories were included as ‘dummy’ variables, using as reference category that of less risk.

We assessed the predictive accuracy of the final model by looking at calibration and discrimination. Calibration of the model was assessed by comparing the predicted mortality with the actual mortality by means of the Hosmer-Lemeshow (HL) statistic.

Discrimination refers to the ability of the model to distinguish those who die from those who survive. The discriminatory power of the models was analyzed using the area under the receiver operating characteristic curves (ROC). A ROC value of 1 corresponds to a test that perfectly separates two populations, whereas a ROC value of 0.5 corresponds to a perfectly useless test that performs no better than chance.

The predictive model was applied to the individuals of the validation cohort. Thus, we performed a goodness-of-fit test to validate our model in the validation cohort. We assessed the discrimination as well as the calibration of the model.

Analyses were performed using Stata (version 9.0, College Station, Texas, 2005) which allows incorporating the sampling weights derived from the complex sample design both in development and validation cohort[9]. All the analysis was stratified by sex.

RESULTS

Characteristics of the development and validation cohort participants

In the development cohort, 47% (3,105) were men (Table 2) and 42.8% among men and 43.0% among women aged between 40 and 54 years. Among men 36.6% were current smokers whereas among women 89.6 % were never smokers. Around 54.3% of men declared their self-perceived health as good whereas 45.6% of women self reported it as poor or bad. Around 54% of men and 57% of women were classified with a comorbidity index score of 0, 36.6% of men and 31.3% of women had a score 1 or 2, and 9.0% of men and 11.3% of women a score of 3 or more. During 5-year follow-up, 397 participants (5.9%) died, 233 men and 164 women.

In the validation cohort, 55.9% of the participants (2,820) were women. Around 40% of men and 37% of women aged between 55 and 69 years. Among men 40.6% were ex-smokers whereas among women 73.0% were never smokers. Around 51% of men and 46% reported their self-perceived health as good. The proportion of men with a comorbidity index score of 0 was 60.5%, and with a score of 1-2 was 30.3%. Among women, 66.9% had a score of 0 and 27.2% had a score of 1-2. During 4-year follow-up, 272 individuals (5.4%) died 181 men and 91 women.

In the development cohort, among men death was associated with age between 55 and 69 years (OR=3.88; 95% CI: 2.37-6.34) and between 70 and 84 years (OR=13.61; 95% CI: 8.27-22.39). Male current smokers had an increased risk of death as compared to never-smokers (OR=1.83; 95% CI: 1.21-2.75) and non physically active men as compared to those active (OR=1.41; 95% CI: 1.05-1.88). Men who declared poor or bad self-perceived health had an increased likelihood of death (OR=2.18; 95% CI: 1.12-

4.22) compared to the reference category. There was an increased risk of death among participants with a comorbidity index score of 3 and 4 (OR=1.87; 95% CI: 1.19-2.96) and of 5 or more (OR=4.27; 95% CI: 1.96-9.29) related to those with a score of 0 (Table 3). Among women, mortality was related to age (OR=2.99; 95% CI: 1.68-5.32) for those aged 55 to 69 and (OR=8.52; 95% CI: 4.84-15.01) for those aged 70 to 84. Participants with a comorbidity index score of 3 or 4 (OR=2.03; 95% CI: 1.25-3.29) or with a score of 5 or more (OR=3.16; 95% CI: 1.67-5.99) had an increased risk of death compared to those with a score of 0.

Predictive accuracy of the model

Among men, the HL test was 7.68 non detecting significant differences between the predicted mortality and observed mortality ($p=0.46$) (Table 4). Among women the HL test accounted for 11.67 with no significant differences between the predicted and observed mortality ($p=0.16$)

The discrimination of the model was good for men and women, with a ROC area 0.81 for men and 0.79 for women (Figure 1).

Subsequently, the model was applied to the validation cohort to test its predictive performance. In the validation sample, our model showed a good calibration among men (HL= 10.11, $p=0.43$) but it did not fit well among women (HL=21.43, $p<0.05$). However, the model's discrimination was quite similar to that of the development cohort in both sexes. The ROC area accounted for 0.80 among men and 0.78 among women.

DISCUSSION

We developed and validated a co-morbidity index that stratifies population aged 40-84 years into groups at different risk of death. In the development cohort, the index showed a good calibration in both sexes, based on non-significant differences between predicted mortality and actual mortality. In the validation cohort, the index showed a good calibration among men, but not among women as seen by significant differences between predicted and actual mortality. Moreover, our index showed a good discrimination in development and validation cohort in both sexes. The index is an adaptation of the Charlson co-morbidity index which takes into account the number as well as the severity of the chronic conditions present in one individual. However, it is necessary to remark that Charlson's index was obtained from a hospital population and assessed one-year mortality and our index was obtained from general population and assessed 5-year mortality.

The discrimination of our index was slightly better than that of other adaptations of Charlson co-morbidity index. Those prognostic indices consider multiple medical diagnoses and biochemical markers of diseases, different target populations, different methodologies, and different adjusting variables[10, 11]. Although all of them showed an increased risk of death in relation to the co-morbidity index score, there was variability in the value of the ROC area obtained[12].

The performance of regression models used in prognostic prediction research is generally better on the data set on which the model has been constructed (development cohort) compared to the performance of the same model on new data (validation cohort)[13]. In our setting, the performance of the model in men was highly similar

between development and validation cohort. This could be due to the validation cohort comes from a sample of the population of Barcelona and the development cohort comes from a sample of the population of Catalonia which includes the population of Barcelona (in fact, the population of Barcelona is almost one fourth of that of Catalonia). Both cohorts included subjects from a very similar geographic area but during different recruitment time and follow-up period. In this sense, the percentage of men who died at the end of the follow-up in the development cohort was not statistically different from those men who died in the validation cohort. Those aspects assure the comparability of the data sets and the good performance of the predictive model.

However, among women the calibration of the model was different between development and validation cohort. In the development and validation cohort the percentage of women who died was similar (4.6% and 4.1% respectively). Although the validation set can be considered a comparable population, the predictive model does not assure a good calibration. The poor calibration of the model could be explained by residual confounding due to some predictors not included which take into account different chronic disease manifestations and perceptions among women[14].

Most of the prognostic indices have been developed using hospitalized population, who have a high risk of death[2,15,16,17,18,19,20]. Many of these indices attempt to identify those patients with a high risk of immediate death. However, in community based o general populations, such as those that our cohorts represent, short term mortality is lower. In agreement with this, we were able to identify a large group of people with low mortality risk and a small group with a high mortality risk. Identifying both groups of people can help health care providers to target specific prevention interventions as well as treatment preferences at the population level[21].

Prognostic indices have different uses in clinical, health care, and research settings. In clinical settings, as well as in population surveys, indices could be useful to estimating mortality risk of patients by means of a simple scoring system[4]. In addition, a co-morbidity index based on easy to collect self-reported information is reliable and has predictive validity[22] as well as permits to avoid high time costs for medical chart review or laboratory testing[4]. In different settings, they may also be useful if adjusting for mortality risk is possible in order to make evaluations of medical interventions and comparisons between health care organizations taking into account baseline illness severity[21]. In epidemiological studies, a co-morbidity index may help to stratify risk of death in a simple way to account for differences in a large population database; in cohort studies, for example, it is necessary to consider baseline morbidity differences which can be an important effect in risk of death in order to avoid possible classification biases[4]. In addition, when assessing the effect of other factors upon mortality, comorbidity index may play a role as a potential confounder, and such an index can be used for adjustment.

There are several considerations that we should be take into account. First, our index is focused in a representative sample of the Catalan non institutionalized population and generability to institutionalized groups is limited Given its population based origin our cohort participants are healthier than institutionalized patients. In a sicker cohort, the estimated model should include other predictor variables. Second, information from health interview surveys is self-reported and certain degree of underestimation is possible[23]. Third, variables as self-perceived health and life-styles were assumed to be stable throughout the follow-up period[24]. We assumed it given the relatively short follow-up of both development and validation cohorts. Finally, self-reported chronic diseases investigated in the Catalan Health Interview Survey were different from those

investigated in the Barcelona Health Interview Survey. Thus, we limited our analysis to those chronic conditions present in both surveys, and some underestimation of the morbidity pattern in the validation cohort is possible.

In conclusion, our index had good calibration and discrimination, and was successfully validated in a different cohort.

BIBLIOGRAPHY

- [1] Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006; 295(7): 801-808.
- [2] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40(5): 373-383.
- [3] Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47(11):1245-1251.
- [4] Rius C, Pérez G, Martínez JM, Barés M, Schiaffino A, Gispert R, et al. The Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 403-408.
- [5] Document tècnic [Technical report]. Catalan Health Interview Survey (ESCA). Catalan Health Service. Department of Health and Social Security. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 1996.
- [6] Document tècnic [Technical report]. Health Interview Survey of Barcelona(ESB). Public Health Agency of Barcelona: 2000
- [7] Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación [Proposal of an indicador of 'social class' based on the occupation]. *Gac Sanit* 1989; 10: 320-326.
- [8] World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO; 1997.
- [9] Guillen M, Junca S, Rue M, Aragay JM. Efecto del diseño de las muestras en el análisis de encuestas complejas: aplicación a la encuesta de salud de Cataluña. [Effect of sample design in the análisis of complex surveys. Application to the health survey in

Catalonia]. *Gac Sanit.* 2000;14(5):399-402.

[10] Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 891-898.

[11] D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12): 1429-1433.

[12] Rius C, Pérez G. La medición de los trastornos crónicos en un mismo individuo como predictores de la mortalidad. [The measurement of the chronic conditions in the same person as a mortality predictor] *Gac Sanit* (In press)

[13] Bleeker SE, Moll HÁ, Steyerberg EW, Donders ART, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 826-832.

[14] Rohlfs I, Borrell C, Anitua C, Artazcoz L, Colomer C, Escribà V et al. La importancia de la perspectiva de género en las encuestas de salud. [The importance of gender perspective in health interview surveys]. *Gac Sanit* 2000; 14 (2): 146-155.

[15] Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9 administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:613-19

[16] Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 1075-9.

[17] Elixhauser A, Steiner C, Harris R et al. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998; 36:8-27.

[18] Ghali WA, Hall RE, Rosen AK, Ash AS, Moskowitz MA. Searching for an improved clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:273-8.

-
- [19] Katz J, Morrow LA, McGlinchey-Berroth R, Ahlquist M, Sarkarati M, Minaker K. Comorbid Illness is associated with survival and length of hospital stay inpatients with chronic disability:A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care.* 1996;34:1093-101.
- [20] Holman CDAJ, Preen DB, Bayhanm NJ, Finn JC. A multipurpose comorbidity scoring system performs better than the Charlson index. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1006-14
- [21] Carey EC, Walter LC, Lindquist K, Convinsky KE. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders. *J Gen Intern Med.* 2004; 19: 1027-1033.
- [22] Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care.*1996; 34(1): 73-84.
- [23] Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socioeconomic factors, health behaviours and mortality. *JAMA.* 1998; 279: 1703-8.
- [24] Mulder M, Ranchor AV, Sanderman R, Bouma J, van den Heuvel WJ. The stability of lifestyle behaviour. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(2): 199-207.

Table 1. Assigned weights to chronic conditions in development cohort and its correspondence to validation cohort.

Morbidity in development cohort	Assigned weight		Morbidity in validation cohort
	Men	Women	
Hypertension	0	0	Hypertension
Heart diseases	1	1	Cardiac conditions + Angor/AMI
Varicose veins	1	0	Varicose veins
Arthrosis	0	0	Arthrosis or reumatism
Allergy	0	0	Allergy
Asthma	1	0	Asthma
Bronchitis	1	1	Bronchitis
Diabetes	1	2	Diabetes
Peptic ulcer	0	1	Peptic ulcer
Urinary diseases	0	2	
High cholesterol	1	0	
Cataracts	2	0	Cataracts
Skin conditions	0	1	
Constipation	0	1	Constipation
Depression	1	0	Nervous conditions/Depression
Stroke	2	3	Stroke
			Migraine
			Prostate disturbance
			Lumbar pain
			Cervical pain
			Peripheral vascular disease
			Haemorrhoids
			Vision disturbances
			Hearing disturbances
			Other chronic conditions

Table 2. Characteristics of development and validation cohort participants included in this study.

	Men					Women				
	Development cohort (3105)		Validation cohort (2223)		p	Development cohort (3536)		Validation cohort (2820)		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Age					0.128					<0.001
40-54 years	1316	42.4	885	39.8		1479	41.8	1011	35.8	
55-69 years	1205	38.8	884	39.8		1307	36.9	1040	36.9	
70-84 years	584	18.8	454	20.4		750	21.2	769	27.3	
Social class					<0.001					<0.001
I-II	757	24.4	518	23.5		665	18.8	389	14.7	
III	525	16.9	721	32.8		366	10.3	735	27.9	
IV-V	1823	58.7	962	43.7		2505	70.8	1510	57.3	
Smoking habit*					<0.001					<0.001
Never smoker	893	28.7	592	27.3		3164	89.6	2003	73.0	
Ex-smoker	1075	34.6	879	40.6		138	3.9	376	13.7	
Current smoker	1137	36.6	696	31.1		229	6.4	366	13.3	
Alcohol consumption*¶					<0.001					<0.001
Non drinkers	1039	33.6	627	29.2		2397	67.8	1557	56.9	
1 st tertile	685	22.1	441	19.2		439	12.4	276	10.1	
2 nd tertile	645	20.8	618	28.5		303	8.6	516	18.8	
3 rd tertile	736	23.7	489	22.8		397	11.2	388	14.2	
Physical activity*					<0.001					<0.001
Active	2053	66.1	1805	88.6		1994	56.4	2204	87.9	
Non active	1052	33.9	233	11.4		1542	43.6	304	12.1	
Self-perceived health					<0.001					<0.001
Excellent+ very good	455	14.6	451	20.8		340	9.6	442	16.1	
Good	1687	54.3	1119	51.6		1583	44.8	1261	46.0	
Poor+bad	963	31.0	598	27.6		1613	45.6	1039	37.9	
Comorbidity Index					<0.001					<0.001
0	1689	54.4	1346	60.5		2029	57.4	1887	66.9	
1-2	1136	36.6	674	30.3		1106	31.3	766	27.2	
3-4	239	7.7	161	7.2		306	8.5	138	4.9	
≥5	41	1.3	42	1.9		100	2.8	29	1.0	
Vital status					0.240					0.339
Death	233	7.5	181	8.4		164	4.6	91	4.1	
Alive	2872	92.5	1976	91.6		3372	95.4	2126	95.9	

Sampling weights derived from the whole sample stratification were applied.

*Not asked to those unable to answer

¶ Limits of intervals in g/day. Development cohort: Men: 1st tertile :<9.6 , 2nd tertile: 9.6-20.8 , 3rd tertile: >20.8
 Women: 1st tertile:<3.2 , 2nd tertile: 3.2-10.97 , 3rd tertile:>10.97 . Validation cohort: Men: 1st tertile:<7.14, 2nd tertile: 7.14-17.14, 3rd tertile: >17.14; Women: 1st tertile:<2.85, 2nd tertile: 2.85-8.57, 3rd tertile:>8.57

Table 3. Adjusted risk of death and 95% confidence interval (CI) for 5-year mortality in the Development Cohort.

	Men			Women		
	Adjusted OR	95% CI		Adjusted OR	95% CI	
Age						
40-54 years	1			1		
55-69 years	3.88	2.37	6.34	2.99	1.68	5.32
70-84 years	13.61	8.27	22.39	8.52	4.84	15.01
Social class						
I-II	1			1		
III	1.40	0.87	2.24	0.37	0.14	0.97
IV-V	1.19	0.80	1.76	0.98	0.61	1.59
Smoking habit*						
Never smoker	1			1		
Ex-smoker	1.34	0.91	1.96	2.19	0.94	5.07
Current smoker	1.83	1.21	2.75	0.97	0.34	2.71
Alcohol consumption*¶						
Non drinkers	1			1		
1r tertil	0.94	0.63	1.38	1.18	0.67	2.07
2° tertil	0.89	0.60	1.32	0.44	0.17	1.19
3r tertil	0.60	0.38	0.95	0.57	0.27	1.22
Physical activity*						
Active	1			1		
Non active	1.41	1.05	1.88	1.24	0.87	1.76
Self-perceived health						
Excellent+ very good	1			1		
Good	1.47	0.77	2.79	1.38	0.53	3.55
Poor+bad	2.18	1.12	4.22	2.23	0.87	5.70
Comorbidity Index						
0	1			1		
1-2	1.14	0.81	1.61	0.90	0.59	1.36
3-4	1.87	1.19	2.96	2.03	1.25	3.29
>=5	4.27	1.96	9.29	3.16	1.67	5.99

Sampling weights derived from the whole sample stratification were applied.

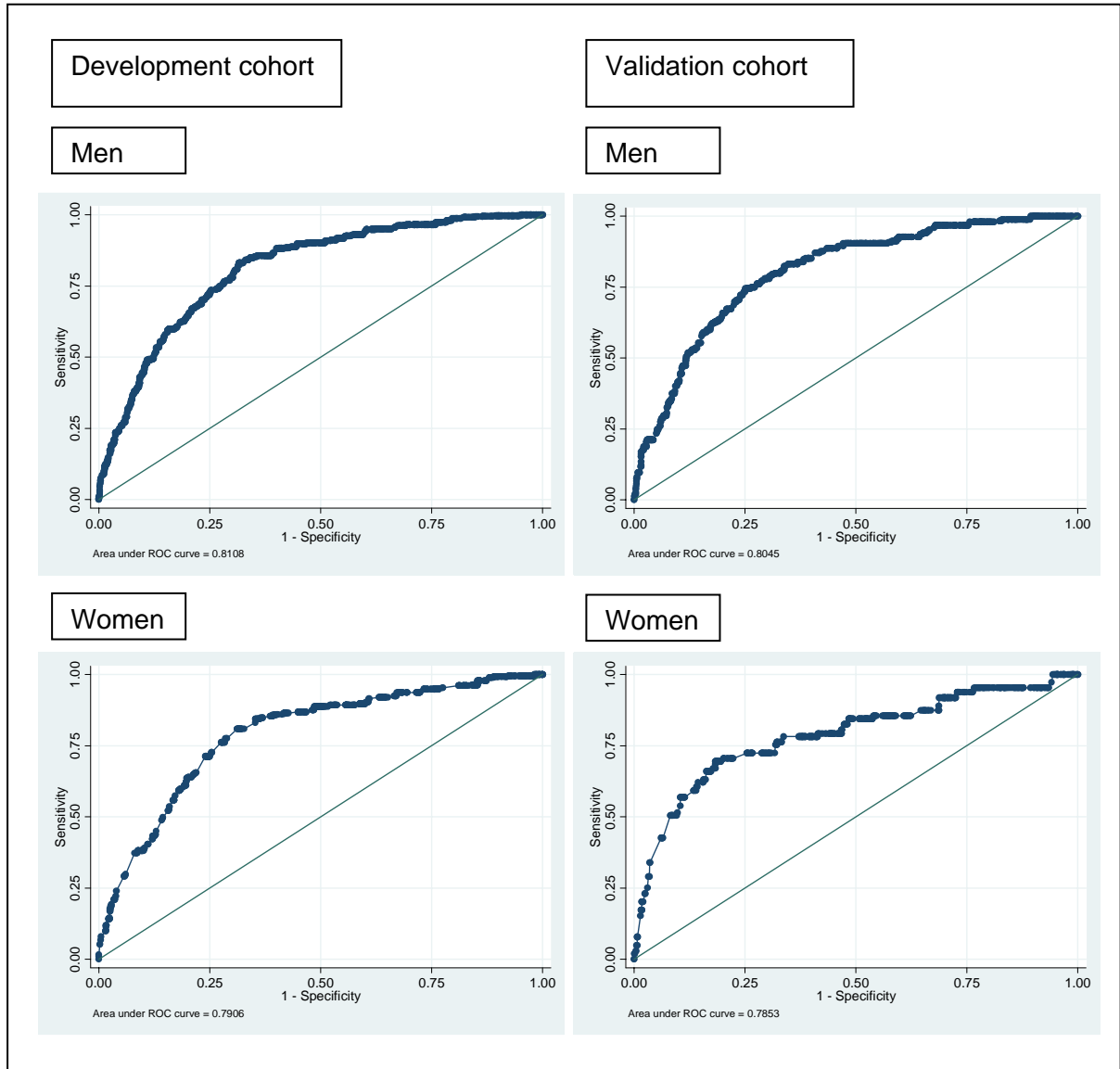
*Not asked to those unable to answer

¶ Limits of intervals in g/day. Men: cat 1:<9.6 , cat2: 9.6-20.8 , cat3: >20.8 Women: cat1:<3.2 , cat2: 3.2-10.97 , cat3:>10.97 .

Table 4. Validation of the Comorbidity index: Model performance by comorbidity index categories

	Development Cohort						Validation Cohort					
	Men			Women			Men			Women		
	n death	n at risk	%	n death	n at risk	%	n death	n at risk	%	n death	n at risk	%
Comorbidity Index												
0	79	1689	4.6	66	2029	3.2	55	1346	4.2	30	1887	2.0
1-2	96	1136	8.8	49	1106	4.4	76	674	11.7	41	766	6.9
3-4	45	239	18.4	31	306	10.3	37	161	23.4	16	138	15.7
>=5	14	41	37.8	18	100	18.0	10	42	22.2	4	29	16.7
Hosmer-Lemeshow statistic	7.68 (p=0.46)			11.67 (p=0.16)			10.11 (p=0.43)			21.43 (p=0.01)		
ROC area	0.81			0.79			0.80			0.78		

Figure 1. ROC area by sexes in the development and validation cohorts.



ARTICLE 5

Rius C, Pérez G, Schiaffino A, Garcia M, Tresserras R, Fernández E. Assessing differences between morbidity measures in Spain.(pendent d'acceptació)

Assessing differences between morbidity measures in Spain.

Cristina Rius¹ MD, MPH, Glòria Pérez¹ MD, MPH, PhD, Anna Schiaffino² MPH, Montse Garcia² PhD, Ricard Tresserras³ MD, PhD, Esteve Fernández² MD, PhD, for the COHESCA study group.

(1) Agency of Public Health of Barcelona; (2) Cancer Prevention and Control Unit. Catalan Institute of Oncology; (3) Department of Health, Autonomous Government of Catalonia.

COHESCA study group: Mara Bares, Department of Health; Esteve Fernández, Cancer Prevention and Control Unit. Catalan Institute of Oncology; Montse Garcia, Cancer Prevention and Control Unit. Catalan Institute of Oncology; Rosa Gispert, Department of Health; Jose Miguel Martínez, Occupational Health Research Unit, Department of Experimental Sciences and Health, Universitat Pompeu Fabra; Glòria Pérez, Agency of Public Health of Barcelona; Cristina Rius, Agency of Public Health of Barcelona; Anna Schiaffino, Cancer Prevention and Control Unit. Catalan Institute of Oncology; Ricard Tresserras, Department of Health.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Cristina Rius MD, MPH

Agency of Public Health of Barcelona

Plaça Lesseps, 1

08023 Barcelona, Spain.

E-mail: 32284mrg@comb.es

Phone: +34.932384545

Fax: +34.932182275

Abstract

Background: To assess the risk of death according to different morbidity measures in a population-based cohort study in Catalonia (Spain). **Methods:** We analysed 6,641 persons aged 40-84 years (3,536 women and 3,105 men) followed-up during 5 years. Logistic regression models were fitted to compute the relative risks of death (RR and 95% confidence interval [CI]) according to Multimorbidity and Comorbidity. **Results:** Using the multimorbidity approach, we have not detected an increase of the risk of death together with the number of chronic diseases in both men and women. Using the comorbidity approach, we have obtained an increase in the risk of death in those individuals suffering from stroke in both men (RR:2.8; 95%CI: 1.5-5.2) and women (RR:2.6; 95%CI: 1.3-5.2) For each additional disease the RR was 1.1 for men and 1.2 for women, and for each additional year of age was 1.1 for both sexes. **Conclusions:** Prevalence of morbidity could be expressed in different ways according to the objectives and study design. Morbidity information should be collected by population health surveys to provide more accurate risk adjustment.

Key words: Cohort studies, Co-morbidity, Co-morbidity index, Mortality, Multimorbidity.

Introduction

In developed countries the rising number of elderly people has determined an increase in the number of chronic diseases. In Spain, as in other Western countries, people older than 64 have increased from 11.2% in 1981 to 17.1% in 2001[1]. Moreover, the number of chronic diseases increases with age in the sense that middle-aged people declare one chronic condition whereas older people report more than one chronic disease [2].

Therefore, the importance of chronic diseases is clear due to its high prevalence in older population and its impact on health and health care.

There are several reasons to assess the occurrence of chronic diseases in the same person. First, to control for confounding and to detect effect modifications. Secondly, to summarize a measure in order to improve statistical efficiency. Finally, morbidity plays a significant role as mortality predictor as well as other outcomes [3]. Since the introduction of the term co-morbidity the amount of research in this area has focused in its causes or consequences, but has not considered co-morbidity as the main variable of interest. Thus, the presence of multiple chronic diseases in the same individual could be measured in multiple ways and all of them have a different effect on the estimate of the risk of death [4] [5].

The simplest measure was multi-morbidity which was defined as a simple summing up of the number of chronic diseases present in one individual, that is, a morbidity count without taking into account the severity of the conditions. In this case, there was not clear association with the risk of death [6].

The second measure was co-morbidity, defined as a co-occurrence of specific diseases in addition to an index disease of interest. For instance, the presence of hypertension in a patient firstly diagnosed of stroke. The effect of specific combinations of diseases on the risk of death could be then, additive or synergistic. For this reason, research efforts

are focused on the identification of chronic diseases particularly relevant for a specific index disease.

Finally, co-morbidity index summarizes the number and severity of chronic diseases in the same person. One of the most frequently used is that proposed by Charlson who developed and validated a weighted index to predict 1-year mortality in a cohort of hospitalised patients [7]. In our previous research [8], we proposed an adaptation of Charlson's index and we demonstrated differences in mortality according to it.

Although the different morbidity measures have been examined in detail in disease-specific populations, few studies compare different morbidity measures within the same population survey [9] [10]. Thus, the aim of the present study was to estimate the RR death using two different measures of chronic diseases in a longitudinal study in Spain.

Methods

Sample and design of the study

The Catalan Health Interview Survey (ESCA-1994) was a cross-sectional survey carried out on a representative sample of the non-institutionalised population of Catalonia (Northeast of Spain) in 1994 [11] [12]. Briefly, 15,000 subjects were randomly selected in a multi-stage sampling strategy. The survey collected socio-demographic data and information on chronic diseases at the initial time and it was not assessed again.

The vital status was established by record-linkage with data from Mortality Register from 1994 to 1998. The beginning of the follow-up was the interview date and the end was the death or censoring date (December 31, 1998).

From the initial sample, we obtained a complete follow-up for 11,704 individuals. The present analysis was restricted to subjects aged 40-84 years at the initial interview (1994), giving a total of 6,641 subjects.

Record linkage

Computerized record-linkage was implemented by means of an *ad hoc* program that used a deterministic approach to update the vital status of the cohort members. By this method, valid cases were those in which the identifying variables (first name, both parents' family names (as used in Spain), year of birth and place of residence) matched with a degree of agreement higher to 75% [13].

The data linkage procedure and the investigation were approved by the Guidance Commission for the Handling of Confidential Information of the Department of Health of the Autonomous Government of Catalonia.

Study variables

The questionnaire included information (present/absent) for sixteen self-reported chronic diseases: hypertension, heart diseases, varicose veins, arthrosis, allergy, asthma, bronchitis, diabetes, peptic ulcer, urinary diseases, high cholesterol, cataracts, skin conditions, constipation, depression, and stroke.

Our research considered two different approaches: the multimorbidity approach took into account the number of chronic diseases presents in one individual. The comorbidity approach took into account the number of chronic diseases presents in one individual in addition to an index disease. For the purpose of this investigation, we considered stroke the index disease.

Some socio-demographic variables were also included in the model for adjustment: sex and social class grouped into three categories according to the Spanish adaptation of the British Occupational Classification [14] (class I-II, class III and class IV-V). Life style variables have been considered as follows: smoking status was defined [15] as current smokers, ex-smokers, and never smokers; alcohol consumption was grouped into 4 categories as non drinkers and tertiles of consumption by sex (9.60g/day and 20.80 g/day in males and 3.20 g/day and 10.97 g/day in females); an indicator of physical activity was obtained from a set of questions about daily physical activity and leisure-time physical activity and it was grouped into two categories (active and non active); and self-perceived health was obtained directly and was recoded in three categories (excellent+very good; good; and poor+bad).

Statistical analysis

The present analysis was carried out in different sequential steps according to different approaches.

Multimorbidity approach

We obtained the number and distribution of morbidities per individual to assess differences in the descriptive analysis. We also computed crude prevalence of chronic diseases as the proportion of subjects with a specific disease out of the study population. Afterwards, we computed a new variable categorised as follows: no chronic diseases, suffer 1, suffer 2, suffer 3 or 4 and suffer 5 or more chronic diseases and we adjusted logistic regression models to compute the RR of death and its 95% confidence interval related to the number of chronic diseases presents in one individual.

Comorbidity approach

Under that approach, we obtained the distribution of morbidities in addition to stroke per individual as a descriptive analysis. Second, we computed the crude prevalence rates of chronic diseases in those individuals suffering from stroke as the proportion of subjects with a specific disease out of the population suffering from stroke.

In a third step, we fitted a logistic regression model in order to select the diseases more related to suffer from stroke. The selected diseases were hypertension, heart diseases, diabetes, and depression. Furthermore, we obtained a new variable which represents the presence of at least one of the four selected diseases.

Finally, we adjusted a logistic regression model in order to obtain the RR of death and its 95% confidence interval for suffering from stroke and at least one selected disease adjusting by age.

For all the analysis we applied sampling weights derived from the whole sample stratification [16]. We fitted the models separately for both sexes and we adjusted all logistic models for age as well as for demographics, life style variables and self-perceived health. All the analysis were obtained using SPSS version 11.0.

Results

Multimorbidity approach

The distribution of the number of self-reported chronic disease was different in men and women. Twenty nine percent of men reported no chronic diseases, while 46% reported 1 or 2 chronic diseases and 25% reported 3 or more chronic diseases. Around 40% of women declared 1 or 2 chronic diseases, 35.2% declared 3 or 4 chronic diseases, and only 17.2% declared no chronic diseases.

Moreover, the crude prevalence of suffering from stroke was 2.0% in men and 1.8% in women, of hypertension was 21.1% for men and 29.1% for women, and 9.3% of men and 9.4% of women suffered from heart diseases (Table 1).

The RR of death related to the number of chronic diseases present in one individual are showed in Table 2. Among men, the RR of death for suffering only one chronic condition in relation to reference category was 0.8 (95%CI: 0.5-1.4), 1.1 (95%CI 0.7-1.8) for those men categorised as suffering 2 chronic diseases and for those suffering 3 or 4 chronic diseases, and 1.2 (95%CI 0.7-2.2) for those people who declared 5 or more chronic diseases. Among women, the RRs of death for the same categories of the number of chronic diseases were: 0.2 (95%CI 0.1-0.5), 0.7 (95%CI 0.3-1.3), 0.5 (95%CI 0.3-1.1) and 0.6 (95%CI 0.3-1.2).

Comorbidity approach

Number and distribution of chronic diseases in addition to stroke was also different in relation to sex. Among men, 24.5% reported 1 or 2 chronic diseases, 46.8% reported 3 or 4 chronic diseases, 21.4% declared 5 or more and 7% reported no chronic diseases in addition to stroke. Among women, 11.1% reported 1 or 2 chronic diseases, 39.0%

reported 3 or 4 chronic diseases, 28.0% declared 5 or more and only 1.9% reported no chronic diseases in addition to our index disease.

Crude prevalence of hypertension among subjects who suffered from stroke was 55.6% for men and 70.8% for women, whereas for heart disease was 41.3% among men and 55.4% among women (Table 3).

Once we selected the 4 diseases more related to stroke, we obtained a new variable which represented the presence of “at least one of the four selected diseases”. 64.9% of men and 52.7% of women had none of them, 26.5% and 31.1% had just one of them, 7.1% and 13.2% had two selected diseases, and 1.3% and 2.8% had 3 selected diseases. Only 4 men and 9 women had the four selected diseases.

Finally, the RR of death when someone suffers from stroke adjusted for age and by at least one of the 4 co-existent diseases was 2.8 (95% CI 1.5-5.2) for men and 2.6 (95% CI 1.3-5.2) for women. For each additional disease the RR was 1.1 for men and 1.2 for women and for each additional year of age was 1.1 for both sexes. (Table 4)

Discussion

We have observed a different pattern of morbidity related to sex: women were more affected by multiple chronic diseases than men. Moreover, we have also observed different results on the RR of death related to the number of chronic diseases under the different approaches. Under the multimorbidity approach, we have not detected an increase of the risk of death together with the number of chronic diseases in the sense that no more chronic conditions mean more mortality. Conversely, we have obtained an increase in the risk of death in those individuals suffering from stroke in both men and women together with an increase of the risk of death for each additional selected disease and for each additional year of age.

This issue is relevant for individual patient care because the focus on health care should not only be on one specific disease, but also in the associated pathology. This effect could be particularly important in older people in whom its risk of death could be attributed to both, multiple chronic diseases and age. We concur with Van der Akker et al [6] that the multimorbidity or comorbidity research should also be focused in middle aged and young adults, and not only in elderly people. For all those reasons, it is necessary to take the presence of chronic diseases into account in mortality studies (even when multiple causes of death are considered) [17] or at least it should be taken into consideration as a potential confounder when chronic diseases are not the main subject of interest [5].

Considering the comorbidity index approach, the risk of death increases along with the index score in both sexes, as we have already observed in our previous research[8]. This is also in agreement with several studies which have used Charlson's co-morbidity index or different adaptations of it, in different populations, with different methodology, and with adjustment for different variables[2] [7] [18] [19]. Using an index implied

different advantages as higher analysis efficiency, a more simplified variable selection process or an easier comparable tool with other existing studies [7] [18].

Related to our decision in choosing stroke as our index disease, it is necessary to remark that although stroke is not a highly prevalent chronic condition in our setting, it is the pathology with a highest risk of death and our cohort has a follow-up time as short as to detect just that mortality related to severe diseases as stroke. Moreover, it is expected that multiple chronic diseases are common and influential in stroke patients because of ageing of study population and because selected chronic conditions questioned in the survey are related with stroke. Our results confirm those of de Groot V et al [3] in the sense that both approaches could be used depending on whether or not the objective is based on an index disease.

An important decision to be made was to choose one of those 3 measures as a useful indicator of the presence of chronic diseases in the same individual. This decision could depend on different aspects as the objectives of the study or the study design itself. If the interest is the impact of different diseases on health as well as the research is carried out in a population-based study, a multimorbidity approach could be a more adequate implementation of chronic diseases than comorbidity approach. However, if the main focus is the impact of several additional diseases on a selected index disease or the study is carried out in a hospital population or in a selected group of patients with a selected disease, a CM approach could provide more accurate information than MM approach without any hierarchical order [6]. Finally, to obtain an index disease which summarize number and severity of chronic diseases present in an individual could be the best option when main outcome is mortality (and morbidity is considered as a potential confounder) and the study gathered information from a large number of diseases by interview or medical chart review [5]. As well as Perkins et al suggests in

his study on the ability of different measures of morbidity to predict mortality and other outcomes, there was little variations in the predictive validity across all of the measures [9].

Some limitations of the study have to be taken into consideration. First, information from health interview surveys is self-reported and certain degree of underestimation should be considered [20]. Second, the number of self-reported chronic diseases investigated in health interviews surveys is limited by the length of the questionnaire. Third, variables as self-perceived health and life-styles was assumed as a stable throughout the follow-up period [20] [21]. Finally, those results are only representative of the non institutionalised Catalan population aged 40-84 years, which is, in turn, the part of the population with higher frequency of chronic conditions.

In conclusion, the presence of chronic diseases in the same person can be managed in multiple ways as it is showed in several studies. Morbidity could be expressed as multimorbidity, comorbidity or as comorbidity index, and researchers have to select the best option according to objectives and study design. Finally, our study shows that morbidity information collected by population health surveys can provide more accurate risk adjustment for further elaboration of stroke prevention programs.

Acknowledgements

This study was, in part, supported by the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0053-01) from the Spanish Ministry of Health.

C Rius is involved in the Doctorate Program in Public Health and Biomedical Research of Autonomous University of Barcelona and this work is part of her final PhD.

References

- [1] Arroyo Perez A. Tendencias demográficas durante el siglo XX en España. INE. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/tend_demo_s20/tend_demos20.htm.
- [2] Cornoni-Huntley JC, Foley DJ, Guralnik JM. Co-morbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people. *Int J Epidemiol.* 1991; 20:S8-S17.
- [3] De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 221-29.
- [4] Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in older population. *Ann Epidemiol.* 1996; 6 : 376-380.
- [5] Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Boos, G. Causes and consequences of comorbidity : a review. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 : 661-674.
- [6] Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54: 675-679.
- [7] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40: 373-383.
- [8] Rius C, Pérez G, Martínez JM, Barés M, Schiaffino A, Gispert R, Fernández E. The Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 403-408.
- [9] Perkins AJ, Kroenke K, Unützer J, Katon W, Williams JW, Hope C, Callahan AM. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004; 57: 1040-1048.

- [10] Alonso J, Ferrer M, Gandek B et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 2004 ;13(2):283-298.
- [11] Document tècnic [Technical report]. Catalanian Health Interview Survey (ESCA). Catalanian Health Service. Department of Health and Social Security. Generalitat de Catalunya; 1996.
- [12] Fernandez E, Schiaffino A, Rajmil L, Badia X, Segura A. Gender inequalities in health care services use in Catalonia (Spain). *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53: 218-222.
- [13] Brenner H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Stat Med.* 1997; 16: 2633-2643.
- [14] Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación [Proposal of an indicator of 'social class' based on the occupation]. *Gac Sanit.* 1989; 10: 320-326.
- [15] World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO; 1997.
- [16] Guillen M, Junca S, Rue M, Aragay JM. Efecto del diseño de las muestras en el análisis de encuestas complejas: aplicación a la encuesta de salud de Cataluña. [Effect of sample design in the análisis of complex surveys. Application to the health survey in Catalonia]. *Gac Sanit.* 2000; 14: 399-402.
- [17] Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Oei YB, Bijlsma F. Gains in life expectancy after elimination of major causes of death: revisaed estimates taking into account the effect of competing causes. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53: 32-37.

- [18] Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol.* 2000; 29: 891-898.
- [19] D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12): 1429-1433.
- [20] Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socioeconomic factors, health behaviours and mortality. *JAMA.* 1998; 279: 1703-1708.
- [21] Mulder M, Ranchor AV, Sanderman R, Bouma J, van den Heuvel WJ. The stability of lifestyle behaviour. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(2): 199-207.

Table 1. Crude prevalence rates (%) of chronic diseases. Multimorbidity approach. (40-84 years). Catalan Health Interview Survey Follow-up Study, 1994-1998.

Chronic diseases	Crude Prevalence (%)	
	Men	Women
Stroke	2.0	1.8
Hypertension	21.1	29.1
Heart diseases	9.3	9.4
Diabetes	7.5	8.2
Depression	7.3	20.0
Varicose veins	8.4	34.4
Arthrosis	35.6	57.4
Allergy	8.6	16.7
Asthma	5.0	4.7
Bronchitis	12.1	6.0
Peptic ulcer	10.2	6.5
Urinary diseases	13.5	7.7
High cholesterol	14.5	17.0
Cataracts	6.0	8.9
Skin conditions	5.3	6.6
Constipation	4.1	17.3

Table 2. Relative Risk (RR) of death and 95% confidence intervals (CI) related to the number of chronic diseases present in one individual. Multimorbidity approach. (40-84 years). Catalan Health Interview Survey Follow-up Study, 1994-1998.

Number of Chronic diseases	Multimorbidity Approach	
	Men	Women
	RR(95%CI)	RR(95%CI)
No chronic diseases	1	1
Suffer 1	0,8(0,5-1,4)	0,2(0,1-0,5)
Suffer 2	1,1(0,7-1,8)	0,7(0,3-1,3)
Suffer 3 or 4	1,1(0,7-1,8)	0,5(0,3-1,1)
Suffer 5 or more	1,2(0,7-2,2)	0,6(0,3-1,2)

Adjusted by age, social class, smoking status, alcohol consumption, physical activity and self-perceived health.

Table 3. Crude prevalence rates (%) of chronic diseases. Comorbidity approach. (40-84 years). Catalan Health Interview Survey Follow-up Study , 1994-1998.

Chronic diseases	Crude Prevalence (%)	
	Men	Women
Stroke	*	*
Hypertension	55.6	70.8
Hearth diseases	41.3	55.4
Diabetes	15.9	24.2
Depression	22.2	39.4
Varicose veins	12.7	55.4
Arthrosis	41.3	75.8
Allergy	6.3	21.2
Asthma	9.4	13.8
Bronchitis	23.8	16.9
Peptic ulcer	12.7	13.8
Urinary diseases	28.6	20.0
High cholesterol	33.3	20.0
Cataracts	12.7	20.0
Skin conditions	11.1	16.9
Constipation	6.3	23.1

Table 4. Relative Risk of death and 95% confidence interval (CI) for suffering from stroke and at least one selected disease. Comorbidity approach (40-84 years). Catalan Health Interview Survey Follow-up Study, 1994-1998.

Comorbidity Approach		
	Men RR (95%CI)	Women RR (95%CI)
Suffer from Stroke	2.8 (1.5-5.2)	2.61 (1.3-5.2)
At least 1 of the 4 selected diseases	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (1.0-1.4)
Age	1.1 (1.08-1.12)	1.08 (1.06-1.10)

Adjusted by age, social class, smoking status, alcohol consumption, physical activity and self-perceived health.

