



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona
Escola de Doctorat

TESI DOCTORAL

**Avaluació dels patrons de multimorbiditat i de consum de
fàrmacs en les persones majors de 65 anys ateses a l'àmbit
d'Atenció Primària de Barcelona**

Doctoranda: Marina Guisado Clavero

Directors de la tesi: Dra. Concepció Violán Fors, Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Tutor de la tesi: Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

**Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva i Salut Pública de la
Universitat Autònoma de Barcelona**

Universitat Autònoma de Barcelona, 2019.



Universitat Autònoma de Barcelona
Escola de Doctorat

Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva i Salut Pública de la
Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

**Avaluació dels patrons de multimorbiditat i de consum de fàrmacs en les persones
majors de 65 anys ateses a l'àmbit d'Atenció Primària de Barcelona**

Tesi presentada i signada per

Marina Guisado Clavero

Directors de la tesi

Dra. Concepció Violán Fors, Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Tutor de la tesi

Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Universitat Autònoma de Barcelona, Maig 2019

Dra Concepció Violán Fors, Directora gerent de la Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), i

Dr Miguel Ángel Muñoz Pérez, professor associat del programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona i Coordinador de la Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona de la Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) i el Institut Català de la Salut.

CERTIFIQUEN,

Que la Tesi Doctoral titulada “Avaluació dels patrons de multimorbiditat i de consum de fàrmacs en les persones majors de 65 anys ateses a l'àmbit d'Atenció Primària de Barcelona” presentada per la **Marina Guisado Clavero**, i dirigida per ells reuneix els mèrits per a ser presentada i defensada davant del tribunal corresponent per optar al grau de Doctora.

I per a que així consti, es firma el document present a Barcelona, el 29 de maig de 2019

Dra. Concepció Violán Fors

Dr. Miguel Ángel Muñoz Pérez

Agraïments

A la meva família i amics

Finançament

Aquesta tesi doctoral ha gaudit d'una ajuda d'alliberació assistencial a la doctoranda al llarg de l'any 2016, l'Ajuda XB, atorgada per l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat de l'Institut Català de la Salut. Aquest treball també ha gaudit de l'ajuda atorgada per l'Associació Catalana de Metges de Família, CAMFiC, al 2015 (XVI Ajuts als millors projectes de recerca en medicina familiar i comunitària a Catalunya 2015). Per a l'obtenció de dades analitzades en aquest treball es va obtenir una ajuda per part del Sistema d'informació pel desenvolupament de la recerca en atenció primària (SIDIAP) a finals del 2015.

El finançament atorgat no ha tingut cap rol en el disseny de l'estudi o en la recollida de dades, l'anàlisi o interpretació, escriptura ni decisió en el procés de publicació dels manuscrits que conformen aquesta tesi.

INDEX

1.- ABREVIATURES	11
2.- LLISTAT DE FIGURES I TAULES	12
3.- RESUM/ABSTRACT	13
4.- INTRODUCCIÓ	19
4.1.- Esperança de vida	21
4.2.- Multimorbiditat.....	23
4.3.- Consum de fàrmacs.....	38
4.4.- Mètodes de clustering	45
5.- JUSTIFICACIÓ	53
6.- HIPÒTESIS I OBJECTIUS	57
7.- MÈTODES.....	61
7.1.- Disseny i població d'estudi.....	63
7.2.- Fonts d'informació.....	64
7.3.- Variables	64
7.4.- Anàlisi estadístic	65
7.5.- Consideracions ètiques:	67
8.- RESULTATS.....	69
ARTICLE 1.....	71
ARTICLE 2.....	97
ARTICLE 3.....	117
9.- DISCUSSIÓ	119
9.1.- Resum dels resultats principals.....	155
9.2.- Comparació amb altres articles.....	156
9.3.- Fortaleses i Limitacions	164
9.4.- Implicacions dels resultats i futures línies d'investigació.....	165
10.- CONCLUSIONS.....	167
11.- BIBLIOGRAFIA	170

1.- ABREVIATURES

ACG: Adjusted Clinical Groups

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification

CA: Cluster analysis

CIAP: Classificació internacional d'atenció primària

CIM: Classificació internacional de malalties

CIRS: Cumulative Index Illness Rating Scale

DE: Desviació estàndard

eCAP: Electrònics dels centres d'atenció primària

EFA: Exploratory factor analysis

GPC: Guies de pràctica clínica

IBP: Inhibidor de bomba de protons

IC: Interval de confiança

OMS: Organització Mundial de la Salut

ratio O/E: Ratio observat/esperat

SIDIAP: Sistema d'informació pel desenvolupament de la recerca en atenció primària

SNS: Sistema Nacional de Salut

TME: Taxa de mortalitat estandarditzada

VHC: Virus de l'hepatitis C

VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana

2.- LLISTAT DE FIGURES I TAULES

Figures

Figura 1: Representació de la projecció de la piràmide poblacional d'Espanya entre els anys 2016-2066 estratificat per sexe.

Figura 2: Evolució de l'esperança de vida al néixer per sexe entre el període 1991-2017 a Espanya.

Figura 3a/b: Diagrama conceptual de comorbiditat i diagrama conceptual de multimorbiditat.

Figura 4: Model integratiu del curs de vida per explicar l'estat de salut i supervivència de la gent gran.

Figura 5: Prevalença de multimorbiditat per grups d'edat en països rentes baixes, mitges i altes.

Figura 6: Prevalença de la multimorbiditat en atenció primària.

Figura 7: Distribució de la polifarmàcia en funció de l'any estratificat per grups d'edat i sexe en la població major de 65 anys.

Figura 8: Valors dels Factors obtinguts per anàlisi factorial en el grup de dones de més de 65 anys.

Figura 9: Dendrograma de les malalties considerades en l'anàlisi jeràrquic de l'estudi.

Figura 10: Representació d'agrupacions seguint la tècnica de k-means segons el número preestablert d'agrupacions.

Figura 11: Diagrama de flux.

Taules

Taula 1: Resum de les malalties cròniques i multimorbiditat més freqüents.

Taula 2: Definicions numèriques de polifarmàcia i els termes associats segons la durada terapèutica i/o l'entorn de salut.

Taula 3: Principals diferències entre l'anàlisi de clústers i l'anàlisi factorial.

3.- RESUM/ABSTRACT

RESUM**1.- Antecedents**

L'augment de l'esperança de vida ha produït un augment de la prevalença de la malalties cròniques i per tant de la multimorbiditat. La multimorbiditat porta com conseqüència la polimediació. Davant el nou escenari epidemiològic en el nostre país, es considera necessari avaluar la magnitud d'aquest fenomen en les persones majors de 65 anys.

2.- Objectius

L'objectiu d'aquesta tesi és aprofundir en el coneixement i l'epidemiologia de la multimorbiditat en les persones majors de 65 concretament en 1) identificar els patrons de multimorbiditat al llarg d'un període de sis anys, 2) comparar la taxa de mortalitat per cada patró i 3) descriure els fàrmacs prescrits així com identificar els patrons de fàrmacs.

3.- Mètodes

Estudi de cohorts, amb anàlisi transversal per cada any d'estudi, amb informació de la història clínica informatitzada dels centres d'atenció primària en la població entre 65 i 94 anys de Barcelona, entre els anys 2009-2014. El criteri d'inclusió va ser que les persones tinguessin 65-94 anys al 2009, almenys una visita en el període d'estudi, registre a l'història clínica de mínim dues malalties cròniques i que no s'haguessin traslladat a una altra ciutat o a un altre proveïdor de servei de salut que no fos gestionat per l'Institut Català de la Salut, durant el període d'estudi. Les variables independents incloses van ser: els diagnòstics de malalties, els fàrmacs retirats de les oficines de farmàcia; i les variables dependents considerades: l'índex de deprivació socioeconòmica MEDEA, el sexe i el grup d'edat (65-79 anys i \geq 80 anys). Per la mostra analitzada es va dur a terme un anàlisi descriptiu. Els patrons de multimorbiditat i de fàrmacs van ser identificats aplicant dues tècniques: 1) anàlisi de correspondència múltiple i 2) clusterització amb k-means. Es va calcular la taxa de mortalitat estandarditzada (TME). La supervivència va ser analitzada amb l'estimació de la Regressió de Cox (hazard ratio i interval de confiança) i els resultats es van ajustar per edat, índex de deprivació, número de malalties i fàrmacs. L'anàlisi per respondre els tres objectius generals van ser estratificats per edat i sexe.

4.- Resultat

La mostra va constar de 190.108 pacients multimòrbida (92,2% de la població) on la majoria van ser dones (59,8%). La mitjana de malalties cròniques va ser de 7 (rang interquartil 5-10). Les malalties cròniques més freqüents van ser malalties cardiovasculars, metabòliques i relacionades amb l'edat. La prevalença de les malalties cròniques va ser estable al llarg dels sis anys d'estudi. Es van obtenir sis patrons de multimorbiditat per cada grup d'edat i sexe, sent el patró "No específic" el que va concentrar

major població i caracteritzant-se per estar format de malalties amb prevalença alta però sense cap sistema anatòmic sobrerrepresentat. Els 5 altres patrons, per cada grup, es van anomenar: Cardiovascular, Endocrí-metabòlic, Múscul-esquelètic, Digestiu (dones)/Digestiu-respiratori (homes) i Neuro-psiquiàtric. El patró Múscul-esquelètic va ser el de menor TME, mentre que el patró amb major TME va ser el Cardiovascular per a les dones i el Digestiu-respiratori pels homes. Una elevada prescripció de fàrmacs i la deprivació socioeconòmica es van associar a un augment de mortalitat. Al 2009, aproximadament la meitat dels pacients rebien 5 o més fàrmacs de manera crònica. Es van obtenir sis patrons de fàrmacs per cada grup d'edat i sexe, el "No específic" i 5 altres que combinen els següents sistemes anatòmics (òrgan o sistema en el qual actua el fàrmac): alimentari i metabòlic, sanguini/hematopoètic, cardiovascular cutani/dermatològic, múscul-esquelètic, sistema nerviós, respiratori i d'òrgans dels sentits.

5.- Conclusions

La multimorbiditat està present en la majoria de la població major de 65 anys de Barcelona. Amb les tècniques de clustering de k-means s'han identificat sis patrons de multimorbiditat per cada estrat, observant la seva estabilitat en el període analitzat. La taxa de mortalitat va variar en funció dels patrons de multimorbiditat i del sexe. El consum de 5 o més fàrmacs i el fet de viure en àrees socioeconòmicament desfavorides també es va associar a una major mortalitat. S'han identificat sis patrons de fàrmacs que responen als patrons de multimorbiditat.

ABSTRACT**1.- Background**

An increased in life expectancy is linked with an increases in the prevalence and coexistence of multiple chronic diseases, therefore a rise in multimorbidity and polimedication. Facing the new epidemiological scenario in our country, is needed an evaluation on the magnitude of this phenomenon in the elderly population.

2.- Aim of the study

The aim of this thesis is getting in depth in the knowledge and epidemiology of multiborbidity in people over 65 years old, in particular 1) identifying multimorbidity patterns throughout six years, 2) comparing mortality rates per each multimorbidity pattern and 3) describing drug prescription and identifying medication patterns

3.- Methods

Cohort study with yearly cross-sectional analysis using electronical health records of primary care centres in people 65-94 years from Barcelona during 2009-2014 period. The inclusion criteria were 65-94 years of age in 2009 and at least one visit in the primary health centre during the study period, and electronical health record of minimum two chronic diseases and no moved or otherwise sought care outside the Catalan Health Institute system. Variables included per each person were the following: number of different diseases (chronic diseases) and drug consumption as independent variables; MEDEA deprivation Index, sex and age group (65-79 years and ≥ 80 years) as dependent variables. For the sample included it was carried out a descriptive analyses. Multimorbidity and medication patterns were identified applying two techniques: 1) multiple correspondence analysis 2) k-means clustering. Mortality rates were estimated. Surveillance was analysed estimating Cox regression (hazard ratio and confidential interval) and results were adjusted by age group, deprivation index, diseases and drug numbers. All data was stratified by sex and age group.

4.- Results

The sample sized was 190,108 patients with multimorbidity (92.2% of the initial sample) and 59.8% were women. The mean number of chronic diseases were 7 (interquartile range 5-10). The most frequent chronic diseases were cardiovascular, metabolic and age related diseases. Chronic diseases prevalence was stable throughout the period analysed. Six multimorbidity patters were obtained per each age and sex group, being the Non-specific pattern the one with a highest amount of sample and characterized by prevalent diseases but not overrepresented in the pattern. The other 5 patterns were labelled:

Cardiovascular, Endocrin-metabolic, Musculoskeletal, Digestive/Digestive-respiratory and Neuropsychiatric. Musculoskeletal pattern was the one with a lowest mortality rate while Digestive-respiratory patterns for men and Cardiovascular pattern for women were those with a higher risk of death. High drug consumption and living in deprivate areas were also associated with a higher rate of death. In 2009, almost half of the sample were prescribed 5 or more drugs. Six medication patterns were obtained per each age and sex group, the Non-specific pattern and 5 other encompassing different anatomical systems (organs or systems where the drug acts): alimentary tract and metabolism, blood, cardiovascular, dermatological, musculo-skeletal, neurological, respiratory, and sensory organ.

5.- Conclusion

Multimorbidity was present in almost all population over 65 years in Barcelona. It was identified six multimorbidity patterns, per each age and sex group, using k-means technique, observing their stability during the studied period. Death rate varied in accordance with multimorbidity pattern and sex. The consumption of 5 or more drugs, as well as living in deprivate areas, were associated with a higher death rate. It was identified six medication patterns corresponding with multimorbidity pattern previously defined.

4.- INTRODUCCIÓ

4.1.- Esperança de vida

La longevitat de la societat ha anat creixent des de l'època industrial però ha fet un increment molt important en el segle XX (1). La millora en la cobertura sanitària així com els avenços sanitaris han estat pilars importants (millora en infraestructures, augment de la despesa en salut i l'increment de les prestacions sanitàries), però aquest increment en l'esperança de vida no ha estat condicionat només per aquests motius (2). Altres factors com les millores en el control d'exposició a factors medi ambientals, i canvis en estils de vida també han contribuït a l'increment de l'esperança de vida (3). Tot plegat ha suposat un control de les malalties infeccioses, la disminució de la mortalitat matern-infantil (4), i també el control sobre els factors de risc cardiovascular. Aquests darrers canvis han estat claus per entendre la disminució de la mortalitat (5,6). Així doncs, han jugat un paper molt important en l'augment de l'esperança de vida, el control dels factors de risc de diferents malalties i la millora en els serveis de salut.

Aquest augment de l'esperança de vida seguirà en els propers anys. Segons dades de Nacions Unides, s'espera que el número de persones majors de 60 anys es dupliqui pel 2050 i tripliqui pel 2100: passarà de 962 milions al 2017 (12,7% de la població mundial), a 2.100 milions (21,5%) pel 2050 i 3.100 milions (27,7%) pel 2100 (7). A Europa, les persones majors de 65 anys suposaven un 19,2% de la població al 2016, representaran el 23,9% al 2030 i s'estima que arribaran al 28,5% al 2050 (8). Per a Espanya, si es mantenen les tendències demogràfiques actuals, el percentatge de població major de 65 anys al 2016 representava el 18,7%, suposant un 25,6% pel 2031 i un 34,6% pel 2066 (9), tal i com es mostra a la Figura 1.

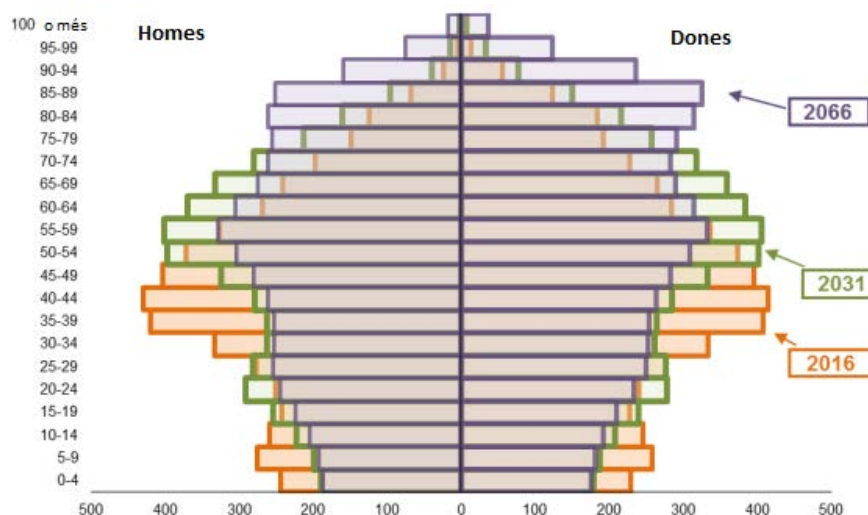


Figura 1: Representació de la projecció de la piràmide poblacional d'Espanya entre els anys 2016-2066 estratificada per sexe. Font: Proyecciones de Población 2016-2066, Instituto Nacional de Estadística (9).

L'augment de l'esperança de vida també ha estat quantificat al 2015 per la revista *the Lancet*. En base a dades poblacionals a nivell mundial, es va registrar un augment de l'esperança de vida de 6,2 anys, amb un interval de confiança (IC) del 95% entre 5,6 i 6,6 anys (10). Segons la publicació, en el cas d'Espanya, l'esperança de vida en homes va augmentar dels 73,3 anys (IC de 73,2 a 73,5 anys) al 1990 fins a 79,0 anys (IC de 78,4 a 79,6 anys) al 2013, essent per les dones de 80,6 anys (IC de 80,4 a 80,7) al 1990 fins a 84,4 anys (IC de 84,0 a 84,9 anys) al 2013. Dades més actuals del nostre país confirmen aquesta tendència a l'alça, registrant-se al 2017 una esperança de vida en les dones de 85,7 anys i en homes de 80,4 anys, tal i com es representa en la Figura 2 (11).

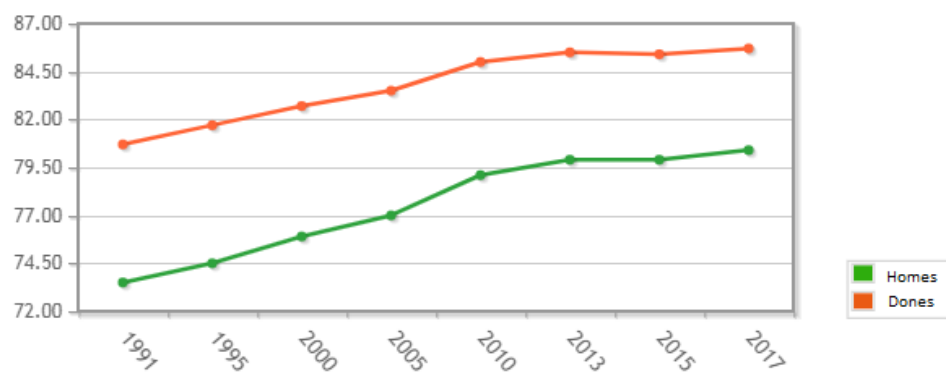


Figura 2: Evolució de l'esperança de vida al néixer per sexe entre el període 1991-2017 a Espanya. Font: Institut Nacional d'Estadística (11).

Malauradament, viure més anys no està exempt de riscos. L'estudi de Murray *et al.* confirma que els anys de vida ajustats per discapacitat han augmentat per a les malalties no transmissibles (10). S'entén com malalties no transmissibles aquelles malalties de caràcter crònic, concepte més desenvolupat en l'apartat 1.2.2. La tendència dels darrers 60 anys és que les malalties cròniques han reemplaçat a les malalties infeccioses com a principal càrrega sobre el servei sanitari, i en gran part estan relacionades amb l'edat (12). S'ha establert que al voltant del 50% de les discapacitats globals són atribuïbles a malalties cròniques (13).

L'augment de l'esperança de vida està estretament relacionat amb l'envelliment, pel que la població està exposada al risc de patir malalties cròniques. Per a tractar les malalties cròniques farem ús de medicaments. Per tant, l'envelliment sembla estar relacionat amb el cúmul de malalties cròniques i el consum de múltiples fàrmacs. Aquesta relació s'analitza amb detall en els següents apartats.

4.2.- Multimorbiditat

Amb l'augment de l'esperança de vida es produeix un deteriorament cel·lular fisiològic com a conseqüència de l'edat i per tant, incrementa el risc de patir malalties de caràcter crònic. És per aquest motiu que, per tal de poder entendre les noves realitats en el camp de l'envelliment sorgeixen nous conceptes com la multimorbiditat (convivència de múltiples malalties, explicació més estesa a l'apartat 4.2.1). Per estudiar la multimorbiditat es necessita en primer lloc, codificar les malalties que són objecte d'estudi. El consens en la comunitat científica en relació a la nomenclatura de les malalties és clau per tal de poder estudiar i analitzar el comportament de les mateixes. Però també cal establir quines malalties s'han d'incloure en l'anàlisi de la multimorbiditat: agudes, cròniques o ambdues.

Per tal d'organitzar les malalties, s'han proposat diferents sistemes de classificació en els darrers anys. El sistema més utilitzat per classificar les malalties és la Classificació Internacional de Malalties (CIM), en anglès *International Classification of Disease*, avalada al 1990 per la 43 Assemblea de l'Organització Mundial de la Salut (OMS). Des de la seva creació la llista ha estat revisada periòdicament i la darrera versió, la onzena (CIM-11), ha estat publicada al juny del 2018 (14). Amb aproximadament 68.000 codis compresos en 22 capítols, la CIM classifica i codifica les malalties i una àmplia varietat de signes, símptomes, troballes anòmales, denúncies, circumstàncies socials i causes externes de danys i/o malaltia de les persones (15). S'utilitza per registrar les causes de morbiditat de la població mundial i comunicar malalties i condicions de salut, tant per l'ús clínic com epidemiològic (14). En el sistema informàtic hospitalari i d'atenció primària d'Espanya, la història clínica electrònica recull els diagnòstics fent ús d'aquesta codificació.

També existeixen altres llistes per classificar malalties, una d'elles és creada específicament per a l'atenció primària. L'organització mundial de metges de família, coneguda amb les sigles WONCA (*World Organization of National Colleges Acadèmies*) és l'encarregada d'una classificació que dona resposta a les necessitats específiques de l'atenció primària. Aquesta classificació porta el nom de Classificació Internacional en Atenció Primària (CIAP) (en anglès, *International Classification of Primary Care*). En l'actualitat està vigent la versió 2, CIAP-2. Aquesta llista està formada per 13.000 codis repartits en 17 capítols i s'inclouen tres tipus de components: motiu de consulta, el problema de salut i el procés atès en el domini de la pràctica clínica del metge de família i l'atenció primària. Aquesta estructura està pensada per a treballar amb les raons que han conduït a la persona a demanar assistència sanitària des de la perspectiva del pacient. La informació adquirida permet registrar els passos importants dels pacients sense necessitat de tenir finalitzat un procés diagnòstic (16,17). Tot i que aquest sistema s'adequa més a les persones ateses a l'atenció primària, no s'aplica per llei en els serveis sanitaris del nostre país. Un dels motius del seu baix ús pot ser el cost econòmic de la seva llicència i el fet que la CIM va ser prèviament implementada per als estudis de morbiditat (18).

Així doncs, disposem bàsicament de dos tipus de sistemes de classificació de malalties per estudiar la multimorbiditat. La principal diferència entre els dos sistemes és que la CIM està més dirigida a estudis de morbiditat, definint una malaltia concreta i fent un seguiment evolutiu de la mateixa; mentre que la CIAP està més orientada en la persona, és més reduïda i senzilla d'utilitzar i està dissenyada específicament per ser utilitzada en atenció primària (14,16,19).

4.2.1.- Concepte de Multimorbiditat

La comorbiditat es basa en la idea de lligar una malaltia índex com a malaltia principal que és la causant o desencadenant d'altres malalties (20,21). Però en el transcurs del temps aquesta definició va ser insuficient per a descriure la realitat lligada de la co-existència de múltiples malalties, donat que aquestes podien no regir-se per aquest patró. En aquest context, sorgeix el concepte de multimorbiditat (22). Com que el concepte de multimorbiditat no ha estat consensuat de manera uniforme en la literatura mèdica, és necessari revisar les diferents definicions del terme amb més profunditat.

En primer lloc, la **comorbiditat** va ser definida al 1970 per Feinstein com “qualsevol entitat clínica sobrefegida durant el curs clínic d'un pacient que té una malaltia relacionada” (20). Dit d'una altra manera, s'entén com qualsevol malaltia que existeix o esdevé en relació amb una malaltia índex (22). Amb l'augment de l'esperança de vida i l'increment de gent gran en la població, múltiples esferes influeixen en la morbiditat de les persones i per tant calia cercar un nou concepte (22,23). Davant la necessitat de reflectir els diferents perfils de morbiditat de les persones va sorgir el terme **multimorbiditat**, fent referència a la coexistència de malalties sense necessitat que una estigués desencadenada o relacionada amb una altra (21).

Tot i que la majoria de vegades es fa servir la paraula multimorbiditat, altres termes com pluripatologia, plurimalalties, polimorbiditat o multipatologia, també han estat emprades (24). Recentment, la revista *The Lancet* va definir el terme “**sindèmic**” com la interacció, co-existència, o aparició de malalties seqüencials, tenint en compte factors ambientals i socials, que promouen i fomenten l'efecte negatiu que esdevé de les interaccions de les malalties (25).

No només podem tenir confusió entre els termes tractats fins ara, sinó que el mateix concepte de multimorbiditat té nombroses definicions. Aquesta evolució respon a la realitat de la població incorporant-se la funcionalitat i l'esfera psicosocial. En l'any 2015 l'*European General Practice Research Network* va publicar la definició més ampla. El grup de treball liderat per Le Reste i en col·laboració amb professionals de 9 nacionalitats europees diferents, defineix la multimorbiditat com “qualsevol combinació d'una malaltia crònica, com a mínim, amb una altra malaltia (aguda o crònica) o un determinant biopsicosocial (associat o no) o un factor de risc” (26). La visió holística d'aquesta

definició encaixa perfectament amb la realitat del sistema sanitari. No sent la única, en l'any 2016, el *National Insitue for Health Care Excellence* (NICE) del Regne Unit també va presentar una definició complexa del terme on determina que “la presència de dues malalties de llarga durada que poden incloure alteracions mentals, discapacitat, fragilitat o dolor crònic, alteració sensorial (ceguera, sordesa) o abús de substàncies tòxiques” pot correspondre també al concepte multimorbiditat (27).

Finalment, la multimorbiditat també es pot confondre amb la fragilitat. Entenem la multimorbiditat com la coexistència de diferents malalties, i la fragilitat com l'estat vulnerable que presenta una persona davant el cúmul de conseqüències de les malalties que presenta o del tractament que pren per controlar-les (28). Llavors, algunes però no totes les persones amb multimobiditat seran considerades com fràgils, i moltes, però no totes les persones fràgils seran considerades multimòrbides (29).

Mentre que l'ús de diferents paraules per a referir-nos al mateix concepte no ajuda, podríem dir que hi ha més confusió quan el terme de multimorbiditat es vincula amb termes com ara comorbiditat o fragilitat (22,26,30). Però en realitat es considera que els conceptes en sí estan prou diferenciats com per a que es faci un ús erroni dels mateixos (31). Pel que és útil per tenir una visió més centrada en la funcionalitat física i social, donant cabuda a múltiples dimensions i tenint en compte les malalties cròniques i agudes (23). Amb aquestes definicions es reconeix la variabilitat de perfils i la complexitat de les persones. Tot i així, aquestes definicions “empíriques” no es poden aplicar amb facilitat als estudis epidemiològics, doncs la majoria de sistemes d'informació no recullen aquestes característiques de les persones i estan més centrats en el diagnòstic. Aquestes definicions tan amples suposen un canvi en el punt de partida de l'avaluació de la persona.

En la Figura 3a veiem representat el diagrama conceptual de comorbiditat on s'observa la malaltia índex relacionada amb una o més condicions o malalties que afecten el curs i tractament de la malaltia índex. En la Figura 3b es mostra la representació del concepte de multimorbiditat, on les condicions representades poden ser malalties agudes o cròniques freqüents (diabetis, hipertensió, infart cerebrovascular, etc.), però també pot representar la fragilitat del pacient, les caigudes, la discapacitat d'una persona, etc. La intersecció de les diferents condicions són la representació de la persona que les pateix (32).

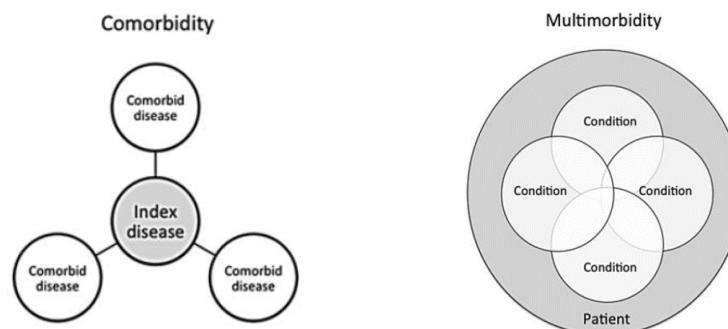


Figura 3a/b: Diagrama conceptual de comorbiditat i diagrama conceptual de multimorbiditat. Font: Boyd et al. (32).

Entre la descripció conceptual i la descripció operativa del terme multimorbiditat hi ha una gran variabilitat. Fins ara hem parlat del concepte de multimorbiditat, però el terme operatiu en els manuscrits científics publicats mostra una ampla heterogeneïtat. Les principals variacions en la definició de multimorbiditat es troben en el número de malalties que la defineixen (convivència de 2, 3, o més malalties), tipus de malalties estudiades (agudes, cròniques), la inclusió o no del nivell psicosocial o la valoració de l'esfera socioeconòmic (33,34).

Podríem dir que la multimorbiditat és el descriptor més comú per a referir-nos a la coexistència de malalties. Però alhora no hi ha un consens en el tipus ni el número de malalties a incloure. Tota aquesta heterogeneïtat dificulta la comparació i síntesis de les troballes publicades, el que limita les conclusions que es poden extreure al respecte. En l'abordatge d'aquest treball considerarem la multimorbiditat com la co-existència de 2 o més malalties cròniques en una mateixa persona, en concordança amb la definició de la OMS (35).

4.2.2.- Malalties cròniques

El terme cronicitat, en una malaltia, s'estén com de "llarga durada" (36). Però malauradament no hi ha un clar consens en el temps a incloure ni en les malalties considerades cròniques. Pel que, cal estar atents en el moment d'interpretar la cronicitat per evitar conclusions errònies (37).

L'OMS defineix la malaltia crònica com tota aquella malaltia de llarga durada i lenta progressió (38). En múltiples ocasions aquestes malalties són anomenades també com "malalties no transmissibles" (en anglès, *non-communicable diseases*) (39), entenen l'oposat com "malalties transmissibles" (en anglès, *communicable diseases*), les de causa infecciosa (40). Segons dades de l'OMS, a nivell mundial i englobant totes les edats, el 70% de les morts estan relacionades amb malalties no transmissibles. Els països amb menor nivell de renda tenen major proporció de malalties transmissibles (infeccioses) com causants principals de mort, però en els països d'ingressos alts les malalties no transmissibles representen 9 de les 10 causes més freqüents de mort en totes les edats, que arriba al 100% de les 10 causes més freqüents en els majors de 60 anys (41). L'OMS informa que les principals causants de mort global a nivell mundial es corresponen per ordre decreixent a: malalties cardiovasculars (17,7 milions cada any), càncer (8,8 milions), malalties respiratòries (3,9 milions) i la diabetis (1,6 milions) (42,43).

Si establim les malalties cròniques com malalties estrictament no transmissibles estariem ocasionant un biaix de selecció. Gràcies als avanços sanitaris, malalties infeccioses com el Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) o el Virus de l'hepatitis C (VHC) s'han tornat malalties de llarga evolució influent en la morbimortalitat de les persones afectades, actuant com a factor de risc cardiovascular en el cas de l'VIH o d'hepatocarcinoma en el cas del VHC (37). Així doncs, es simplifica

i s'amplia el concepte de cronicitat com aquella malaltia que és continua o que es repeteix en el temps per un llarg període, malalties com lumbàlgies recurrents-intermitents o les infeccioses, com VIH, es podrien incloure. Per aquest motiu, fer referència als termes de malalties transmissibles i no transmissibles respon a una realitat en un període determinat en el passat, però no ho fa en l'actualitat.

En el context de la complexitat de les classificacions de malalties i l'heterogeneïtat en la definició de cronicitat, pocs llistats de malalties cròniques estan publicades. En un intent per avaluar i estudiar les malalties cròniques, al 2004 O'Halloran *et al.* van publicar una selecció de 149 malalties considerades cròniques fent ús de la classificació CIAP-2. Els criteris per a la selecció de condició crònica van ser: durada esperada de la malaltia d'almenys 6 mesos, tenir un patró de recurrència o deteriorament i tenir un mal pronòstic o patir una malaltia que tingués conseqüències/seqüeles amb impacte en la qualitat de vida de la persona (44). A l'inici de la tesi doctoral, a l'any 2015, la única llista validada amb les principals malalties cròniques era la d'O'Halloran, per la qual cosa va ser seleccionada per classificar les malalties a incloure en aquest treball.

4.2.3.- Determinants de la multimorbiditat

Des de finals del segle XX s'han reconegut un seguit de condicions associades a una major prevalença de multimorbiditat. A través de la identificació dels determinants de la multimorbiditat es pot definir la distribució d'aquest fenomen. Amb aquest coneixement es pot establir estratègies de treball per a actuar en la identificació de les persones susceptibles a tenir multimorbiditat, en la prevenció de la seva evolució o en el seu òptim abordatge. Els determinants de la multimorbiditat són:

A).- Factors demogràfics: A nivell demogràfic hi ha una estreta relació entre l'augment d'edat i el risc de tenir multimorbiditat. Tot i que la multimorbiditat no és estrictament exclusiva entre la gent gran, sí és més prevalent (12). Si es viu més anys hi ha més risc de patir malalties cròniques. Per aquest motiu l'edat avançada és un factor determinant de la multimorbiditat (33). Respecte el sexe, múltiples articles han detectat major proporció de multimorbiditat entre les dones (45,46), però en alguns no ha estat un augment significatiu (47,48). Establir la influència directa del sexe en el risc de patir multimorbiditat no és clara. El que es pot confirmar és que les dones tenen major esperança de vida (10) i que estan més afectades de malalties cròniques de baixa mortalitat (12,33,49). Aquests fets poden explicar perquè la multimorbiditat és més freqüent entre les dones que els homes. La relació esmentada es manté en tots els grups d'edat analitzats a partir dels 25 anys segons un estudi publicat per Agur *et al.* (49).

B).- Factors socioeconòmics: El nivell socioeconòmic és un factor clau que influencia en el risc d'emmalaltir (50,51). El nivell educatiu, com a factor de posició socioeconòmica, ha estat estudiat en relació amb la multimorbiditat. A Europa, múltiples estudis observen una associació significativa entre

el nivell educatiu baix i una major prevalença de multimorbiditat (45,52,53). També, les àrees amb alta privació socioeconòmica tenen més multimorbiditat que les de baixa privació (12,54). L'estudi liderat per Barnett observa a Escòcia que la multimorbiditat apareix entre 10-15 anys abans en la població de baix nivell socioeconòmic comparat amb les d'alt nivell socioeconòmic (46). Aquest fenomen està documentat ja en adults joves (55), pel que el pas del temps només pot agreujar aquesta relació.

C).- Factors de la persona: Els hàbits d'estil de vida influeixen en el desenvolupament de malalties cròniques (56). El consum de tòxics com l'alcohol i el tabac són factors d'elevada morbiditat associats a l'aparició de malalties cròniques, i per tant de multimorbiditat (52). L'hàbit tabaquic és el factor de risc d'almenys quatre de les deu causes de mort arreu del món: la malaltia isquèmica del cor, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, el càncer a nivell d'aparell respiratori (tràquea, bronquis, pulmó) o els accidents cerebrovasculars (57). Per altra banda, la manca d'activitat física també té un paper rellevant a tenir en compte. L'activitat física habitualment s'estudia en gent jove i cal contemplar-la entre la gent gran donat que pot arribar a disminuir entre un 15-30% la mortalitat entre aquelles persones que practiquen exercici de manera rutinària (58).

Altres factors de la persona, com l'obesitat i la presència de malalties mentals, també estan associats a un augment de la multimorbiditat (33,59,60). Un índex de massa corporal elevat augmenta la freqüència de patir múltiples malalties de caràcter crònic com pot ser la diabetis tipus 2, les malalties cardiovasculars o les múscul-esquelètiques (61). Presentant les persones amb obesitat més del doble de possibilitats de patir multimorbiditat que les persones sense obesitat (62). La multimorbiditat també s'associa a problemes de salut mental com la depressió, en relació a la pèrdua de qualitat de vida del propi pacient (63), o a la influència de la severitat de les malalties cròniques sobre l'esfera psicològica en forma d'estrès (64).

4.2.4.- Conseqüències de la Multimorbiditat

La multimorbiditat es torna un repte pels serveis sanitaris donada les conseqüències relacionades amb ella. La multimorbiditat està associada a una disminució en la qualitat de vida, a una alteració de la mobilitat i de les habilitats funcionals, així com a un augment en l'hospitalització, augment d'alteracions fisiològiques, augment de la mortalitat i d'ús de serveis sanitaris (12). Els recursos sanitaris i el cost sobre l'atenció primària i especialitzada és significativament major quan més malalties es pateix (65).

Per aquests motius, cal tenir en compte i conèixer l'impacte de la multimorbiditat. A continuació s'exposen aquelles conseqüències directes relacionades amb la persona multimòrbida:

A).- Deteriorament funcional: El deteriorament funcional es defineix com la davallada de les habilitats que una persona presenta, on es veu disminuïda l'autonomia funcional i augmentada la discapacitat (66). És a dir, es pot traduir com el pas de la persona d'un estat independent a un dependent per a realitzar activitats bàsiques de la vida diària, com la higiene o les cures personals, i les activitats instrumentals, com controlar els diners, comprar o cuinar (67,68). Un augment en el nombre de malalties cròniques està acompanyat d'un augment en el deteriorament funcional, documentant-se fins a un 50% de possibilitats de que aparegui discapacitat funcional per a cada malaltia que s'afegeix a la persona (69). Per tant, evitar o endarrerir el procés de dependre d'altres persones, institucions o recursos és clau per al benestar dels pacients (70).

B).- Disminució de la qualitat de vida: La qualitat de vida relacionada amb la salut expressa la manera en que les persones experimenten un ben estar mental, físic i una satisfacció amb la vida quotidiana (71). Les conseqüències de la multimorbiditat, com la prèviament exposada, influiran de manera substancial en la percepció de salut del pacient. Per a mantenir la qualitat de vida entre els pacients que pateixen malalties cròniques és necessari tenir com objectius: minimitzar els símptomes derivats de les malalties com el control del dolor, preservar la funcionalitat, reduir la discapacitat i perllongar la vida a través de la prevenció secundària (evitar el progrés de la malaltia i preveure les complicacions possibles derivades de les mateixes) (72).

Donat que la convivència de múltiples malalties pot ocasionar un empitjorament en la percepció de la qualitat de vida, és rellevant saber quines són aquelles malalties que tenen major impacte (73). Les parelles de malalties que disminueixen més la qualitat de vida són les malalties relacionades amb l'aparell muscular, vascular i les alteracions de l'aparell digestiu alt, mentre que les combinacions de malalties respiratòries i cardíques tenen un efecte sinèrgic negatiu que potencia l'empobriment de la qualitat de vida (74). Aquest empobriment està en relació amb la multimorbiditat, no amb l'edat. Com es profunditzarà posteriorment, la multimorbiditat no afecta només a la gent gran (apartat 4.2.5) (33).

Per tant, la disminució de la qualitat de vida està estretament lligada a les malalties cròniques, és a dir, a la multimorbiditat independentment de l'edat (75). I el seu impacte no només estarà relacionat amb el deteriorament de l'esfera física sinó que també comportarà una càrrega a nivell emocional (76). Minimitzar l'impacte en el transcurs evolutiu de la multimorbiditat hauria de ser un punt clau del pla estratègic de salut d'una comunitat.

C).- Mortalitat: La convivència amb múltiples malalties està en relació amb un augment de la mortalitat (77). Les persones que conviuen amb un major número de malalties tenen més risc de morir. Però cal tenir en compte que la mortalitat entre la gent gran, multimòrbida o no multimòrbida, és multifactorial. Per tant, cal tenir en compte altres factors determinants de la mortalitat que influiran en la gent gran:

i).- Factors ambientals: Les partícules aèries de pol·lució augmenten la mortalitat per causa natural davant exposicions. El camí principal més probable és que les partícules fines generen una inflamació sistèmica i una resposta d'estrès oxidatiu que afavorirà l'estat d'emmalaltir (78).

ii).- Factors demogràfics: Les dones tenen menor mortalitat que els homes, plantejant-se dues qüestions: les diferències en l'esperança de vida són degudes a una baixa mortalitat de les dones o a factors que augmenten la mortalitat dels homes. Luy *et al.* van estudiar aquest fenomen i conclouen que l'elevada mortalitat d'alguns subgrups específics d'homes són la causa principal de la diferència d'esperança de vida entre sexes, com el fet de ser obrer (79). Altres factors de risc com els hàbits de vida també tenen un paper important en l'alta mortalitat entre els homes (80).

iii).- Factors socioeconòmics: Les àrees de menor nivell socioeconòmic es caracteritzen per tenir baix nivell educatiu, falta d'accés a serveis sanitaris, consum d'alcohol excessiu i major hàbit de consum de tabac (51).

iv).- Suport social: Les persones que gaudeixen de relacions socials adequades tenen un 50% més de probabilitats de sobreviure, comparats amb els que tenen una xarxa deficient o pobre (81).

v).- Condicions geriàtriques: La fragilitat de la gent gran o l'associació de certes malalties poden tenir un paper en la mortalitat (82). En el cas de les dones, són més vulnerables a patir ansietat, depressió, malalties somatomòrfes i dolor; en canvi els homes pateixen amb més freqüència malalties cardiovasculars i metabòliques (53).

vi).- Actuacions sanitàries: La fragmentació dels nivells assistencials en els diferents sistemes sanitaris implica un dèficit en la continuïtat assistencial dels pacients ancians (83). Els hospitals, l'atenció primària, els centres de dia, la tele-assistència, la informació mèdica informatitzada, etcètera, són claus per a mantenir la qualitat de vida en la gent gran.

Per tant, la multimorbiditat està relacionada amb la disminució de l'estat de salut i amb l'augment de la mortalitat (84), fent de la persona multimòrbida algú vulnerable. Per aquest motiu, l'estudi de la multimorbiditat és essencial. Mantenir la salut i sobreviure (disminuir la mortalitat) són dos aspectes d'abordatge multidisciplinar. Caldrà tenir en compte els factors esmentats que poden influir en el desenvolupament de malalties (Figura 4). El balanç entre la salut i la malaltia condicionarà l'esperança de vida de les persones, influït pels "Determinants de la multimorbiditat" i les "Conseqüències de la multimorbiditat". La influència d'aquests factors comporta una heterogeneïtat, que caldrà tenir en compte en la trajectòria de la persona, donat que múltiples factors de risc acaben condicionant la morbiditat i mortalitat. Per tant, la salut es pot considerar com un estat multidimensional on tenen un

paper rellevant factors ambientals, factors físics i de comportament, que conjuntament amb factors biològics, condicionaran l'estat de salut de la persona, tal com es mostra en la Figura 4 (56).

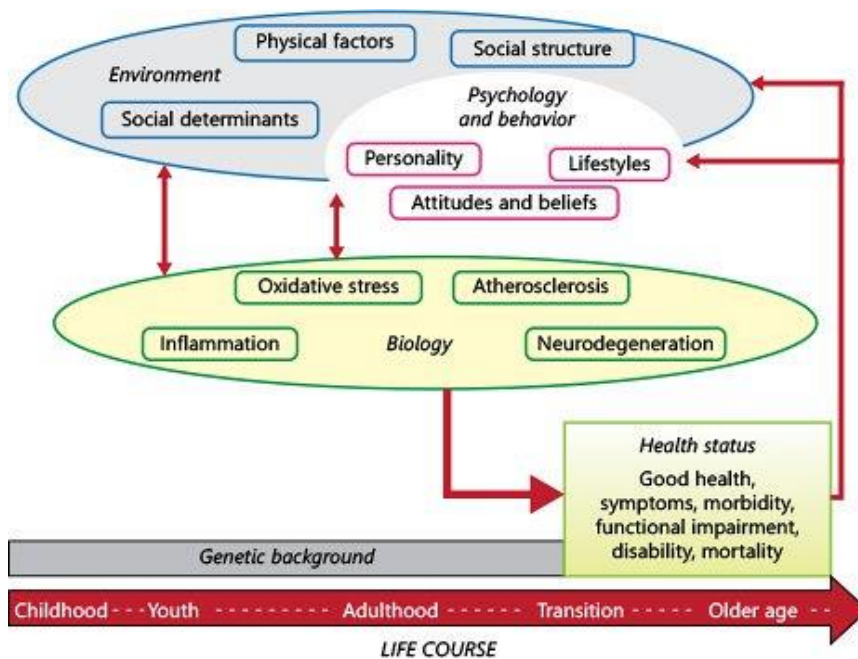


Figura 4: Model integratiu del curs de la vida. Font: Rizzuto D. (56).

4.2.5.- Estratègies de mesura de la multimorbiditat

Un cop establert el concepte teòric, els determinants i les conseqüències de la multimorbiditat, cal avaluar quin és el concepte epidemiològic. Sense una definició estandarditzada és difícil establir mètodes de mesura i avaluació. Per això, s'ha de tenir present les diferents definicions del terme i els diferents mètodes per avaluar la coexistència de les malalties en les persones. Els mètodes fets servir per a estudiar i caracteritzar la multimorbiditat són tres:

- a) Establir la prevalença de multimorbiditat, acompanyat de les característiques de la mostra estudiada (A).
- b) Fer ús dels índexs que avaluen el nombre de les malalties i la seva severitat, definint l'impacte de la multimorbiditat (B).
- c) Determinar combinacions de 2 o 3 malalties i grups homogenis de persones per a formar patrons de multimorbiditat, tenint en compte la freqüència de les malalties (C).

A).- Prevalença de la multimorbiditat

Arribar a un consens en la prevalença de multimorbiditat en la població és difícil donada la variabilitat en la definició. La prevalença global de multimorbiditat oscil·la entre el 12,9% al 95,1% (33). Les diferències trobades en els múltiples articles venen donats per diferències en: el concepte de multimorbiditat (si inclouen malalties agudes o cròniques), el número de malalties considerades en la definició (de 5, 16, a 27 fins a 149 o 335), el rang d'edat seleccionat (per exemple, en gent gran s'ha considerat com els majors de 60 o majors de 65) i la mida de la mostra (85). Un exemple de la variabilitat esmentada la trobem en anàlisis realitzats en el nostre país. És el cas d'un estudi multicèntric liderat per Abad-Diez amb dades d'Aragó i Catalunya, on estableix que la prevalença de la multimorbiditat per a majors de 65 anys és del 67,5%, tenint en compte que van seleccionar 51 malalties cròniques que pertanyen a l'*Adjusted Clinical Group System* (sistema ACG comentat en l'apartat B.ii) (86). Per altra banda, l'estudi liderat per Foguet-Boreu amb dades de Catalunya estableix una prevalença de multimorbiditat en els majors de 65 anys de 93,9%, però va tenir en compte tots els diagnòstics actius, menys els considerats aguts, de la història clínica informatitzada en l'any d'estudi (87).

Per altra banda, la multimorbiditat no és exclusiva de la gent gran, tot i que una gran part de la població que pateix multimorbiditat són majors de 65 anys (33,85). Aquest punt esmentat està en relació amb les diferències estructurals inherents de l'edat i també al cúmul de malalties cròniques (88). Però la gent jove també pateix de multimorbiditat (89,90), podent traçar la prevalença de la multimorbiditat com una corba en forma de "S": la prevalença no arriba al 40% en els menors de 40 anys, després hi ha un increment important fins els 70 anys i posteriorment es torna a aplanar (Figura 6) (33).

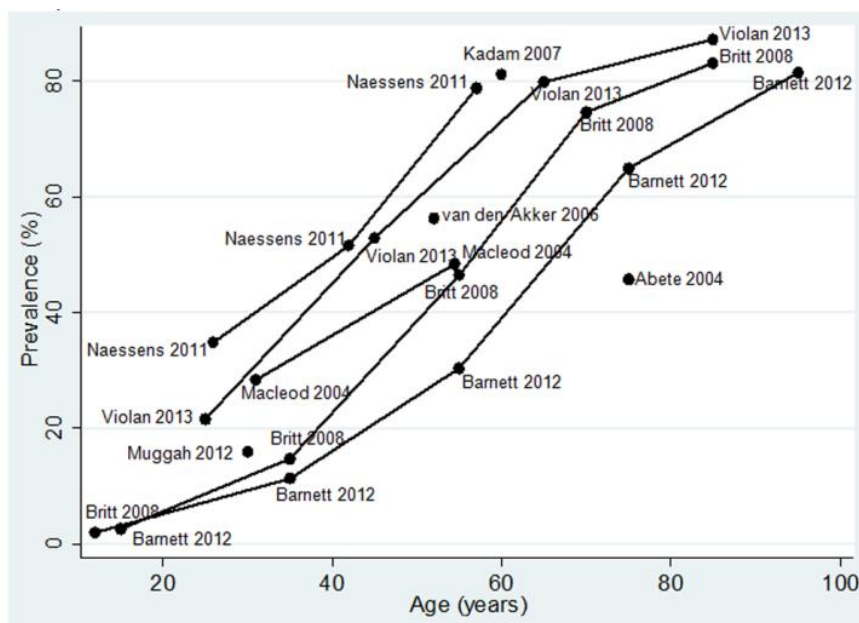


Figura 6. Prevalença de la multimorbiditat en atenció primària. Font: Violán et al.(33).

Ara bé, la majoria d'estudis de les darreres dècades s'han realitzat en països desenvolupats, podent pensar que la multimorbiditat afecta només als països rics. És cert que els països en vies de desenvolupament no han estudiat tant la multimorbiditat donat que les malalties infeccioses han tingut més pes, a més de presentar dificultats per registrar les malalties i dificultats en l'accés a serveis de salut (91–93). Tot i així, una revisió sistemàtica duta a terme amb estudis del sud d'Àsia, estableix la prevalença de multimorbiditat entre el 24,1% al 83% entre les persones majors de 60 anys (94), similar a la que s'estableix en països d'ingressos alts (33,85). La revisió liderada per Garin, publicada al 2016, descriu la multimorbiditat en múltiples països de rentes baixes, mitjanes i altes. La multimorbiditat va ser definida com la presència d'almenys dues de les següents condicions: angina, artritis, asma, cataracta, malaltia pulmonar obstructiva crònica, depressió, diabetis, edentulisme (pèrdua de dents), hipertensió, deteriorament cognitiu, obesitat i infart cerebrovascular. La Figura 5 representa la prevalença de la multimorbiditat en els països objecte d'estudi com Ghana, Mèxic o Finlàndia, observant poca diferència en la seva tendència (95). Per tant, podem dir que no sembla que la multimorbiditat tingui barreres geogràfiques.

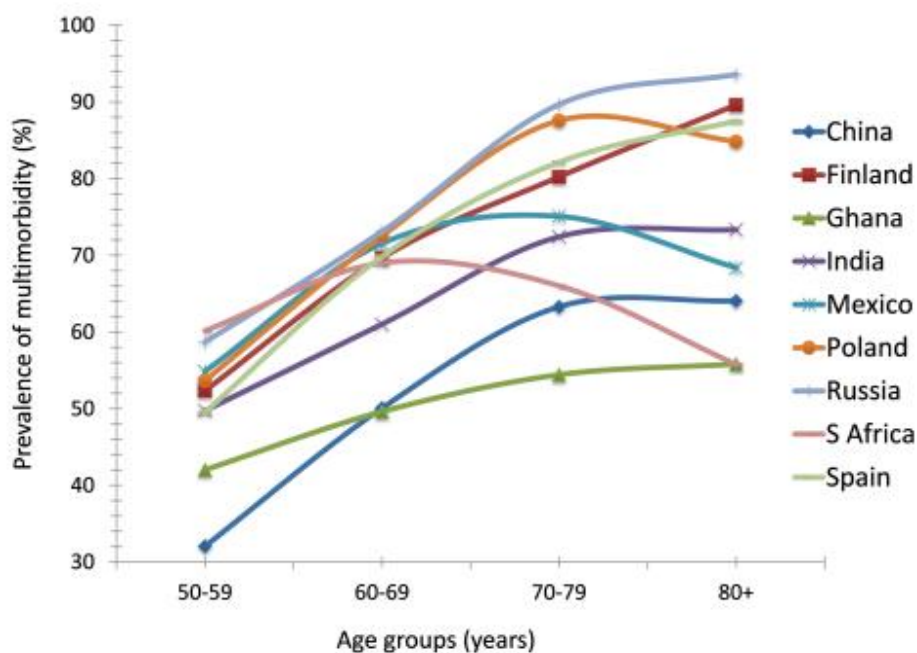


Figura 5: Prevalença de multimorbiditat per grups d'edat en països rentes baixes, mitjanes i altes. Font: Garin et al. (95)

Aquesta tendència indica que els canvis en els estils de vida, medi ambient, factors d'exposició a urbanisme i millores en els serveis sanitaris han estat claus per a l'augment de la prevalença de les malalties cròniques (96,97). No s'han identificat metanàlisis que posin en comú totes les mostres estudiades al respecte de la prevalença de multimorbiditat a nivell d'Europa, Amèrica i Àsia, principals àrees on s'ha estudiat. Tot i així, sembla que la tendència en països en vies de desenvolupament va a l'alça, necessitant més estudis per a l'adequada documentació (98,99).

Finalment, cal caracteritzar la multimorbiditat descrivint la freqüència de les malalties de la població que estudiem, tenint en compte característiques com el país d'origen, el rang d'edat i el sexe, entre d'altres. En context d'aquesta tesi, i donat l'ampli ventall d'estudis, es farà esmena de les prevalences de malalties en persones multimorbiditat pel grup d'edat major de 65 anys de la cohort EpiChron que s'està duent a terme a Aragó. La malaltia més prevalent en ambdós sexes és la hipertensió, que presenta una prevalença de 52,8% en els homes i 59,1% en les dones, seguit de la dislipèmia que és present en el 33,2% dels homes i el 37,3% de les dones. En homes són freqüents la hipertròfia benigna de pròstata (20,9%), la diabetis (20,9%) l'artropatia (20,1%), les cataractes (14,4%), les malalties respiratòries (12,7%), les malalties isquèmiques del cor (12,7%) i les arrítmies (9,5%). En canvi les dones la segueixen l'artropatia (32,1%), les varius (25,2%), l'osteoporosi (23%), la depressió (17,8%), la diabetis (17,2%), les cataractes (17,1%) i l'obesitat 13,4% (100). En general, les malalties cardiovasculars, les metabòliques, les osteomusculars, les respiratòries i les neurològiques semblen ser les de major prevalença en la població de gent gran (100–102).

B).- Índex de comorbiditat

Una manera de quantificar la pluripatologia és a través dels índex. L'objectiu d'aquests mètodes és definir el risc d'efectes negatius de les malalties cròniques en la salut, però hi ha una gran heterogeneïtat d'instruments per valorar la multimorbiditat (103). No existeix l'índex de comorbiditat/multimorbiditat ideal, sinó que cal escollir segons l'objectiu a avaluar, les possibilitats del lloc d'aplicació i la població de referència. Diferents articles exposen el ventall de possibles índex. De les revisions més recents (103,104), es conclou que les eines més emprades són l'Índex de comorbiditat de Charlson (105), el sistema ACG (106), l'escala de malalties acumulades (*Cumulative Index Illness Rating Scale*, CIRS) (107), l'escala de malalties cròniques (*Chronic Disease Score*, CDS) (108) i la llista de severitat de les malalties de Duke (*the Duke Severity of Illness Checklist*) (109). A continuació s'exposa una breu descripció de les característiques de cada un dels índex:

i).- L'Índex de Charlson, es va publicar al 1987 per Charlson *et al.* i està format per 19 condicions mèdiques ponderades de l'1 al 6. L'objectiu dels autors va ser desenvolupar un mètode aplicable de manera prospectiva per classificar les condicions comòrbides que poden alterar o influir en la mortalitat (105). Actualment és un dels índex més utilitzats tan a estudis nacionals com internacionals, especialment realitzats als hospitals (110,111). Les limitacions inclouen la manca de representació del conjunt de malalties que pot arribar a tenir una persona, com per exemple l'exclusió de malalties hematològiques no malignes com l'anèmia (112) o la falta de representació de tot el conjunt de malalties que poden afectar a la gent gran com l'artritis o la davallada funcional (113,114).

ii).- El sistema ACG es va crear al 1991 als Estat Units, a la Universitat John Hopkins, i permet classificar de diferents maneres a la població segons la seva càrrega de morbiditat tenint en compte les

malalties agudes/còniques, el consum de fàrmacs, l'edat i el sexe. En els seus inicis va ser dissenyada per predir la morbiditat i càrrega assistencial en atenció primària (106).

iii).- El CIRS va ser publicat al 1968 amb l'objectiu inicial de mesurar l'impacte de les malalties cròniques tenint en compte la seva gravetat. L'índex està format per 14 grups anatòmics i té en compte la severitat de la malaltia a través d'una escala. La puntuació total del CIRS és una suma de les puntuacions de severitat per a cada grup anatòmic (107). Posteriorment l'equip de Millar *et al.* van revisar-la per reflectir problemes comuns entre la gent gran, publicant la CIRS-G. Aquest índex té un paper més important com a índex pronòstic de fragilitat i molt útil en atenció primària donat que és un predictor del resultat de la rehabilitació en ancians per a determinades intervencions com la de cirurgia de maluc (115).

iv).- El CDS va ser creat en els seus orígens com una eina de mesura de l'estat de les malalties cròniques considerant la informació del consum de fàrmacs dels pacients. Es va veure que podria predir hospitalitzacions i mortalitat en el transcurs dels anys segons l'edat, el sexe i les visites sanitàries (108).

v).- Llista de severitat de les malalties de Duke, publicada al 1993, és una llista que realitza el metge per quantifica la severitat de les malalties tenint en compte els símptomes, les complicacions, el pronòstic en els 6 mesos posteriors al diagnòstic i la "tractabilitat" de la malaltia (109).

C).- Patrons d'agrupament de malalties

S'entén com patró la combinació de malalties que posen de manifest un conjunt de característiques en un grup. En el cas dels patrons de multimorbiditat es posa en comú un conjunt de malalties, podent-se definir en base a totes les malalties que té diagnosticades un pacient (agudes i cròniques). La majoria d'estudis de multimorbiditat han definit els patrons en base a les malalties cròniques donada la rellevància que aquestes tenen en la salut, així com la durabilitat i progressió que tenen en el temps. Per descriure els patrons de malalties s'han utilitzat dos mètodes, definint combinacions de 2 o 3 malalties i definint associacions de múltiples malalties.

Una primera aproximació en la definició d'agrupacions de malalties es realitza de manera descriptiva mitjançant freqüències i observant combinacions de malalties. Per exemple, a Bèlgica van trobar que la hipertensió-osteoartritis va ser la combinació de malalties més freqüent (116). A Alemanya va ser la hipertensió-diabetis i hipertensió-ictus (117). Aquestes dades concorden amb les publicades en la revisió sistemàtica de Violán *et al.*, on la hipertensió i l'osteoartritis van se les combinacions més freqüents, seguides de la combinació de diferents malalties cardiovasculars (33). La combinació de malalties respon al pes que té la malaltia a la societat, enteses com malalties freqüents, però també segons país de procedència. Per exemple a Sud Àfrica, malalties infeccioses com el VIH s'han tornat cròniques, i han estat establertes combinacions com VIH i malalties cardiovasculars (118). Llavors, des de que malalties

infeccioses com el VIH, VHC i tuberculosi poden cronificar-se per la millora en els seus tractaments, en països de ingressos econòmics mig-baix són esperables combinacions que incloguin aquestes condicions (97,119).

Una segona aproximació per obtenir agrupacions homogènies de malalties cròniques és fer servir mètodes que permetin estudiar l'associació de múltiples malalties per definir patrons. S'han identificat cinc mètodes d'anàlisi de patrons: l'anàlisi factorial, algoritme de clúster unificat, l'anàlisi de correspondència múltiple, l'anàlisi de xarxes i l'anàlisi de clústers (120). Però són dos les tècniques que predominen en els articles, l'anàlisi factorial i l'anàlisi de clústers (33,34). Aquestes tècniques són tractades més endavant (apartat 4.4.).

Un cop establert el patró de multimorbiditat caldria avaluar la trajectòria longitudinal per tal de veure si es mostren canvis, és a dir, si els patrons evolucionen o si per contra es mantenen estables en el temps. Altra informació que es podria obtenir seria la relació temporal entre una condició inicial i l'aparició conseqüent d'altres condicions, o determinar factors que podrien predisposar a una persona a desenvolupar d'una malaltia a altres, tenint en compte per exemple factors genètics (121), a més dels esmentats en l'apartat 4.2.3. Però la majoria d'estudis que avaluen les malalties cròniques i els patrons de multimorbiditat són estudis observacionals transversals (33,34). I aquells estudis que fan un anàlisi longitudinal, avaluen factors associats amb la multimorbiditat com la relació amb factors demogràfics o socioeconòmics (100,102,122–124). Per exemple, France *et al.* analitzen 5 cohorts, d'un a quatre anys de seguiment, observant un augment del cost sanitari, de l'ús de serveis sanitaris, la ratio de mort i el deteriorament físic entre les persones multimòrbides (123). La incidència de la multimorbiditat també s'ha estudiat en cohorts de 10 i 14 anys, respectivament, on s'objectiva l'augment de multimorbiditat associat amb l'edat (102,122). Però no consten estudis que analitzin la trajectòria dels patrons de multimorbiditat al llarg del temps.

Llavors, la multimorbiditat pot ser analitzada: observant quines són les malalties més comuns en la població, establint quines parelles o triades de malalties són les més freqüents, i finalment, observant agrupacions de malalties aplicant mètodes d'agrupació i obtenint els patrons de multimorbiditat (33,34,103,125,126). En la Taula 1 està representat un resum dels resultats obtinguts de l'estudi de la multimorbiditat amb les tres estratègies esmentades.

Taula 1: Resum de les malalties cròniques i multimorbiditat més freqüents. Taula adaptada de Xiaolin Xu (127).

Malalties comuns	Combinació de malalties	Patrons de malalties
Hipertensió Dislipèmia Diabetis Malalties cardíques Malalties respiratòries Problemes urinaris Infart cerebral Artritis/osteoartritis Osteoporosis Problemes gastrointestinals Depressió Demència Problemes sensorials Malaltia tiroidea	<p>Depressió i altres 8 malalties (per ex: hipertensió, artritis, diabetis)</p> <p>Hipertensió combinat amb 6 malalties (per ex: osteoartritis, diabetis, càncer)</p> <p>Diabetis combinat amb altres 6 malalties (per ex: hipertensió, infart de miocardi)</p> <p>Artritis combinat amb hipertensió, malaltia cardiovascular, dislipèmia, diabetis i salut mental</p> <p>Asma combinat amb artritis, malaltia cardiovascular o diabetis</p> <p>Osteoartritis combinada amb malaltia cardiovascular o metabòlica</p>	<p>Malalties cardiovasculars i metabòliques</p> <p>Malalties salut mental o neurològiques</p> <p>Malalties osteomusculars</p>

4.3.- Consum de fàrmacs

Les persones amb multimorbiditat acostumen a tenir un estat general més complex que requerirà de múltiples fàrmacs per al control de les múltiples malalties amb les que conviuen. Tot i així, cal tenir en compte que certes malalties cròniques no necessitaran de fàrmacs per el seu bon control (per exemple, cataracta), mentre que altres malalties requeriran la prescripció de varis fàrmacs (per exemple, la hipertensió arterial o la diabetis) (128).

Les guies de pràctica clínica (GPC) són eines importants pel maneig de les malalties cròniques però es basen en les recomanacions sobre una malaltia crònica aïllada, no tenint en compte els pacients amb multimorbiditat. L'aplicació de les GPC comportarà habitualment una acumulació de fàrmacs sense prioritzar a nivell individual, especialment necessària en aquells pacients més fràgils on la càrrega terapèutica pot ser excessiva (129). Així doncs l'avaluació del consum de medicaments és crucial per a fer un abordatge adequat i integral de la complexitat que caracteritza als pacients multimòrbids.

4.3.1.- Concepte de polifarmàcia

El consum de fàrmacs és extens en la població general, més encara entre la gent gran (130,131). Per referir-nos al consum de múltiples fàrmacs, podem fer ús del prefix “poli-” que ve del grec *polys* (molt), i obtenir la paraula “polifarmàcia”. Aquest terme va sorgir a la literatura mèdica fa més d'un segle (132) i ha estat emprat en múltiples articles, però no hi ha un consens del nombre de fàrmacs implicats. Les definicions de polifarmàcia són nombroses, i el criteri varia d'estudi a estudi (Taula 2) (133).

Taula 2: Definicions numèriques de polifarmàcia i els termes associats segons la durada terapèutica i/o l'entorn de salut. Taula adaptada, font: Masnoon *et al.* (133).

Terme	Número de fàrmacs
Polifarmàcia	≥ 2 durant més de 240 dies
	≥ 5 fàrmacs en el mateix mes
	> 5 fàrmacs durant ≥ 90 dies
	≥ 5 fàrmacs en un quadrimestre
	\geq fàrmacs a l'alta hospitalària
	5-9 fàrmacs durant ≥ 90 dies
	5-9 fàrmacs durant l'estada hospitalària
	10 fàrmacs durant l'estada hospitalària

(Continuació Taula 2)

Terme	Número de fàrmacs
Gran polifarmàcia	≥ 10 fàrmacs en un dia dintre del període d'estudi
Hiper-polifarmàcia	≥ 10 fàrmacs durant ≥ 90 dies
Polifarmàcia excessiva	≥ 10 fàrmacs en un quadrimestre ≥ 10 fàrmacs durant l'estada hospitalària
Polifarmàcia persistent	≥ 5 fàrmacs durant 181 dies
Polifarmàcia crònica	≥ 5 medicaments en 1 mes per més de 6 mesos consecutius

S'extreu d'aquesta taula els múltiples termes en que es pot fer referència al consum de múltiples fàrmacs. Les definicions poden ser quantitatives o qualitatives. A nivell quantitatiu s'ha considerat la polifarmàcia des del consum de 2 o més fàrmacs fins el consum de 5, 6, 7 o més fàrmacs, i també s'ha categoritzat la polifarmàcia com menor (0-4 fàrmacs), moderada (4-5 fàrmacs), major (6-9 fàrmacs) (134) o excessiva (9, 10 o més fàrmacs) (135). Però el terme polimediació no només fa referència a la seva forma quantitativa sinó també es fa servir en termes qualitius com: "polifarmàcia apropiada", entesa com el consum de fàrmacs indicats per les malalties que presenta la persona o "polifarmàcia inadequada", en els casos que s'estigui consumint més fàrmacs dels clínicament necessaris o que el risc (efectes adversos) de prendre'ls superin els beneficis (136).

Tenint en compte les diferents definicions, la més registrada és quantitativa numèrica, observant que fins a un 46,4% dels articles que tracten la definició de polifarmàcia ho fan com el consum de 5 o més fàrmacs (133). Donada la falta de consens en la definició, en la tesi doctoral es parla de "consum de múltiples fàrmacs" o de polifarmàcia, especificant el nombre de fàrmacs emprats.

4.3.2.- Prevalença i característiques relacionades amb el consum de fàrmacs

L'ús de medicaments està estretament relacionat amb les malalties cròniques i augmenta en el decurs del temps. En el període 2006-2011/2012 es va documentar a Espanya un augment de la polimediació (4 o més fàrmacs) 32,5% al 36,4%, ta i com es representa en la Figura 7 (131). Però han estat documentats majors augments en majors períodes. Per exemple, a Escòcia entre el 1995 i el 2010, es va objectivar un augment del 20,8% de les persones polimedicaades (≥ 5 fàrmacs) i del 5,8% els que consumien ≥ 10 fàrmacs (130).

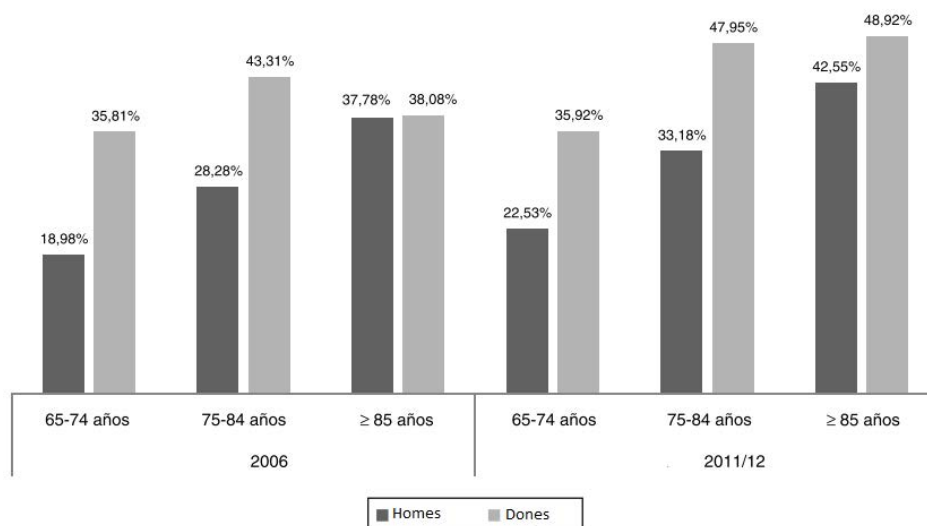


Figura 7: Distribució de la polifarmàcia en funció de l'any estratificat per grups d'edat i sexe en la població major de 65 anys. Font: Martin-Pérez et al. (131).

Alguns motius dels que explicarien aquest augment del consum de fàrmacs són: la disponibilitat de fàrmacs eficaços per determinats símptomes (com l'insomni o el dolor), el seguiment de les GPC per arribar a controls òptims de les malalties i les intervencions preventives per reduir el risc de mortalitat i malalties. Aquest increment farmacològic és especialment manifest en les malalties cardiovasculars, en concret en el grup de fàrmacs per a reduir el risc de patir un ictus o un infart agut de miocàrdi (130). A més a més, en dades del nostre país, la tendència del consum d'alguns fàrmacs específics també és a l'alça, com en el cas dels analgèsics, els hipolipemians o els antidiabètics (131), coincidint amb estudis realitzats en altres indrets com en el Regne Unit (137). Un dels grups que també ha presentat un augment del seu consum són els relaxants/tranquil·litzants/sedants (131).

Així doncs, el consum de múltiples fàrmacs pot ser apropiat per a tractar a un pacient que pateix múltiples patologies. L'adequació del consum de múltiples medicaments és d'important rellevància per aquelles malalties considerades cròniques on la progressió de la malaltia mateixa requerirà de varis medicaments. Per exemple, en el cas de la hipertensió arterial, que té una prevalença de 42,6% en la població adulta espanyola major de 18 anys, prenen tractament el 88,3% dels diagnosticats (138). En aquesta patologia, seguint les GPC, podem arribar a donar fins a 3-4 fàrmacs (per exemple un inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina, un beta-bloquejant i un diürètic) per tal de mantenir xifres de tensió arterial en el rang considerat com "malaltia ben controlada" (139).

Les GPC ens donen el coneixement dins d'un marc teòric idíl·lic de com actuar en la prevenció, diagnòstic, tractament i seguiment d'una malaltia crònica. Amb l'edat, les complicacions adquirides per efectes adversos de fàrmacs són ben conegudes. Per tal d'evitar-les al màxim, s'han creat diferents

critèris per a fer un bon ús dels fàrmacs en la gent gran. A continuació es presenten les eines més conegudes:

A).- **Criteris de Beer** de la Societat Americana de Geriatria. Publicats per primera vegada al 1991, ha patit múltiples revisions essent la última al 2015 (140). Originàriament, van ser dissenyats per a detectar prescripcions inapropiades en les residències de gent gran d'Estats Units. En els seus inicis constava de 30 fàrmacs que calia evitar, posteriorment es va tenir en compte els diagnòstics ajustant els fàrmacs inadequats segons patologia incloent 199 principis actius (140,141).

B).- La **IPET** (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*) publicats al 2000, és d'origen canadenc. Està conformat per 14 errors de prescripció que van consensuar experts al Canadà. Els criteris van ser validats amb malalts aguts hospitalitzats. Al descriure pocs casos i pocs supòsits, aquests criteris no s'han fet servir gaire més enllà del seu país d'origen (142).

C).- El **MAI** (*Medication Appropriateness Index*) utilitzen 10 criteris implícits en la prescripció com a mesura d'una adequada prescripció però no fan referència explícita a determinats fàrmacs o grups de fàrmacs que són problemàtics en la gent gran, ni recull efectes beneficiosos de certs fàrmacs. Prediuen l'aparició de resultats clínics adversos que deriven en hospitalitzacions i visites a urgències per problemes relacionats amb el consum de fàrmacs (143).

D).- Els **criteris STOPP-START** (*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right indicated Treatment*). Criteris publicats al 2008 a Irlanda, van ser ràpidament recolzats per la *European Union Geriatric Medicine Society*. Aquests criteris estan organitzats per sistemes fisiològics, podent ser aplicats de manera ràpida, on recullen els errors més comuns de tractament i d'omissió de prescripcions en la gent gran (144).

4.3.3.- Conseqüències del consum de múltiples fàrmacs

Llavors, la gent gran és un sector de la població vulnerable en consumir múltiples fàrmacs. Aquest fet està condicionat per factors de la persona (com el control de malalties de base o símptomes) o factors del prescriptor, com el criteri clínic del professional sanitari. A més, presenten canvis fisiològics inherents amb l'edat que afecten la farmacocinètica i farmacodinàmia (145).

Entenem com farmacocinètica els processos que realitza el nostre cos al fàrmac, que inclou el procés d'absorció, distribució, metabolisme i excreció del fàrmac (146). L'interacció fàrmac-fàrmac pot afectar o alterar qualsevol dels processos farmacocinètics esmentats. Aquestes alteracions poden ocasionar un augment o un descens en la concentració d'un dels fàrmacs comportant una toxicitat i una ineficàcia en l'acció que tenia comesa i per tant en el control de la malaltia (147). Per altra banda, la farmacodinàmia

és l'acció que el fàrmac fa al nostre cos, estant relacionat amb l'activitat farmacològica del principi actiu. És a dir, compren l'estudi dels mecanismes d'acció dels fàrmacs i dels efectes bioquímics o fisiològics (146). L'interacció farmacodinàmica es produeix quan un fàrmac altera la resposta d'un altre per interacció en el lloc del receptor o actua en un lloc diferent per millorar o disminuir els efectes del primer fàrmac (147). L'interacció pot comportar una acció antagonista (inhibint una resposta) o agonista (iniciant una resposta). Aquesta interacció no cal que estigui lligada a l'edat ja que pot ser per la pròpia naturalesa farmacocinètica o farmacodinàmica del fàrmac (148).

El propi sistema sanitari és responsable, en part, de les interaccions que esdevenen del consum de múltiples fàrmacs. Una de les principals causes d'aquestes interaccions són les visites a múltiples especialistes que el pacient realitza per tractar les diferents malalties que pateix. Tot i així, l'estudi de Frank *et al.* observen que un 96% dels pacients estudiats no estaven prenent el que el seu metge de família pensava (149). La descoordinació i la falta de comunicació entre professionals sanitaris influeix de manera negativa en el pacient.

Per tant, l'ús de múltiples fàrmacs té l'objectiu de controlar diferents símptomes i malalties, però no està exempt de riscos sobre la salut de les persones. A l'augmentar el número de fàrmacs que una persona consumeix, augmenta la possibilitat d'interacció dels fàrmacs en forma de fàrmac-fàrmac, fàrmac-malaltia, fàrmac-alimentació, fàrmac-nutrició, fàrmac-alcohol o fàrmac-herbes medicinals. Fora del cost directe al servei sanitari, haurem de tenir present les conseqüències que pot arribar a tenir prendre múltiples fàrmacs (150):

A).- Efectes adversos associats al consum de múltiples fàrmacs: S'enten com efecte advers farmacològic, un efecte no desitjat en conseqüència al consum d'un determinat fàrmac (151). El consum de 2 fàrmacs està relacionat amb un increment del 13% del risc de patir un efecte advers, amb el consum de 5 fàrmacs l'increment del risc és del 58% i pot arribar al 82% amb el consum de 7 o més fàrmacs (152). I aquest augment és exponencial en el cas d'afegir un fàrmac inapropiat (153). El grup de fàrmacs cardiovasculars, analgèsics i hipoglicèmics, suposen un 86,5% de les reaccions adverses que es podrien prevenir. Els símptomes relacionats són en un 77,2%, símptomes a nivell del sistema nerviós central, alteracions electrolítiques/renals i del tracte gastrointestinal (154). Es calcula que al voltant d'un 30% dels efectes adversos són potencialment previsibles. Llavors, els fàrmacs més relacionats amb efectes adversos són els cardiovasculars, els diurètics, els anticoagulants, els antiinflamatoris no esteroideus, els antibiòtics i els hipoglicèmics (155).

B).- Interaccions dels fàrmacs: Les causes que poden desencadenar una interacció entre fàrmacs i desencadenar un efecte advers, pot ser donat per: una mala elecció del fàrmac, no tenir en compte la funció renal, donar una dosi equivocada, l'elecció equivocada d'una ruta d'administració (tòpica, intramuscular, oral, etc.), o per errors en la presa del medicament (156). Les interaccions potencials entre fàrmac-fàrmac són comuns, suposant entre un 20-40% dels efectes adversos en la gent gran

polimedicada (157). En un estudi multicèntric europeu, realitzat en persones insitucionalitzades a residències, van objectivar que un 46% dels pacients tenien una interacció potencial fàrmac-fàrmac, de les quals un 10% estaven catalogades com de greu interacció (158). Així doncs, caldrà tenir present les interaccions farmacodinàmiques i les interaccions farmacocinètiques a nivell d'absorció/excreció i a nivell del metabolisme del fàrmac, per tal de disminuir les interaccions inadequades o innapropiades entre fàrmacs (156).

C).- Falta d'adherència a la medicació: La posologia de múltiples fàrmacs en una persona pot ser molt complexa i pot acabar en una mala presa de la medicació (159), essent un fet de gran importància per la gent gran. Tot i que el nombre de medicaments és un predictor de mala d'adherència, més que l'edat en sí (160,161). S'enten com adherència el grau en el que la conducta d'un pacient en relació amb la presa de medicaments es correspon amb les recomanacions acordades amb el professional sanitari (162). Però múltiples factors poden influir en la mala adherència a medicaments com la progressió de les malalties, el fracàs terapèutic d'altres medicaments, processos d'hospitalització i reaccions adverses d'altres medicaments (160).

D).- Davallada en l'estat funcional i cognitiu: La polimedicació ha estat vinculada a un deteriorament funcional, fet que comporta la disminució de les habilitats instrumentals de la vida diària. Les caigudes són una conseqüència d'aquest deteriorament funcional i són de gran importància donat que s'associen a un augment de la mortalitat i morbiditat (150,159). La polimedicació també s'ha vinculat a un decliu de capacitats cognitives manifestat per episodis de deliris (163). Aquesta davallada queda de manifest en l'estudi de Jyrkkä *et al.* on es documenta que un 22% dels pacients que prenen 5 o menys fàrmacs tenien alteracions cognitives, passant a ser el 33% entre aquells que prenen 6-9 fàrmacs, i representant el 55% en els pacients que consumeixen 10 o més (164). L'interacció esdevinguda entre la presa de fàrmacs associats a un decliu funcional/cognitiu és una de les complicacions més freqüents i reversibles en la polimedicació (165).

Així doncs, en moltes ocasions la polifarmàcia entre la gent gran serà un fet inevitable que respondrà a la necessitat de tractar les múltiples malalties cròniques que tingui. Tot i així, cal tenir present els punts esmentats per tal de minimitzar al màxim les conseqüències esdevingudes de la presa de múltiples fàrmacs. Optimitzar el tractament en les comunitats més vulnerables, en aquest cas entre la gent gran, és un punt clau per millorar l'atenció de la seva salut. L'adequació de la prescripció es pot realitzar evitant els fàrmacs inapropiats, les duplicitats i la medicació excessiva. L'Institut Català de la Salut té un programa a nivell ambulatori per donar suport a l'activitat assistencial dels professionals sanitaris respecte la seguretat farmacològica, contribuint a millorar la prescripció farmacològica en l'àmbit de la seguretat clínica, l'efectivitat i l'eficiència.

Per una banda hi ha el Self-audit, eina que facilita la revisió sistemàtica de les prescripcions, identificant aquells pacients que poden tenir algun problema relacionat amb la seva medicació. El Self-audit té en

compte les duplicitats terapèutiques, els fàrmacs contraindicats per patologies de base del propi pacient, per medicació desaconsellada en relació a l'edat avançada o les durades de tractament inadequades (166). D'altra banda també existeix el Prefaseg que és una eina per preveure errors de medicació. Aquesta eina s'activa davant determinats avisos en el moment de prescriure fàrmacs on hi hagi interaccions no recomanables entre el nou fàrmac prescrit donat d'alta i els que previament prenia el pacient (167,168).

Aquests programaris informàtics permeten als professionals dur a terme un procés d'autoavaluació per a contribuir a la millora, de manera continuada, de la qualitat de la prescripció i de la seguretat clínica del pacient. Pocs estudis avaluen l'efectivitat d'aquestes eines, essent un d'ells publicat al 2010 on afirmen que els dos programes esmentats donen resultats positius després de 16 mesos d'implementació amb una influència directa en el 56% dels pacients avaluats i el 16% dels polimedicats (169). Malauradament l'eficiència d'aquestes eines està escàsament analitzada.

4.4.- Mètodes de clustering

L'estadística descriptiva està constituïda per un conjunt de tècniques que classifica, presenta, descriu, resumeix i analitza les dades relatives a una o més característiques de les persones d'una població. Dependent del número de variables o característiques que s'estigui estudiant en una persona es defineix l'estadística com: **univariant**, quan hi ha l'estudi d'una única variable; **bivariant**, quan s'estudia dues característiques d'una persona; o **multivariant** quan hi ha implicades 2 o més variables per a cada persona o objecte d'estudi. En aquest últim cas, la informació estadística és de caràcter multidimensional, per tant, la geometria, el càlcul matricial i les distribucions multivariants juguen un paper fonamental (170).

En el moment de processar les dades d'un estudi cal tenir en compte la modelació estadística. Segons un estadístic de renom, Leo Breiman, hi ha dues cultures per a modelar l'estadística. En la seva definició, una primera visió correspondria a l'estadística clàssica. Aquesta assumeix que les dades són generades per un model de dades estocàstiques, és a dir, un model basat en la teoria de la probabilitat. Es defineix estocàstic com un conjunt de dades, variables aleratòries, que depenen d'un paràmetre que habitualment és el temps (171). Per altra banda, una segona cultura, correspondria als professionals del món de les computadores, els quals utilitzen aprenentatges automatitzats amb modelacions algorítmiques on tracta el mecanisme de dades com desconegut (172,173).

Aquest aprenentatge automatitzat també es coneix com *machine learning*, algoritmes que executa una computadora i per mitjà dels quals va aprenent de manera automàtica. Per desenvolupar aquests algoritmes es poden aplicar dos modalitats d'aprenentatges. Un primer, conegut com **aprenentatge supervisat** (*supervised learning*) on tenim un seguit de x característiques mesurades en n observacions i una resposta Y mesurada en les mateixes n observacions. És a dir, l'algoritme combina preguntes i respostes podent obtenir prediccions. I un segon, l'**aprenentatge sense supervisió** (*unsupervised learning*) basat en tècniques estadístiques que analitzen un seguit de característiques mesurades a n observacions. En aquest cas no estem interessats en prediccions perquè no tenim la variable resposta Y (174). Llavors la seva funció és la d'agrupar i/o observar relacions entre variables.

La metodologia d'aquesta tesi doctoral es basa en tècniques d'anàlisi multivariant de dades independents amb mètodes sense supervisió. Amb l'objectiu de poder conèixer millor el comportament de les malalties cròniques es va plantejar estudiar la seva distribució a través d'agrupacions de persones. Llavors, per a definir agrupacions, és a dir, subgrups homogenis de variables (malalties) o persones, cal conèixer les tècniques fins el moment publicades: l'anàlisi de clústers com els clústers jeràrquics d'aglomerats, l'anàlisi factorial, la ratio observat/esperat i l'anàlisi de correspondència múltiple (120). Però les tècniques d'agrupació més emprades són l'anàlisi factorial i les tècniques de clustering (33).

4.4.1.- Anàlisi factorial

L'anàlisi factorial ve de l'anglès *exploratory factor analysis* (EFA). És una tècnica estadística multivariant que té per objectiu descobrir les relacions entre un grup de variables, facilitant la comprensió d'un fenomen objecte d'estudi. La idea bàsica és que a través d'un conjunt de variables estudiem la seva interrelació. Amb l'anàlisi factorial assumim que les relacions entre variables existeixen perquè les variables són manifestacions comunes de factors no "observables" de forma directa (175). Aquest mètode vol expressar p variables observables com una combinació lineal de m variables hipotètiques o latents, denominades factors F . L'anàlisi factorial obté i interpreta els factors comuns a partir d'una matriu de correlacions de variables. En un model multifactorial, l'anàlisi factorial de m factors comuns considera que les p variables observables $X_1 \dots X_p$ depenen de m variables latents $F_1 \dots F_m$, anomenades factors comuns (170).

És a dir, identifica factors latents basat en l'assumpció de que les variables que estiguin associades tindran en comú un factor F que les relaciona, responsable de la correlació que tinguin aquelles variables (120). Per exemple, en un estudi dut a terme per l'equip de Prados-Torres *et al.* fent ús de l'anàlisi factorial, van identificar patrons de multimorbiditat analitzant la relació que tenien les malalties amb el càlcul dels factors F . Inicialment es va definir que aquelles malalties que tinguessin un valor de càrrega factorial $F \geq 0.25$ dintre de cada factor serien elements que formarien part del patró de multimorbiditat (176).

A la Figura 8 està exposat el patró definit en dones majors de 65 anys fent ús d'aquesta tècnica. Si es fa una lectura detallada de la Figura 8, el Factor 1 (F1) està format per: alteració de lípids (F1 0.25), osteoporosis (F1 0.40), malalties tiroidees (F1 0.25), refluxe gastro-esofàgic (F1 0.44), diverticles al colon (F1 0.31), altres malalties osteomuculars, ansietat (F1 0.37) i dermatitis (F1 0.27). En canvi, el Factor 2 (F2) està format per: insuficiència cardíaca congestiva (F2 0.39), arrítmies cardíques (F2 0.34), dèficit de ferro (F2 0.35), malalties cerebrovasculars (F2 0.36), demència i delirium (F2 0.42), úlceres cròniques cutànies (F2 0.50). De la mateixa manera es fa la lectura del Factor 3 on predominen malalties cardíques i el Factor 4 (F4) on s'observa una associació entre els problemes de comportament (F4 0.39) i la depressió (F4 0.79) (176).

	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4
Disorders of lipid metabolism	0.25	-0.16	0.04	-0.06
Osteoporosis	0.40	-0.07	-0.17	-0.07
Thyroid disease	0.25	0.01	0.02	-0.13
Gastro-oesophageal reflux	0.44	0.13	-0.14	0.09
Diverticular disease of colon	0.31	0.14	-0.08	0.01
Varicose veins of lower extremities	0.30	0.03	0.05	-0.02
Arthropathy	0.30	-0.04	0.09	0.00
Cervical pain syndromes	0.28	-0.09	-0.02	0.01
Low back pain	0.34	-0.06	0.05	0.07
Anxiety, neuroses	0.37	0.18	-0.07	-0.13
Dermatitis and eczema	0.27	0.02	0.03	0.04
Congestive heart failure	-0.04	0.39	0.37	0.03
Cardiac arrhythmia	-0.02	0.34	0.36	-0.14
Iron deficiency, other deficiency anaemia	0.10	0.35	0.14	0.00
Cerebrovascular disease	-0.03	0.36	0.08	0.08
Dementia and delirium	-0.01	0.42	-0.13	0.00
Chronic ulcer of the skin	-0.16	0.50	0.10	0.02
Ischemic heart disease (excluding infarction)	0.09	0.18	0.29	-0.06
Hypertension	0.11	-0.08	0.44	0.03
Diabetes	-0.13	0.04	0.46	-0.02
Haematologic disorders, other	0.01	0.12	0.31	0.05
Obesity	0.13	-0.25	0.30	0.13
Behaviour problems	0.17	0.19	-0.06	0.39
Depression	0.06	-0.06	0.05	0.79

Figura 8: Valors dels Factors obtinguts per ànàlisi factorial en el grup de dones de més de 65 anys. Prados-Torres et al. (176)

A partir de les malalties que formen part dels factors exposats, s'estableix el nom de les malalties correlacionades i es refereix a elles com a patrons de multimorbiditat. Seguint l'exemple exposat en la Figura 8, es nombren els patrons com: patró mecànic-tiroideo (Factor 1), patró psicogeriatric (Factor 2), patró cardio-metabòlic (Factor 3) i patró depressiu (Factor 4) (176). Nombrosos estudis, des del 2010 han realitzat ànàlisi factorial on s'observen tres patrons coincidents: Cardio-metabòlic, Psico-geriatric i el Múscul-esquelètic (34).

4.4.2.- Clustering

La tècnica de clustering o ànàlisi de conglomerats, *cluster analysis* (CA) en anglès, és una tècnica exploratòria que localitza i agrupa dades en subgrups desconeguts fins el moment. Quan es realitzen aquests grups el que es preten és que les observacions que pertanyen al mateix grup siguin similars, mentre que les observacions entre els grups hagin de ser diferents les unes amb les altres (177). Per tant, el CA defineix agrupacions on els objectes d'un grup sí són similars entre sí i diferents dels objectes d'altres grups.

Els grups formats vindran determinats per les múltiples variables fetes servir en l'estudi, però l'interès està en caracteritzar i resumir aquest núvol de

variables observables trobant alguna característica inherent de cada grup (178). L'objectiu és saber la possible agrupació "natural" existent entre les dades analitzades; és a dir, veure estructures latents no detectades explícita i directament a través de les variables observades. Després, l'investigador tractarà d'especificar la configuració dels grups oposats en el conjunt de dades, tractant d'explicar aquesta ordenació amb arguments, generalment, aliens a la tècnica en sí mateixa (coneixement teòric de matèria estudiada, connexió amb altres estudis, etc.). Per tant, una vegada establerta empíricament la classificació, per a que aquesta sigui útil, pot ser analitzada detingudament a fi de descriure les claus o propietats que han produït tal agrupament (87). L'aparició d'aquesta estructura pot portar a l'investigador a aprendre aspectes o propietats de les persones que d'una altra manera haurien passat inadvertides. Tot plegat, pot conduir a plantejar noves hipòtesis de treball i noves recerques des de diferents perspectives.

Els resultats obtinguts amb les tècniques de cluster dependran de tres punts importants:

- 1.- L'algoritme d'agrupament de casos: clúster jeràrquic o k-means
- 2.- Conjunt de dades disponible
- 3.- La mesura de similitud per a comparar objectes que dependrà del tipus de dades que tinguem.

Clústers jeràrquics

El clúster jeràrquic és una tècnica dissenyada per agrupar un conjunt de dades a diferents nivells o jerarquies. Una classificació jeràrquica és una successió d'agrupacions tal que cada grup o clúster s'obté agrupant el conjunt de dades estudiades. Per tal de realitzar el clustering és necessari poder calcular la matriu de distàncies o similitud entre les variables, és a dir les característiques a agrupar. Sobre aquesta matriu de similitud es du a terme l'anàlisi de clústers jeràrquic mitjançant un algoritme. El resultat d'aplicar aquest algoritme de clustering jeràrquic es pot representar mitjançant l'anomenat dendrograma (gràfic amb forma d'arbre). Els clústers jeràrquics i els diferents nivells d'agrupació s'obtenen dels possibles talls que es poden realitzar en un dendrograma (179).

Per a entendre la tècnica exposarem la interpretació de la seva forma, el dendrograma (Figura 9): en l'eix vertical tenim representat l'índex de la jerarquia; cada línia vertical representa una observació (malaltia) però si tallem el dendrograma en un punt lleugerament superior, alguna d'aquestes línies es fusiona en branques amb una altre contigua. Això correspon al grau de similitud escollit. A mesura que ens movem verticalment les branques es van fusionant.

Les malalties cròniques es van considerar com un clúster per ells mateixos i van anar sent units segons la distància (definida per la Q de Yule) present entre ells. En el dendrograma de la Figura 9 es pot observar com les agrupacions de malalties van ser quatre. Els patrons de multimorbiditat de la mostra van ser nomenats segons les malalties classificades en els diferents grups, trobant els patrons de malalties següent: 1) factors de risc cardiovasculars i malalties cardiovasculars, 2) malalties relacionades amb l'edat i malalties relacionades amb el síndrome metabòlic, 3) dependència de tabac/alcohol i malaltia pulmonar obstructiva crònica i 4) dolor en general, malalties múscul-esquelètiques i psicològiques (180).

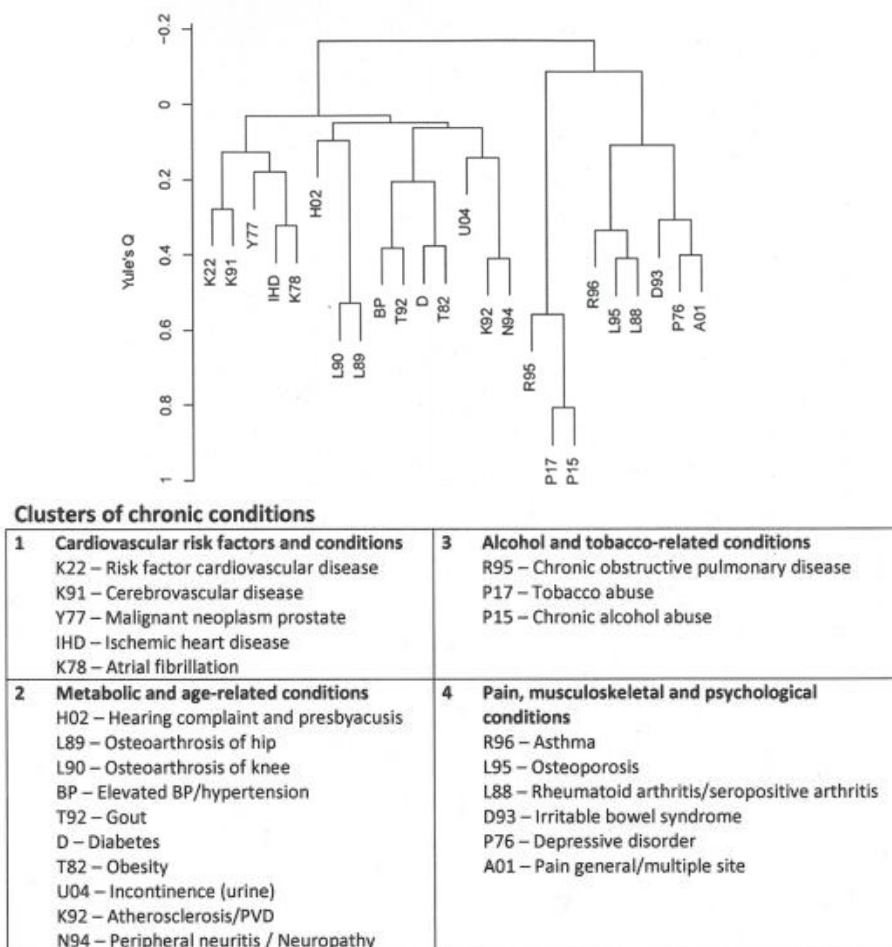


Figura 9: Dendrograma de les malalties considerades en l'anàlisi jeràrquic de l'estudi. Font: Déruaz-Luyet et al. (180).

Un dels principals problemes d'aquesta tècnica és que el nombre de clústers és difícil de definir, tot i que existeixen diferents índex per tal d'estudiar el nombre de clústers òptim. Una de les altres desavantatges és que al tractar-se d'una tècnica jeràrquica en el que un objecte queda classificat rígidament en un únic clúster, no permet que aquest objecte pugui pertànyer a més d'un clúster. El que sí presenta aquest mètode és diferents algorismes per a poder establir la similitud o dissimilitud entre observacions. Els algorismes que aquest mètode pot utilitzar són: centroide (centre geomètric o mitjana

de distància entre dues observacions), la distància mínima o definint la distància màxima de dues observacions (174).

K- means

K-means és una tècnica de clustering que identifica els grups segons les diferències que hi ha entre observacions, agrupant-les en un nombre preestablert de grups sense solapament: cada observació estarà localitzada a un grup, no podent estar en un altre. És el que es coneix com classificació “hard”, “dur” en anglès (179).

En la Figura 10 està representat en l’espai la disposició de 150 observacions. Cada grup està representat per un color i cada observació per un punt. Així doncs, veiem representat si hi ha 2 grups (K=2), si hi ha 3 grups definit (k=3) o 4 grups (k=4) (174). El número de grups que hi ha s’estableix abans de fer les agrupacions i es realitza determinant els centroides (centre geomètric) de cada clúster. És a dir, el centroide és la mitjana de les característiques de tots els elements del clúster. Llavors s’assigna cada observació al clúster amb el que té un centroide més proper. La distància entre el centroide i l’observació s’estableix per la distància euclídea (distància matemàtica entre dos punts diferents, en aquest cas de l’observació al centroide del clúster).

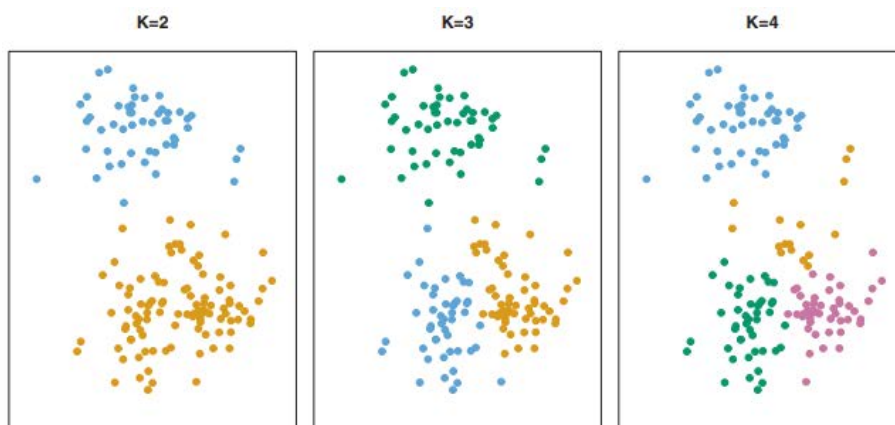


Figura 10: Representació d’agrupacions seguint la tècnica de k-means segons el número preestablert d’agrupacions. Font: James et al. (174).

K-means segueix els següents passos per tal de disminuir la distància que pot haver entre observacions, i per tant poder fer les agrupacions el més homogènies possibles:

1. Assignació aleatòria de cadascuna de les observacions a un dels K clústers (assignació inicial de clústers)
2. Repetir fins que l’assignació de clústers deixi de variar:

- a. Calcular el centroide per a cada clúster
- b. Assignar cada element al clúster que tingui el centroide més proper a ell, que s'avalua amb la distància euclídea

Donat que l'algoritme de k-means realitza una assignació inicial aleatòria, és necessari realitzar múltiples vegades l'algoritme des de diferents punts o centroides aleatoris per definir el número total de grups esperats en la mostra (174). Per tant, la tècnica troba un nombre d'agrupacions que s'indiquen a l'inici i a posteriori s'avalua si el nombre de clústers és adequat. Aquesta adequació s'estableix amb diferents índex, com per exemple l'índex de Jaccard (177).

Llavors, k-means és una tècnica de clustering que genera agrupacions per particions amb un número conegut de grups, previ anàlisi, on cada clúster té associat un centroide (centre geomètric) i els objectes s'assignen al centroide més proper. Finalment, per tal d'assegurar-nos que la tècnica dóna grups estables, la prova d'observar els objectes agrupats segons el centroide es repeteix iterativament.

Un dels desavantatges de la tècnica de k-means resulta de la necessitat de definir a priori el número de grups. Una alternativa per no haver-ho de fer és realitzar una tècnica de jerarquització (174). En el clúster jeràrquic no trobem divisions de grups amb un número determinat preestablert. Per contra, la classificació està formada per una sèrie de participants que van d'un únic clúster a la seva base que conté totes les persones, fins a n clústers determinats per models (177). També cal tenir en compte que la tècnica de jerarquització pot ser adequada en el tractament d'un número baix de dades, en canvi, en el cas de voler avaluar un número elevat d'observacions, la tècnica de k-means és millor ja que no és necessari calcular la matriu de distàncies.

4.4.3.- Anàlisi factorial versus clustering amb k-means

A l'hora de realitzar agrupacions cal definir l'objectiu que es vol analitzar per seleccionar el mètode d'anàlisi òptim. Per aquest motiu s'ha exposat les diferents tècniques principals d'agrupament. A continuació es representa de manera gràfica les principals diferències de les dues tècniques (181).

La principal diferència entre les dues tècniques, és que l'EFA parteix de variables individuals (malalties) de n participants, mentre que l'anàlisi de clúster amb k-means permet partir d'una variable formada per múltiples (persona amb múltiples malalties cròniques), tenint en compte totes les variables que l'acompanyen. La representació gràfica d'aquesta gran diferència la veiem a continuació en la taula 3 (182):

Taula 3: Principals diferències entre l'anàlisi de clústers amb k-means i l'anàlisi factorial.

	Anàlisi de clústers: k-means	Anàlisi factorial
Objectiu	Agrupa casos	Agrupa característiques
	Troba subgrups homogenis en un grans grups	Describeix la correlació de les variables per entendre com es relacionen entre elles
	Categoritza	Simplifica, redueix
Complexitat de la mostra	Hi ha restricció de la mostra	No hi ha restriccions de la mostra
	No necessitem que les variables estiguin correlacionades, lliure de valors extrems Assumeixes una mesura de similitud entre observacions	Les variables han de tenir una correlació entre elles Assumeixen que existeix un acorrelació entre variables
Resultats	Interpretació subjectiva dels subgrups formats en base a les seves característiques	Interpretació segons associació de factors F
Aplicació	Aconsegueixes una distribució de dades per definir característiques de cada patró	Investigar la relació de variables
	Resumeix, comprimeix i redueix informació	Investiga conceptes que no són fàcilment mesurables de manera directa, unint/relacionant un nombre elevat de variables en algunes poques variables que són els que formen els factors
	Definir grups amb similitud i dissimilars entre ells	Defineixen associacions de factors F
	En ocasions pots determinar tendències de dades dinàmiques	No és adequat estudiar tendències de dades dinàmiques

5.- JUSTIFICACIÓ

A tot el món l'esperança de vida està augmentant gràcies als avenços, entre d'altres factors, en la recerca i l'atenció mèdica (10). No obstant això, una vida més llarga està estretament relacionada amb la probabilitat de desenvolupar més malalties cròniques (183). Encara que l'esperança de vida global i els anys de vida saludables s'han incrementat a tot el món, la qualitat de vida i la capacitat funcional han empitjorat a causa de condicions cròniques molt relacionades amb l'envelliment (10). Nous conceptes, com la multimorbiditat, i tècniques d'avaluació han estat definits per explicar aquest fenomen (22,26).

La investigació sobre la multimorbiditat és limitada i s'ha centrat en descriure la prevalença, estimar la severitat i les seves conseqüències (73,184). Els estudis de prevalença, principalment amb dissenys transversals, han identificat patrons de multimorbiditat en pacients majors de 65 anys agafant com punt de partida les malalties. La tècnica més àmpliament utilitzada han estat l'EFA o els clústers jeràrquics (87,185,186). Recentment, s'ha demostrat que el mètode d'anàlisi amb l'EFA és útil per descriure la correlació entre variables, mentre que les tècniques de CA permeten realitzar un anàlisi a fons del patró d'associacions no aleatòries entre variables determinants d'una persona (187).

De la unitat definida per la persona i la seva complexitat (malalties cròniques que li pertanyen) es poden obtenir agrupacions, és a dir, patrons de multimorbiditat que reflecteixin la realitat assistencial d'atenció primària. Tanmateix, les malalties que conformin el patró de multimorbiditat poden estar relacionades, i per tant mostrar diferències en les taxes de supervivència. Fins el moment, les agrupacions s'havien definit segons la relació existent entre variables (malalties o medicaments) fent ús de l'anàlisi factorial i clústers jeràrquics majoritàriament. Però és crucial realitzar els estudis establint com a part central de l'anàlisi de la persona amb tot el conjunt de malalties i/o de medicaments.

Per tots aquests motius es pretén definir els patrons de multimorbiditat i de medicaments fent ús de tècniques de clustering amb k-means, i analitzar la taxa de mortalitat segons el patró de multimorbiditat.

6.- HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3.1.- Hipòtesis

- 1.- La prevalença de la multimorbiditat i els patrons de multimorbiditat varien al llarg del temps i varien segons l'edat i el sexe.
- 2.- La taxa de mortalitat i de supervivència varien en funció del patró de multimorbiditat, l'edat, el sexe, la posició socioeconòmica, el nombre de medicaments i el nombre de malalties cròniques.
- 3.- Els medicaments més prescrits estan en relació a les malalties cròniques més freqüents i per tant, es pot definir patrons de medicaments que donen resposta als patrons de multimorbiditat prèviament definits.

3.2.- Objectius

Objectiu General:

Identificar els patrons de multimorbiditat i de fàrmacs de les persones majors de 65 anys que viuen a Barcelona, definint els patrons de multimorbiditat durant un període de 6 anys (2009-2014) i comparant la seva supervivència.

Objectius específics:

- 1.- Determinar la prevalença de la multimorbiditat i de les malalties cròniques en els adults majors de 65 anys de Barcelona i definir els patrons de multimorbiditat observant la seva evolució en un període de sis anys (2009-2014).
- 2.- Determinar la taxa de mortalitat segons el patró de multimorbiditat i el sexe. Analitzar la relació del sexe, l'edat, l'estat socioeconòmic, el nombre de malalties, el nombre de fàrmacs prescrits i el patró de multimorbiditat amb la supervivència.
- 3.- Determinar els fàrmacs prescrits més freqüents segons l'edat i el sexe. Definir els patrons de fàrmacs i comparar-los amb els patrons de multimorbiditat per a l'any 2009.

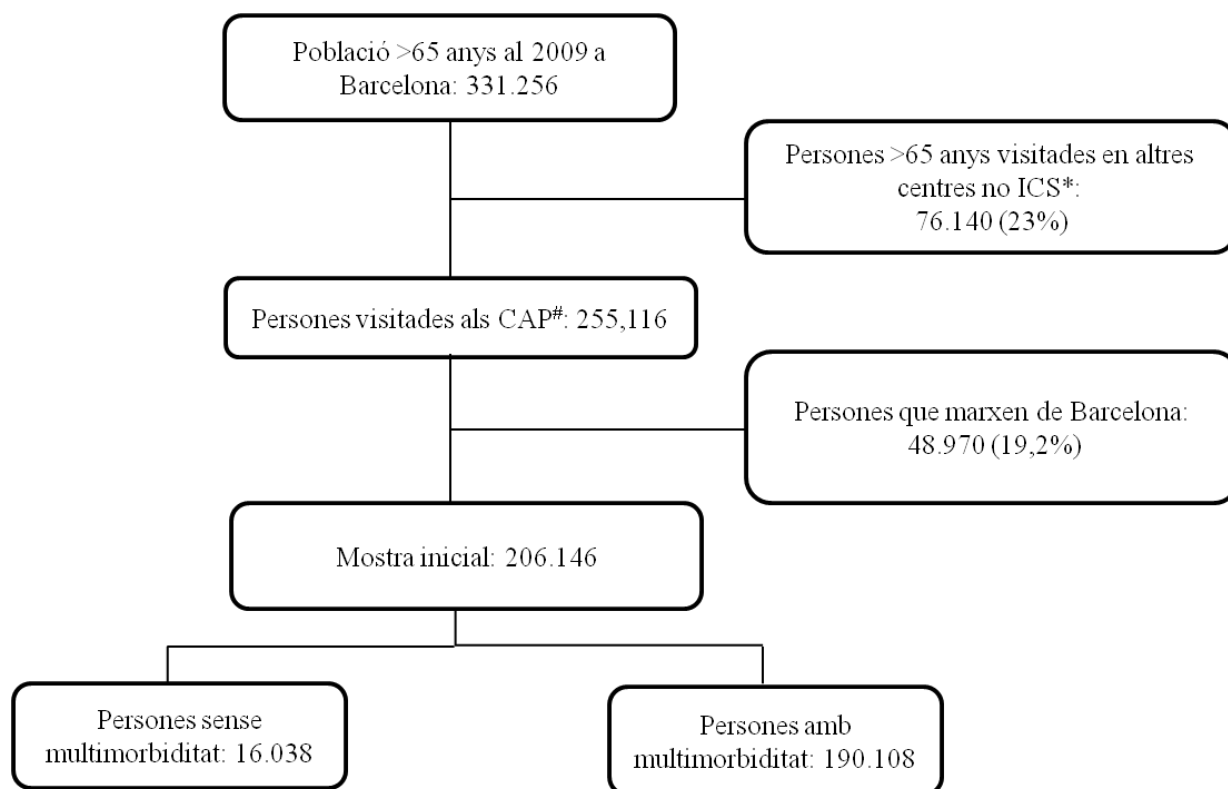
7.- MÉTODES

Per a donar resposta a les hipòtesis plantejades en aquesta tesi doctoral, s'han publicat tres articles en revistes indexades, un article per cada objectiu específic. A continuació s'exposa la metodologia que es va emprar en els estudis d'aquest treball:

7.1.- Disseny i població d'estudi

El disseny bàsic va ser el d'un estudi observacional longitudinal prospectiu basat en registres electrònics de les històries clíniques dels 50 centres d'atenció primària (eCAP) de Barcelona (2009-2014), de l'Institut Català de la Salut (188). Les dades obtingudes van conformar així una cohort.

Els participants van ser persones que a dia 31/12/2009 tenien entre 65 i 94 anys, presentaven 2 o més malalties cròniques diagnosticades en l'eCAP a Barcelona ciutat, i que van estar atesos almenys una vegada en el període definit a posteriori. La informació basal va ser recollida l'any 2009 i successivament cada 31 de desembre dels següents 5 anys (2009-2014). La cohort va ser tancada, pel que no hi van haver incorporacions i l'únic motiu de sortida va ser la defunció.



* ICS: Institut Català de la Salut # CAP: Centre d'atenció primària

Figura 11: Diagrama de flux.

7.2.- Fonts d'informació

Les dades es van adquirir a través del Sistema d'informació pel desenvolupament de la recerca en atenció primària (SIDIAP) (189,190). Aquest sistema disposa de les següents dades individuals anonimitzades:

- 1) Dades demogràfiques: Àrea Bàsica de Salut, municipi.
- 2) Variables clíniques: problemes de salut codificats seguint la CIM-10.
- 3) Informació de la medicació facturada a les oficines de farmàcia obtenint la informació amb la codificació *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC) de la OMS (191).

7.3.- Variables

Variables dependents:

1) Problemes de salut: codificats segons CIM-10 (14). Es van analitzar els problemes de salut registrats a 31 de desembre de l'any 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 i 2014.

2) Multimorbiditat: es va definir com la presència de 2 o més malalties cròniques. Les malalties cròniques incloses van ser les definides pels criteris d'O'Halloran *et al.* (44). Donat que els criteris d'O'Halloran *et al.* estan codificats amb CIAP-2, es va realitzar un procés de *mapping* de CIAP-2 a CIM-10 de les malalties cròniques a incloure (192). A més, es va excloure les condicions que no fossin possibles per rang d'edat establert com trastorns psicològics-autistes, acne, infertilitat o neoplàsies malignes relacionades amb la fecundació. Dos codis diagnòstics es van unir al considerar-los condicions que es poden solapar: la obesitat i el sobrepès. El total de malalties incloses van ser 144. D'aquestes malalties cròniques van entrar a l'estudi les que tenien una prevalença al 2009 $\geq 1\%$ en la població d'estudi, en total 84 malalties cròniques. Aquest criteri es va aplicar per tal d'evitar resultats espuris en l'estudi dels patrons.

3) Fàrmacs: Els fàrmacs estaven identificats seguint la classificació ATC de la OMS (191). Aquest sistema divideix els fàrmacs en cinc nivells diferents, per exemple: el primer nivell és el grup principal (A/ Sistema digestiu i metabolisme); el segon, tercer i quart nivell corresponen al subgrup terapèutic, farmacològic i químic (A10 Fàrmacs emprats en diabetis, A10B Fàrmacs hipoglucemians orals, A10BA Biguanides) i el cinquè nivell correspon a la substància química (A10BA02 Merformina). En la tesi doctoral es va treballar amb el subgrup químic (4rt nivell de la classificació ATC).

Els fàrmacs considerats van ser els que es prenen de manera continuada o crònica, tenint en compte la prescripció i retirada de les oficines de farmàcia amb prescripció del Sistema Nacional de Salut (SNS). Per l'estudi de fàrmacs es van considerar com a medicació crònica aquella que havia estat retirada en

un nombre igual o superior a 6 envasos al llarg del 2009, incloent el període inicial del 2010 per a considerar si la medicació era de llarga durada.

4) La variable mortalitat va ser mesurada per l'ocurrència registrada a SIDIAP, sense determinar la causa de la mort, i el temps transcorregut fins l'esdeveniment.

Variables independents:

4) Índex MEDEA (*Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades Socioeconómicas y Ambientales*): índex de deprivació econòmica depenent de l'Àrea Bàsica de Salut on estan assignats els pacients. Aquest índex publicat al 2008 es va realitzar en col·laboració de 10 grups de treball on es van seleccionar diversos indicadors socioeconòmics simples de cinc ciutats d'Espanya (Barcelona, Bilbao, Madrid, Sevilla i València) (193).

5) Sexe: masculí o femení.

6) Grups d'edat: edat avançada (65-79 anys) i octogenaris (≥ 80 anys).

7.4.- Anàlisi estadístic

7.4.1.- Estudi descriptiu:

Pels tres articles que formen part d'aquesta tesi doctoral es va realitzar un estudi descriptiu. Per a variables quantitatives amb distribució normal es va fer servir la mitjana i la desviació estàndard, en canvi per aquelles sense distribució normal la mediana i el rang interquartil. Per a variables categòriques es van representar amb freqüències i percentatges. Tota la informació es va estratificar per a sexe i grup d'edat (65-79 anys, ≥ 80 anys). I per l'article 2 es van avaluar les diferències entre els grups amb les proves Kruskal-Wallis i khi-quadrat (χ^2) segons correspongués.

7.4.2.- Estudi de patrons:

Per a donar resposta als objectius específics 1 i 3 es van definir els patrons de mulimorbiditat i els patrons de fàrmacs (article 1 i 3). Per a la identificació dels patrons es van seguir els següents passos: 1) Anàlisi de correspondència múltiple; 2) Anàlisi de clústering amb l'algoritme k-means.

1) Anàlisi de correspondència múltiple: donada l'alta dimensionalitat de la base de dades i la naturalesa dicotòmica de les variables de diagnòstic i fàrmacs, es va aplicar una tècnica de reducció de dimensions,

l'anàlisi de correspondència múltiple. Aquesta tècnica exploratòria té com objectiu resumir una gran quantitat de dades en un número reduït de dimensions amb la menor pèrdua d'informació possible. Aquesta tècnica va permetre reduir la base de dades i transformar les variables categòriques a contínues, preservant la complexitat de les dades originals.

2) K-means: a partir de la base de dades reduïda, es van determinar els patrons de multimorbiditat i de fàrmacs. Aquesta tècnica va permetre agrupar les persones en grups/conglomerats de manera que el grau d'associació/similitud dins el mateix grup era més fort que entre les persones d'altres grups. Per a determinar el número òptim de conglomerats es va fer servir el criteri de Calinski-Harabasz. Per tal d'assegurar la qualitat del clúster, va caldre mesurar l'estabilitat de la solució òptima mitjançant l'estimació per mètodes bootstrap amb l'índex de Jaccard amb 100 repeticions, obtenint així la validació interna del clúster (177).

Definició dels patrons de multimorbiditat i de fàrmacs

Alhora de definir els patrons es va tenir en compte la complexitat de cada persona. Donat que les tècniques esmentades tenien com objectiu agrupar a persones en patrons, es van aplicar uns criteris per a donar un pes diferent a cada malaltia o fàrmac, i per tant un pes diferent de cada ítem dins el patró. Llavors, per a cada malaltia o fàrmac que participava en un patró, es van definir la prevalença i una ratio de sobrerrepresentació. A més a més, donada la complexitat i varietat de fàrmacs que una persona podia arribar a consumir, es va afegir en els patrons de fàrmacs un tercer criteri, l'exclusivitat. A continuació es presenten amb detall:

1) Prevalença de la malaltia o fàrmac en el patró.

2) Ratio observat/esperat (ratio O/E): proporció entre la prevalença de la malaltia o del fàrmac en un patró concret respecte la seva prevalença en el seu grup d'edat/sexe. Per a fer la lectura del patró, es va considerar que una ratio O/E ≥ 2 definia un pes rellevant en aquell patró. Per tant, es va considerar que la malaltia o el fàrmac que presentava una ratio O/E ≥ 2 tenia major pes o importància per estar sobrerrepresentat.

3) Exclusivitat: percentatge de pacients que han tingut la prescripció d'un determinat fàrmac en relació al nombre total de pacients que també el tenen prescrit en el grup corresponent per edat i sexe. Considerem una elevada exclusivitat quan el valor és $>50\%$.

En aquest treball s'han fet servir els noms de clústers i patrons de manera similar però es podria considerar una diferència. Es parla de clúster com l'agrupació obtinguda de malalties o de fàrmacs a través de l'aplicació de les tècniques esmentades, anàlisi de correspondència múltiple i k-means. I al realitzar la lectura dels ítems que conformen cada clúster (en aquest treball s'ha tingut en compte la

prevalença, ratio O/E +/- exclusivitat) se li assigna un nom clínic i llavors parlem de patró. En el cas dels patrons de multimorbiditat el nom que se li va assignar al clúster era donat pels sistemes anatòmics de les malalties que van estar sobrerrepresentats (ratio O/E ≥ 2). En el cas dels patrons de fàrmacs, el nom assignat va tenir en compte el grup de fàrmacs sobrerrepresentats (fàrmacs amb una ratio O/E ≥ 2) i aquells amb elevada exclusivitat (fàrmacs amb exclusivitat $>50\%$).

Finalment, la consistència dels clústers obtinguts va estar consensuat pels col·laboradors dels articles publicats tenint en compte criteris clínics segons l'experiència dels professionals. Els patrons es van descriure, no només per les malalties i els fàrmacs, sinó també pel número de persones que el conformaven, estratificats pel grup d'edat i de sexe.

7.4.3.- Estudi de la taxa de mortalitat:

La taxa de mortalitat es va calcular segons el patró de multimorbiditat, l'índex de deprivació, les malalties cròniques (variable categòrica) i els fàrmacs prescrits (variable categòrica) pels quatre estrats, segons el grup d'edat i el sexe. La taxa de mortalitat crua i estandarditzada es va realitzar tenint en compte el cens del 2011 a Catalunya, sent estimades segons el temps transcorregut.

La supervivència segons el patró de multimorbiditat es va estimar mitjançant la regressió de Cox pels quatre estrats, l'índex de deprivació, les malalties cròniques (variable continua) i els fàrmacs prescrits (variable continua) del 2009. Prèviament es van analitzar les gràfiques de Kaplan-Meier i test de Logrank. Es van obtenir els hazard ratio crus i ajustats de cada patró amb els seus intervals de confiança del 95%. Es va utilitzar com a referència el patró Múscul-esquelètic per ser el de menor taxa de mortalitat.

7.5.- Consideracions ètiques:

Els estudis realitzats s'han desenvolupat seguint les normes de la Declaració de Helsinki i Tokio sobre aspectes ètics (194). El protocol de l'estudi va ser avaluat pel Comitè ètic d'investigació clínica de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària-Jordi Gol (nº de protocol: P15/149). Els registres inclosos en la base de dades del SIDIAP eren anònims i tots els codis d'identificació de pacients, professionals i zones bàsiques de salut estaven encriptats, pel que estava impossibilitada la identificació dels subjectes per part de l'equip investigador. La confidencialitat dels subjectes inclosos en l'estudi es va considerar garantida i en consonància amb la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal (15/1999 del 13 de Desembre, LOPD) vigent a l'inici d'aquesta tesi doctoral.

8.- RESULTATS

ARTICLE 1

Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, Pons-Vigués M, Foguet-Boreu Q, Muñoz MA, Violán C. Multimorbidity patterns in the elderly: A prospective cohort study with cluster analysis. BMC. 2018 Jan 16;18(1):16.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis

Marina Guisado-Clavero^{1,2,3}, Albert Roso-Llorach^{1,2}, Tomàs López-Jimenez^{1,2}, Mariona Pons-Vigués^{1,2,4}, Quintí Foguet-Boreu^{1,2,5}, Miguel Angel Muñoz^{2,3,6} and Concepción Violán^{1,2*}

Abstract

Background: Multimorbidity is the coexistence of more than two chronic diseases in the same individual; however, there is no consensus about the best definition. In addition, few studies have described the variability of multimorbidity patterns over time. The aim of this study was to identify multimorbidity patterns and their variability over a 6-year period in patients older than 65 years attended in primary health care.

Methods: A cohort study with yearly cross-sectional analysis of electronic health records from 50 primary health care centres in Barcelona. Selected patients had multimorbidity and were 65 years of age or older in 2009. Diagnoses (International Classification of Primary Care, second edition) were extracted using O'Halloran criteria for chronic diseases. Multimorbidity patterns were identified using two steps: 1) multiple correspondence analysis and 2) k-means clustering. Analysis was stratified by sex and age group (65–79 and ≥ 80 years) at the beginning of the study period.

Results: Analysis of 2009 electronic health records from 190,108 patients with multimorbidity (59.8% women) found a mean age of 71.8 for the 65–79 age group and 84.16 years for those over 80 (Standard Deviation [SD] 4.35 and 3.46, respectively); the median number of chronic diseases was seven (Interquartile range [IQR] 5–10). We obtained 6 clusters of multimorbidity patterns (1 nonspecific and 5 specifics) in each group, being the specific ones: Musculoskeletal, Endocrine-metabolic, Digestive/Digestive-respiratory, Neurological, and Cardiovascular patterns. A minimum of 42.5% of the sample remained in the same pattern at the end of the study, reflecting the stability of these patterns.

Conclusions: This study identified six multimorbidity patterns per each group, one nonspecific pattern and five of them with a specific pattern related to an organic system. The multimorbidity patterns obtained had similar characteristics throughout the study period. These data are useful to improve clinical management of each specific subgroup of patients showing a particular multimorbidity pattern.

Keywords: Multimorbidity, Chronic disease, Ageing, Primary health care, Cluster analysis, Electronic health record

Background

Multimorbidity is defined as the coexistence of two or more chronic diseases [1, 2]. Although overall life expectancy and healthy life years have increased worldwide, quality of life and functional capacity has worsened [3] due to the chronic conditions strongly related to aging. Some studies predict a rise in prevalence of these

conditions [4]; population multimorbidity prevalence currently ranges from 12.9% to 95.1% [5]. In addition, rates of hospitalization and treatment for people with chronic diseases have soared; consequently, a growth in the burden of disease on health systems is assumed in general, and in primary health care in particular [3].

Although life expectancy has increased in the last century [3], research on multimorbidity has been limited and has focused on describing prevalence, estimating severity, and assessing quality of life [6, 7].

In clinical practice, individual patients often present with a collection of chronic diseases which may or may

* Correspondence: cviolan@idiapjgol.org

¹Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes, 587 àtic, 08007 Barcelona, Spain

²Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de la UAB, Plaça Cívica, 08193, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



not have a common aetiology, but which require greatly differing and often incompatible management. Prevalence studies, mostly with transversal designs, have identified multimorbidity patterns in patients older than 65 years, but few prospective longitudinal studies have been published and none of them have analysed a period longer than 4 years [5]. With better knowledge about the evolution of multimorbidity patterns, the joint management of several chronic diseases simultaneously could be more effective.

On the other hand, most of the published studies considered diseases, not individuals, as the variable of analysis in assessing multimorbidity patterns. This inhibits an exploration of multimorbidity patterns that takes into account their trajectories and evolution along the individual's lifetime.

Finally, no consensus has been established about a standard model to determine multimorbidity patterns. Published studies differ in the variables included, such as the unit of analysis selected (patients versus diseases), the statistical method for grouping diseases (factor analysis vs. cluster analysis), diseases included (chronic and/or acute), and number of diseases considered [8, 9]. Nevertheless, non-hierarchical cluster analysis assigns patients into a specified number of clusters [10]. The results are less susceptible to outliers in the data, the influence of the distance measure chosen, or the inclusion of inappropriate or irrelevant variables. Some non-hierarchical cluster analysis methods, like k-means, use algorithms that do not need a distance matrix and can analyse extremely large data sets [10–12].

The aim of this study was to identify multimorbidity patterns over a six-year study period in electronic health records from a Mediterranean urban population older than 65 years and with multimorbidity, attended in primary health care centres in Barcelona (Spain).

Methods

Design, setting, and study population

A cohort study with a cross-sectional analysis was carried out in each year of the study period, from 2009 to 2014, in Barcelona, Catalonia (Spain), a city of Mediterranean region with 1,619,337 inhabitants (31/12/2009) [13]. The Spanish National Health Service provides universal coverage, financed mainly by tax revenue. The Catalan Health Institute (CHI) manages 50 primary health care centres (PHCs) in Barcelona that represent 74% of the population [14]. The CHI's Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) contains the clinical information as electronic health records (EHR) recorded by its PHCs since 2006 [15–17].

Inclusion criteria were 65–94 years of age on 31 December 2009 and at least one PHC visit during the 6-year study period. From the initial sample of 206,146

(Fig. 1), we excluded people who moved or otherwise sought care outside the CHI system. The only reason to exit the cohort was death ($n = 24,013$), and no new participants were introduced during the study period.

Prevalence of individual conditions varies with age, as does multimorbidity and disease patterns. In order to obtain a more homogenous sample in terms of multimorbidity, we focused on patients from Barcelona city with multimorbidity, defined as 2 or more diagnoses of chronic disease active as of 31 December 2009. We obtained information on that population during 6 years and analysed the data 6 times at cross-sectional time points, every December from 2009 to 2014. However, mortality data were obtained 5 times, from 2010 to 2014.

Coding and selection of diseases

Diseases are coded in SIDIAP using International Classification of Diseases version 10 (ICD-10). We mapped ICD-10 codes to International Classification of Primary Care, second edition (ICPC-2) codes in order to select chronic diseases by O'Halloran criteria [18] based on the ICPC-2. We only considered chronic diseases with a prevalence over 1% to avoid spurious associations and obtain epidemiologically coherent patterns. Chronic diseases were coded as a dichotomous variable.

Variables

The unit of measurement was the diagnosis (values: 1 for present, 0 for absent). Other variables recorded for each patient were the following: number of different diseases (chronic diseases active on 31 December each year), age groups in 2009 (65–79; ≥ 80), and sex (women, men).

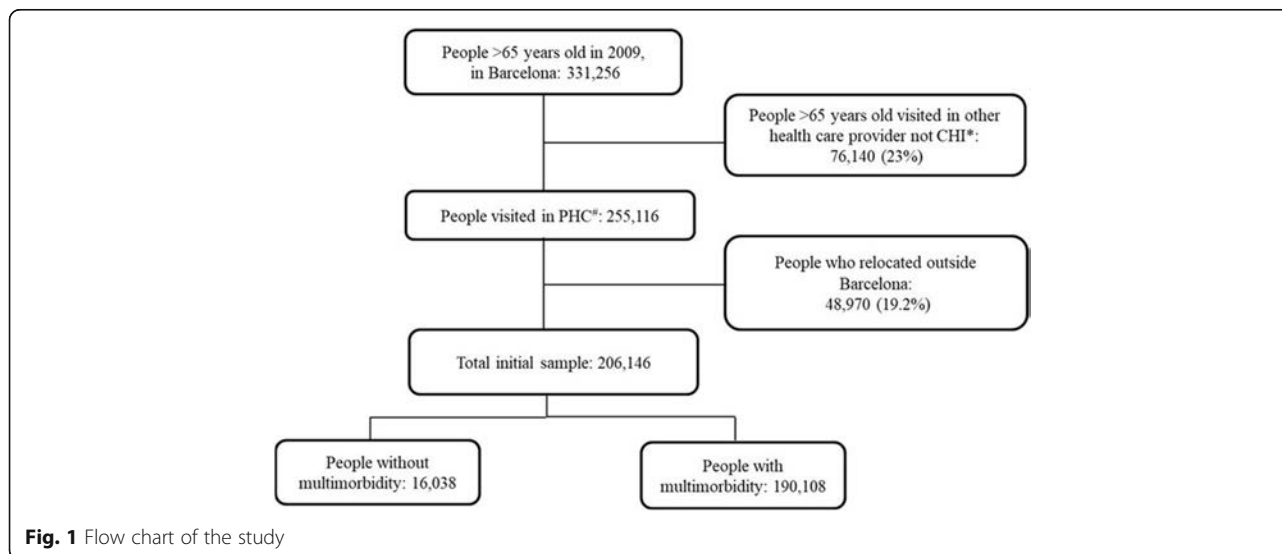
Statistical analysis

Data access: Data were obtained from SIDIAP after the study was authorized. All authors were granted access to the database. No missing values were handled, as sex and age were universally recorded, so there were no missing values and no missing data were imputed. Wrong codes for sex-specific diagnoses and diagnoses with inconsistent dates were excluded.

Descriptive analysis

Analyses were stratified by sex and age. Descriptive statistics were used to summarize overall information. Categorical variables were expressed as frequencies (percentage) and continuous as mean (Standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR). Chi-square test and Mann-Whitney test were used to assess differences between age groups by sex.

Prevalence of each chronic disease was calculated for each year in order to study the evolution over time. Multimorbidity patterns were identified using two steps: 1) multiple correspondence analysis (MCA) and 2) k-



means clustering. For every year of study (2009–14), MCA and k-means analysis included only those individuals that were alive as of 31 December each year.

Multiple correspondence analysis

This data analysis technique for nominal categorical data was used to detect and represent underlying structures in the data set. The MCA method allows representation in a multidimensional space of relationships between a set of dichotomous or categorical variables, in our case diagnoses, that would otherwise be difficult to observe in contingency tables and to show groups of patients with the same characteristics [19, 20]. MCA also allows the direct representation of patients as points (coordinates) in geometric space, transforming the original binary data to continuous data. The MCA analysis was based on the indicator matrix. Optimal number of dimensions extracted and percentages of inertia were determined by scree plot.

k-means clustering

From the geometric space created in MCA, patients were classified in clusters according to proximity criteria using the k-means algorithm with random initial centroids. Clusters centres were obtained for each cluster. Optimal number of clusters (k) was assessed according to Calinski Harabaz criteria, using 100 iterations. The optimal number of clusters is the solution with the highest Calinski-Harabaz index value. To assess internal cluster quality, cluster stability of the optimal solution was computed using Jaccard bootstrap values with 100 runs [10]. “Highly stable” clusters should yield average Jaccard similarities of 0.85 and above.

Multimorbidity patterns

To describe multimorbidity patterns, frequencies and percentage of diseases in each cluster were calculated. Observed/expected (O/E) ratios were obtained by dividing disease prevalence in the cluster by disease prevalence in each age group, by sex. To define a specific pattern, we considered those diseases with an intra-cluster prevalence $\geq 20\%$ and an over-expression with O/E ratio ≥ 2 [21]. The names of patterns are related to the main system affected in each cluster.

Descriptive statistics of age and number of diagnoses per each cluster were also obtained. Clinical criteria were used to evaluate the consistency and utility of the final cluster solution, based on clusters previously described in the literature and a consensus opinion drawn from the clinical experience of the research team (3 family physicians and 2 epidemiologists engaged in daily patient care). Stability in the patterns was considered as the number of persons staying in the same pattern in 2014, as well as the percentage of people who remained in the same pattern at the end of the study compared to 2009.

The consistency of multimorbidity patterns was established by analysing the number (percentage) of people who remained stable within the cluster during the study period.

The analyses were carried out using SPSS for Windows, version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R version 3.3.1, procedures FactorMineR, fpc, and vegan(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Out of 206,146 persons analysed at the beginning of the study in 2009, 190,108 (92.2%) fulfilled multimorbidity criteria (Fig. 1) and 59.8% were women. The mean age at the beginning of the study was 71.8 (SD 4.35) years for

the group 65–79 years old, and 84.2 years (SD 3.46) for the group over 80. In 2009, 31.2% to 39.1% of the population had fewer than 5 chronic diseases, while 40.2% to 42.3% had 6 to 9 diseases and 20.7% to 28.2% had received more than 10 diagnoses. The median number of diseases was 7 (IQR 5–10) for women and for men older than 80 years; the younger men (aged 65–79 years) had a median of 6 diseases (IQR 4–9) (Table 1).

Chronic diseases prevalence

Hypertension, uncomplicated was the most prevalent chronic disease in all groups over the period of time studied, followed by *Lipid disorder*. In the group aged 65–79 years, uncomplicated hypertension affected 69% of women and 68% of men in 2009, and lipid disorder affected 57.7% and 49.4%, respectively. Other prevalent diagnoses for women in this age group in 2009 were *Osteoporosis* (32.6%), *Obesity* (29.2%), and *Depressive disorder* (27.3%); among men, ageing-related diseases were prevalent, including *Benign prostatic hypertrophy* (41.6%), *Cataracts* (21.4%), and *Diabetes, non-insulin-dependent* (30.8%). The top 10 chronic diseases for women and men throughout the study period are shown

in Fig. 2. Few changes in prevalence were observed over the 6 years analysed.

K-means clustering

Using the Calinski criterion, six clusters were considered as the optimal solution for both age and sex strata. Average Jaccard bootstrap values for both women and men were 0.85 and above.

Multimorbidity patterns

For each of the four groups studied (two age groups of men and women), 6 clusters were identified using the k-means method. The first pattern, formed by only the most prevalent diseases, was named the “nonspecific” pattern; the remaining 5 patterns were specific to *Musculoskeletal*, *Endocrine-metabolic*, *Digestive/digestive-respiratory*, *Neuropsychiatric*, and *Cardiovascular* diseases, in decreasing order depending on the percentage of the population included [see Additional files 1, 2].

The first cluster had the largest percentage of the sample, both women and men: 35.6 and 36.7% of those aged 65–79 years, 34.3–34.1% of those aged 80 and older respectively [see Additional files 1–4]. For women, the

Table 1 Number of diseases, stratified by sex and age group

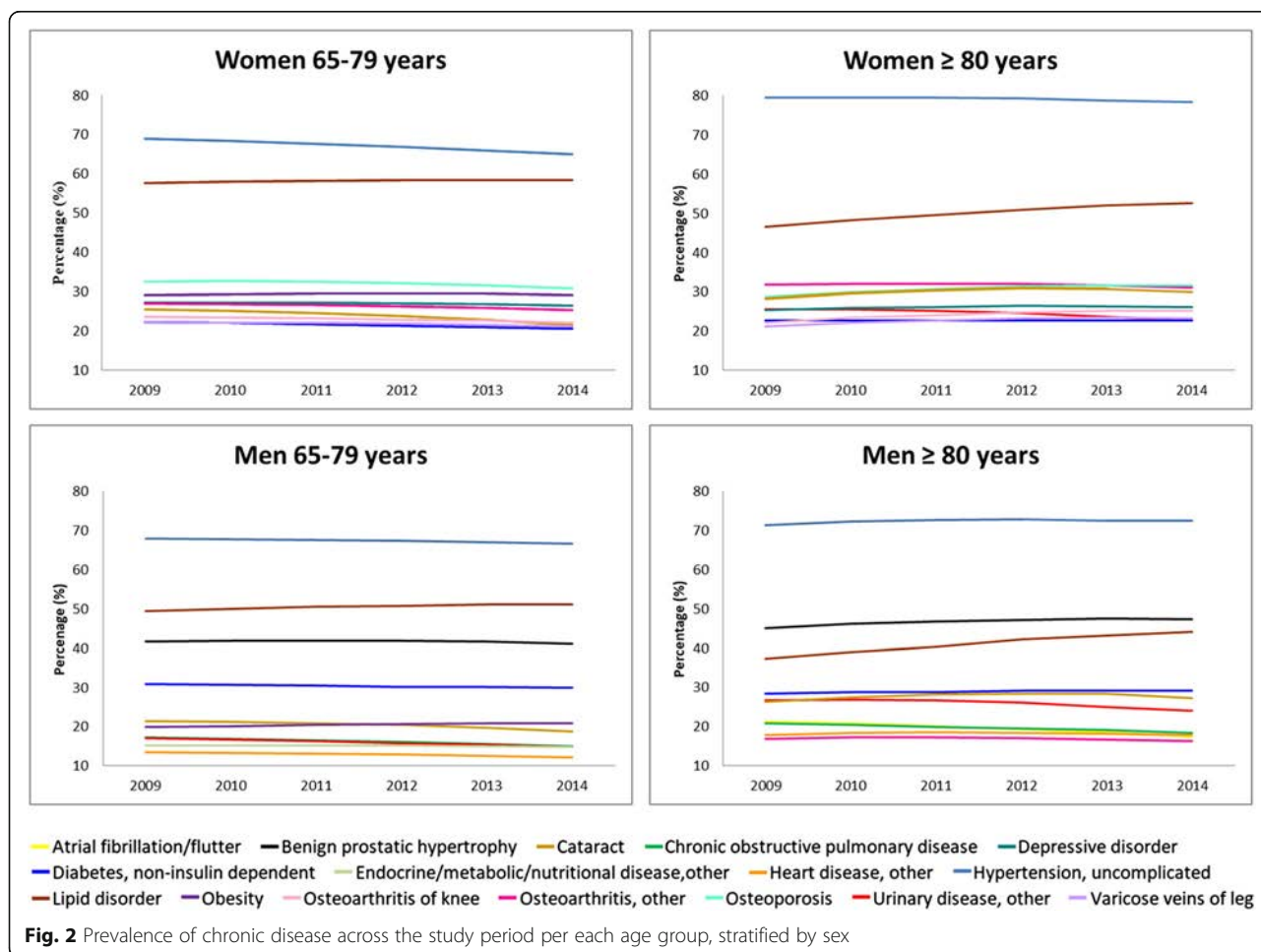
Patients included in the analysis in 2009, N = 190,108				
	Women		Men	
	65–79 years	≥80 years	65–79 years	≥80 years
Total, n(%)	80,208 (42.2)	33,442 (17.6)	59,331 (31.2)	17,127 (9.0)
Number of diagnoses*, n(%)				
2	4249 (5.3)	1595 (4.8)	3770 (6.4)	782 (4.6)
[3–5]	22,491 (28.1)	8688 (26.0)	19,429 (32.7)	4534 (26.5)
[6–9]	32,663 (40.7)	13,732 (41.0)	23,846 (40.2)	7252 (42.3)
≥ 10	20,805 (25.9)	9427 (28.2)	12,286 (20.7)	4559 (26.6)
Median number of diagnoses (IQR)**	7 (5–10)	7 (5–10)	6 (4–9)	7 (5–10)
Number of diagnoses included in cluster analysis***	83	85	84	85
Patients included in the analysis in 2014, N = 166,095				
	Women		Men	
	70–79 years	≥80 years	70–79 years	≥80 years
Total n(%)	51,835 (31.2)	49,940 (30.1)	38,127 (22.9)	26,193 (15.8)
Number of diagnoses*, n(%)				
2	3220 (6.2)	2026 (4.1)	2811 (7.4)	1125 (4.3)
[3–5]	16,662 (32.1)	12,144 (24.3)	13,879 (36.4)	6818 (26.0)
[6–9]	21,334 (41.2)	21,316 (42.7)	15,119 (39.6)	11,333 (43.3)
≥ 10	10,619 (20.5)	14,454 (28.9)	6318 (16.6)	6917 (26.4)
Median number of diagnoses (IQR)**	6 (4–9)	7 (5–10)	6 (4–8)	7 (5–10)
Number of diagnoses included in cluster analysis***	80	84	80	82

Abbreviations: IQR Inter-quartile range

*Chi-square test; all p-values < 0.001

**Mann-Whitney test; P < 0.001

***Chronic diseases with >1% prevalence



top 3 diagnoses throughout the study period were *Hypertension, uncomplicated*; *Lipid disorder*; and *Osteoporosis*. In the older group, *Osteoarthritis, other* was added to the list for the first year and *Cataract* for the other 5 years analysed [see Additional files 1-3]. Similarly for men, three diseases predominated in the *Nonspecific* pattern throughout the study period: *Hypertension, uncomplicated*; *Lipid disorder*, and *Benign prostatic hypertrophy*. In older men, these diseases were joined by *Diabetes, non-insulin dependent* in the first year, adding *Cataract* in the remaining 5 years [see Additional files 2, 4]. There was no over-represented disease in these groups (O/E ratio ≥ 2).

Few variations were detected in terms of prevalence and O/E ratios for the elements of a specific cluster, as shown in the example presented in Tables 2 and 3. A pattern observed in women aged 65–79 years was labelled the *Neuropsychiatric* pattern (Table 2). Some neurological diseases were over-represented in 2009, such as *Dementia* (O/E ratio 5.98) or *Stroke/cerebrovascular accident* (O/E ratio 4.81), with a prevalence $\geq 20\%$. Other over-represented diseases (O/E ratio ≥ 2) had a

prevalence $< 20\%$ and bear little relation to the main system affected, such as *Ischaemic heart disease without angina* (O/E ratio 4.27, prevalence of 13.9%) or *Atherosclerosis/peripheral vascular disease* (O/E ratio 3.08, prevalence of 9.6%). A large number of patients (in the Table 2, 42.5% of women aged 65–79 years) stayed in the same pattern from baseline until the end of the study period. The rest of these percentages are presented in [see Additional files 1, 2].

Table 3 shows men aged 65–79 years with the *Neuropsychiatric* pattern, containing almost the same diseases as the homologous pattern in women. Differences between the patterns are mainly sex-related diseases such as *Benign prostatic hypertrophy*.

Following the same method as these two examples, it can be observed that chronic diseases included in each pattern at the beginning of the sample mostly persisted throughout the 6 years analysed. Some variations were observed, such as chronic disease leaving the pattern when it did not meet the inclusion criteria, sometimes only by a few decimal points that decided whether a disease remained in a pattern or not [see Additional files 1-4].

Table 2 Example of multimorbidity pattern: neuropsychiatric pattern considering observed/expected ratio in one cluster across women aged 65–79 years

Neuropsychiatric pattern		2009		2010		2011		2012		2013		2014	
Number of persons in the cluster		<i>n</i> = 8242		<i>n</i> = 7493		<i>n</i> = 6770		<i>n</i> = 6042		<i>n</i> = 5360		<i>n</i> = 4688	
Persons stable in the pattern. <i>n</i> (%)		8242 ^a (100)		7210 ^a (87.5)		6297 ^a (76.4)		5386 ^a (65.4)		4536 ^a (55.0)		3503 ^a (42.5)	
ICPC2 Diagnoses		Prev ^b (%)		O/E <i>r</i> ^c		Prev ^b (%)		O/E <i>r</i> ^c		Prev ^b (%)		O/E <i>r</i> ^c	
K86	Hypertension, uncomplicated	70.4	1.02	69.8	1.02	68.7	1.01	68.6	1.03	68.6	1.04	70.8	1.09
T93	Lipid disorder	67.6	1.17	68.4	1.18	68.1	1.17	67.9	1.16	68.4	1.17	70.6	1.21
P76	Depressive disorder	53.5	1.96	53.7	1.97	53.1	1.95	53.4	1.97	51.3	1.90	49.2	1.86
L95	Osteoporosis	39.5	1.21	39.9	1.22	40.0	1.23	39.3	1.22	39.2	1.24	39.2	1.27
P70	Dementia	32.4	5.98	30.8	6.31	30.1	6.79	27.9	7.05	25.4	7.33	21.0	6.94
L91	Osteoarthritis. other	31.8	1.18	31.1	1.16	30.1	1.13	30.4	1.16	29.5	1.14	29.3	1.15
T90	Diabetes. non-insulin dependent	31.0	1.38	30.9	1.40	30.6	1.40	32.8	1.52	33.7	1.60	37.4	1.81
F92	Cataract	29.4	1.15	29.2	1.16	29.1	1.18	29.2	1.22	28.2	1.23	26.4	1.22
K90	Stroke/cerebrovascular accident	23.5	4.81	23.1	4.94	22.4	5.02	21.5	5.11	20.2	5.08	16.9	4.50
P71	Organic psychosis, other	16.0	5.72	16.2	6.06	16.0	6.25	15.8	6.46	15.5	6.61	14.6	6.66
K76	Ischaemic heart disease without angina	13.9	4.27	13.9	4.47	13.6	4.57	14.2	5.04	15.4	5.68	17.9	7.00
K91	Cerebrovascular disease	12.9	6.05	12.5	6.11	12.4	6.23	12.4	6.33	12.4	6.55	11.5	6.36
N87	Parkinsonism	12.8	6.62	11.9	6.51	12.2	7.00	11.6	7.12	11.7	7.47	11.1	7.72
N99	Neurological disease, other	11.6	4.63	11.9	4.85	11.8	4.88	11.8	5.00	11.0	4.78	10.7	4.86
K92	Atherosclerosis/ peripheral vascular disease	9.6	3.08	9.6	3.17	9.6	3.30	9.6	3.45	9.4	3.47	11.4	4.36
K89	Transient cerebral ischaemia	9.3	3.67	9.1	3.74	8.6	3.69	8.7	3.90	8.0	3.77	6.9	3.45
K74	Ischaemic heart disease with angina	8.7	3.84	8.9	3.97	8.6	4.03	9.0	4.48	9.1	4.81	11.4	6.54
K75	Acute myocardial infarction	7.9	4.79	8.0	5.11	7.7	5.16	7.8	5.60	8.7	6.53	9.6	7.61
N88	Epilepsy	6.4	5.83	6.5	6.08	6.9	6.45	6.6	6.27	6.4	6.28	–	–
B81	Anaemia. Vit B12/folate deficiency	4.0	2.83	3.7	2.74	3.6	2.78	3.5	2.86	3.5	3.09	2.9	2.80
F83	Retinopathy	–	–	5.5	2.12	5.9	2.32	7.2	2.87	7.2	2.96	9.8	4.13
N94	Peripheral neuritis/neuropathy	–	–	–	–	–	–	5.3	2.15	5.5	2.28	7.0	2.98
T82	Obesity	–	–	–	–	–	–	21.1	0.72	21.8	0.74	23.0	0.79
B82	Anaemia. other/unspecified	–	–	–	–	–	–	–	–	13.1	2.09	13.9	2.46
F84	Macular degeneration	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3.2	2.24

^aPeople who stay in the same cluster during the period of study

^bPrev: prevalence

^cO/E *r*: observed/expected ratio. Italic numbers indicate O/E *r* ≥ 2

Among women aged 80 and older, as in the younger group, we defined six clusters (*Nonspecific* and 5 specific multimorbidity patterns) with the same names, even if the diseases varied, because the main system affected was the same. The *Musculoskeletal*, *Endocrine-metabolic*, *Digestive* and *Cardiovascular* patterns showed changes in 1 or 2 diseases, but the *Neuropsychiatric* pattern had added 4 diseases to the cluster by the end of the study period [see Additional file 3].

Several differences were observed in the older group of men, as well. First, the *Endocrine-metabolic* pattern in this age group was defined by diseases localized in the *Cardiovascular* patterns in men aged 65–79 years.

Secondly, the *Digestive* pattern incorporated respiratory diseases, becoming the *Digestive-respiratory* pattern (as in the last year analysed in men 65–79 years), composed of 9 more chronic diseases than the *Digestive* pattern. Thirdly, the *Neuropsychiatric* and *Cardiovascular* patterns lost some diseases. Finally, no important changes were found in the *Musculoskeletal* pattern [see Additional file 4].

Furthermore, the percentage of patients whose multimorbidity pattern remained stable exceeded 42.5% for all patterns per each sex and age group. The *Nonspecific* patterns had the highest values for stability at the end of the period for all groups except men aged

Table 3 Example of multimorbidity pattern: neuropsychiatric pattern considering observed/expected ratio in one cluster across men aged 65–79 years

Neuropsychiatric pattern	2009	2010	2011	2012	2013	2014						
Number of persons in the cluster	<i>n</i> = 5956	<i>n</i> = 5644	<i>n</i> = 5080	<i>n</i> = 4483	<i>n</i> = 3819	<i>n</i> = 3274						
Patients stable in the pattern, <i>n</i> (%)	5956 ^a (100)	5013 ^a (84.2)	4205 ^a (70.6)	3757 ^a (63.1)	3214 ^a (54.0)	2741 ^a (46.0)						
ICPC2 Diagnosis	Prev ^b (%)	O/E <i>r</i> ^c	Prev ^b (%)	O/E <i>r</i> ^c	Prev ^b (%)	O/E <i>r</i> ^c	Prev ^b (%)	O/E <i>r</i> ^c	Prev ^b (%)	O/E <i>r</i> ^c	Prev ^b (%)	O/E <i>r</i> ^c
K86 Hypertension, uncomplicated	67.3	0.99	70.0	1.03	71.0	1.05	68.9	1.02	68.1	1.02	66.2	0.99
T93 Lipid disorder	54.5	1.10	58.6	1.17	60.6	1.20	59.9	1.18	60.3	1.18	58.7	1.15
Y85 Benign prostatic hypertrophy	45.7	1.10	43.9	1.05	42.4	1.01	42.4	1.02	42.9	1.03	44.5	1.08
T90 Diabetes, non-insulin dependent	37.8	1.23	42.5	1.39	45.5	1.49	43.2	1.43	42.1	1.40	38.2	1.28
K90 Stroke/cerebrovascular accident	34.9	4.31	35.4	4.56	35.5	4.73	35.0	4.86	35.3	5.11	35.5	5.34
P76 Depressive disorder	34.1	3.11	32.1	2.95	30.4	2.83	31.4	2.94	31.9	3.04	32.3	3.19
P70 Dementia	28.2	6.56	24.3	6.24	22.2	6.32	22.2	6.84	21.5	7.52	21.7	8.73
F92 Cataract	23.8	1.11	24.1	1.14	24.3	1.16	23.4	1.14	23.7	1.20	21.2	1.13
K76 Ischaemic heart disease without angina	21.5	2.12	24.0	2.42	24.4	2.52	24.4	2.57	22.5	2.44	20.0	2.23
K92 Atherosclerosis/peripheral vascular disease	19.6	2.16	23.4	2.63	25.2	2.92	23.7	2.83	22.6	2.78	20.3	2.60
K91 Cerebrovascular disease	19.4	5.84	20.1	6.08	20.9	6.46	20.8	6.57	21.4	6.90	21.2	7.07
N87 Parkinsonism	17.3	6.74	15.0	6.14	13.6	5.88	13.6	6.12	13.9	6.66	14.2	7.10
K75 Acute myocardial infarction	13.5	2.06	15.8	2.47	15.6	2.50	15.8	2.62	14.9	2.52	12.8	2.28
N99 Neurological disease, other	13.5	5.08	13.0	4.96	12.8	4.98	13.3	5.24	13.9	5.65	14.7	6.22
P71 Organic psychosis, other	13.5	6.13	12.3	5.77	11.7	5.66	11.4	5.76	12.0	6.35	12.6	6.99
K89 Transient cerebral ischaemia	11.1	3.58	10.6	3.52	10.3	3.54	9.8	3.50	9.7	3.63	9.0	3.62
K74 Ischaemic heart disease with angina	10.3	2.35	11.1	2.58	11.3	2.71	11.9	2.93	11.1	2.79	9.7	2.50
N88 Epilepsy	8.2	6.13	7.4	5.61	7.1	5.43	7.8	6.06	8.5	6.69	9.1	7.33
A04 Weakness/tiredness. General	6.4	2.63	6.1	2.50	6.0	2.53	5.7	2.51	5.9	2.83	5.7	3.13
B81 Anaemia. Vit B12/folate deficiency	4.0	2.63	3.9	2.65	3.9	2.79	3.1	2.39	2.8	2.20	2.6	2.12
B82 Anaemia. other/unspecified	–	–	14.5	2.01	14.8	2.13	13.7	2.08	–	–	–	–
F83 Retinopathy	–	–	6.5	2.13	7.4	2.45	6.6	2.17	6.4	2.09	–	–
N94 Peripheral neuritis/neuropathy	–	–	6.2	2.07	6.5	2.22	6.6	2.25	6.5	2.28	5.7	2.07
U99 Urinary disease. Other	–	–	20.4	1.22	20.3	1.24	–	–	–	–	–	–

^aPeople who stayed in the same cluster throughout the period of study

^bPrev: prevalence

^cO/E *r*: observed/expected ratio. Italic numbers indicate O/E *r* ≥ 2

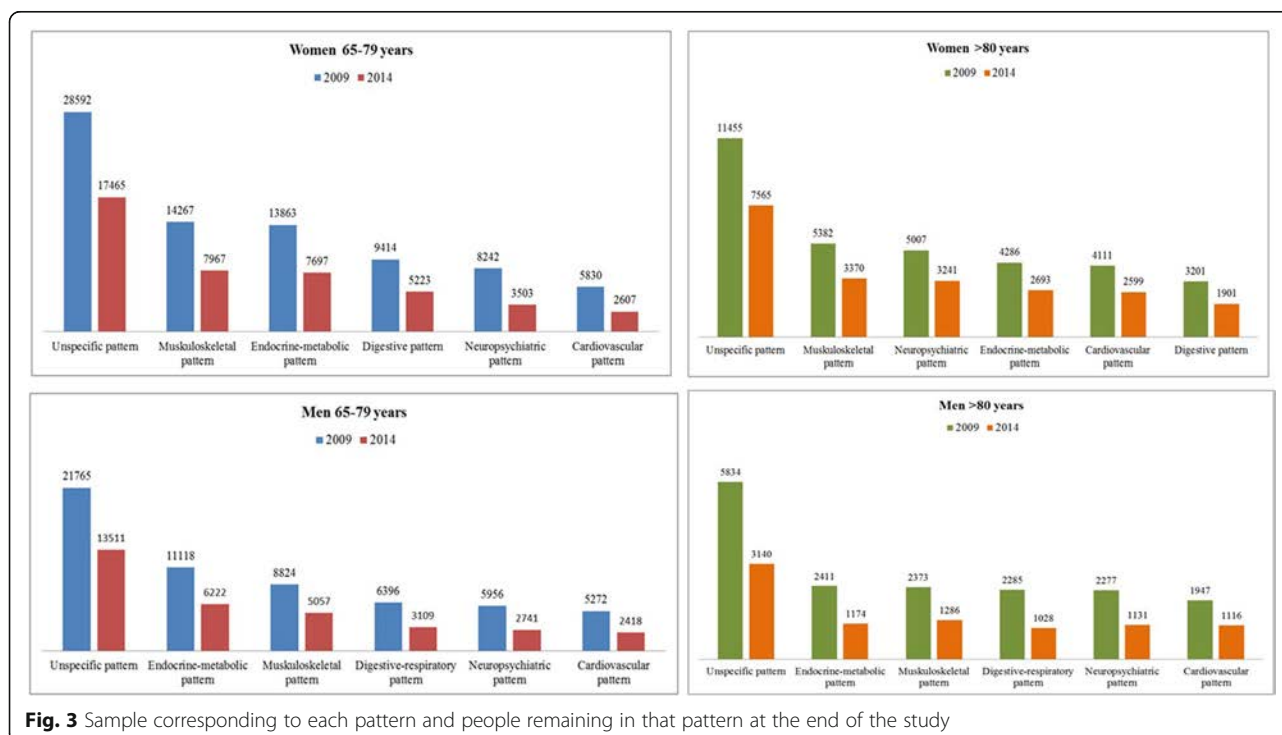
80 and older, for which the cardiovascular pattern was the highest (Fig. 3).

Discussion

We explored multimorbidity patterns and their 6-year evolution in people aged 65 years and older with multimorbidity attended in PHC. The most prevalent chronic diseases, *Hypertension, uncomplicated* and *Lipid disorder*, were represented in all clusters in all four groups (i.e., men and women aged 65–79 and ≥80 years). We found 6 clusters per group, 5 of them with a specific pattern related to an organic system: *Musculoskeletal*, *Endocrine-metabolic*, *Digestive/Digestive-respiratory*, *Neuropsychiatric* and *Cardiovascular* patterns. We analysed

multimorbidity patterns over 6 years and found that they remained quite similar from the beginning to the end of the study period.

We observed a high prevalence of multimorbidity in our population sample, with a higher proportion for women, as in other published studies [5, 8] and described 6 patterns in each study group. In addition, the prevalence of chronic diseases and multimorbidity patterns was similar to previous studies in Catalonia [22] and in other developed countries [23–25]. In a separate study in the same sample, we analysed mortality rates and observed higher mortality among men with *Digestive-respiratory* patterns and among women with *Cardiovascular* pattern [26].



In both age groups, both men and women had the same 5 multimorbidity pattern names plus one additional cluster: a *Digestive* disease pattern in women and a *Digestive-respiratory* pattern in men. This difference is probably related to the smoking and alcohol habits that were more common among men than among women in the age groups studied [27]. The differences observed between age groups were related to disease prevalence and O/E ratio; no significant differences between men and women were found in the systems that were most commonly affected by the prevalent diseases. As a result, future clinical guidelines could focus on improving common management of multimorbidity in all older patients.

It is particularly noteworthy that more than 50% of those showing the *Nonspecific* pattern remained in that same pattern across the period analysed, without moving on to a specific pattern; a few degenerative diseases were added in the older groups. In addition, this first (*Nonspecific*) cluster was defined by highly prevalent diseases, with no over-represented chronic diseases, so that the association between diseases could exist by chance. Consequently, this first cluster showed that a considerable portion of the sample had no system-specific pattern.

In contrast, across the specific patterns we also observed a large proportion (range from 42.5 to 64.7%) of people remaining stable (in terms of chronic disease prevalence) in the same pattern. Maximum stability was observed for the *Nonspecific* pattern in both groups aged 65 to 79 years and in older women; for men aged 80 and older, the *Cardiovascular* pattern showed the greatest stability. Moreover, some

people changed from one pattern to another but the multimorbidity pattern kept mostly stable during the 6 years studied, confirming the long-term stability of the multimorbidity pattern composition. In view of these results, an association could be hypothesized between multimorbidity and specific genetic conditions, as well as previously suggested associations with lifestyle and environmental conditions [28].

Estimates of multimorbidity pattern prevalences differ deeply in the literature because of variations in methods, data sources and structures, populations and diseases studied. Although this makes it challenging to compare study results [5, 29, 30], there are some similarities between the present and previous studies. For instance, the most common organic systems affected in previous studies of multimorbidity patterns were cardiovascular/metabolic, neuropsychiatric (mental health), and musculoskeletal [30]. Our study found patterns affecting these same organic systems; however, it offers another point of view for defining multimorbidity patterns. Cluster analysis shows the complexity of multimorbidity in persons aged 65 years and older and is likely to be helpful in shaping future strategies to continue studying this important health issue.

Previous studies have analysed no more than four years of data [29], compared to six years of information about the evolution of a multimorbidity pattern in our study. As a result, we identified long-term stability in multimorbidity patterns, observing some differences between age groups, related to prevalence and O/E ratio in chronic diseases. Useful information can be extracted from our study for the monitoring and treatment of each multimorbidity pattern.

Strengths and limitations

A major strength of this study is the analysis of a large, high-quality EHR database, representative of a large population. In the context of a national health system with universal coverage, EHR data have been shown to yield more reliable and representative conclusions than those derived from survey-based studies [25]. The inclusion of all chronic diagnoses registered in EHR contributed to a more accurate analysis of the multimorbidity patterns in this population. Moreover, the use of data collected by the primary health care system increased the external validation of the information extracted because primary care centres in Barcelona attended more than 70% of the population at least once a year during the study period. As the nonspecific pattern contained well-known chronic diseases with established clinical guidance, the information extracted is relevant but less useful in clinical practice than the specific patterns defined. The long time period observed provided information on the stability of the patterns during six years, enabling us to focus on creating better strategies to address all five specific patterns in terms of prevention, diagnosis, and treatment of these systemic clusters of prevalent diseases.

A number of limitations must be taken into account as well. First, EHR accuracy depends on the data entered by each general physician or nurse, and EHR systems are not designed as general-purpose research tools [31]. Another weakness could be the attention only to chronic diseases, which precludes awareness of acute diseases or bio-psychosocial factors [2]. Nonetheless, the inclusion of a wide range of diseases makes it possible to find multimorbidity patterns not previously obtained and increases complexity in terms of assembling patterns. Finally, we did not have data on cause of death.

In addition, using MCA can produce low percentages of variation on principal axes, complicating the choice of the number of dimensions to retain. We assumed a five-dimension solution, using the elbow rule in the scree plot to have the most accurate solution possible without including an unwieldy number of dimensions in the analysis [19]. Although we did not retain the total variance of the dataset, clustering techniques can be applied to the reduced dataset while preserving its complexity.

The strength of using k-means cluster analysis is that the results are less susceptible to outliers in the data, the influence of the chosen distance measure, or the inclusion of inappropriate or irrelevant variables. The method can also analyse extremely large data sets (as in this study), as no distance matrix is required. On the other hand, some disadvantages of the method are that different solutions can occur for each set of seed points and there is no guarantee of optimal clustering [11]. To minimize this shortcoming, we tested the internal

validity of our solution using bootstrap methods [32], and the results were highly stable (Jaccard > 0.85). However, the method is not efficient when a large number of potential cluster solutions are to be considered [11]; to address this limitation, we computed the optimal number using analytical indexes like Calinski Harabasz [33].

Future research

With this confirmation of the stability of multimorbidity patterns across age groups, sex, and time, some actions could be considered to improve multimorbidity management. For instance, clinical guidance could encompass a specific pattern to deal with its complexity rather than creating multiple guidelines for each of the chronic diseases. Relevant information could be extracted from our study for the monitoring and treatment of each multimorbidity pattern. Finally, genetic factors, as well as socioeconomic status, should be taken into account in future studies.

Conclusions

We identified a very large proportion of people over 65 years with multimorbidity, distributed in six clusters; five affected a specific system in the body and one had a nonspecific pattern. The major portion of the sample fit this last pattern, which had few diseases; this finding could be related to genetic or social characteristics of the sample. On the other hand, stability in a specific pattern over an extended time period might give us the information needed to take a new approach and improve a patient's situation. For instance, a new clinical practice guideline could be developed to control a combination of chronic diseases rather than each one individually.

As the prevalence of chronic diseases was stable over the period studied, multimorbidity patterns also became firmer. Therefore, the k-means technique is useful to analyse multimorbidity patterns in real-world data.

The observation that multimorbidity patterns are constant over time is very useful for the specific clinical management of each patient who fits a specific multimorbidity pattern. Further studies using this method in other groups of patients should be performed to validate the results obtained.

Additional files

Additional file 1: Multimorbidity patterns in women 65–79 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E > 2. (XLSX 26 kb)

Additional file 2: Multimorbidity patterns in men 65–79 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E > 2. (XLSX 32 kb)

Additional file 3: Multimorbidity patterns in women aged >80 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E > 2. (XLSX 29 kb)

Additional file 4: Multimorbidity patterns in men >80 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E > 2. (XLSX 37 kb)

Abbreviations

CHI: Catalan Health Institute; EHR: Electronic health records; ICD-10: International Classification of Diseases version 10; ICPC-2: International Classification of Primary Care second edition; IDIAP Jordi Gol: Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol; IQR: Interquartile range; MCA: Multiple Correspondence Analysis; O/E ratios: Observed/Expected ratios; PHCs: Primary health care centres; SD: Standard deviation; SIDIAP: Information System for Research in Primary Care

Acknowledgements

We thank the Catalan Health Institute and the SIDIAP, which provided the database for the study. The authors also appreciate the English language review by Elaine Lilly, PhD, are grateful to Carmen Ibáñez for administrative work and the statistical task by Patricia García.

Funding

This manuscript constitutes a part of the PhD thesis of MGC in the Public Health Department of the Universitat Autònoma de Barcelona. This work was supported by a pre-doctoral grant from Catalan Health Institute in Barcelona; by the Catalan Society of General Practitioners (CAMFiC) and by SIDIAP grant to MGC in 2015; this latter organization allowed us to explore their dataset to obtain the results. The funders had no role in the study design or data collection, analysis, and interpretation, writing of the manuscript, and decision to submit for publication.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from SIDIAP but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. However, data are available from the authors upon reasonable request and with permission of SIDIAP, as the results from appendix 1–2 corresponding to years 2010–2013.

Authors' contributions

All authors contributed to the design of the study, revised the article, and approved the final version. MGC, CV, QFB, ARL, TLJ, MAM, and MPV drafted the study protocol and obtained the funding. MGC, CV, ARL, and TLJ contributed to the analysis and interpretation of data. MGC, CV, QFB, TLJ; ARL, MAM, and MPV wrote the first draft, and all authors contributed ideas, interpreted the findings, and reviewed various drafts of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The protocol of the study was approved by the Committee on the Ethics of Clinical Research, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) (Protocol No: P15/149). All data were anonymized and the confidentiality of EHR was respected at all times in accordance with national and international law.

Consent for publication

Not applicable

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes, 587 àtic, 08007 Barcelona, Spain. ²Universitat

Autònoma de Barcelona, Campus de la UAB, Plaça Cívica, 08193, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Barcelona, Spain. ³Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Carrer de Balmes, 22, Barcelona, Spain. ⁴Faculty of Nursing, Universitat de Girona, Emili Grahit, 77, 17071 Girona, Spain. ⁵Department of Psychiatry, Hospital Universitari de Vic, Francesc Pla el Vigatà, 1, 08500 Vic, Spain. ⁶Unitat de Suport a la Recerca, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Carrer de Sardanya, 375, Barcelona, Spain.

Received: 20 September 2017 Accepted: 1 January 2018

Published online: 16 January 2018

References

- Valderas JM, Sibbald B, Salisbury C. Defining Comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7:357–63.
- Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, Lygidakis C, Doerr C, Czachowski S, et al. The European general practice research network presents the translations of its comprehensive definition of multimorbidity in family medicine in ten European languages. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115796.
- Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;386:1990–2013.
- Aboderin I, Kalache A, Ben-Shlomo Y, Lynch JW, Yajnik CS, Kuh D, et al. (2002) Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes: key issues and implications for policy and research. Geneva, World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67174/1/WHO_NM_H_NPH_02.1.pdf Accessed 19 July 2017.
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3–11.
- Bayliss EA, Ellis JL, Steiner JF. Subjective assessments of comorbidity correlate with quality of life health outcomes: initial validation of a comorbidity assessment instrument. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3(1):51.
- Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois MF, et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res*. 2006;15(1):83–91.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–9.
- Holzer BM, Siebenhuener K, Bopp M, Minder CE. Evidence-based design recommendations for prevalence studies on multimorbidity: improving comparability of estimates. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):9.
- Everitt BS, Landau S, Leese M, Stahl D. Cluster analysis. 5th ed. Chichester: Wiley; 2011; p. 321–30.
- Liao M, Li Y, Kianifard F, Obi E, Arcona S. Cluster analysis and its application to healthcare claims data: a study of end-stage renal disease patients who initiated hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2016;17(4):25.
- Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Tommola M, Haanpää J, Kankaanranta H. Cluster analysis on longitudinal data of patients with adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):967–78. e3
- Official numbers of population in Barcelona. <http://www.bcn.cat/estadistica/castella/dades/tpob/pad/ine/a2010/edat/edatq01.htm> Accessed 19 July 2017.
- Memòria 2013. Institut Català de la Salut. <http://ics.gencat.cat/web/contenut/documents/memories/ics/ics2013.pdf> Accessed 20 Jul 2017.
- Del Mar G-GM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2012;19(3):135–45.
- Prieto-Alhambra D, Judge A, Javadi MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659–64.
- Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (information system for the development of research in primary care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(1):29–37.
- O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICD-2. *Fam Pract*. 2004;21(4):381–6.

19. Sourial N, Wolfson C, Zhu B, Quail J, Fletcher J, Karunanathan S, et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(6):638–46.
20. García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, Daunis-i-Estadella J, Bolívar B, Martí R, et al. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: a retrospective study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):134–42.
21. Schäfer I, Kaduszkiewicz H, Wagner H-O, Schön G, Scherer M, van den Bussche H. Reducing complexity: a visualisation of multimorbidity by combining disease clusters and triads. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1285.
22. Foguet-Boreu Q, Violán C, Rodríguez-Blanco T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et al. Multimorbidity patterns in elderly primary health care patients in a South Mediterranean European region: a cluster analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):1–14.
23. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Med J Aust*. 2008;189(2):72–7.
24. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43.
25. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, Valderas JM, Bolívar B, Fábregas-Escurriola M, et al. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health*. 2013;13:251.
26. Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan Fors C, Pons-Vigués M, López-Jiménez T, Roso-Llorach A. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010-2014): A longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community Health*. (in press).
27. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994;3(3):242–7.
28. Hu JX, Thomas CE, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):615–29.
29. France EF, Wyke S, Gunn JM, Mair FS, McLean G, Mercer SW. Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Gen Pract*. 2012;62(597):e297–307.
30. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254–66.
31. Coorevits P, Sundgren M, Klein GO, Bahr A, Claerhout B, Daniel C, et al. Electronic health records: new opportunities for clinical research. *J Intern Med*. 2013;274(6):547–60.
32. Hennig C. Cluster-wise assessment of cluster stability. *Comput Stat Data Anal*. 2007;52(1):258–71.
33. Caliński T, Harabasz J. A dendrite method for cluster analysis. *Commun Stat Methods*. 2007;3(1):1–27.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Appendix 1: Multimorbidity patterns in women 65-79 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E >2.

2009				2014			
Nonspecific pattern, n=28,592 (35.6%)				Nonspecific pattern, n=18,852 (36.4%)			
		O/E				O/E	
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	55%	0,79	T93	Lipid disorder	53%	0,91
T93	Lipid disorder	51%	0,89	K86	Hypertension	48%	0,74
L95	Osteoporosis	35%	1,06	L95	Osteoporosis	37%	1,19
Muskuloskeletal pattern n=14,267 (17.8%)				Endocrine-metabolic pattern, n=10,151 (19.6%)			
		O/E				O/E	
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	68%	0,99	K86	Hypertension	92%	1,42
T93	Lipid disorder	63%	1,10	T93	Lipid disorder	66%	1,14
L91	Osteoarthritis, other	45%	1,68	T82	Obesity	64%	2,20
L90	Osteoarthritis of knee	45%	1,91	T90	Diabetes	53%	2,56
L92	Shoulder syndrome	43%	2,39	L90	Osteoarthritis of knee	32%	1,43
L95	Osteoporosis	43%	1,30	F83	Retinopathy	6%	2,73
K95	Varicose veins of leg	43%	1,91				
L99	Muskuloskeletal disease, other	40%	1,97				
F92	Cataract	40%	1,55				
T82	Obesity	37%	1,28				
P76	Depressive disorder	36%	1,32				
L86	Back syndrome with radiating pain	34%	2,23				
S99	Skin disease, other	26%	2,08				
P74	Anxiety disorder/anxiety state	24%	1,55				
H86	Deafness	23%	1,89				
L83	Neck syndrome	22%	2,68				
L89	Osteoarthritis of hip	19%	2,43				
N93	Carpal tunnel syndrome	17%	2,70				
L85	Acquired deformity of spine	15%	2,86				
L84	Back syndrome without radiating pain	14%	2,78				
H82	Vertiginous syndrome	10%	2,04				
S86	Dermatitis, seborrhoeic	9%	2,39				
L93	Tennis elbow	3%	2,95				
Endocrine-metabolic pattern, n=13,863 (17.3%)				Muskuloskeletal pattern, n=8,759 (16.9%)			
		O/E				O/E	
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	94%	1,37	K86	Hypertension	62%	0,96
T93	Lipid disorder	69%	1,19	T93	Lipid disorder	60%	1,03
T90	Diabetes, non-insulin dependent	64%	2,88	L91	Osteoarthritis, other	45%	1,76
T82	Obesity	62%	2,13	L90	Osteoarthritis of knee	43%	1,94
L90	Osteoarthritis of knee	31%	1,30	L92	Shoulder syndrome	43%	2,38
F92	Cataract	24%	0,94	K95	Varicose veins of leg	42%	1,97
U99	Urinary disease, other	23%	1,69	L99	Muskuloskeletal disease	42%	1,98
L91	Osteoarthritis, other	21%	0,77	P76	Depressive disorder	36%	1,37
F83	Retinopathy	10%	3,90	T82	Obesity	36%	1,23
N94	Peripheral neuritis/neuropathy	5%	2,10	L86	Back syndrome	36%	2,38

T92	Gout	3%	2,72	L95	Osteoporosis	35%	1,14
				F92	Cataract	34%	1,57
				L83	Neck syndrome	24%	2,97
				S99	Skin disease, other	23%	1,94
				P74	Anxiety disorder	23%	1,45
				H86	Deafness	21%	1,91
				L89	Osteoarthritis of hip	19%	2,72
				N93	Carpal tunnel syndrome	18%	2,95
				L85	Acquired deformity	16%	3,29
				L84	Back syndrome	15%	3,22
				S86	Dermatitis, seborrhoeic	7%	2,13
				L93	Tennis elbow	4%	3,19
Digestive pattern, n=9,414 (11.7%)				Digestive pattern n=6,449 (12.4%)			
				Stable in the pattern, n=5,223 (55.5%)			
		O/E				O/E	
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	67%	0,97	K86	Hypertension	66%	1,02
T93	Lipid disorder	46%	0,80	T93	Lipid disorder	53%	0,90
L95	Osteoporosis	40%	1,24	L95	Osteoporosis	39%	1,26
D98	Cholecystitis/cholelithiasis	34%	3,91	P76	Depressive disorder	32%	1,22
P76	Depressive disorder	33%	1,22	D98	Cholecystitis/cholelithiasis	29%	3,96
L91	Osteoarthritis, other	30%	1,13	L91	Osteoarthritis, other	29%	1,13
D99	Disease digestive system, other	30%	5,15	D92	Diverticular disease	29%	3,61
D92	Diverticular disease	28%	3,30	T82	Obesity	28%	0,96
D97	Liver disease NOS	28%	4,79	D97	Liver disease NOS	27%	4,40
F92	Cataract	27%	1,07	D99	Disease digestive system	27%	5,28
T82	Obesity	27%	0,92	F92	Cataract	23%	1,07
K95	Varicose veins of leg	24%	1,07	L99	Muskuloskeletal disease	23%	1,07
L99	Muskuloskeletal disease, other	24%	1,16	K95	Varicose veins of leg	22%	1,03
T90	Diabetes, non-insulin dependent	22%	0,96	U99	Urinary disease, other	21%	1,94
U99	Urinary disease, other	22%	1,55	T90	Diabetes, non-insulin	20%	0,96
L90	Osteoarthritis of knee	20%	0,85	L90	Osteoarthritis of knee	20%	0,89
D84	Oesophagus disease	18%	2,23	D84	Oesophagus disease	19%	2,33
D72	Viral hepatitis	17%	5,55	T99	Endocrine/metabolic	19%	2,02
X99	Genital disease, other	17%	2,29	X99	Genital disease, other	18%	2,43
D81	Congenital anomaly, digestive system	15%	3,42	D81	Congenital anomaly	17%	3,92
R99	Respiratory disease, other	14%	2,11	R99	Respiratory disease, other	13%	2,09
T81	Goitre	9%	2,04	T81	Goitre	11%	2,57
D93	Irritable bowel syndrome	6%	3,55	D72	Viral hepatitis	11%	4,28
D75	Malignant neoplasm, colon/rectum	5%	2,31	D93	Irritable bowel syndrome	7%	3,70
B83	Purpura/coagulation defects	5%	3,32	D75	Malignant neoplasm, colon	4%	2,44
D86	Peptic ulcer, other	5%	3,60	D85	Duodenal ulcer	4%	3,20
D85	Duodenal ulcer	5%	2,89	B83	Purpura/coagulation	4%	3,25
X77	Malignant neoplasm, genital, female, others	4%	3,08	X77	Malignant neoplasm, genital	4%	3,30
A70	Tuberculosis	4%	3,31	D86	Peptic ulcer, other	3%	2,87
Neuropsychiatric pattern, n=8,242 (10.3%)				Neuropsychiatric pattern n=4,688 (9.0%)			
				Stable in the pattern, n=3,503 (42.5%)			
		O/E				O/E	
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	70%	1,02	K86	Hypertension	71%	1,09
T93	Lipid disorder	68%	1,17	T93	Lipid disorder	71%	1,21
P76	Depressive disorder	54%	1,96	P76	Depressive disorder	49%	1,86
L95	Osteoporosis	39%	1,21	L95	Osteoporosis	39%	1,27

P70	Dementia	32%	5,98	T90	Diabetes	37%	1,81
L91	Osteoarthritis, other	32%	1,18	L91	Osteoarthritis	29%	1,15
T90	Diabetes, non-insulin dependent	31%	1,38	F92	Cataract	26%	1,22
F92	Cataract	29%	1,15	T82	Obesity	23%	0,79
K90	Stroke/cerebrovascular accident	24%	4,81	P70	Dementia	21%	6,94
P71	Organic psychosis, other	16%	5,72	K76	Ischaemic heart disease	18%	7,00
K76	Ischaemic heart disease without angina	14%	4,27	K90	Stroke	17%	4,50
K91	Cerebrovascular disease	13%	6,05	P71	Organic psychosis	15%	6,66
N87	Parkinsonism	13%	6,62	B82	Anaemia, other	14%	2,46
N99	Neurological disease, other	12%	4,63	K91	Cerebrovascular disease	12%	6,36
K92	Atherosclerosis/peripheral vascular disease	10%	3,08	K92	Atherosclerosis/peripheral vascular disease	11%	4,36
K89	Transient cerebral ischaemia	9%	3,67	K74	Ischaemic heart disease	11%	6,54
K74	Ischaemic heart disease with angina	9%	3,84	N87	Parkinsonism	11%	7,72
K75	Acute myocardial infarction	8%	4,79	N99	Neurological disease	11%	4,86
N88	Epilepsy	6%	5,83	F83	Retinopathy	10%	4,13
B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	4%	2,83	K75	Acute myocardial	10%	7,61
				N94	Peripheral neuritis	7%	2,98
				K89	Transient cerebral ischaemia	7%	3,45
				F84	Macular degeneration	3%	2,24
				B81	Anaemia, Vit B12	3%	2,80
Cardiovascular pattern, n=5,830 (7.3%)				Cardiovascular pattern, n=2,936 (5.7%)			
			O/E	Stable in the pattern, n=2,607 (44.7%)			O/E
		Pre*	ratio	Pre*		ratio	
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	82%	1,19	K86	Hypertension	78%	1,19
K78	Atrial fibrillation/flutter	60%	6,80	K78	Atrial fibrillation/flutter	58%	9,10
T93	Lipid disorder	53%	0,93	T93	Lipid disorder	53%	0,91
K83	Heart valve disease NOS	50%	7,10	K83	Heart valve disease	48%	8,29
K77	Heart failure	49%	8,87	K77	Heart failure	44%	12,29
T82	Obesity	38%	1,30	T82	Obesity	38%	1,31
L95	Osteoporosis	32%	0,98	L95	Osteoporosis	30%	0,97
K84	Heart disease, other	30%	3,39	K84	Heart disease, other	29%	3,89
L91	Osteoarthritis, other	29%	1,09	L91	Osteoarthritis, other	27%	1,07
F92	Cataract	29%	1,15	K95	Varicose veins of leg	27%	1,26
U99	Urinary disease, other	29%	2,08	L90	Osteoarthritis of knee	27%	1,21
K95	Varicose veins of leg	29%	1,30	T90	Diabetes, non-insulin	25%	1,21
L90	Osteoarthritis of knee	28%	1,19	P76	Depressive disorder	25%	0,94
T90	Diabetes, non-insulin dependent	26%	1,17	F92	Cataract	24%	1,12
P76	Depressive disorder	25%	0,93	K71	Rheumatic fever/heart	23%	17,12
K71	Rheumatic fever/heart disease	21%	12,77	U99	Urinary disease, other	23%	2,11
	Endocrine/metabolic/nutritional						
T99	disease, other	21%	1,97	T99	Endocrine/metabolic	19%	2,02
K87	Hypertension, complicated	19%	5,03	K87	Hypertension	18%	5,54
B82	Anaemia, other/unspecified	16%	2,03	R99	Respiratory disease	14%	2,22
R99	Respiratory disease, other	14%	2,13	K90	Stroke/cerebrovascular	12%	3,24
	Chronic obstructive pulmonary						
R95	disease	13%	2,99	B82	Anaemia, other	12%	2,03
					Chronic obstructive pulmonary		
K90	Stroke/cerebrovascular accident	11%	2,31	R95	disease	11%	2,98
K80	Cardiac arrhythmia NOS	9%	3,61	K80	Cardiac arrhythmia	8%	4,07
	Ischaemic heart disease without						
K76	angina	9%	2,67	K76	Ischaemic heart disease	7%	2,79
K74	Ischaemic heart disease with angina	6%	2,59	T85	Hyperthyroidism	4%	2,24
T85	Hyperthyroidism/thyrototoxicosis	5%	2,34	K81	Heart/arterial murmur	4%	2,99
K75	Acute myocardial infarction	4%	2,47	K74	Ischaemic heart disease	4%	2,09
T92	Gout	4%	3,14	K79	Paroxysmal tachycardia	3%	3,04

K81	Heart/arterial murmur NOS	4%	2,48	K75	Acute myocardial	3%	2,38
K79	Paroxysmal tachycardia	4%	3,10				

#= O/E r: observed/expected ratio

Pre*= Prevalence ratio

& = International Classification of Primary Care, second edition

Appendix 2: Multimorbidity patterns in men 65-79 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E >2.

2009				2014			
Nonspecific pattern, n=21,765 (36.7%)				Nonspecific pattern, n=14,553 (38.2%)			
		Pre*	O/E ratio	Stable in the pattern, n=13,511 (62.1%)		Pre*	O/E ratio
Code ^{&}	Disease			Code ^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	57%	0,83	K86	Hypertension, uncomplicated	56%	0,84
T93	Lipid disorder	40%	0,82	T93	Lipid disorder	43%	0,85
Y85	Benign prostatic hypertrophy	40%	0,96	Y85	Benign prostatic hypertrophy	41%	1,00
Endocrine-metabolic pattern, n=11,118 (18.7%)				Endocrine-metabolic pattern, n=6,910 (18.1%)			
		Pre*	O/E ratio	Stable in the pattern, n=6,222 (56.0%)		Pre*	O/E ratio
Code ^{&}	Disease			Code ^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	92%	1,35	K86	Hypertension, uncomplicated	91%	1,36
T90	Diabetes, non-insulin dependent	73%	2,37	T90	Diabetes, non-insulin dependent	76%	2,55
T93	Lipid disorder	72%	1,45	T93	Lipid disorder	70%	1,37
T82	Obesity	38%	1,89	T82	Obesity	39%	1,87
Y85	Benign prostatic hypertrophy	32%	0,76	Y85	Benign prostatic hypertrophy	29%	0,70
U99	Urinary disease, other	29%	1,70	T99	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	25%	1,72
T99	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	27%	1,80	U99	Urinary disease, other	24%	1,63
F92	Cataract	21%	0,98	F92	Cataract	21%	1,12
F83	Retinopathy	11%	3,78	F83	Retinopathy	12%	4,04
				N94	Peripheral neuritis/neuropathy	6%	2,11
Musculoskeletal pattern n=8,824 (14.9%)				Musculoskeletal pattern n=5,469 (14.3%)			
		Pre*	O/E ratio	Stable in the pattern, n=5,057 (57.3%)		Pre*	O/E ratio
Code ^{&}	Disease			Code ^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	67%	0,99	K86	Hypertension, uncomplicated	65%	0,97
Y85	Benign prostatic hypertrophy	62%	1,48	Y85	Benign prostatic hypertrophy	60%	1,46
T93	Lipid disorder	51%	1,03	T93	Lipid disorder	52%	1,02
L90	Osteoarthritis of knee	34%	2,60	L90	Osteoarthritis of knee	34%	2,73
F92	Cataract	33%	1,55	L86	Back syndrome with radiating pain	33%	2,78
L86	Back syndrome with radiating pain	31%	2,61	L92	Shoulder syndrome	30%	2,75
L91	Osteoarthritis, other	31%	2,45	L91	Osteoarthritis, other	30%	2,55
L92	Shoulder syndrome	31%	2,83	T82	Obesity	27%	1,28
T82	Obesity	27%	1,38	L99	Musculoskeletal disease, other	27%	2,92
L99	Musculoskeletal disease, other	27%	2,91	F92	Cataract	26%	1,38
S99	Skin disease, other	26%	2,32	H86	Deafness	26%	2,10
H86	Deafness	26%	2,10	S99	Skin disease, other	24%	2,23
T90	Diabetes, non-insulin dependent	20%	0,66	L83	Neck syndrome	21%	3,56
L83	Neck syndrome	20%	3,31	K95	Varicose veins of leg	16%	2,25
K95	Varicose veins of leg	18%	2,29	L89	Osteoarthritis of hip	16%	3,18
L89	Osteoarthritis of hip	16%	2,99	P74	Anxiety disorder/anxiety state	15%	2,02
D92	Diverticular disease	15%	2,07	D84	Oesophagus disease	14%	2,11
P74	Anxiety disorder/anxiety state	14%	2,00	S86	Dermatitis, seborrhoeic	13%	2,21
D84	Oesophagus disease	14%	2,19	L84	Back syndrome without radiating pain	11%	4,42
S86	Dermatitis, seborrhoeic	13%	2,33	N93	Carpal tunnel syndrome	9%	3,74
L84	Back syndrome without radiating pain	10%	3,91	H82	Vertiginous syndrome	7%	2,82
N93	Carpal tunnel syndrome	10%	3,71	L85	Acquired deformity of spine	7%	4,54
H82	Vertiginous syndrome	9%	2,81	R96	Asthma	7%	2,08

R96	Asthma	7%	2,18	D81	Congenital anomaly, digestive system	6%	2,23
L85	Acquired deformity of spine	6%	4,16	L93	Tennis elbow	4%	3,02
D81	Congenital anomaly, digestive system	6%	2,24				
L93	Tennis elbow	4%	3,39				
S87	Dermatitis/atopic eczema	4%	2,10				
Digestive-respiratory pattern, n=6,396 (10.8%)				Digestive-respiratory pattern, n=4,442 (11.7%)			
			O/E	Stable in the pattern, n=3,109 (48.6%)			O/E
		Pre*	ratio		Pre*		ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	58%	0,85	K86	Hypertension, uncomplicated	56%	0,84
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	44%	2,53	R95	Chronic obstructive pulmonary disease	46%	3,04
T93	Lipid disorder	34%	0,68	T93	Lipid disorder	37%	0,72
Y85	Benign prostatic hypertrophy	30%	0,73	Y85	Benign prostatic hypertrophy	31%	0,76
T90	Diabetes, non-insulin dependent	30%	0,97	T90	Diabetes, non-insulin dependent	26%	0,88
D97	Liver disease NOS	28%	4,78	R99	Respiratory disease, other	26%	2,28
F92	Cataract	23%	1,07	F92	Cataract	24%	1,26
R99	Respiratory disease, other	22%	1,92	D97	Liver disease NOS	23%	3,76
D98	Cholecystitis/cholelithiasis	21%	2,90	D99	Disease digestive system, other	21%	3,50
P15	Chronic alcohol abuse	21%	5,52	D98	Cholecystitis/cholelithiasis	20%	3,19
D99	Disease digestive system, other	20%	2,95	P15	Chronic alcohol abuse	18%	5,12
D72	Viral hepatitis	17%	6,25	B82	Anaemia, other/unspecified	12%	2,13
R84	Malignant neoplasm, bronchus, lung	11%	5,96	D72	Viral hepatitis	11%	4,58
	Malignant neoplasm, digestive						
D77	other/NOS	10%	8,27	U76	Malignant neoplasm, bladder	10%	2,95
U76	Malignant neoplasm, bladder	10%	2,45	D75	Malignant neoplasm, colon/rectum	10%	2,87
D75	Malignant neoplasm, colon/rectum	10%	2,34	D85	Duodenal ulcer	9%	2,52
D86	Peptic ulcer, other	9%	3,14	D86	Peptic ulcer, other	9%	3,73
A79	Malignancy NOS	9%	5,53	A70	Tuberculosis	9%	6,04
A70	Tuberculosis	8%	4,65	R84	Malignant neoplasm, bronchus, lung	8%	7,34
D85	Duodenal ulcer	8%	2,00	A79	Malignancy NOS	6%	6,06
				D81	Congenital anomaly, digestive system	6%	2,16
				B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	3%	2,42
				T81	Goitre	2%	2,14
Neuropsychiatric pattern, n=5,956 (10.0%)				Cardiovascular pattern, n=3,479 (9.1%)			
			O/E	Stable in the pattern, n=2,741 (46.0%)			O/E
		Pre*	ratio		Pre*		ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	67%	0,99	K86	Hypertension, uncomplicated	82%	1,23
T93	Lipid disorder	54%	1,10	T93	Lipid disorder	55%	1,08
Y85	Benign prostatic hypertrophy	46%	1,10	K78	Atrial fibrillation/flutter	54%	5,68
T90	Diabetes, non-insulin dependent	38%	1,23	Y85	Benign prostatic hypertrophy	44%	1,08
K90	Stroke/cerebrovascular accident	35%	4,31	K77	Heart failure	39%	8,48
P76	Depressive disorder	34%	3,11	K83	Heart valve disease NOS	37%	7,15
P70	Dementia	28%	6,56	K84	Heart disease, other	32%	2,66
F92	Cataract	24%	1,11	U99	Urinary disease, other	31%	2,08
K76	Ischaemic heart disease without angina	22%	2,12	T82	Obesity	31%	1,46
	Atherosclerosis/peripheral vascular						
K92	disease	20%	2,16	T90	Diabetes, non-insulin dependent	30%	1,02
K91	Cerebrovascular disease	19%	5,84		Endocrine/metabolic/nutritional		
N87	Parkinsonism	17%	6,74	T99	disease,other	27%	1,86
K75	Acute myocardial infarction	14%	2,06	R95	Chronic obstructive pulmonary disease	24%	1,62
N99	Neurological disease, other	13%	5,08	K76	Ischaemic heart disease without angina	24%	2,69
P71	Organic psychosis, other	13%	6,13	K87	Hypertension, complicated	18%	4,38
				T92	Gout	16%	2,04

K89	Transient cerebral ischaemia	11%	3,58	K75	Acute myocardial infarction	15%	2,65
K74	Ischaemic heart disease with angina	10%	2,35	K80	Cardiac arrhythmia NOS	9%	3,24
N88	Epilepsy	8%	6,13	K74	Ischaemic heart disease with angina	8%	2,19
A04	Weakness/tiredness, general	6%	2,63	B83	Purpura/coagulation defects	5%	2,15
B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	4%	2,63				
Cardiovascular pattern, n=5,272 (8.9%)				Neuropsychiatric pattern, n=3,274 (8.6%)			
				Stable in the pattern, n=2,418 (45.9%)			
		Pre*	O/E ratio			Pre*	O/E ratio
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	81%	1,19	K86	Hypertension, uncomplicated	66%	0,99
K78	Atrial fibrillation/flutter	57%	4,84	T93	Lipid disorder	59%	1,15
T93	Lipid disorder	50%	1,02	Y85	Benign prostatic hypertrophy	45%	1,08
K77	Heart failure	47%	7,39	T90	Diabetes, non-insulin dependent	38%	1,28
Y85	Benign prostatic hypertrophy	45%	1,08	K90	Stroke/cerebrovascular accident	35%	5,34
K83	Heart valve disease NOS	42%	7,05	P76	Depressive disorder	32%	3,19
U99	Urinary disease, other	35%	2,07	P70	Dementia	22%	8,73
K84	Heart disease, other	35%	2,61	F92	Cataract	21%	1,13
T90	Diabetes, non-insulin dependent	29%	0,94	K91	Cerebrovascular disease	21%	7,07
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	28%	1,65		Atherosclerosis/peripheral vascular disease		
T99	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	27%	1,79	K92	Ischaemic heart disease without angina	20%	2,60
T82	Obesity	25%	1,27	K76	Ischaemic heart disease without angina	20%	2,23
F92	Cataract	25%	1,17	N99	Neurological disease, other	15%	6,22
K76	Ischaemic heart disease without angina	23%	2,29	N87	Parkinsonism	14%	7,10
R99	Respiratory disease, other	20%	1,75	K75	Acute myocardial infarction	13%	2,28
K87	Hypertension, complicated	18%	4,08	P71	Organic psychosis, other	13%	6,99
K75	Acute myocardial infarction	15%	2,37	K74	Ischaemic heart disease with angina	10%	2,50
B82	Anaemia, other/unspecified	15%	2,09	N88	Epilepsy	9%	7,33
K71	Rheumatic fever/heart disease	11%	10,62	K89	Transient cerebral ischaemia	9%	3,62
K80	Cardiac arrhythmia NOS	9%	2,86	A04	Weakness/tiredness, general	6%	3,13
T85	Hyperthyroidism/thyrotoxicosis	3%	3,01	N94	Peripheral neuritis/neuropathy	6%	2,07
				B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	3%	2,12

#= O/E r: observed/expected ratio

Pre*= Prevalence ratio

& = International Classification of Primary Care, second edition

Appendix 3: Multimorbidity patterns in women >80 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E >2.

2009				2014			
Nonspecific pattern, n=11,455 (34.3%)				Nonspecific pattern, n=17,439 (35.0%)			
O/E				Stable in the pattern, n=7,565 (66.0%)			
Pre* ratio				Pre* ratio			
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	74%	0,93	K86	Hypertension, uncomplicated	72%	0,92
T93	Lipid disorder	35%	0,76	T93	Lipid disorder	44%	0,83
L91	Osteoarthritis, other	23%	0,71	L95	Osteoporosis	26%	0,83
L95	Osteoporosis	20%	0,70	L91	Osteoarthritis, other	22%	0,70
				F92	Cataract	21%	0,72
Musculoskeletal pattern n=5,382 (16.1%)				Musculoskeletal pattern n=8,502 (17.0%)			
O/E				Persons stable in the pattern 3,370 (62.6%)			
Pre* ratio				Pre* ratio			
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	83%	1,05	K86	Hypertension, uncomplicated	77%	0,99
T93	Lipid disorder	60%	1,28	T93	Lipid disorder	64%	1,22
F92	Cataract	51%	1,79	L95	Osteoporosis	47%	1,50
L95	Osteoporosis	49%	1,70	F92	Cataract	47%	1,57
L91	Osteoarthritis, other	45%	1,42	L90	Osteoarthritis of knee	45%	1,80
L90	Osteoarthritis of knee	42%	1,89	L91	Osteoarthritis, other	44%	1,43
K95	Varicose veins of leg	40%	1,90	K95	Varicose veins of leg	40%	1,71
L92	Shoulder syndrome	33%	3,02	L92	Shoulder syndrome	37%	2,72
H86	Deafness	29%	1,81	L99	Musculoskeletal disease, other	32%	2,17
P76	Depressive disorder	29%	1,15	P76	Depressive disorder	31%	1,18
L99	Musculoskeletal disease, other	27%	2,38	T82	Obesity	29%	1,21
L86	Back syndrome with radiating pain	26%	2,83	L86	Back syndrome with radiating pain	29%	2,55
T82	Obesity	25%	1,28	H86	Deafness	26%	1,62
U99	Urinary disease, other	24%	0,95	L83	Neck syndrome	22%	2,93
P74	Anxiety disorder/anxiety state	22%	1,92	P74	Anxiety disorder/anxiety state	22%	1,61
S99	Skin disease, other	21%	2,41	S99	Skin disease, other	21%	2,15
L89	Osteoarthritis of hip	20%	2,40	L89	Osteoarthritis of hip	20%	2,31
L83	Neck syndrome	18%	3,01	L85	Acquired deformity of spine	17%	3,19
L85	Acquired deformity of spine	15%	3,17	L84	Back syndrome without radiating pain	14%	2,84
N93	Carpal tunnel syndrome	12%	2,93	N93	Carpal tunnel syndrome	13%	2,64
L84	Back syndrome without radiating pain	12%	3,02	H82	Vertiginous syndrome	9%	2,09
H82	Vertiginous syndrome	12%	2,33	S86	Dermatitis, seborrhoeic	9%	2,82
S77	Malignant neoplasm of skin	11%	2,06	N89	Migraine	3%	2,46
S86	Dermatitis, seborrhoeic	9%	2,99	S87	Dermatitis/atopic eczema	3%	2,11
S87	Dermatitis/atopic eczema	3%	2,50				
H84	Presbycusis	3%	2,42				
Neuropsychiatric pattern, n=5,007 (15.0%)				Neuropsychiatric pattern n=6,808 (13.6%)			
O/E				Stable in the pattern, n=3,241 (64.7%)			
Pre* ratio				Pre* ratio			
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	71%	0,89	K86	Hypertension, uncomplicated	73%	0,93
P76	Depressive disorder	56%	2,19	T93	Lipid disorder	62%	1,17
T93	Lipid disorder	54%	1,15	P76	Depressive disorder	55%	2,12
P70	Dementia	48%	2,59	P70	Dementia	44%	3,33
L91	Osteoarthritis, other	40%	1,26	L91	Osteoarthritis, other	39%	1,26
L95	Osteoporosis	39%	1,35	L95	Osteoporosis	39%	1,23
K90	Stroke/cerebrovascular accident	28%	2,76	K90	Stroke/cerebrovascular accident	25%	3,30

F92	Cataract	23%	0,82	F92	Cataract	25%	0,83
U99	Urinary disease, other	22%	0,85	T90	Diabetes, non-insulin dependent	22%	0,97
N87	Parkinsonism	14%	4,30	U99	Urinary disease, other	20%	0,89
K89	Transient cerebral ischaemia	14%	2,94	P71	Organic psychosis, other	15%	3,10
K91	Cerebrovascular disease	12%	3,69	N87	Parkinsonism	13%	4,62
P71	Organic psychosis, other	12%	2,33	K76	Ischaemic heart disease without angina	12%	2,43
N99	Neurological disease, other	9%	3,49	K89	Transient cerebral ischaemia	11%	2,98
N88	Epilepsy	6%	4,59	K91	Cerebrovascular disease	11%	3,73
D93	Irritable bowel syndrome	5%	3,69	N99	Neurological disease, other	10%	3,93
D86	Peptid ulcer, other	4%	2,01	K74	Ischaemic heart disease with angina	6%	2,03
				K75	Acute myocardial infarction	6%	2,53
				N88	Epilepsy	5%	4,26
				B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	5%	2,10
				D93	Irritable bowel syndrome	4%	2,47
Endocrine-metabolic pattern, n=4,286 (12.8%)				Endocrine-metabolic pattern n=6,662 (13.4%)			
			O/E	Stable in the pattern, n=2,693 (62.8%)			O/E
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	96%	1,21	K86	Hypertension, uncomplicated	96%	1,23
T90	Diabetes, non-insulin dependent	72%	3,17	T90	Diabetes, non-insulin dependent	74%	3,26
T93	Lipid disorder	68%	1,46	T93	Lipid disorder	69%	1,32
U99	Urinary disease, other	54%	2,10	T82	Obesity	53%	2,17
T82	Obesity	43%	2,25	U99	Urinary disease, other	46%	2,01
F92	Cataract	33%	1,17	L90	Osteoarthritis of knee	33%	1,32
L91	Osteoarthritis, other	30%	0,96	F92	Cataract	33%	1,10
L90	Osteoarthritis of knee	28%	1,27	L91	Osteoarthritis, other	27%	0,86
B82	Anaemia, other/unspecified	28%	2,00	B82	Anaemia, other/unspecified	23%	1,95
	Endocrine/metabolic/nutritional				Endocrine/metabolic/nutritional disease,		
T99	disease,other	24%	2,16	T99	other	23%	2,04
P76	Depressive disorder	22%	0,86	P76	Depressive disorder	21%	0,80
F83	Retinopathy	14%	6,92	F83	Retinopathy	15%	6,28
N94	Peripherla neuritis/neuropathy	8%	4,51	N94	Peripherla neuritis/neuropathy	8%	4,17
K75	Acute myocardial infarction	7%	2,28	T92	Gout	5%	3,37
T92	Gout	5%	3,40				
Cardiovascular pattern, n=4,111 (12.3%)				Cardiovascular pattern, n=5,279 (10.6%)			
			O/E	Stable in the pattern, n=2,599 (63.2%)			O/E
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	86%	1,08	K86	Hypertension, uncomplicated	86%	1,10
K77	Heart failure	66%	4,48	K78	Atrial fibrillation/flutter	61%	4,21
K78	Atrial fibrillation/flutter	62%	3,43	K77	Heart failure	59%	5,67
T93	Lipid disorder	45%	0,97	T93	Lipid disorder	52%	0,99
K83	Heart valve disease NOS	43%	4,68	K83	Heart valve disease NOS	47%	5,21
U99	Urinary disease, other	41%	1,60	U99	Urinary disease, other	39%	1,69
L91	Osteoarthritis, other	30%	0,94	L95	Osteoporosis	31%	0,98
L95	Osteoporosis	29%	1,00	L91	Osteoarthritis, other	30%	0,98
K84	Heart disease, other	26%	2,14	T82	Obesity	29%	1,21
F92	Cataract	25%	0,87	F92	Cataract	29%	0,98
K95	Varicose veins of leg	23%	1,09	K95	Varicose veins of leg	29%	1,23
L90	Osteoarthritis of knee	21%	0,95	K84	Heart disease, other	27%	2,32

T82	Obesity	20%	1,06	L90	Osteoarthritis of knee	27%	1,05
P76	Depressive disorder	20%	0,80	P76	Depressive disorder	22%	0,86
T90	Diabetes, non-insulin dependent	20%	0,87	T90	Diabetes, non-insulin dependent	22%	0,96
K76	Ischaemic heart disease without angina	17%	2,76	K87	Hypertension, complicated	18%	3,78
K87	Hypertension, complicated	14%	3,04	K76	Ischaemic heart disease without angina	14%	2,85
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	13%	2,68	K71	Rheumatic fever/heart disease	14%	8,11
K71	Rheumatic fever/heart disease	13%	6,80	R95	Chronic obstructive pulmonary disease	13%	2,94
R99	Respiratory disease, other	11%	2,07	R99	Respiratory disease, other	12%	2,11
K74	Ischaemic heart disease with angina	10%	2,69	K74	Ischaemic heart disease with angina	9%	3,01
K75	Acute myocardial infarction	8%	2,77	K80	Cardiac arrhythmia NOS	7%	2,34
K79	Paroxysmal tachycardia	3%	2,71	K75	Acute myocardial infarction	6%	2,88
				T92	Gout	3%	2,10
				K79	Paroxysmal tachycardia	3%	2,63
Digestive pattern, n=3,201 (9.6%)				Digestive pattern. n=5,190 (10.4%)			
			O/E	Stable in the pattern, n=1,901 (59.4%)			O/E
		Pre*	ratio			Pre*	ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	76%	0,95	K86	Hypertension, uncomplicated	77%	0,99
D98	Cholecystitis/cholelithiasis	36%	3,62	L95	Osteoporosis	39%	1,24
L91	Osteoarthritis, other	34%	1,06	L91	Osteoarthritis, other	37%	1,18
L95	Osteoporosis	33%	1,15	D98	Cholecystitis/cholelithiasis	34%	3,82
F92	Cataract	32%	1,14	F92	Cataract	34%	1,14
P76	Depressive disorder	30%	1,17	P76	Depressive disorder	32%	1,24
K95	Varicose veins of leg	28%	1,32	K95	Varicose veins of leg	31%	1,35
L90	Osteoarthritis of knee	28%	1,26	T93	Lipid disorder	30%	0,57
T93	Lipid disorder	27%	0,58	U99	Urinary disease, other	30%	1,31
T82	Obesity	26%	1,35	D92	Diverticular disease	28%	2,85
D99	Disease digestive system, other	26%	4,27	L90	Osteoarthritis of knee	27%	1,08
U99	Urinary disease, other	25%	0,99	T82	Obesity	26%	1,08
D92	Diverticular disease	25%	2,78	D99	Disease digestive system, other	25%	4,61
T90	Diabetes, non-insulin dependent	24%	1,07	D72	Viral hepatitis	22%	8,13
D72	Viral hepatitis	23%	9,09	B82	Anaemia, other/unspecified	22%	1,82
B82	Anaemia, other/unspecified	20%	1,46	D97	Liver disease NOS	21%	6,04
D97	Liver disease NOS	20%	7,96	T90	Diabetes, non-insulin dependent	20%	0,89
X99	Genital disease, other	14%	3,38	R99	Respiratory disease, other	14%	2,40
R99	Respiratory disease, other	14%	2,64	D81	Congenital anomaly digestive system	12%	2,74
D81	Congenital anomaly, digestive system	11%	2,81	X99	Genital disease, other	11%	2,34
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	10%	2,06	K94	Phlebitis/thrombophlebitis	6%	2,27
K94	Phlebitis/thrombophlebitis	10%	2,76	D75	Malignant neoplasm colon/rectum	6%	2,24
D75	Malignant neoplasm, colon/rectum	9%	2,69	T81	Goitre	6%	2,03
D86	Peptic ulcer, other	6%	3,30	D86	Peptic ulcer, other	5%	3,47
A70	Tuberculosis	6%	4,48	B83	Purpura/coagulation defects	5%	3,30
X77	Malignant neoplasm, genital, female, other	6%	5,30	A70	Tuberculosis	5%	4,07
B83	Purpura/coagulation defects	5%	3,61	D93	Irritable bowel syndrome	4%	2,18
K93	Pulmonary embolism	4%	4,11	L88	Rheumatoid/seropositive arthritis	4%	2,62
D85	Duodenal ulcer	4%	2,59	X77	Malignant neoplasm, genital, female, other	3%	3,19
A79	Malignancy NOS	4%	3,85	D85	Duodenal ulcer	3%	2,05
				B75	Benign/unspecified neoplasm blood	3%	2,70

Appendix 4: Multimorbidity patterns in men >80 years across the period analysed. Patterns defined by prevalence >20% and ratio O/E >2.

2009				2014			
Nonspecific pattern, n=5,834 (34.1%)				Nonspecific pattern, n=9,244 (35.3%)			
O/E				Stable pattern, n=3,140 (53.8%)			
Pre* ratio				Pre* ratio			
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	70%	0,98	K86	Hypertension, uncomplicated	74%	1,02
Y85	Benign prostatic hypertrophy	37%	0,83	Y85	Benign prostatic hypertrophy	40%	0,85
T93	Lipid disorder	29%	0,77	T93	Lipid disorder	40%	0,91
T90	Diabetes, non-insulin dependent	23%	0,82	T90	Diabetes, non-insulin dependent	25%	0,84
				F92	Cataract	20%	0,74
Endocrine-metabolic pattern, n=2,411 (14.1%)				Digestive-respiratory pattern n=4,060 (15.5%)			
O/E				Stable in pattern, n=1,174 (48.7%)			
Pre* ratio				Pre* ratio			
Code&	Disease			Code&	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	87%	1,21	Y85	Benign prostatic hypertrophy	49%	1,03
T93	Lipid disorder	72%	1,91	K86	Hypertension, uncomplicated	43%	0,59
T90	Diabetes, non-insulin dependent	65%	2,30	R95	Chronic obstructive pulmonary disease	40%	2,18
U99	Urinary disease, other	48%	1,81	F92	Cataract	30%	1,09
K76	Ischaemic heart disease without angina	43%	3,32	T93	Lipid disorder	28%	0,65
Y85	Benign prostatic hypertrophy	41%	0,90	R99	Respiratory disease, other	23%	2,23
K92	Atherosclerosis/peripheral vascular disease	32%	2,79	D92	Diverticular disease	20%	2,35
K75	Acute myocardial infarction	30%	3,56	D99	Disease digestive system, other	19%	2,83
T99	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	26%	1,75	D98	Cholecystitis/cholelithiasis	17%	2,04
K77	Heart failure	24%	1,71	D84	Oesophagus disease	14%	2,27
F92	Cataract	24%	0,92	L95	Osteoporosis	12%	2,59
K84	Heart disease, other	22%	1,21	D85	Duodenal ulcer	10%	2,31
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	21%	1,02	D97	Liver disease NOS	9%	2,60
K78	Atrial fibrillation/flutter	20%	0,94	D81	Congenital anomaly, digestive system	9%	3,02
K74	Ischaemic heart disease with angina	18%	3,07	D86	Peptic ulcer, other	7%	2,42
F83	Retinopathy	11%	4,78	R96	Asthma	7%	2,54
N94	Peripheral neuritis/neuropathy	9%	3,54	D72	Viral hepatitis	7%	2,91
K91	Cerebrovascular disease	9%	2,03	A70	Tuberculosis	6%	3,78
				P15	Chronic alcohol abuse	3%	2,05
Muskuloskeletal pattern, n=2,373 (13.9%)				Muskuloskeletal pattern, n=3,694 (14.1%)			
O/E				Stable in pattern, n=1,286 (54.2%)			
Pre* ratio				Pre* ratio			

Code ^{&}	Disease			Code ^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	81%	1,14	K86	Hypertension, uncomplicated	83%	1,15
Y85	Benign prostatic hypertrophy	65%	1,44	Y85	Benign prostatic hypertrophy	62%	1,32
F92	Cataract	48%	1,82	T93	Lipid disorder	51%	1,15
T93	Lipid disorder	43%	1,16	F92	Cataract	44%	1,60
L90	Osteoarthritis of knee	39%	2,61	L90	Osteoarthritis of knee	40%	2,45
H86	Deafness	34%	2,12	T82	Obesity	33%	2,00
L91	Osteoarthritis, other	30%	1,79	T90	Diabetes, non-insulin dependent	33%	1,13
U99	Urinary disease, other	29%	1,10	L91	Osteoarthritis, other	31%	1,91
K84	Heart disease, other	26%	1,43	U99	Urinary disease, other	28%	1,14
S99	Skin disease, other	26%	2,77	H86	Deafness	27%	1,67
T82	Obesity	25%	2,00	L86	Back syndrome with radiating pain	27%	2,68
T90	Diabetes, non-insulin dependent	25%	0,86	L92	Shoulder syndrome	25%	2,97
L86	Back syndrome with radiating pain	23%	2,78	K84	Heart disease, other	25%	1,39
F93	Glaucoma	22%	1,70	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other		24%	1,54
L92	Shoulder syndrome	21%	3,25	T99	other	24%	1,54
L99	Muskuloskeletal disease, other	21%	2,64	S99	Skin disease, other	24%	2,28
Endocrine/metabolic/nutritional disease, other		20%	1,38	L99	Muskuloskeletal disease, other	24%	2,65
T99	other	20%	1,38	F93	Glaucoma	21%	1,53
K95	Varicose veins of leg	20%	2,12	L89	Osteoarthritis of hip	20%	2,93
L89	Osteoarthritis of hip	19%	2,90	K95	Varicose veins of leg	20%	2,09
S77	Malignant neoplasm of skin	17%	2,03	L83	Neck syndrome	19%	2,98
L83	Neck syndrome	17%	3,51	N93	Carpal tunnel syndrome	12%	4,55
P74	Anxiety disorder/anxiety state	12%	2,14	L84	Back syndrome without radiating pain	12%	3,75
S86	Dermatitis, seborrhoeic	11%	2,81	S86	Dermatitis, seborrhoeic	11%	2,32
N93	Carpal tunnel syndrome	9%	4,48	H82	Vertiginous syndrome	7%	2,28
H82	Vertiginous syndrome	9%	2,70	N94	Peripheral neuritis/neuropathy	7%	2,27
L84	Back syndrome without radiating pain	9%	3,09	L85	Acquired deformity of spine	6%	3,16
L85	Acquired deformity of spine	5%	2,81	S87	Dermatitis/atopic eczema	4%	2,39
S87	Dermatitis/atopic eczema	4%	2,91				
B75	Benign/unspecified neoplasm, blood	4%	2,58				
H84	Presbycusis	2%	2,14				
K81	Heart/arterial murmur NOS	2%	2,12				
Digestive-respiratory pattern, n=2,285 (13.3%)				Endocrine-metabolic pattern n=3,305 (12.6%)			
			O/E	Stable in pattern, n=1,028 (45.0%)			O/E
			Pre* ratio				Pre* ratio
Code ^{&}	Disease			Code ^{&}	Disease		
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	54%	2,58	K86	Hypertension, uncomplicated	83%	1,15
K86	Hypertension, uncomplicated	54%	0,75	T93	Lipid disorder	73%	1,66
Y85	Benign prostatic hypertrophy	42%	0,93	T90	Diabetes, non-insulin dependent	67%	2,30
R99	Respiratory disease, other	30%	3,20	K76	Ischaemic heart disease without angina	47%	3,89
F92	Cataract	26%	0,98	Y85	Benign prostatic hypertrophy	43%	0,91
U99	Urinary disease, other	25%	0,93	U99	Urinary disease, other	41%	1,72
D98	Cholecystitis/cholelithiasis	24%	2,82	Atherosclerosis/peripheral vascular disease		33%	3,16
T93	Lipid disorder	24%	0,64	K92	disease	33%	3,16
D99	Disease digestive system, other	20%	3,01	K75	Acute myocardial infarction	31%	4,52
K78	Atrial fibrillation/flutter	20%	0,94	F92	Cataract	26%	0,97
L91	Osteoarthritis, other	20%	1,16	R95	Chronic obstructive pulmonary disease	23%	1,26
				Endocrine/metabolic/nutritional disease, other		23%	1,48
				T99	disease, other	23%	1,48

D92	Diverticular disease	19%	2,35	K74	Ischaemic heart disease with angina	22%	4,23
L95	Osteoporosis	13%	2,59	K77	Heart failure	21%	2,08
D75	Malignant neoplasm, colon/rectum	11%	2,04	B82	Anaemia, other/unspecified	20%	1,72
D72	Viral hepatitis	11%	4,14	K84	Heart disease, other	20%	1,11
D97	Liver disease NOS	11%	4,42	F83	Retinopathy	13%	4,80
A70	Tuberculosis	11%	5,24	N94	Peripheral neuritis/neuropathy	9%	3,11
D85	Duodenal ulcer	10%	2,31	K91	Cerebrovascular disease	9%	2,19
R96	Asthma	8%	3,30				
D86	Peptic ulcer, other	7%	2,21				
B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	7%	2,15				
D81	Congenital anomaly, digestive system	7%	2,67				
S91	Psoriasis	6%	2,05				
A79	Malignancy, NOS	5%	2,54				
D77	Malignant neoplasm, digestive other/NOS	5%	4,01				
R84	Malignant neoplasm, bronchus, lung	4%	3,08				
P15	Chronic alcohol abuse	4%	3,37				
L85	Acquired deformity of spine	4%	2,03				
K93	Pulmonary embolism	3%	2,42				
Neuropsychiatric pattern, n=2,277 (13.3%)				Neuropsychiatric pattern, n=3,030 (11.6%)			
			O/E	Stable in pattern, n=1,131 (49.7%)			O/E
			Pre* ratio				Pre* ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	58%	0,82	K86	Hypertension, uncomplicated	69%	0,95
Y85	Benign prostatic hypertrophy	50%	1,12	Y85	Benign prostatic hypertrophy	52%	1,09
P70	Dementia	47%	3,58	P70	Dementia	44%	4,92
P76	Depressive disorder	35%	2,93	T93	Lipid disorder	42%	0,96
T93	Lipid disorder	35%	0,93	P76	Depressive disorder	36%	3,15
K90	Stroke/cerebrovascular accident	33%	2,44	K90	Stroke/cerebrovascular accident	33%	3,10
F92	Cataract	26%	1,01	T90	Diabetes, non-insulin dependent	26%	0,90
N87	Parkinsonism	22%	5,01	F92	Cataract	26%	0,94
T90	Diabetes, non-insulin dependent	21%	0,74	N87	Parkinsonism	23%	6,46
K78	Atrial fibrillation/flutter	21%	0,97	H86	Deafness	21%	1,31
H86	Deafness	21%	1,29	L91	Osteoarthritis, other	20%	1,25
L91	Osteoarthritis, other	20%	1,20	P71	Organic psychosis, other	19%	4,66
P71	Organic psychosis, other	13%	3,46	K91	Cerebrovascular disease	14%	3,40
K91	Cerebrovascular disease	12%	2,77	K89	Transient cerebral ischaemia	12%	2,71
K89	Transient cerebral ischaemia	11%	2,06	N99	Neurological disease, other	12%	4,22
N99	Neurological disease, other	10%	3,17	N88	Epilepsy	8%	5,22
N88	Epilepsy	7%	4,84	A04	Weakness/tiredness, general	7%	2,13
A04	Weakness/tiredness, general	6%	2,01	B81	Anaemia, Vit B12/folate deficiency	6%	2,08
K88	Postural hypotension	5%	4,62	K88	Postural hypotension	4%	3,62
Cardiovascular pattern, n=1,947 (11.4%)				Cardiovascular pattern n=2,860 (10.9%)			
			O/E	Stable in pattern, n=1,116 (57.3%)			O/E
			Pre* ratio				Pre* ratio
Code^{&}	Disease			Code^{&}	Disease		
K86	Hypertension, uncomplicated	81%	1,14	K86	Hypertension, uncomplicated	86%	1,19
K78	Atrial fibrillation/flutter	62%	2,94	K78	Atrial fibrillation/flutter	58%	3,33

K77	Heart failure	52%	3,66	Y85	Benign prostatic hypertrophy	50%	1,05
K83	Heart valve disease NOS	48%	5,79	U99	Urinary disease, other	48%	2,00
Y85	Benign prostatic hypertrophy	46%	1,03	K83	Heart valve disease NOS	45%	5,71
U99	Urinary disease, other	46%	1,73	K77	Heart failure	44%	4,43
K84	Heart disease, other	39%	2,18	K84	Heart disease, other	39%	2,21
T93	Lipid disorder	33%	0,88	T93	Lipid disorder	39%	0,89
F92	Cataract	27%	1,02	T99	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	30%	1,95
T99	Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	24%	1,65	F92	Cataract	28%	1,03
T90	Diabetes, non-insulin dependent	24%	0,84	K87	Hypertension, complicated	25%	4,93
R95	Chronic obstructive pulmonary disease	23%	1,13	R95	Chronic obstructive pulmonary disease	25%	1,37
B82	Anaemia, other/unspecified	22%	1,61	T90	Diabetes, non-insulin dependent	25%	0,84
K87	Hypertension, complicated	21%	4,47	T82	Obesity	22%	1,33
K71	Rheumatic fever/heart disease	11%	8,18	B82	Anaemia, other/unspecified	21%	1,78
K80	Cardiac arrhythmia NOS	10%	2,45	K71	Rheumatic fever/heart disease	10%	7,97
T85	Hyperthyroidism/thyrotoxicosis	3%	3,37	K80	Cardiac arrhythmia NOS	9%	2,13
K81	Heart/arterial murmur NOS	3%	2,68	K81	Heart/arterial murmur NOS	3%	2,87
				T85	Hyperthyroidism/thyrotoxicosis	2%	2,24

ARTICLE 2

Ibarra-Castillo C*, Guisado-Clavero M*, Violán-Fors C, Pons-Vigués M, López-Jiménez T, Roso-Llorach A. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010-2014): A longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community Health*. 2018 Jan 12;72(3):185 -92.

*co-autores

Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010–2014): a longitudinal study based on electronic health records

Carolina Ibarra-Castillo,¹ Marina Guisado-Clavero,^{1,2,3} Concepció Violan-Fors,^{1,2} Mariona Pons-Vigués,^{1,2,4} Tomàs López-Jiménez,^{1,2} Albert Roso-Llorach^{1,2}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jech-2017-209984>).

¹Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

²Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

³Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

⁴Universitat de Girona, Girona, Spain

Correspondence to

Mr Albert Roso-Llorach, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol), Barcelona 08007, Spain; aroso@idiapjgol.org

Cl-C and MG-C contributed equally.

Received 14 September 2017

Revised 15 December 2017

Accepted 15 December 2017

ABSTRACT

Background Several studies have analysed the characteristics of multimorbidity patterns but none have evaluated the relationship with survival. The purpose of this study was to compare survival across older adults with different chronic multimorbidity patterns (CMPs).

Methods Prospective longitudinal observational study using electronic health records for 190 108 people aged ≥ 65 years in Barcelona, Spain (2009–2014). CMPs were identified by cluster analysis. Mortality rates were estimated using the Catalan population structure and individual time at risk. Survival according to CMP (Cox regression) was analysed using hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) with stratification by sex and age group (65–79, 80–94) and adjustment for age at onset, deprivation index, number of chronic conditions and invoiced drugs.

Results The highest mortality rates were observed in men, adults aged 80–94 years, socially disadvantaged quintiles and people prescribed more drugs and with fewer conditions. Using the musculoskeletal pattern as the reference category, men with the digestive-respiratory pattern had a higher risk of death, with adjusted HRs of 6.16 (95% CI 5.37 to 7.06) in the 65–79 age group and 2.62 (95% CI 2.31 to 2.97) in the 80–94 age group. In women, the cardiovascular pattern was associated with the highest risk, with adjusted HRs of 6.34 (95% CI 5.28 to 7.61) in the 65–79 age group and 3.05 (95% CI 2.73 to 3.41) in the 80–94 age group. These patterns were also associated with the highest mortality rates.

Conclusions Mortality and survival vary according to CMPs in older adults stratified by sex and age. Our findings are useful for guiding the design and implementation of clinical management strategies.

INTRODUCTION

Multimorbidity is frequently defined as the presence of two or more chronic conditions that last for 6 months or longer.^{1,2} Based on this definition, it is estimated that more than 50% of people aged ≥ 65 years in high-income countries have multiple chronic conditions, and figures are expected to rise as the population continues to age.³ To evaluate the impact of multimorbidity, it is necessary to first establish 'epidemiological profiles', as health outcomes will vary according to the conditions

present and their interactions.^{4,5} The identification of multimorbidity patterns through cluster analysis (a method that classifies people into homogeneous diagnosis-based groups) is a useful approach for identifying clusters of chronic comorbidities in a given population. In addition, it permits the analysis of a greater number and variety of conditions. Multimorbidity has been linked to numerous factors, including older age, female sex, low socioeconomic status and polypharmacy.^{6–8}

The main consequences of multimorbidity in older adults are disability, functional decline, poor quality of life, long hospital stays, high healthcare costs and reduced survival.^{8,9} A meta-analysis detected a positive association between the number of chronic conditions and risk of death.⁹ Studies that have evaluated multimorbidity patterns based on combinations of common conditions or factor analysis have found that health outcomes vary according to the patterns analysed.¹⁰ To our knowledge, no studies to date have evaluated survival in relation to multimorbidity patterns identified through cluster analysis, despite the potential of such an approach in guiding the design and implementation of population-based primary healthcare strategies. The aim of this study was to compare survival across seven previously defined multimorbidity patterns in people aged ≥ 65 years assigned to primary healthcare centres (PHCCs) from an urban area over a 5-year period (2010–2014), with stratification by sex and age.

METHODS

Design, setting and study population

This is a prospective longitudinal study carried out between 2009 and 2014 in 50 PHCCs managed by the Catalan Health Institute in Barcelona, Spain. The source of information was the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) database, which includes coded clinical and other information from electronic health records (EHRs).¹¹ General practitioners and nurses at PHCCs systematically use EHRs to record diagnoses, prescriptions and other clinical data.

The study population comprised adults aged 65–94 years registered at one of the 50 PHCCs and who had two or more active chronic conditions (multimorbidity) on 31 December 2009. Participants who moved outside the PHCC area during



CrossMark

To cite: Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan-Fors C, et al. *J Epidemiol Community Health* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/jech-2017-209984

Research report

the study period were excluded. Baseline data were collected on 31 December 2009 and the follow-up period was from 1 January 2010 to 31 December 2014. No entries were allowed after the beginning of the study, and the only exits or loss to follow-up that occurred were due to death, that was also considered as our endpoint. The cohort consisted of 190 108 people (online supplementary file S1).

Coding and selection of diseases for chronic multimorbidity patterns

Diseases in the SIDIAP database are coded using the International Classification of Diseases version 10 (ICD-10). We mapped ICD-10 codes to International Classification of Primary Care, version 2 (ICPC-2) codes to select chronic diseases that met the O'Halloran criteria for chronic conditions in primary care (diseases selected=147).¹² In a previous study of the same sample, seven chronic multimorbidity patterns (CMPs) were generated by cluster analysis (K-means clustering), with consideration only of diseases with a prevalence $\geq 1\%$ to avoid spurious associations and obtain coherent epidemiological patterns (online supplementary file S2).¹³

Variables

All dependent and independent variables were obtained directly from the SIDIAP database.

Dependent variable

The dependent variable death was measured as the occurrence of this event, regardless of cause. The start data for calculation of risk of death was 1 January 2010.

Independent variables

CMPs: The seven patterns identified in the previous cluster analysis were labelled as non-specific (NS); endocrine-metabolic (EN-MET); musculoskeletal (MSK); neurologic (NRL); cardiovascular (CV); digestive-respiratory (DIG-RES), in men only; and digestive (DIG), in women only. The patterns were labelled with the names of the conditions that had a prevalence $\geq 20\%$ and an observed-to-expected ratio ≥ 2 in the cluster. Each person was assigned to a single pattern (online supplementary file S2).¹³

Control variables

Participants were stratified by sex and age group (65–79, 80–94) into four strata at baseline (31 December 2009). The following variables were used as confounders:

- ▶ Number of active chronic conditions at baseline (continuous and categorical: 2–5, 6–9 and ≥ 10)
- ▶ Number of drugs at baseline consumed minimum during 6 months, according to the pharmacy invoice data registered in SIDIAP database and coded with Anatomical Therapeutic Classification (chemical subgroup) (continuous and categorical: 0–1, 2–4, 5–9, ≥ 10)¹⁴
- ▶ Age (continuous)
- ▶ MEDEA deprivation index by quintiles (categorical). It provides a measure of deprivation based on the urban census area. People were assigned to a quintile according to their place of residence. Higher scores on this index represent greater socioeconomic deprivation.¹⁵

Statistical analysis

The CMPs were summarised using descriptive statistics. Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SD) or as medians and interquartile ranges (IQRs). Qualitative

variables were expressed as percentages. Differences were evaluated using the Kruskal-Wallis test or χ^2 test as appropriate.

Mortality rates were calculated by CMP, deprivation index, number of drugs (categorical) and number of chronic conditions (categorical) for each age–sex strata. Crude mortality rates and standardised mortality rates (SMRs) were calculated using the 2011 census data for Catalonia and individual time at risk.

CMP survival was estimated by Cox regression for each strata and adjusted for age, deprivation index, number of chronic conditions (continuous) and number of drugs (continuous) in 2009, with prior analysis of Kaplan-Meier estimates and the log-rank test. Crude and adjusted hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each pattern. The pattern with the lowest mortality rate was used as the reference category. The proportional hazards assumption was checked for each model. Collinearity between predictors was also checked. HRs were calculated for each condition in the CMPs. All tests were bilateral and statistical significance was set at 5%. The analyses were performed in SPSS V.21.0 and Stata V.14.

All data were anonymised, and confidentiality of the EHRs was protected at all times in accordance with national and international law.

RESULTS

At the time of study inclusion, 31.2% of men and 42.2% of women were aged 65–79 years while 9.0% and 17.6% were aged 80–94 years. People with the NS pattern had fewer chronic conditions than people with the other patterns (mean, 4–5 vs 7–10) (table 1). The patterns containing the most people with ≥ 10 conditions were the CV pattern in the case of men and women aged 65–79 years and the MSK pattern in the case of men and women aged 80–94 years.

People aged 65–79 years were taking a median of four drugs, although over 60% of patients in the CV and NRL patterns were taking five or more drugs at baseline. Those aged 80–94 years were taking a median of five drugs, but this figure rose to 10 or more in the EN-MET (27.0% of men and 19.0% of women) and CV (16.9% of men and 21.0% of women) patterns. Patients with the NS pattern were taking the fewest drugs (table 1).

Almost 60% of the cohort lived in the two least deprived areas. In the male only DIG-RES pattern, 32.4% of men aged 65–79 years and 25.3% of those aged 80–94 years lived in the two most deprived areas. For women, a similar situation was observed in the EN-MET pattern and to a lesser extent in the CV pattern (table 1).

Overall, SMRs per 1000 person-years were lower in the younger age groups and in women. The patterns associated with the highest SMRs for women and men were CV and DIG-RES, respectively. The MSK pattern was associated with the lowest SMRs in all age–sex strata. For men and women in both age groups, there was a significant negative gradient between number of chronic conditions and SMRs. People prescribed five or more drugs had significantly higher SMRs than those prescribed four drugs or fewer. The highest SMRs were observed in the bottom quintile in all four strata (table 2).

Mean follow-up time (in years) was shorter for men than women in both age groups ($M_{65-79} = 4.7$, $M_{80-94} = 4.0$ and $W_{65-79} = 4.9$, $W_{80-94} = 4.3$), and a higher proportion of men than women died ($M_{65-79} = 10.1\%$, $M_{80-94} = 34.8\%$ and $W_{65-79} = 4.6\%$, $W_{80-94} = 23.9\%$). Total time at risk was 885 701 person-years. Significant differences in survival were observed between patients with different CMPs in the four strata

Table 1 Baseline characteristics of the cohort by chronic multimorbidity patterns

Variables	Men aged 60–79 years (n=59 331)						Women aged 60–79 years (n=80 208)									
	MSK	EN-MET	NRL	CV	DIG-RES	NS	Total	P value	MSK	EN-MET	NRL	CV	DIG	NS	Total	P value
Total	8824	11 118	5956	5272	6396	21765	59331	*	14267	13863	8242	5830	9414	28592	80208	*
No. of chronic conditions (μ,σ)	9.4 (2.9)	7.4 (2.5)	7.9 (3.2)	9.8 (3.4)	7.9 (3.2)	4.2 (1.6)	6.9 (3.4)	†	9.8 (2.8)	7.5 (2.7)	9.4 (3.4)	10.6 (3.7)	9.4 (3.4)	4.5 (1.7)	7.4 (3.6)	†
(%)	4.8	24.2	14.8	7.5	24.2	79.3	39.1	†	2.2	23.7	12.3	6.0	10.3	72.8	33.3	†
	52.9	58.0	48.4	43.4	48.1	20.6	40.2		50.2	55.3	46.3	35.4	45.4	26.8	40.7	
	42.3	17.8	36.8	49.1	27.7	0.1	20.7		47.6	21.0	41.3	58.6	44.3	0.4	25.9	
No. of drugs (median, IQR)	4 (2–6)	5 (3–7)	5 (3–8)	6 (3–8)	3 (1–6)	2 (1–4)	4 (1–6)	*	4 (2–6)	5 (3–7)	6 (3–8)	6 (4–8)	4 (2–7)	2 (1–4)	4 (2–6)	*
(%)	20.9	12.6	14.6	11.2	27.2	40.6	25.7	†	16.0	13.6	12.5	10.9	18.0	35.3	22.0	†
	39.7	33.3	24.4	25.5	34.6	39.6	35.1		38.4	34.8	24.5	23.4	35.0	41.9	36.1	
	34.4	45.5	47.1	47.5	31.9	18.5	32.8		39.8	43.1	47.2	49.2	40.0	21.2	35.2	
	5.0	8.6	13.9	15.9	6.3	1.4	6.3		5.9	8.6	15.7	16.5	7.0	1.6	6.7	
Age (median, IQR)	72(68-75)	71(68-75)	74(70-77)	74(69-77)	71(68-75)	71(67-75)	72(68-75)	*	72(68-75)	72(68-76)	74(70-77)	74(71-77)	72(68-76)	71(67-75)	72(68-76)	*
MEDEA deprivation index (%) [‡]	29.4	31.3	33.0	32.5	28.3	35.9	32.7	†	27.2	25.9	32.9	28.7	33.3	39.3	32.7	†
	27.4	24.6	24.2	23.6	21.9	26.2	25.2		26.5	25.3	24.8	23.9	24.8	25.6	25.4	
	17.5	17.1	17.3	17.6	17.4	16.0	16.9		18.2	18.3	17.0	16.7	17.2	15.4	16.9	
	13.9	14.3	13.6	14.2	15.9	12.5	13.7		15.0	15.3	12.8	15.1	12.9	11.6	13.4	
	11.9	12.8	11.9	12.0	16.5	9.4	11.7		13.0	15.2	12.4	15.7	11.8	8.0	11.6	
Women aged 80–94 years (n=33 442)																
Total	2373	2411	2277	1947	2285	5834	17127		5382	4286	5007	4111	3201	11455	33442	
No. of chronic conditions (μ,σ)	10.1 (3)	9.5 (3)	8.5 (3.4)	9.5 (3.2)	8.5 (3.4)	4.7 (1.8)	7.6 (3.5)	*	10(3)	9.2 (2.8)	9.7 (3.6)	9.7 (3.4)	9.7 (3.6)	4.5 (1.7)	7.7 (3.6)	*
(%)	2.3	6.0	23.6	8.8	18.0	68.5	31.0	†	1.9	6.9	17.7	8.3	10.5	72.6	30.7	†
	46.6	49.1	51.2	45.9	47.8	31.0	42.3		47.5	53.1	53.3	43.3	42.5	27.0	41.1	
	51.1	44.9	25.3	45.3	34.2	0.4	26.6		50.6	39.9	29.0	48.4	47.0	0.4	28.2	
No. of drugs (median, IQR)	5 (3–7)	7 (5–10)	5 (3–8)	6 (4–8)	5 (3–8)	4 (2–6)	5 (3–8)	*	5 (3–7)	6 (4–9)	6 (3–8)	7 (4–9)	5 (3–8)	4 (1–6)	5 (3–8)	*
(%)	13.1	6.3	17.0	10.0	15.3	24.7	16.6	†	11.1	8.7	15.5	10.0	14.5	25.5	16.6	†
	33.3	11.9	26.0	24.0	27.7	35.7	28.3		28.7	19.6	20.9	17.1	27.3	33.5	26.4	
	44.8	54.8	44.4	49.2	44.2	34.6	43.1		50.2	52.7	48.3	51.8	46.1	35.9	45.2	
	8.8	27.0	12.6	16.9	12.8	4.9	12.0		9.9	19.0	15.4	21.0	12.1	5.1	11.8	
Age (median, IQR)	83(81–85)	83(81–85)	83(81–86)	83(81–86)	83(81–86)	83(81–85)	83(81–86)	*	83(81–85)	83(81–86)	84(82–87)	84(82–87)	83(81–86)	84(82–88)	84(81–87)	*

Continued

Table 1 Continued

Variables	Men aged 80–94 years (n=17 127)					Women aged 80–94 years (n=33 442)					P value		
	MSK	EN-MET	NRL	CV	Total	DIG-RES	NS	DIG	CV	NS		Total	
MEDEA deprivation index (%) [†]	Q1	34.1	39.0	35.6	36.2	34.4	39.4	36.2	33.6	30.3	36.1	38.3	†
	Q2	24.7	24.9	24.7	24.9	24.5	24.3	24.9	26.4	24.9	24.5	24.7	
	Q3	16.3	15.9	15.9	15.8	15.7	14.8	15.8	16.2	16.7	16.0	15.4	
	Q4	13.6	13.1	10.8	12.4	12.6	12.0	12.4	12.2	13.2	11.6	10.9	
	Q5	10.9	11.8	9.4	10.6	12.7	9.5	10.6	11.6	14.9	11.9	10.7	

* Kruskal-Wallis, $P < 0.001$ / $\dagger \chi^2$, $P < 0.001$.

[†]Q1 (least deprived census area)–Q5 (most deprived census area). This information was missing for 1 876 persons (1.0%) (740 men, 1136 women, 1013 people aged 65–79 years, 863 people aged 80–94 years).
CV, cardiovascular; DIG-RES, digestive respiratory; EN-MET, endocrine metabolic; MSK, musculoskeletal; NRL, neurologic; NS, non-specific; μ , mean; σ , SD.

(Kaplan-Meier curves for CMP in online supplementary file S3).

Compared with the reference pattern MSK, all the CMPs were associated with a statistically significant higher risk of death (HRs) (crude HRs and adjusted HRs in all strata by sex and age). In general, the risk was higher in the younger age group (65–79 years). The highest risk of death was observed in the DIG-RES pattern for men and in the CV pattern for women (table 3).

Risk of death was significantly increased by each additional drug but not by an increase in the number of chronic conditions. It is noteworthy that these increases in conditions and drugs had a worse impact on survival in the younger age groups. Increasing age had also an impact on decreasing survival. Finally, living in the two most deprived areas was associated with a significant increase in the risk of death compared with living in the least deprived area. On analysing the survival results for each condition individually, we observed that only a third of the conditions contributed significantly to a higher risk of death (online supplementary files S2 and S4).

DISCUSSION

Differences in survival and mortality rates were observed across CMPs by sex and age. SMRs were significantly lower for women and people aged 65–79 years for all the variables studied. Of the seven CMPs analysed, the MSK pattern was associated with the lowest SMRs in all four strata. This can probably be explained by the high morbidity but low mortality associated with musculoskeletal conditions.¹⁶ The highest SMRs and HRs were observed for men with the DIG-RES pattern and for women with the CV pattern, and these groups also contained the highest proportion of people living in a deprived area. The relatively high number of chronic conditions and drugs per patient is also noteworthy among women with the CV pattern. An increase in chronic conditions was not associated with an increase in the risk of death. Taking more drugs, however, was a risk factor, with five or more drugs associated with a significantly increased risk of death. Living in a deprived area was also independently associated with a significantly higher risk, supporting previous reports.^{17 18}

The higher SMRs observed with age in both sexes, in women with the CV pattern and in men with the DIG-RES pattern are consistent with vital statistics reported for Spain, where circulatory system conditions are the leading cause of death in women, and respiratory and digestive disorders are the third and sixth most common cause of death in men, respectively.¹⁹ The high mortality observed with these patterns can be explained by the high mortality rates associated with the conditions they contain. Interestingly, men aged 65–79 years with the DIG-RES pattern had the highest number of neoplasms, with prevalence rates close to 10% and high adjusted HRs.

In our search for studies that have investigated the effect of CMPs on mortality, we only found studies that analysed the impact of the most likely combinations of chronic conditions on survival, and these found that clusters of conditions had a greater impact on health risks than individual conditions.^{5 10} Despite heterogeneous methodology of studies related with CMP, they appear to support the idea that multimorbidity increases the risk of death, in concordance with our results.⁹

A recent meta-analysis showed a positive relationship between number of conditions and risk of death.⁹ These results contrast with our findings and with those of several other recent studies that reported a null or protective effect for number of conditions on mortality.^{20 21} It should be

Table 2 Mortality rates per 1000 person-years based on the Catalan population according to multimorbidity patterns and study variables

Variable		Men			Women		
		CMR*	SMR* Rate	95% CI	CMR*	SMR* Rate	95% CI
65–79 years							
Multimorbidity pattern	MSK	29.2	20.1	(18.3 to 23.7)	11.0	7.3	(7.3 to 9.1)
	EN-MET	95.0	69.4	(65.7 to 74.9)	49.3	32.9	(31.0 to 36.5)
	NRL	153.4	98.6	(91.3 to 105.9)	76.7	43.8	(40.2 to 47.5)
	CV	146.1	93.1	(85.8 to 100.4)	98.6	62.1	(56.6 to 67.6)
	DIG-RES	233.8	166.2	(157.1 to 175.3)	–	–	–
	DIG	–	–	–	51.1	34.7	(32.9 to 38.4)
	NS	89.5	67.6	(63.9 to 71.2)	45.7	32.9	(31.0 to 34.7)
No. of chronic conditions†	2–5	118.7	91.3	(87.7 to 95.0)	54.8	42.0	(40.2 to 43.8)
	6–9	104.1	73.0	(71.2 to 76.7)	47.5	32.9	(31.0 to 34.7)
	≥10	89.5	58.4	(54.8 to 62.1)	34.7	21.9	(20.1 to 23.7)
No. of drugst	0–1	73.0	54.8	(51.1 to 58.4)	36.5	27.4	(25.6 to 29.2)
	2–4	73.0	53.0	(49.3 to 54.8)	31.0	21.9	(20.1 to 23.7)
	5–9	138.8	93.1	(89.5 to 96.8)	56.6	36.5	(34.7 to 38.4)
	≥10	297.7	195.4	(182.6 to 208.2)	129.7	78.5	(73.0 to 85.8)
MEDEA deprivation index‡	Q1	96.8	69.4	(65.7 to 71.2)	45.7	31.0	(29.2 to 32.9)
	Q2	87.7	62.1	(58.4 to 65.7)	42.0	29.2	(27.4 to 31)
	Q3	93.1	65.7	(62.1 to 69.4)	36.5	23.7	(21.9 to 27.4)
	Q4	115.1	80.4	(74.9 to 85.8)	47.5	32.9	(29.2 to 34.7)
	Q5	169.8	120.5	(113.2 to 126)	65.7	43.8	(40.2 to 47.5)
80–94 years							
Multimorbidity pattern	MSK	157.1	60.3	(53.0 to 67.6)	87.7	36.5	(31.0 to 40.2)
	EN-MET	460.2	160.7	(147.9 to 173.5)	241.1	80.4	(74.9 to 87.7)
	NRL	458.4	149.7	(138.8 to 160.7)	288.5	89.5	(84.0 to 95.0)
	CV	451.1	151.6	(138.8 to 162.5)	378.0	115.1	(109.6 to 122.4)
	DIG-RES	533.3	177.1	(164.4 to 188.1)	–	–	–
	DIG	–	–	–	275.8	95.0	(87.7 to 102.3)
	NS	500.4	166.2	(158.9 to 173.5)	348.8	105.9	(102.3 to 109.6)
No. of chronic conditions†	2–5	580.7	188.1	(180.8 to 197.2)	396.3	118.7	(113.2 to 122.4)
	6–9	432.8	146.1	(138.8 to 151.6)	270.3	85.8	(84.0 to 89.5)
	≥10	286.7	104.1	(96.8 to 111.4)	168.0	60.3	(56.6 to 63.9)
No. of drugst	0–1	306.8	100.4	(93.1 to 107.7)	215.5	65.7	(62.1 to 71.2)
	2–4	323.2	113.2	(107.7 to 120.5)	213.7	73.0	(69.4 to 76.7)
	5–9	483.9	168.0	(162.5 to 175.3)	294.0	95.0	(91.3 to 98.6)
	≥10	761.5	248.4	(233.8 to 264.8)	451.1	147.9	(138.8 to 155.2)
MEDEA deprivation index‡	Q1	423.7	140.6	(135.1 to 147.9)	268.5	84.0	(80.4 to 87.7)
	Q2	370.7	129.7	(120.5 to 137)	246.5	80.4	(76.7 to 84.0)
	Q3	370.7	127.8	(116.9 to 137)	235.6	78.5	(73.0 to 84.0)
	Q4	449.2	160.7	(146.1 to 173.5)	283.1	96.8	(89.5 to 104.1)
	Q5	620.9	210.0	(193.6 to 226.4)	337.8	113.2	(105.9 to 120.5)

*Death rates are calculated according to time at risk based on 1000 person-years.

† χ^2 P<0.001 for men and women.

‡Q1 (least deprived census area)–Q5 (most deprived census area). This information was missing for 1 876 persons (1.0%) (740 men, 1136 women, 1013 people aged 65–79 years, 863 people aged 80–94 years).

CMR, crude mortality rate; CV, cardiovascular; DIG-RES, digestive respiratory; EN-MET, endocrine metabolic; MSK, musculoskeletal; NS, non-specific; SMR, standardised mortality rate.

noted, however, that most of these studies analysed a limited number of conditions, selected on the basis of severity or prevalence, and this could have influenced the survival outcomes observed.^{9 20–22} On analysing the adjusted HRs for each condition separately, we found that only a third of the conditions statistically contributed to an increased risk of death, and in addition, conditions with higher adjusted

HRs generally had very low prevalence rates. One could thus hypothesise that people with ‘less fatal’ conditions live for longer and are therefore more likely to be diagnosed with more conditions. It could also be hypothesised that they have a higher quality of care because they are offered more recommended services.²³ Analysing the effect of multimorbidity on survival in terms of number of chronic conditions

Research report

Table 3 Crude and adjusted HRs according to multimorbidity patterns and other study variables over 5 years of follow-up

Variable		Men aged 65–79 years				Women aged 65–79 years			
		Mean follow-up time		Deaths		Mean follow-up time		Deaths	
		4.73 years		6015 (10.1%)		4.88 years		3695 (4.6%)	
		CHR	95% CI	AHR	95% CI	CHR	95% CI	AHR	95% CI
Multimorbidity pattern*	MSK*	1	–	1	–	1	–	1	–
	EN-MET	3.20	2.79 to 3.67	1.89	1.64 to 2.17	4.49	3.77 to 5.35	2.58	2.16 to 3.10
	NRL	5.17	4.50 to 5.95	2.99	2.60 to 3.45	7.07	5.93 to 8.43	3.88	3.24 to 4.66
	CV	4.95	4.29 to 5.70	3.24	2.80 to 3.74	8.97	7.51 to 10.72	6.34	5.28 to 7.61
	DIG-RES	7.84	6.86 to 8.96	6.16	5.37 to 7.06	–	–	–	–
	DIG	–	–	–	–	4.69	3.91 to 5.62	4.09	3.39 to 4.93
	NS	3.01	2.64 to 3.43	1.63	1.42 to 1.88	4.09	3.47 to 4.84	2.21	1.84 to 2.65
No. of chronic diseases				0.82	0.81 to 0.83				
No. of drugs				1.20	1.19 to 1.21				
Age				1.10	1.09 to 1.10				
MEDEA deprivation index†	Q1*			1	–			1	–
	Q2			0.95	0.89 to 1.03			0.96	0.87 to 1.05
	Q3			0.97	0.89 to 1.05			0.84	0.75 to 0.93
	Q4			1.19	1.10 to 1.29			1.13	1.01 to 1.25
	Q5			1.70	1.57 to 1.83			1.51	1.36 to 1.67

Variable		Men aged 80–94 years				Women aged 80–94 years			
		Mean follow-up time		Deaths		Mean follow-up time		Deaths	
		4.02 years		5957 (34.8%)		4.33 years		7985 (23.9%)	
		CHR	95% CI	AHR	95% CI	CHR	95% CI	AHR	95% CI
Multimorbidity pattern*	MSK*	1	–	1	–	1	–	1	–
	EN-MET	2.92	2.58 to 3.31	2.02	1.77 to 2.29	2.71	2.42 to 3.03	2.03	1.80 to 2.28
	NRL	2.91	2.57 to 3.3	1.98	1.74 to 2.25	3.25	2.92 to 3.62	2.11	1.88 to 2.36
	CV	2.86	2.51 to 3.25	2.27	1.99 to 2.59	4.23	3.80 to 4.70	3.05	2.73 to 3.41
	DIG-RES	3.38	2.98 to 3.82	2.62	2.31 to 2.97	–	–	–	–
	DIG	–	–	–	–	3.10	2.76 to 3.49	2.79	2.47 to 3.15
	NS	3.17	2.83 to 3.55	1.78	1.57 to 2.02	3.91	3.55 to 4.32	1.88	1.68 to 2.11
No. of chronic conditions				0.87	0.86 to 0.88				
No. of drugs				1.14	1.13 to 1.15				
Age				1.11	1.10 to 1.12				
MEDEA deprivation index†	Q1*			1	–			1	–
	Q2			0.94	0.88 to 1.01			1.00	0.95 to 1.07
	Q3			0.97	0.89 to 1.05			0.99	0.92 to 1.06
	Q4			1.19	1.10 to 1.30			1.26	1.17 to 1.36
	Q5			1.57	1.45 to 1.70			1.48	1.38 to 1.59

*Reference category.

†Q1 (least deprived census area)–Q5 (most deprived census area). This information was missing for 1876 persons (1.0%) (740 men, 1136 women, 1013 people aged 65–79 years, 863 people aged 80–94 years).

AHR, adjusted HR (adjusted by age at onset, number of chronic conditions, number of invoiced drugs, deprivation index and stratified by sex); CV, cardiovascular; CHR, crude HR; DIG-RES, digestive respiratory; EN-MET, endocrine metabolic; MSK, musculoskeletal; NS, non-specific.

introduces a bias and is not practical in PHCCs, as mortality will vary according to the severity of the conditions selected.⁹

We found that polypharmacy, considered as the concomitant use of five or more drugs, was associated with an increased risk of death.²² This positive association between polypharmacy and risk of death has been established directly (polypharmacy as the cause of death) and indirectly (multiple drugs used to control a number of severe conditions associated with an increased risk of death).^{24 25} These findings underline the importance of taking multimorbidity

into account when assessing the adequacy of medication and of strengthening existing policies to protect against the dangers of overmedication.

Coinciding with previous findings,²⁶ we found that living in a deprived area was associated with an increased risk of death, particularly in patients with certain patterns, such as the EN-MET pattern, which is closely related to living in a low socioeconomic area.^{27 28} The CMPs associated with the lowest survival in men (DIG-RES) and women (CV) included conditions that are largely

linked to less healthy lifestyles,^{29 30} possibly explaining why these patterns were more common in people living in deprived circumstances.

Strengths and limitations

The strengths of our study are the large number of individuals analysed, the representativeness of the sample with respect to the general population, and the use of complete sociodemographic and health records, a long follow-up period and real clinical practice data. The high quality of the SIDIAP database has been previously documented in studies that have demonstrated its representativeness and validity for conducting epidemiological studies.¹¹ Although the accuracy of coding cannot be guaranteed at an individual level, variables and diagnoses of health problems are recorded by general practitioners in accordance with Catalan Clinical Practice Guidelines. In addition, checks for logical values and data harmonisation are performed.¹¹ Moreover, studies that use EHRs have been found to be more accurate than survey-based studies in national health systems with universal coverage.^{31 32} By using EHRs, we were able to analyse multimorbidity from a population rather than a disease-centred perspective. Our study is also novel. In our review of the literature, we did not find any studies that have evaluated survival in primary healthcare using CMPs, let alone patterns that included the vast majority of chronic conditions. Such an approach is particularly useful as it can identify patterns associated with a greater risk of death and with longer survival and hence, greater uses of healthcare resources.^{7 33 34} The estimation of SMRs for the population of Barcelona provides an absolute measure of death associated with multimorbidity in older adults in Catalonia. However, data on cause of death were not available, and we were thus unable to study all-cause mortality. This article provides baseline data for future research, which should consider time-dependent variables and competing risks.

The external validity of our study is strengthened by the fact that the study was conducted in Spain (which has a public national health system) and that it included 57.4% of all people aged between 65 and 94 years living in Barcelona. One potential limitation is that PHCCs located in more deprived areas of Barcelona are over-represented in our study.³⁵ The Catalan Health Institute currently manages 88.1% of the centres located in the more deprived areas of the city compared with 44.0% of those located in better-off areas.

It would also have been desirable to assess socioeconomic status using an individual rather than an ecological indicator, although the MEDEA index is a validated measure that is widely used in Spain.¹⁵ We were also unable to adjust for the likelihood of being diagnosed with different conditions according to frequency of primary care encounters, as we did not have data on frequency of visits.^{34 36} Finally, the use of a weighting system for analysing the differential contribution of O'Halloran chronic conditions to the risk of death would have enabled a more exhaustive analysis. However, to our knowledge, no such weighting system exists for ICPC-2 codes.

CONCLUSIONS

Differences in mortality and survival rates were observed according to CMPs analysed by sex and age. Analysis of CMPs is a useful approach for identifying such differences, and findings should be taken into account in order to prioritise public health policies aimed at preventing respiratory, digestive and CV diseases, particularly considering that many of the interventions required, especially in more deprived areas, involve targeting lifestyle changes.

Acknowledgements We would like to acknowledge the collaboration of Enriqueta Pujol-Ribera and Talita Duarte-Salles. We would like to thank Anne Murray for her assistance in preparing a near-final version of the manuscript.

Collaborators Enriqueta Pujol-Ribera, Talita Duarte-Salles, Anne Murray.

Contributors CI-C, MG-C: conception and design; CI-C, AR-L, TL-J: analysis of data; CI-C, MG-C, AR-L, TL-J: data analysis tools; all authors: drafting of article.

Funding This manuscript constitutes a part of the Public Health Master of Science of CI-C and the PhD thesis of MG-C in the Public Health Department of the Universitat Autònoma de Barcelona. This work was supported by a predoctoral grant from Catalan Health Institute in Barcelona; by the Catalan Society of General Practitioners (CAMFiC) and by SIDIAP grant to MG-C in 2015; this latter organisation allowed us to explore their dataset to obtain the results. This study was also funded through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Health Care (redIAPP, RD12/0005/0001; RD16/0007/001). The funders had no role in the study design or data collection, analysis and interpretation; writing of the manuscript; and decision to submit for publication.

Competing interests None declared.

Patient consent Detail has been removed from this case description/these case descriptions to ensure anonymity. The editors and reviewers have seen the detailed information available and are satisfied that the information backs up the case the authors are making.

Ethics approval The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee at Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) (P17/026).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- 1 Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, *et al*. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e102149–11.
- 2 Weiss CO, Varadhan R, Puhon MA, *et al*. Multimorbidity and evidence generation. *J Gen Intern Med* 2014;29:653–60.

What is already known on this subject

Multimorbidity has been linked to numerous factors, including older age, female sex, low socioeconomic status and polypharmacy. People with multiple chronic conditions have a higher risk of disability, functional decline, poor quality of life, long hospital stays, high healthcare costs and reduced survival. The few studies that have described multimorbidity patterns to date have used different methodologies.

What this study adds

In this Catalan population, we found that survival outcomes vary in elderly patients with different multimorbidity patterns. Men with the digestive-respiratory pattern and women with the cardiovascular pattern had the highest risk of death. An inverse relationship between number of chronic conditions and risk of death was observed when all potential conditions, regardless of severity, were analysed. Risk of death was positively associated with the prescription of five or more drugs and living in a deprived area. The public health system is faced with a growing population of older adults that will require increasingly complex treatments appropriate to different multimorbidity patterns and social realities.

Research report

- 3 Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, *et al*. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:254–66.
- 4 Formiga F, Ferrer A, Sanz H, *et al*. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study. *Eur J Intern Med* 2013;24:40–4.
- 5 Jackson CA, Jones M, Tooth L, *et al*. Multimorbidity patterns are differentially associated with functional ability and decline in a longitudinal cohort of older women. *Age Ageing* 2015;44:810–6.
- 6 Marengoni A, Angleman S, Melis R, *et al*. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430–9.
- 7 Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, *et al*. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. *BMC Public Health* 2015;15:776.
- 8 Jansen J, Naganathan V, Carter SM, *et al*. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *BMJ* 2016;353:i2893.
- 9 Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, *et al*. Multimorbidity and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;67:130–8.
- 10 Ferrer A, Formiga F, Sanz H, *et al*. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. *Clin Interv Aging* 2017;12:223–31.
- 11 SIDIAP. Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria. <http://www.sidiap.org> (accessed 15 Jun 2017).
- 12 O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICD-10. *Fam Pract* 2004;21:381–6.
- 13 Guisado-Clavero M, Violan C, Roso-Llorach A, *et al*. Multimorbidity patterns in the elderly. A prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr* 2018.
- 14 Ivanova EP, Truong VK, Wang JY, *et al*. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. <http://www.whocc.no/atcddd> (accessed 15 June 2017).
- 15 Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, *et al*. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008;22:179–87.
- 16 Woolf AD, Erwin J, March L. The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:183–224.
- 17 Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:57–65.
- 18 Alwan A, Maclean DR, Riley LM, *et al*. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet* 2010;376:1861–8.
- 19 INE. Instituto Nacional de Estadística. Madrid: Spanish Statistical Office, 2011. <http://www.ine.es>.
- 20 St John PD, Tyas SL, Menec V, *et al*. Multimorbidity, disability, and mortality in community-dwelling older adults. *Can Fam Physician* 2014;60:e27280.
- 21 Tiainen K, Luukkaala T, Hervonen A, *et al*. Predictors of mortality in men and women aged 90 and older: a nine-year follow-up study in the Vitality 90+ study. *Age Ageing* 2013;42:468–75.
- 22 Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, *et al*. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012;65:989–95.
- 23 Higashi T, Wenger NS, Adams JL, *et al*. Relationship between number of medical conditions and quality of care. *N Engl J Med* 2007;356:2496–504.
- 24 Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, *et al*. Polypharmacy in the elderly: a marker of increased risk of mortality in a population-based prospective study (NEDICES). *Gerontology* 2015;61:301–9.
- 25 Aljishi M, Parekh K. Risk factors for general medicine readmissions and association with mortality. *N Z Med J* 2014;127:42–50.
- 26 Dalstra JA, Kunst AE, Borrell C, *et al*. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol* 2005;34:316–26.
- 27 Stringhini S, Tabak AG, Akbaraly TN, *et al*. Contribution of modifiable risk factors to social inequalities in type 2 diabetes: prospective Whitehall II cohort study. *BMJ* 2012;345:e5452.
- 28 Demakakos P, Marmot M, Steptoe A. Socioeconomic position and the incidence of type 2 diabetes: the ELSA study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:367–78.
- 29 Pulkki-Råback L, Elovainio M, Hakulinen C, *et al*. Cumulative effect of psychosocial factors in youth on ideal cardiovascular health in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* 2015;131:245–53.
- 30 Nordahl H. Social inequality in chronic disease outcomes. *Dan Med J* 2014;61:B4943.
- 31 Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, *et al*. Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health* 2013;13:251.
- 32 Fortin M, Hudon C, Haggerty J, *et al*. Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources. *BMC Health Serv Res* 2010;10:111.
- 33 Orueta JF, García-Álvarez A, García-Goñi M, *et al*. Prevalence and costs of multimorbidity by deprivation levels in the basque country: a population based study using health administrative databases. *PLoS One* 2014;9:e89787.
- 34 Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, *et al*. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014;14:1–13.
- 35 Agència de Salut Pública de Barcelona. *La salut a Barcelona 2015*: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2016.
- 36 Dixon J, Smith P, Gravelle H, *et al*. A person based formula for allocating commissioning funds to general practices in England: development of a statistical model. *BMJ* 2011;343:d6608.



Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010-2014): a longitudinal study based on electronic health records

Carolina Ibarra-Castillo, Marina Guisado-Clavero, Concepció Violan-Fors, Mariona Pons-Vigués, Tomàs López-Jiménez and Albert Roso-Llorach

J Epidemiol Community Health published online January 12, 2018

Updated information and services can be found at:

<http://jech.bmj.com/content/early/2018/01/12/jech-2017-209984>

References

These include:

This article cites 31 articles, 4 of which you can access for free at:
<http://jech.bmj.com/content/early/2018/01/12/jech-2017-209984#ref-list-1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

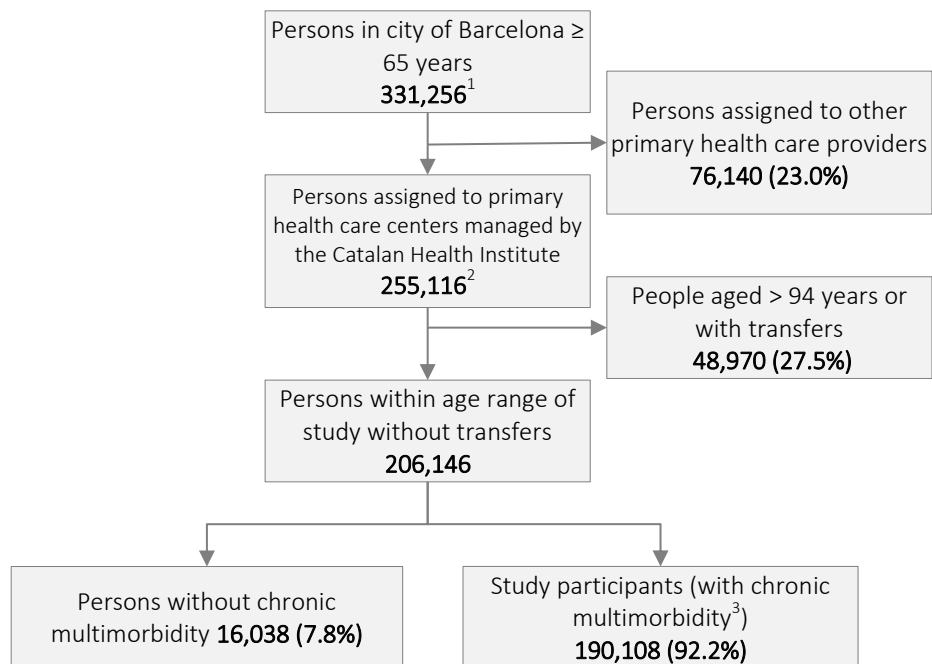
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>

SUPPLEMENTARY FILE 1

FLOW CHART OF THE STUDY POPULATION AT BASELINE (2009)



¹ Instituto Nacional de estadística. Revisión del patrón municipal 2009. Barcelona.

² Generalitat de Catalunya, Institut Català de la Salut. Memòria Institut Català de la Salut Àmbit d' Atenció Primària Barcelona Ciutat; 2009

³ Multimorbidity: ≥2 chronic conditions according to the criteria of O'Halloran et al [15] lasting for 6 months or more and appropriate for the age range of the study population.

SUPPLEMENTARY FILE 2

GENERATION AND DESCRIPTION OF MULTIMORBIDITY PATTERNS BY SEX AND AGE

The first step towards generating the multimorbidity patterns for the study was to detect and graphically display the underlying structures in the dataset through multiple correspondence analysis (MCA), which is a categorical data analysis technique that was applied to explore multidimensional associations between different diagnoses. The resulting geometric display was used to classify people into clusters based on proximity using the K-means algorithm. The optimal number of clusters was established by choosing the solution with the highest Calinski-Harabasz index. Highly stable clusters should yield average Jaccard similarities of 0.85 or higher. The clustering algorithm was run on the baseline data collected on December 31, 2009.

To describe the multimorbidity patterns generated from the clusters, we calculated the prevalence of and observed-to-expected ratio (O/E) for each chronic condition present in the people in the different clusters. The O/E ratio was calculated by dividing the prevalence of the condition in each cluster by the prevalence of the same condition in the stratum (age group/sex). Conditions with a prevalence of over 20% and an O/E ratio of 2 or more were considered to be the predominant conditions and were used to label the different multimorbidity patterns. The clinical criteria used to evaluate the consistency and usefulness of the resulting patterns were established on the basis of the clinical experience of the research team, which was formed by two general practitioners and two epidemiologists.

Tables 1 and 2 show the chronic conditions in each multimorbidity pattern for the 65-79 and 80-94 age group, respectively. The conditions highlighted in gray are the predominant conditions in each cluster that were used to label the patterns.

Table 1. Multimorbidity patterns in the 65-79 age group

MEN					WOMEN				
Musculoskeletal pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Musculoskeletal pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease			aHR	CI95%	Chronic disease			aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	67.0	1.0	0.77	0.73-0.81	K86-Hypertension, uncomplicated	68.3	1.0	0.86*	0.80-0.93
Y85-Benign prostatic hypertrophy	61.6	1.5	0.59	0.55-0.62	T93-Lipid disorder	63.4	1.1	0.63	0.59-0.68
T93-Lipid disorder	50.9	1.0	0.73	0.69-0.77	L91-Osteoarthritis, other	45.5	1.7	0.72	0.66-0.79
L90-Osteoarthritis of knee	34.3	2.6	0.68	0.62-0.75	L90-Osteoarthritis of knee	45.1	1.9	0.70	0.64-0.77
F92-Cataract	33.1	1.5	0.68	0.64-0.74	L92-Shoulder syndrome	43.4	2.4	0.43	0.38-0.49
L86-Back syndrome with radiating pain	31.0	2.6	0.67	0.60-0.74	L95-Osteoporosis	42.6	1.3	0.65	0.61-0.71
L91-Osteoarthritis, other	30.8	2.5	0.81	0.74-0.89	K95-Varicose veins of leg	42.5	1.9	0.73	0.66-0.80
L92-Shoulder syndrome	30.8	2.8	0.54	0.48-0.61	L99-Musculoskeletal disease, other	39.9	2.0	0.48	0.43-0.54
T82/T83-Obesity/Overweight	27.3	1.4	0.64	0.59-0.70	F92-Cataract	39.6	1.6	0.59	0.54-0.65
L99-Musculoskeletal disease, other	27.1	2.9	0.66	0.59-0.74	T82/T83-Obesity/Overweight	37.4	1.3	0.74	0.68-0.81
S99-Skin disease, other	26.5	2.3	0.62	0.56-0.70	P76-Depressive disorder	36.0	1.3	1.02*	0.94-1.10
H86-Deafness	26.4	2.1	0.60	0.54-0.66	L86-Back syndrome with radiating pain	33.7	2.2	0.60	0.53-0.68
T90-Diabetes, non-insulin dependent	20.4	0.7	1.16	1.10-1.23	S99-Skin disease, other	26.1	2.1	0.60	0.52-0.68
L83-Neck syndrome	19.5	3.3	0.65	0.56-0.75	P74-Anxiety disorder/anxiety state	23.9	1.5	0.68	0.61-0.76
K95-Varicose veins of leg	17.6	2.3	0.87	0.78-0.97	H86-Deafness	23.1	1.9	0.59	0.52-0.68
L89-Osteoarthritis of hip	16.3	3.0	0.82	0.72-0.94	L83-Neck syndrome	22.2	2.7	0.58	0.49-0.69
D92-Diverticular disease	15.0	2.1	0.75	0.66-0.85	L89-Osteoarthritis of hip	18.5	2.4	0.80	0.69-0.93
P74-Anxiety disorder/anxiety state	14.1	2.0	0.69	0.61-0.78	N93-Carpal tunnel syndrome	16.8	2.7	0.69	0.57-0.84
D84-Oesophagus disease	13.9	2.2	0.66	0.57-0.76	L85-Acquired deformity of spine	14.6	2.9	0.83	0.69-1.01
S86-Dermatitis, seborrhoeic	13.4	2.3	0.70	0.60-0.80	L84-Back syndrome without radiating pain	13.7	2.8	0.75	0.62-0.91
L84-Back syndrome without radiating pain	10.4	3.9	0.73	0.60-0.89	H82-Vertiginous syndrome	10.4	2.0	0.70	0.58-0.85
N93-Carpal tunnel syndrome	9.7	3.7	0.74	0.60-0.91	S86-Dermatitis, seborrhoeic	8.9	2.4	0.44	0.33-0.59
H82-Vertiginous syndrome	8.9	2.8	0.56	0.46-0.70	L93-Tennis elbow	3.2	3.0	0.46	0.25-0.86

R96-Asthma	6.9	2.2	0.69	0.58-0.82					
L85-Acquired deformity of spine	6.4	4.2	0.72	0.54-0.95					
D81-Congenital anomaly digestive system	5.9	2.2	1.13*	0.95-1.34					
L93-Tennis elbow	4.0	3.4	0.57	0.39-0.83					
S87-Dermatitis/atopic eczema	3.5	2.1	0.70	0.54-0.91					
Endocrine-metabolic pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Endocrine-metabolic pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease			aHR	CI95%	Chronic disease			aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	91.5	1.3	0.77	0.73-0.81	K86-Hypertension, uncomplicated	94.3	1.4	0.86*	0.80-0.93
T90-Diabetes, non-insulin dependent	73.1	2.4	1.16	1.10-1.23	T93-Lipid disorder	68.7	1.2	0.63	0.59-0.68
T93-Lipid disorder	71.8	1.5	0.73	0.69-0.77	T90-Diabetes, non-insulin dependent	64.5	2.9	1.54	1.43-1.66
T82/T83-Obesity/Overweight	37.6	1.9	0.64	0.59-0.70	T82/T83-Obesity/Overweight	62.3	2.1	0.74	0.68-0.81
Y85-Benign prostatic hypertrophy	31.7	0.8	0.59	0.55-0.62	L90-Osteoarthritis of knee	30.8	1.3	0.70	0.64-0.77
U99-Urinary disease, other	28.9	1.7	1.02*	0.95-1.09	F92-Cataract	24.0	0.9	0.59	0.54-0.65
T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	27.2	1.8	0.89	0.82-0.96	U99-Urinary disease, other	23.4	1.7	1.27	1.16-1.39
F92-Cataract	21.0	1.0	0.68	0.64-0.74	L91-Osteoarthritis, other	20.8	0.8	0.72	0.66-0.79
F83-Retinopathy	11%	3.8			F83-Retinopathy	10.1	3.9	1.56	1.32-1.85
					N94-Peripherla neuritis/neuropathy	5.1	2.1	1.19*	0.96-1.48
					T92-Gout	3.3	2.7	1.52	1.17-1.97
Neurologic pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Neurologic pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease			aHR	CI95%	Chronic disease			aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	67.3	1.0	0.77	0.73-0.81	K86-Hypertension, uncomplicated	70.4	1.0	0.86*	0.80-0.93
T93-Lipid disorder	54.5	1.1	0.73	0.69-0.77	T93-Lipid disorder	67.6	1.2	0.63	0.59-0.68
Y85-Benign prostatic hypertrophy	45.7	1.1	0.59	0.55-0.62	P76-Depressive disorder	53.5	2.0	1.02*	0.94-1.10
T90-Diabetes, non-insulin dependent	37.8	1.2	1.16	1.10-1.23	L95-Osteoporosis	39.5	1.2	0.65	0.61-0.71
K90-Stroke/cerebrovascular accident	34.9	4.3	1.50	1.39-1.62	P70-Dementia	32.4	6.0	1.67	1.50-1.85
P76-Depressive disorder	34.1	3.1	1.14	1.05-1.24	L91-Osteoarthritis, other	31.8	1.2	0.72	0.66-0.79
P70-Dementia	28.2	6.6	1.76	1.60-1.93	T90-Diabetes, non-insulin dependent	31.0	1.4	1.54	1.43-1.66
F92-Cataract	23.8	1.1	0.68	0.64-0.74	F92-Cataract	29.4	1.2	0.59	0.54-0.65
K76-Ischaemic heart disease without angina	21.5	2.1	1.00	0.92-1.09	K90-Stroke/cerebrovascular accident	23.5	4.8	1.88	1.67-2.10
K92-Atherosclerosis/peripheral vascular disease	19.6	2.2	1.63	1.51-1.76	P71-Organic psychosis, other	16.0	5.7	0.56	0.43-0.73
K91-Cerebrovascular disease	19.4	5.8	1.09*	0.95-1.26	K76-Ischaemic heart disease without angina	13.9	4.3	1.45	1.25-1.67
N87-Parkinsonism	17.3	6.7	1.32	1.16-1.51	K91-Cerebrovascular disease	12.9	6.1	1.57	1.30-1.91
K75-Acute myocardial infarction	13.5	2.1	1.12	1.02-1.23	N87-Parkinsonism	12.8	6.6	1.94	1.65-2.28
N99-Neurological disease, other	13.5	5.1	1.49	1.30-1.71	N99-Neurological disease, other	11.6	4.6	1.35	1.11-1.63
P71-Organic psychosis, other	13.5	6.1	0.57	0.45-0.72	K92-Atherosclerosis/peripheral vascular disease	9.6	3.1	1.66	1.42-1.94
K89-Transient cerebral ischaemia	11.1	3.6	1.14	0.99-1.31	K89-Transient cerebral ischaemia	9.3	3.7	1.21	1.00-1.46
K74-Ischaemic heart disease with angina	10.3	2.4	0.94	0.83-1.06	K74-Ischaemic heart disease with angina	8.7	3.8	1.07	0.88-1.31
N88-Epilepsy	8.2	6.1	1.07*	0.86-1.32	K75-Acute myocardial infarction	7.9	4.8	1.77	1.49-2.11
A04-Weakness/Tiredness general	6.4	2.6	1.01	0.84-1.21	N88-Epilepsy	6.4	5.8	1.70	1.33-2.18
B81-Anaemia, Vit B12/folate deficiency	4.0	2.6	0.98*	0.79-1.21	B81-Anaemia, Vit B12/folate deficiency	4.0	2.8	1.37	1.08-1.73

Cardiovascular pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Cardiovascular pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease			aHR	CI95%	Chronic disease			aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	80.6	1.2	0.77	0.73-0.81	K86-Hypertension, uncomplicated	81.8	1.2	0.86*	0.80-0.93
K78-Atrial fibrillation/flutter	57.5	4.8	1.22	1.13-1.32	K78-Atrial fibrillation/flutter	59.7	6.8	1.80	1.64-1.98
T93-Lipid disorder	50.5	1.0	0.73	0.69-0.77	T93-Lipid disorder	53.5	0.9	0.63	0.59-0.68
K77-Heart failure	47.4	7.4	1.81	1.66-1.98	K83-Heart valve disease NOS	49.7	7.1	1.64	1.46-1.84
Y85-Benign prostatic hypertrophy	44.9	1.1	0.59	0.55-0.62	K77-Heart failure	49.0	8.9	2.81	2.53-3.12
K83-Heart valve disease NOS	42.4	7.0	1.27	1.14-1.41	T82/T83-Obesity/Overweight	38.0	1.3	0.74	0.68-0.81
U99-Urinary disease, other	35.4	2.1	1.02*	0.95-1.09	L95-Osteoporosis	32.0	1.0	0.65	0.61-0.71
K84-Heart disease, other	35.2	2.6	0.94	0.86-1.02	K84-Heart disease, other	29.6	3.4	1.07*	0.94-1.20
T90-Diabetes, non-insulin dependent	29.0	0.9	1.16	1.10-1.23	L91-Osteoarthritis, other	29.4	1.1	0.72	0.66-0.79
R95-Chronic obstructive pulmonary disease	28.5	1.6	1.59	1.49-1.69	F92-Cataract	29.4	1.2	0.59	0.54-0.65
T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	27.0	1.8	0.89	0.82-0.96	U99-Urinary disease, other	28.9	2.1	1.27	1.16-1.39
T82/T83-Obesity/Overweight	25.2	1.3	0.64	0.59-0.70	K95-Varicose veins of leg	28.9	1.3	0.73	0.66-0.80
F92-Cataract	25.1	1.2	0.68	0.64-0.74	L90-Osteoarthritis of knee	28.1	1.2	0.70	0.64-0.77
K76-Ischaemic heart disease without angina	23.3	2.3	1.00	0.92-1.09	T90-Diabetes, non-insulin dependent	26.3	1.2	1.54	1.43-1.66
R99-Respiratory disease, other	20.4	1.8	1.23*	1.13-1.33	P76-Depressive disorder	25.4	0.9	1.02*	0.94-1.10
K87-Hypertension, complicated	17.9	4.1	0.99	0.87-1.14	K71-Rheumatic fever/heart disease	20.8	12.8	2.75	2.31-3.26
K75-Acute myocardial infarction	15.5	2.4	1.12	1.02-1.23	T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	20.7	2.0	1.16*	1.03-1.29
B82-Anaemia, other/unspecified	15.5	2.1	1.25	1.14-1.37	K87-Hypertension, complicated	19.3	5.0	1.03*	0.86-1.24
K71-Rheumatic fever/heart disease	10.8	10.6	1.42	1.13-1.79	B82-Anaemia, other/unspecified	15.8	2.0	1.34	1.20-1.50
K80-Cardiac arrhythmia NOS	9.2	2.9	0.70	0.59-0.85	R99-Respiratory disease, other	14.3	2.1	1.54	1.36-1.74
T85-Hyperthyroidism/thyrotoxicosis	3.1	3.0	1.30*	1.02-1.65	R95-Chronic obstructive pulmonary disease	12.8	3.0	1.97	1.74-2.23
					K90-Stroke/cerebrovascular accident	11.3	2.3	1.88	1.67-2.10
					K80-Cardiac arrhythmia NOS	8.8	3.6	0.91*	0.72-1.15
					K76-Ischaemic heart disease without angina	8.7	2.7	1.45	1.25-1.67
					K74-Ischaemic heart disease with angina	5.9	2.6	1.07	0.88-1.31
					T85-Hyperthyroidism/thyrotoxicosis	4.9	2.3	1.18*	0.94-1.48
					K75-Acute myocardial infarction	4.1	2.5	1.77	1.49-2.11
					T92-Gout	3.8	3.1	1.52	1.17-1.97
					K81-Heart/arterial murmur NOS	3.7	2.5	0.94	0.69-1.28
					K79-Paroxysmal tachycardia	3.7	3.1	1.19	0.88-1.61
Digestive-Respiratory pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Digestive pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease			aHR	CI95%	Chronic disease			aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	57.7	0.8	0.77	0.73-0.81	K86-Hypertension, uncomplicated	67.2	1.0	0.86*	0.80-0.93
R95-Chronic obstructive pulmonary disease	43.7	2.5	1.59	1.49-1.69	T93-Lipid disorder	46.1	0.8	0.63	0.59-0.68
T93-Lipid disorder	33.5	0.7	0.73	0.69-0.77	L95-Osteoporosis	40.4	1.2	0.65	0.61-0.71
Y85-Benign prostatic hypertrophy	30.3	0.7	0.59	0.55-0.62	D98-Cholecystitis/cholelithiasis	33.8	3.9	1.41	1.26-1.58
T90-Diabetes, non-insulin dependent	29.8	1.0	1.16	1.10-1.23	P76-Depressive disorder	33.2	1.2	1.02*	0.94-1.10
D97-Liver disease NOS	27.9	4.8	1.72	1.55-1.91	L91-Osteoarthritis, other	30.5	1.1	0.72	0.66-0.79
F92-Cataract	22.9	1.1	0.68	0.64-0.74	D99-Disease digestive system, other	30.2	5.2	1.11*	0.95-1.29
R99-Respiratory disease, other	22.3	1.9	1.23*	1.13-1.33	D92-Diverticular disease	28.0	3.3	0.61	0.52-0.71
D98-Cholecystitis/cholelithiasis	21.3	2.9	1.02	0.92-1.13	D97-Liver disease NOS	27.7	4.8	1.77	1.54-2.03
P15-Chronic alcohol abuse	21.1	5.5	2.48	2.23-2.76	F92-Cataract	27.3	1.1	0.59	0.54-0.65
D99-Disease digestive system, other	20.3	3.0	1.08	0.97-1.20	T82/T83-Obesity/Overweight	26.9	0.9	0.74	0.68-0.81
D72-Viral hepatitis	17.2	6.2	2.42	2.15-2.73	K95-Varicose veins of leg	23.9	1.1	0.73	0.66-0.80
R84-Malignant neoplasm bronchus, lung	10.7	6.0	6.08	5.52-6.69	L99-Musculoskeletal disease, other	23.5	1.2	0.48	0.43-0.54
D77-Malignant neoplasm digestive other/NOS	9.9	8.3	4.37	3.83-4.99	T90-Diabetes, non-insulin dependent	21.6	1.0	1.54	1.43-1.66
U76-Malignant neoplasm bladder	9.7	2.5	1.88	1.69-2.09	U99-Urinary disease, other	21.6	1.6	1.27	1.16-1.39
D75-Malignant neoplasm colon/rectum	9.7	2.3	1.82	1.64-2.02	L90-Osteoarthritis of knee	20.1	0.9	0.70	0.64-0.77
D86-Peptic ulcer other	9.0	3.1	1.39	1.21-1.60	D84-Oesophagus disease	17.7	2.2	0.50	0.42-0.61

A79-Malignancy, NOS	8.5	5.5	4.96	4.42-5.57	D72-Viral hepatitis	17.4	5.5	3.09	2.72-3.52
A70-Tuberculosis	8.4	4.7	1.80	1.54-2.11	X99-Genital disease, other	16.5	2.3	0.91	0.78-1.06
D85-Duodenal ulcer	8.3	2.0	1.21*	1.06-1.37	D81-Congenital anomaly digestive system	14.5	3.4	0.84	0.69-1.03
					R99-Respiratory disease, other	14.1	2.1	1.54	1.36-1.74
					T81-Goitre	8.5	2.0	0.77	0.61-0.95
					D93-Irritable bowel syndrome	6.5	3.6	0.90	0.67-1.21
					D75-Malignant neoplasm colon/rectum	5.2	2.3	2.71	2.34-3.15
					B83-Purpura/coagulation defects	5.0	3.3	1.28*	0.98-1.68
					D86-Peptid ulcer other	4.9	3.6	1.20*	0.92-1.58
					D85-Duodenal ulcer	4.5	2.9	1.28*	0.99-1.65
					X77-Malignant neoplasm genital female other	4.1	3.1	3.62	3.03-4.31
					A70-Tuberculosis	3.8	3.3	1.98	1.56-2.50
Nonspecific pattern					Nonspecific pattern				
Chronic disease					Chronic disease				
%	O/E-R	Adjusted HR			%	O/E-R	Adjusted HR		
		aHR	CI95%				aHR	CI95%	
K86-Hypertension, uncomplicated	56.6	0.8	0.77	0.73-0.81	K86-Hypertension, uncomplicated	54.6	0.8	0.86*	0.80-0.93
T93-Lipid disorder	40.3	0.8	0.73	0.69-0.77	T93-Lipid disorder	51.2	0.9	0.63	0.59-0.68
Y85-Benign prostatic hypertrophy	40.0	1.0	0.59	0.55-0.62	L95-Osteoporosis	34.7	1.1	0.65	0.61-0.71

* Test Log-Rank p<0.001/(NOS) Not Otherwise Specified.

Table 2. Multimorbidity patterns in the 80-94 age group

MEN					WOMEN				
Musculoskeletal pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Musculoskeletal pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease		R	aHR	CI95%	Chronic disease		R	aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	81.3	1.1	0.91	0.86-0.96	K86-Hypertension, uncomplicated	83.1	1.0	0.89	0.84-0.94
Y85-Benign prostatic hypertrophy	64.7	1.4	0.77	0.73-0.81	T93-Lipid disorder	59.6	1.3	0.84	0.80-0.88
F92-Cataract	47.7	1.8	0.85	0.80-0.91	F92-Cataract	50.7	1.8	0.81	0.77-0.86
T93-Lipid disorder	43.2	1.2	0.84	0.79-0.89	L95-Osteoporosis	48.9	1.7	0.84	0.80-0.89
L90-Osteoarthritis of knee	39.2	2.6	0.85	0.78-0.92	L91-Osteoarthritis, other	45.3	1.4	0.94	0.90-0.99
H86-Deafness	33.8	2.1	0.78	0.72-0.84	L90-Osteoarthritis of knee	42.0	1.9	0.87	0.81-0.92
L91-Osteoarthritis, other	30.3	1.8	0.86	0.80-0.93	K95-Varicose veins of leg	40.5	1.9	0.87	0.82-0.93
U99-Urinary disease, other	29.3	1.1	1.01	0.95-1.08	L92-Shoulder syndrome	33.2	3.0	0.69	0.62-0.76
K84-Heart disease, other	25.6	1.4	0.93	0.86-1.00	H86-Deafness	29.4	1.8	0.72	0.67-0.77
S99-Skin disease, other	25.5	2.8	0.68	0.61-0.76	P76-Depressive disorder	29.3	1.2	0.94	0.89-1.00
T82/T83-Obesity/Overweight	24.9	2.0	0.77	0.70-0.85	L99-Musculoskeletal disease, other	26.9	2.4	0.72	0.66-0.79
T90-Diabetes, non-insulin dependent	24.5	0.9	1.17	1.11-1.24	L86-Back syndrome with radiating pain	25.6	2.8	0.76	0.68-0.84
L86-Back syndrome with radiating pain	23.3	2.8	0.77	0.69-0.86	T82/T83-Obesity/Overweight	24.6	1.3	0.83	0.77-0.89
F93-Glaucoma	22.0	1.7	0.77	0.70-0.83	U99-Urinary disease, other	24.4	1.0	0.93	0.88-0.98
L92-Shoulder syndrome	21.3	3.3	0.67	0.58-0.77	P74-Anxiety disorder/anxiety state	22.2	1.9	0.65	0.59-0.71
L99-Musculoskeletal disease, other	20.6	2.6	0.83	0.74-0.93	S99-Skin disease, other	21.3	2.4	0.64	0.57-0.71
T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	20.2	1.4	0.99	0.91-1.07	L89-Osteoarthritis of hip	19.5	2.4	0.94	0.85-1.03
K95-Varicose veins of leg	19.9	2.1	0.91	0.82-1.00	L83-Neck syndrome	17.8	3.0	0.70	0.62-0.80
L89-Osteoarthritis of hip	19.3	2.9	0.99	0.88-1.11	L85-Acquired deformity of spine	15.4	3.2	0.94	0.83-1.06
S77-Malignant neoplasm of skin	17.3	2.0	0.74	0.66-0.83	N93-Carpal tunnel syndrome	12.4	2.9	0.68	0.58-0.80
L83-Neck syndrome	17.1	3.5	0.58	0.49-0.69	L84-Back syndrome without radiating pain	12.3	3.0	0.91	0.80-1.04
P74-Anxiety disorder/anxiety state	11.8	2.1	0.68	0.59-0.79	H82-Vertiginous syndrome	11.5	2.3	0.78	0.68-0.89
S86-Dermatitis, seborrhoeic	11.2	2.8	0.76	0.64-0.90	S77-Malignant neoplasm of skin	11.3	2.1	0.74	0.66-0.84
N93-Carpal tunnel syndrome	9.3	4.5	0.80	0.64-1.01	S86-Dermatitis, seborrhoeic	8.8	3.0	0.68	0.56-0.81
H82-Vertiginous syndrome	9.0	2.7	0.70	0.58-0.84	S87-Dermatitis/atopic eczema	3.3	2.5	0.74	0.57-0.95
L84-Back syndrome without radiating pain	8.8	3.1	1.03	0.87-1.22					
L85-Acquired deformity of spine	4.8	2.8	1.01	0.80-1.28	H84-Presbycusis	2.8	2.4	0.57	0.42-0.78
S87-Dermatitis/atopic eczema	4.2	2.9	0.76	0.58-0.99					
B75-Benign/unspecified neoplasm blood	3.8	2.6	0.81*	0.65-1.02					
H84-Presbycusis	2.2	2.1	0.70	0.51-0.97					
K81-Heart/arterial murmur NOS	2.2	2.1	0.90	0.66-1.22					
Endocrine-Metabolic pattern					Endocrine-Metabolic pattern				
Chronic disease					Chronic disease				
%	O/E-R	Adjusted HR			%	O/E-R	Adjusted HR		
		aHR	CI95%				aHR	CI95%	

K86-Hypertension, uncomplicated	86.5	1.2	0.91	0.86-0.96	K86-Hypertension, uncomplicated	96.3	1.2	0.89	0.84-0.94
T93-Lipid disorder	71.5	1.9	0.84	0.79-0.89	T90-Diabetes, non-insulin dependent	71.9	3.2	1.31	1.24-1.38
T90-Diabetes, non-insulin dependent	65.5	2.3	1.17	1.11-1.24	T93-Lipid disorder	67.7	1.5	0.84	0.80-0.88
U99-Urinary disease, other	48.3	1.8	1.01	0.95-1.08	U99-Urinary disease, other	53.5	2.1	0.93	0.88-0.98
K76-Ischaemic heart disease without angina	43.2	3.3	0.93*	0.86-1.00	T82/T83-Obesity/Overweight	43.4	2.3	0.83	0.77-0.89
Y85-Benign prostatic hypertrophy	40.6	0.9	0.77	0.73-0.81	F92-Cataract	33.0	1.2	0.81	0.77-0.86
K92-Atherosclerosis/peripheral vascular disease	31.8	2.8	1.28	1.18-1.38	L91-Osteoarthritis, other	30.5	1.0	0.94	0.90-0.99
K75-Acute myocardial infarction	29.9	3.6	1.17	1.08-1.28	L90-Osteoarthritis of knee	28.3	1.3	0.87	0.81-0.92
T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	25.7	1.7	0.99	0.91-1.07	B82-Anaemia, other/unspecified	28.0	2.0	0.98	0.91-1.05
K77-Heart failure	24.3	1.7	1.47	1.37-1.58	T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	24.4	2.2	1.14	1.05-1.23
F92-Cataract	24.1	0.9	0.85	0.80-0.91	P76-Depressive disorder	21.8	0.9	0.94	0.89-1.00
K84-Heart disease, other	21.6	1.2	0.93	0.86-1.00	F83-Retinopathy	14.0	6.9	1.23*	1.04-1.45
R95-Chronic obstructive pulmonary disease	21.2	1.0	1.33	1.25-1.42	N94-Peripheral neuritis/neuropathy	7.7	4.5	1.23	1.02-1.49
K78-Atrial fibrillation/flutter	20.0	0.9	1.24	1.16-1.32	K75-Acute myocardial infarction	6.6	2.3	1.52	1.36-1.70
K74-Ischaemic heart disease with angina	18.0	3.1	0.85*	0.76-0.96	T92-Gout	5.5	3.4	1.13*	0.94-1.37
F83-Retinopathy	10.7	4.8	1.15*	0.96-1.38					
N94-Peripheral neuritis/neuropathy	9.4	3.5	1.01	0.84-1.20					
K91-Cerebrovascular disease	9.0	2.0	1.14*	1.01-1.30					
Neurologic pattern	%	O/E-R	Adjusted HR		Neurologic pattern	%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease			aHR	CI95%	Chronic disease			aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	58.2	0.8	0.91	0.86-0.96	K86-Hypertension, uncomplicated	70.8	0.9	0.89	0.84-0.94
Y85-Benign prostatic hypertrophy	50.4	1.1	0.77	0.73-0.81	P76-Depressive disorder	55.7	2.2	0.94	0.89-1.00
P70-Dementia	47.1	3.6	1.35	1.26-1.45	T93-Lipid disorder	53.6	1.2	0.84	0.80-0.88
P76-Depressive disorder	34.7	2.9	0.99	0.91-1.07	P70-Dementia	47.9	2.6	0.84	0.80-0.88
T93-Lipid disorder	34.6	0.9	0.84	0.79-0.89	L91-Osteoarthritis, other	40.1	1.3	0.94	0.90-0.99
K90-Stroke/cerebrovascular accident	33.3	2.4	1.26	1.17-1.36	L95-Osteoporosis	38.7	1.3	0.84	0.80-0.89
F92-Cataract	26.4	1.0	0.85	0.80-0.91	K90-Stroke/cerebrovascular accident	27.6	2.8	1.46	1.36-1.56
N87-Parkinsonism	22.0	5.0	1.33	1.19-1.49	F92-Cataract	23.3	0.8	0.81	0.77-0.86
T90-Diabetes, non-insulin dependent	21.0	0.7	1.17	1.11-1.24	U99-Urinary disease, other	21.6	0.8	0.93	0.88-0.98
K78-Atrial fibrillation/flutter	20.6	1.0	1.24	1.16-1.32	N87-Parkinsonism	14.5	4.3	1.22	1.09-1.38
H86-Deafness	20.6	1.3	0.78	0.72-0.84	K89-Transient cerebral ischaemia	13.8	2.9	1.13*	1.02-1.26
L91-Osteoarthritis, other	20.2	1.2	0.86	0.80-0.93	K91-Cerebrovascular disease	11.8	3.7	1.03	0.90-1.18
P71-Organic psychosis, other	13.3	3.5	0.47	0.39-0.58	P71-Organic psychosis, other	11.6	2.3	0.44	0.37-0.51
K91-Cerebrovascular disease	12.3	2.8	1.14*	1.01-1.30	N99-Neurological disease, other	9.3	3.5	1.08*	0.93-1.25
K89-Transient cerebral ischaemia	10.8	2.1	1.03*	0.92-1.16	N88-Epilepsy	6.2	4.6	1.27*	1.05-1.53
N99-Neurological disease, other	9.7	3.2	1.15*	0.99-1.34	D93-Irritable bowel syndrome	5.5	3.7	0.84	0.67-1.06
N88-Epilepsy	6.9	4.8	1.15*	0.93-1.43	D86-Peptic ulcer other	3.6	2.0	1.18*	1.00-1.41
A04-Weakness/Tiredness general	6.5	2.0	0.75	0.62-0.90					
K88-Postural hypotension	4.8	4.6	0.55	0.39-0.78					

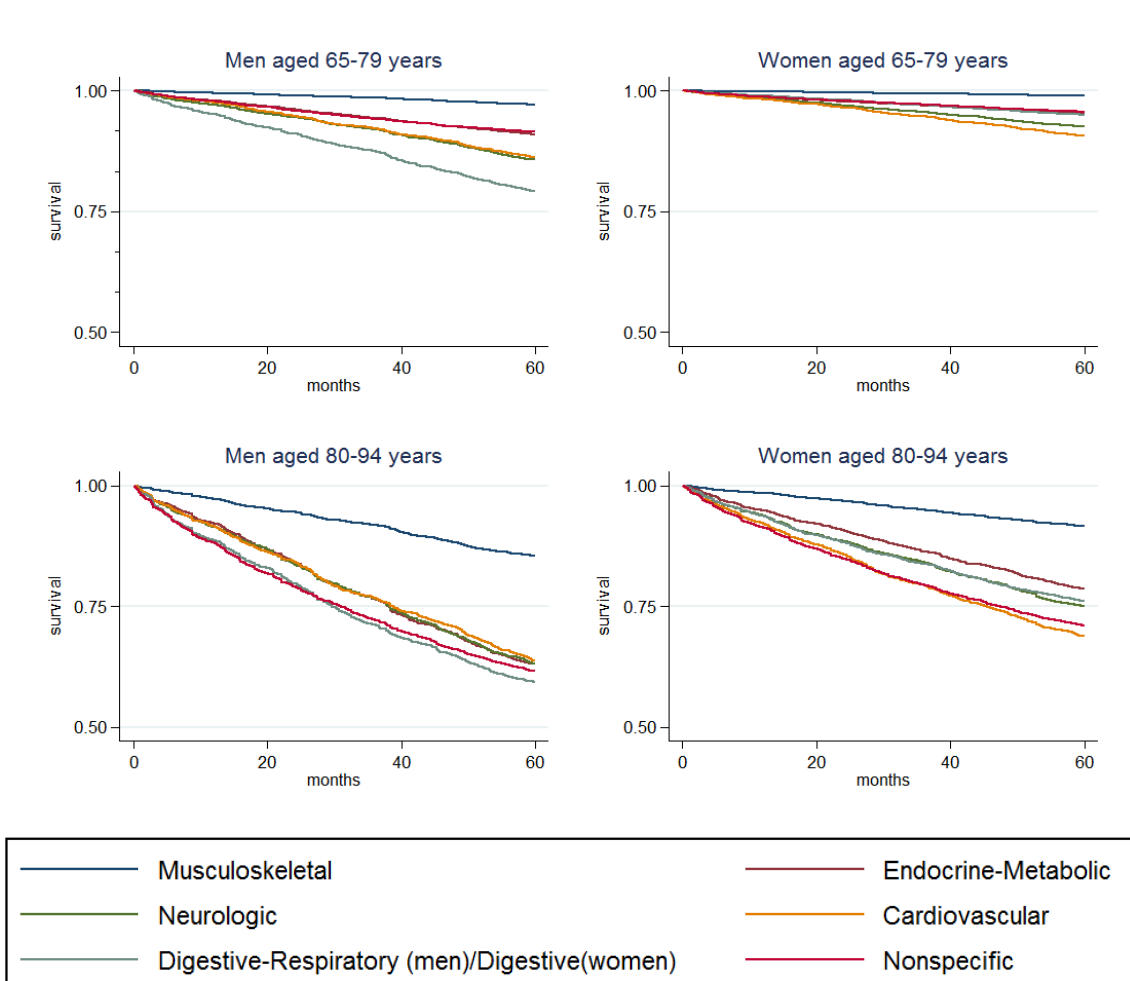
Cardiovascular pattern Chronic disease	%	O/E-R	Adjusted HR		Cardiovascular pattern Chronic disease	%	O/E-R	Adjusted HR	
			aHR	CI95%				aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated	81.2	1.1	0.91	0.86-0.96	K86-Hypertension, uncomplicated	85.8	1.1	0.89	0.84-0.94
K78-Atrial fibrillation/flutter	62.2	2.9	1.24	1.16-1.32	K77-Heart failure	66.0	4.5	1.65	1.55-1.75
K77-Heart failure	51.9	3.7	1.47	1.37-1.58	K78-Atrial fibrillation/flutter	62.4	3.4	1.49	1.41-1.58
K83-Heart valve disease NOS	48.0	5.8	1.22*	1.11-1.35	T93-Lipid disorder	44.9	1.0	0.84	0.80-0.88
Y85-Benign prostatic hypertrophy	46.5	1.0	0.77	0.73-0.81	K83-Heart valve disease NOS	42.6	4.7	1.42*	1.31-1.54
U99-Urinary disease, other	46.2	1.7	1.01	0.95-1.08	U99-Urinary disease, other	40.9	1.6	0.93	0.88-0.98
K84-Heart disease, other	39.1	2.2	0.93	0.86-1.00	L91-Osteoarthritis, other	30.0	0.9	0.94	0.90-0.99
T93-Lipid disorder	33.0	0.9	0.84	0.79-0.89	L95-Osteoporosis	28.9	1.0	0.84	0.80-0.89
F92-Cataract	26.9	1.0	0.85	0.80-0.91	K84-Heart disease, other	25.9	2.1	1.06	0.98-1.14
T99-Endocrine/metabolic/nutritional disease, other	24.2	1.6	0.99	0.91-1.07	F92-Cataract	24.6	0.9	0.81	0.77-0.86
T90-Diabetes, non-insulin dependent	23.9	0.8	1.17	1.11-1.24	K95-Varicose veins of leg	23.1	1.1	0.87	0.82-0.93
R95-Chronic obstructive pulmonary disease	23.5	1.1	1.33	1.25-1.42	L90-Osteoarthritis of knee	21.2	1.0	0.87	0.81-0.92
B82-Anaemia, other/unspecified	22.3	1.6	1.02	0.94-1.11	T82/T83-Obesity/Overweight	20.4	1.1	0.83	0.77-0.89
K87-Hypertension, complicated	21.4	4.5	1.03	0.90-1.18	P76-Depressive disorder	20.2	0.8	0.94	0.89-1.00
K71-Rheumatic fever/heart disease	10.9	8.2	1.59	1.29-1.95	T90-Diabetes, non-insulin dependent	19.8	0.9	1.31	1.24-1.38
K80-Cardiac arrhythmia NOS	10.0	2.4	0.92	0.80-1.06	K76-Ischaemic heart disease without angina	17.3	2.8	1.13	1.03-1.24
T85-Hyperthyroidism/thyrototoxicosis	3.4	3.4	1.29*	1.00-1.67	K87-Hypertension, complicated	13.7	3.0	1.15	1.02-1.29
K81-Heart/arterial murmur NOS	2.8	2.7	0.90	0.66-1.22	R95-Chronic obstructive pulmonary disease	13.5	2.7	1.30	1.18-1.43
					K71-Rheumatic fever/heart disease	12.6	6.8	1.95	1.69-2.25
					R99-Respiratory disease, other	11.2	2.1	1.35*	1.22-1.50
					K74-Ischaemic heart disease with angina	9.7	2.7	1.06*	0.94-1.20
					K75-Acute myocardial infarction	8.1	2.8	1.52	1.36-1.70
					K79-Paroxysmal tachycardia	2.8	2.7	1.26*	1.01-1.56
Digestive-Respiratory pattern Chronic disease	%	O/E-R	Adjusted HR		Digestive pattern Chronic disease	%	O/E-R	Adjusted HR	
			aHR	CI95%				aHR	CI95%
R95-Chronic obstructive pulmonary disease	53.7	2.6	1.33	1.25-1.42	K86-Hypertension, uncomplicated	75.8	1.0	0.89	0.84-0.94
K86-Hypertension, uncomplicated	53.5	0.8	0.91	0.86-0.96	D98-Cholecystitis/cholelithiasis	36.3	3.6	1.16	1.07-1.26
Y85-Benign prostatic hypertrophy	41.7	0.9	0.77	0.73-0.81	L91-Osteoarthritis, other	33.7	1.1	0.94	0.90-0.99
R99-Respiratory disease, other	29.8	3.2	1.27*	1.16-1.39	L95-Osteoporosis	33.0	1.1	0.84	0.80-0.89
F92-Cataract	25.7	1.0	0.85	0.80-0.91	F92-Cataract	32.4	1.1	0.81	0.77-0.86
U99-Urinary disease, other	24.9	0.9	1.01	0.95-1.08	P76-Depressive disorder	29.6	1.2	0.94	0.89-1.00
D98-Cholecystitis/cholelithiasis	24.5	2.8	0.98	0.88-1.08	K95-Varicose veins of leg	28.1	1.3	0.87	0.82-0.93
T93-Lipid disorder	23.9	0.6	0.84	0.79-0.89	L90-Osteoarthritis of knee	28.0	1.3	0.87	0.81-0.92
D99-Disease digestive system, other	20.2	3.0	1.05	0.93-1.17	T93-Lipid disorder	26.9	0.6	0.84	0.80-0.88
K78-Atrial fibrillation/flutter	19.9	0.9	1.24	1.16-1.32	T82/T83-Obesity/Overweight	26.1	1.4	0.83	0.77-0.89
L91-Osteoarthritis, other	19.6	1.2	0.86	0.80-0.93	D99-Disease digestive system, other	25.6	4.3	1.04	0.94-1.15
D92-Diverticular disease	18.8	2.3	0.95	0.85-1.06	U99-Urinary disease, other	25.3	1.0	0.93	0.88-0.98
L95-Osteoporosis	13.2	2.6	1.08*	0.96-1.22	D92-Diverticular disease	25.2	2.8	0.93	0.85-1.01
D75-Malignant neoplasm colon/rectum	11.1	2.0	1.34	1.20-1.49	T90-Diabetes, non-insulin dependent	24.2	1.1	1.31	1.24-1.38
D72-Viral hepatitis	11.1	4.1	2.06	1.80-2.36	D72-Viral hepatitis	22.8	9.1	1.96	1.72-2.22
D97-Liver disease NOS	10.7	4.4	1.49*	1.26-1.77	B82-Anaemia, other/unspecified	20.5	1.5	0.98	0.91-1.05
A70-Tuberculosis	10.6	5.2	1.51	1.27-1.79	D97-Liver disease NOS	20.1	8.0	1.53*	1.32-1.77
D85-Duodenal ulcer	9.9	2.3	1.10	0.96-1.27	X99-Genital disease, other	14.3	3.4	0.96	0.84-1.10
R96-Asthma	8.1	3.3	0.87	0.73-1.05	R99-Respiratory disease, other	14.3	2.6	1.35*	1.22-1.50
D86-Peptid ulcer other	7.5	2.2	1.20*	1.05-1.38	D81-Congenital anomaly digestive system	11.2	2.8	1.00	0.88-1.14
B81-Anaemia, Vit B12/folate deficiency	7.4	2.2	1.01*	0.88-1.17	R95-Chronic obstructive pulmonary disease	10.3	2.1	1.30	1.18-1.43
D81-Congenital anomaly digestive system	6.7	2.7	0.78	0.64-0.95	K94-Phlebitis/thrombophlebitis	9.6	2.8	0.97	0.84-1.11
S91-Psoriasis	5.6	2.0	1.07*	0.91-1.26	D75-Malignant neoplasm colon/rectum	8.6	2.7	1.42	1.26-1.59
A79-Malignancy, NOS	4.8	2.5	2.38	2.05-2.77	D86-Peptid ulcer other	5.9	3.3	1.18*	1.00-1.41
D77-Malignant neoplasm digestive other/NOS	4.7	4.0	2.22	1.83-2.70	A70-Tuberculosis	5.7	4.5	1.38*	1.13-1.68
R84-Malignant neoplasm bronchus, lung	4.2	3.1	3.09	2.63-3.62	X77-Malignant neoplasm genital female other	5.7	5.3	1.63*	1.33-1.99
P15-Chronic alcohol abuse	4.1	3.4	1.43*	1.13-1.80	B83-Purpura/coagulation defects	5.2	3.6	1.11*	0.91-1.36
L85-Acquired deformity of spine	3.5	2.0	1.01	0.80-1.28	K93-Pulmonary embolism	4.3	4.1	1.18*	0.93-1.50
K93-Pulmonary embolism	2.6	2.4	1.03*	0.79-1.35	D85-Duodenal ulcer	4.2	2.6	1.33*	1.12-1.58

					A79-Malignancy, NOS						
					3.9	3.9	2.38	2.00-2.83			
Nonspecific pattern		%	O/E-R	Adjusted HR		Nonspecific pattern		%	O/E-R	Adjusted HR	
Chronic disease				aHR	CI95%	Chronic disease				aHR	CI95%
K86-Hypertension, uncomplicated		69.7	1.0	0.91	0.86-0.96	K86-Hypertension, uncomplicated		74.2	0.9	0.89	0.84-0.94
Y85-Benign prostatic hypertrophy		37.4	0.8	0.77	0.73-0.81	T93-Lipid disorder		35.5	0.8	0.84	0.80-0.88
T93-Lipid disorder		28.6	0.8	0.84	0.79-0.89	L91-Osteoarthritis, other		22.7	0.7	0.94	0.90-0.99
T90-Diabetes, non-insulin dependent		23.4	0.8	1.17	1.11-1.24	L95-Osteoporosis		20.1	0.7	0.84	0.80-0.89

* Test Log-Rank p<0.001/(NOS) Not Otherwise Specified

SUPPLEMENTARY FILE 3

KAPLAN-MEIER CURVES FOR MULTIMORBIDITY PATTERNS STRATIFIED BY AGE AND SEX STRATA AFTER 5 YEARS OF FOLLOW-UP



Analysis of the Kaplan-Meier curves and application of a log rank test with $p < 0.001$ for the four strata showed statistically significant differences in survival in relation to the multimorbidity patterns. In other words, survival outcomes in a group with a given pattern varied from those in a group with another pattern. Survival was notably higher in musculoskeletal group.

SUPPLEMENTARY FILE 4

CLASSIFICATION OF CHRONIC CONDITIONS AFTER SURVIVAL ANALYSIS

Classification of chronic conditions after survival analysis	Men		Women	
	n	%	n	%
Log rank test $p > 0.05$ ¹	46	32,4	47	33,1
Log rank $p < 0.05$ and $AHR = 1$ ²	15	10,6	16	11,3
Log rank $p < 0.05$ and $AHR < 1$ ³	40	28,2	34	23,9
Log rank $p < 0.05$ and $AHR > 1$ ⁴	41	28,9	45	31,7
Total	142	-	142	-

AHR = adjusted hazard ratio (adjusted by age at onset, number of chronic conditions, and number of invoiced drugs, stratified by sex)

¹ No survival differences between people with the condition and those without.

² Survival differences exist, but the AHR is not significant.

³ Survival differences exist according to the log rank test; the AHR is lower than 1 and significant (people with the condition die less often than those without the condition).

⁴ Survival differences exist according to the log rank test; the AHR is higher than 1 and significant (people with the condition die more often than those without the condition).

ARTICLE 3

Guisado-Clavero M, Violán C, López-Jimenez T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Muñoz MA, Foguet-Boreu Q. Medication patterns in Older Adults with Multimorbidity: A Cluster Analysis of Primary Care. BMC Family Practice. 2019. Acceptat, en procés de publicació.

1
2 **TITLE**
3 Medication patterns in Older Adults with Multimorbidity: A Cluster Analysis of Primary Care
4 Patients

5
6 **Name and affiliation of all authors**
7

8 Marina Guisado-Clavero ^{1,2,3}

9 ¹ Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Carrer Balmes 22,
10 Barcelona. Spain

11 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
12 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

13 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

14 E-mail: marina.guisado@gmail.com
15

16 Concepción Violán ^{2,3}

17 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
18 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

19 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

20 E-mail: cviolan@idiapjgol.org
21

22 Tomàs López-Jimenez ^{2,3}

23 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
24 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

25 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

26 E-mail: tlopez@idiapjgol.org
27

28 Albert Roso-Llorach ^{2,3}

29 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
30 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

31 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

32 E-mail: aroso@idiapjgol.org
33

34 Mariona Pons-Vigués ^{2,3,4}

35 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
36 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

37 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

38 E-mail: mponsv@idiapjgol.org
39

40 Miguel Angel Muñoz ^{1,2,3,5}

41 ¹ Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Carrer Balmes 22,
42 Barcelona. Spain

43 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
44 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

45 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.
46 ⁵ Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària
47 Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Carrer Sardenya, 375, 08025, Barcelona, Spain.
48 E-mail: mamunoz.bcn.ics@gencat.cat

49
50 Quintí Foguet-Boreu ^{2,3,6,7}

51 ² Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts Catalanes,
52 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

53 ³ Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

54 ⁶ Departament de psiquiatria, Hospital Universitari de Vic. Francesc Pla el Vigatà, 1, 08500 Vic,
55 Barcelona, Spain.

56 ⁷ Facultat de Ciències de la Salut i Benestar. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya,
57 Sagrada Família, 7, 08500, Vic, Spain.

58 E-mail: 42292qfb@comb.cat

59

60

61 **Corresponding author**

62 C. Violán, MD, PhD

63 Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol),

64 Gran Via Corts Catalanes, 587 àtic 08007 Barcelona. Spain.

65 Telephone: 0034 93 482 41 24. FAX: 0034 93 482 41 74. Web page: www.idiapjgol.org

66 Email: cviolan@idiapjgol.org

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89 **ABSTRACT**

90 **Background:** Older adults suffer from various chronic conditions which make them particularly vulnerable.
91 The proper management of multiple drug use is therefore crucial. The aim of our study was to describe drug
92 prescription and medication patterns in this population.

93 **Methods:** A cross-sectional study in Barcelona (Spain) using electronic health records from 50 primary
94 healthcare centres. Participants were aged 65 to 94 years, presenting multimorbidity (≥ 2 chronic diseases), and
95 had been prescribed at least 1 drug for 6 months or longer during 2009. We calculated the prevalence of
96 prescribed drugs and identified medication patterns using multiple correspondence analysis and k-means
97 clustering. Analyses were stratified by sex and age (65–79, 80–94 years).

98 **Results:** We studied 164,513 patients (66.8% women) prescribed a median of 4 drugs (interquartile range
99 [IQR]=3-7) in the 65–79 age-group and 6 drugs (IQR=4-8) in the 80–94 age-group. A minimum of 45.9% of
100 patients aged 65-79 years, and 61.8% of those aged 80-94 years, were prescribed 5 or more drugs. We identified
101 6 medication patterns, a non-specific one and 5 encompassing 8 anatomical groups (alimentary tract and
102 metabolism, blood, cardiovascular, dermatological, musculo-skeletal, neurological, respiratory, and sensory
103 organ).

104 **Conclusions:** Drug prescription is widespread among the elderly. Six medication patterns were identified, 5 of
105 which were related to one or more anatomical group, with associations among drugs from different systems.
106 Overall, guidelines do not accurately reflect the situation of the elderly multimorbid, new strategies for
107 managing multiple drug uses are needed to optimize prescribing in these patients.

108 **Key words:** Ageing, Cluster analysis, Drugs, Electronic Health Records, Multimorbidity, Primary Health Care.

109

110

111

112

113 INTRODUCTION

114 Worldwide, individuals are living longer [1] thanks to advances in medical research and care [2]. For instance,
115 in 2016, 19% of the European population was aged 65 years or older [3], a figure that is expected to reach 30%
116 by 2060 [4]. Nevertheless, a longer life span is closely related to the likelihood of developing chronic disease
117 [5] and 55-98% of older adults suffer from multimorbidity [6]. Such patients are more likely to require multiple
118 drugs to achieve optimal clinical (or disease) management [7,8], indeed, a prescription rate of over 80% for ≥ 5
119 drugs has been reported [9]. Multiple drug use in older adults, however, is associated with overall worsening
120 physical and psychological health as a result of age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics
121 [10]. In addition, it has a potential influence on aspects of safety, including inappropriate prescription, adverse
122 drug reaction, risk of medication interaction (drug-drug or drug-disease interaction), and adherence [11,12].

123 Due to ageing vulnerability, multiple drug use in the multimorbid elderly is a main issue of concern for the
124 public health system. Identifying which drugs are being taken is crucial to define patients at risk. As a result,
125 tools need to be developed with the aim of decreasing prescription errors, drugs interactions, adverse drug
126 reactions, and other consequences such as falls, hospitalization, and mortality associated with multiple drug use
127 [13,14]. A recent systematic review described clinical management oriented to multimorbidity and
128 polymedication. Its recommendations, however, were focused on the risks/benefits of each drug individually
129 rather than collectively [15]. To date, the limited information available in the literature is mostly descriptive
130 [16] and methods regarding pharmaco-epidemiology in multimorbidity have yet to be established. Prescription
131 groups and patterns could be of help in the analysis of multiple drug use to create new strategies in the
132 management of complexity among multimorbid patients.

133 New techniques are being developed to create homogeneous patterns regarding the management of prescribed
134 drugs. For instance, exploratory factor analysis (EFA) which is based on correlations between variables or
135 factors, and cluster analysis (CA), a technique for grouping a set of individuals in such a way that they are more
136 similar to each other than those in other groups [17]. EFA has recently been reported to be useful for describing
137 correlation between variables, while CA carries out an in-depth examination of the pattern for non-random
138 associations between the determinant variables of an individual [18]. In recent years, EFA has been employed
139 to define a number of multimorbidity patterns [19–21], and some medication ones [22]. Nonetheless, the

140 statistical technique employed should be taken into account. EFA correlates specific variables (e.g. diseases),
141 but not all the variables of one unit (e.g. patient), whilst CA could be helpful as the main starting point to look
142 for dissimilarities. Irrespective of the methodology employed in these studies [23], there are common biological
143 systems encompassing multimorbidity patterns: cardio-metabolic conditions, musculoskeletal diseases, and
144 mental health problems [24]. Serious diseases and those with a greater prevalence according to EFA/CA should
145 thus be represented with the corresponding medication.

146 We hypothesized that prescribed drugs could be grouped using CA to identify clusters of patients with similar
147 drugs and consequently create medication patterns. The objective of this study was to describe prescribed drugs
148 and identify medication patterns in multimorbid older adults.

149 **METHODS**

150 **Design, setting, and inclusion criteria**

151 We conducted a cross-sectional analysis of electronic health records (EHR) from the Information System for
152 Research in Primary Care (SIDIAP). This is a centralized database that contains EHR from 2006 for all the
153 patients who have attended primary health care centres (PHCC) run by the public Catalan Health Institute
154 [25,26]. The study was performed in Barcelona (Spain) in 2009 with information from 50 PHCC. The
155 participants were aged 65 to 94 years, and the inclusion criteria were a) to have attended a PHCC at least once
156 during 2009; b) to present multimorbidity, defined as the coexistence of 2 or more chronic diseases [27]; and c)
157 to have been prescribed at least 1 drug for a period of 6 months or longer during 2009 (see flow chart in Figure
158 1).

159 The study protocol was approved by the Research Ethics Committee at IDIAPJGol (Protocol no: P15/149). All
160 data were anonymized, and the confidentiality of the EHR was maintained at all times in accordance with
161 national and international law. As all data were anonymized, no consent to individuals were required.

162 **Variables**

163 Prescription drugs were the main unit of measurement and were coded as 1 (present) or 0 (absent). Drugs in the
164 SIDIAP database are classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system (Additional file 1),

165 a measuring unit recommended by the World Health Organization for drug studies. To classify the drugs in this
166 study, and facilitate subsequent analysis and interpretation, we used the 4th level of the ATC system which
167 corresponds to chemical subgroups. Proton pump inhibitors, for example, are coded as A02BC [28].

168 The other variables recorded for each participant were: number of chronic diseases coded with the International
169 Classification of Primary Care second edition and selected using the O'Halloran criteria [29], age (65–79 years
170 vs 80–94 years), and sex (male vs female). According to the chronic diseases selected, chronic medication was
171 defined as the prescription of a drug for at least 6 continuous months during the period of study. Medication
172 which did not fulfil this criterion was not analysed as it was considered acute or not long-term. Neither were
173 supplements included as they are not financed by the Spanish health system.

174 **Statistical analysis**

175 Data were extracted from the SIDIAP database after authorization of the study [25]. All the authors had access
176 to the database. There were no missing values, as sex, age, chronic diseases, and drugs were recorded for all the
177 sample.

178 Descriptive statistics were employed to summarize the overall data. Categorical variables were expressed as
179 frequencies (percentage) and continuous variables as means (standard deviation [SD]) or medians (interquartile
180 range [IQR]). Prevalence of prescription drugs was calculated and medication patterns identified through 2
181 steps: 1) multiple correspondence analysis (MCA), and 2) k-means clustering. All analyses were stratified by
182 sex and age.

183 Multiple correspondence analysis

184 MCA is a data analysis technique used to detect and represent underlying structures in sets of nominal
185 categorical data. It identifies groups with similar characteristics and shows, in a multidimensional space,
186 relationships between dichotomous or categorical variables (in our case drug prescriptions) that would be
187 difficult to observe in a contingency table [30,31]. MCA also allows individuals to be directly represented as
188 points (coordinates) in a geometric space through the transformation of original binary data to continuous ones.
189 The MCA was based on the indicator matrix. The optimal number of dimensions extracted and percentages of
190 inertia were determined by means of a scree plot.

191 K-means clustering

192 Using the geometric space created in the MCA, patients were classified into clusters according to proximity
193 criteria by means of the k-means algorithm, and centers obtained for each cluster. The optimal number of
194 clusters (k), which is the solution with the highest Calinski-Harabaz index value, was assessed using criteria
195 with 100 iterations. To assess internal cluster quality, cluster stability of the optimal solution was computed
196 using Jaccard bootstrap values with 100 runs [17]. Highly stable clusters should yield average Jaccard
197 similarities of 0.85 and above.

198 **Medication patterns**

199 To describe the medication patterns across the clusters, we used three criteria: a) the prevalence of prescribed
200 drugs in each cluster; b) the observed/expected (O/E) ratios obtained by dividing the prevalence of a particular
201 drug in each cluster by the prevalence of the same prescribed drug in the age and sex groups, considering over-
202 represented drugs when value ≥ 2 ; and c) exclusivity, defined as the proportion of individuals with a particular
203 prescribed drug included in the cluster over the total number of individuals with a particular prescribed drug in
204 the corresponding age and sex group, considering high exclusivity when value $\geq 50\%$.

205 Medication patterns were defined by considering drugs with a prevalence $\geq 20\%$ or an O/E ratio ≥ 2 . To identify
206 the importance of each medication and, as a consequence, the amount of medication included in a cluster, we
207 employed exclusivity. In order to facilitate the designation of a medication pattern we named the patterns
208 considering medications belonging to the same ATC group with an exclusivity value $\geq 50\%$, even when
209 presenting a low prevalence. And we also took into consideration to name the pattern those drugs over-
210 represented by O/E ratio ≥ 2 . We then described medications included in each cluster using three numbers of
211 characteristics: prevalent drugs (prevalence $\geq 20\%$), drugs over-represented (O/E ratio ≥ 2) and exclusive drugs
212 (exclusivity $\geq 50\%$). But we considered only exclusive and over-represented drugs to label the pattern.

213 In addition to mathematical validation, clinical criteria based on previous literature [32–34] and clinical
214 feedback from the research team (3 family physicians and 2 epidemiologists) were employed to evaluate the
215 consistency and significance of the final cluster solution.

216 The analyses were carried out using SPSS for Windows, version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R
217 version 3.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

218 **RESULTS**

219 The sample was composed of 164,513 patients aged ≥ 65 years all of whom presented multimorbidity and had
220 at least 1 drug prescribed; 66.8% were women. The group 65–79 years had a mean age of 72.0 years (SD = 4.3)
221 and was prescribed a median of 4 (IQR = 3-7) drugs. The group 80–94 years had a mean age of 84.1 years (SD
222 = 3.4) and was prescribed a median of 6 (IQR: 4-8) drugs. At least 45.9% of the 65–79 year and 61.8% of the
223 80–94 year groups were prescribed 5 or more drugs. As expected, the use of 10 or more drugs was almost twice
224 in the 80-94 compared to the 65-79 year age group. The number of prescribed drugs and chronic diseases did
225 not differ between sexes (Table 1). The 10 most widely prescribed drugs across the sample belonged to 3 ATC
226 system groups: alimentary tract and metabolism (A), nervous system (N), and cardiovascular system (C). *Proton*
227 *pump inhibitors* and *HMG CoA reductase inhibitors* were present in the top 3 most prescribed drugs in all
228 groups, with *platelet aggregation inhibitors (excluding heparin)* in men and *benzodiazepine derivatives* (65-79
229 years) and *anilides* (80-94 years) for women (Table 2).

230 **Characteristics of Medication Patterns**

231 Six medication patterns for each age and sex group were identified. All the groups had a *non-specific* pattern
232 consisting of highly prevalent drugs that were neither over-represented nor exclusive. The other 5 patterns were
233 made up of drugs belonging to 1 or more anatomical groups corresponding to: *alimentary tract and metabolism*
234 (A), *blood and blood forming organs* (B), *cardiovascular system* (C), *dermatological* (D), *musculoskeletal*
235 *system* (M), *nervous system* (N), *respiratory system* (R), and *sensory organs* (S) (Table 3, Additional file 2-4).

236 As an example, findings for women 65-79 years are represented in Table 3. Six medication patterns were
237 identified, numbered according to the weight of the sample implied (descending order): *non-specific* (cluster 1),
238 followed by *nervous system* (cluster 2), *musculo-skeletal+dermatological* (cluster 3), *alimentary tract and*
239 *metabolism* (cluster 4), *respiratory system* (cluster 5), and *cardiovascular system* (cluster 6). For each cluster,
240 three subgroups of prescribed drugs that encompassed the pattern were defined. Three kinds of data were shown

241 for every cluster. Using the example of the *musculo-skeletal and dermatological* pattern (cluster 3), we
242 identified three different groups of drugs in the pattern:

243 a) drugs with a high prevalence but not over- represented such as *proton pump inhibitors* (prevalence 66%, O/E
244 ratio 1.58, exclusivity 19%) and *benzodiazepine derivatives* (prevalence 33%, O/E ratio 1.26, exclusivity 15%);

245 b) drugs with a high/low prevalence over-represented with exclusivity $\leq 50\%$ such as *anilides* (prevalence 61%,
246 O/E ratio 2.57, exclusivity 31%) and *other opioids* (prevalence 10%, O/E ratio 3.25, exclusivity 40%);

247 c) drugs with a high/low prevalence over-represented and with exclusivity $>50\%$ such as *anti-inflammatory*
248 *preparations, non-steroids for topical use* (prevalence 33%, O/E ratio 5.96, exclusivity 70%) and *potent*
249 *corticosteroids (group III)* (prevalence 9%, O/E ratio 6.65, exclusivity 81%) (Table 3).

250 It was observed that the *non-specific* pattern had the greatest number of patients for all groups and was defined
251 by drugs that were neither prevalent nor over-represented. With respect to the *non-specific* pattern, the number
252 of patients aged 65-79 years was higher than those aged 80-94 years for both sexes. According to the frequency
253 of patients, the next patterns were: for women 65-79 years “*nervous system*” and “*musculo-*
254 *skeletal+dermatological*”, whilst for women 80-94 years they included *alimentary tract and metabolism* as a
255 drug group implied in frequency; for men 65-79 years they were “*cardiovascular system*” and “*alimentary tract*
256 *and metabolism*”, and for those 80-94 years was added the drug group related to *musculo-skeletal and nervous*
257 *system* (Table 3, Additional files 2-4).

258 Comparing patterns between sexes, women had four patterns in both age groups which implied only one over-
259 represented anatomical system (*alimentary tract and metabolism, cardiovascular system, nervous system, and*
260 *respiratory system*), in contrast to men who had only two patterns implying one anatomical system
261 (*cardiovascular and respiratory system*). The other patterns were formed by two or more anatomical systems.
262 The rest of the results are detailed in Table 3 and Additional file 2 to 4.

263 Comparing patterns between age groups, no significant differences were observed for women with the exception
264 of additional drugs encompassing the *non-specific* pattern (*anilides, ACE inhibitors, benzodiazepine*
265 *derivatives*) (Table 3, Additional file 2). The men’s patterns, however, appeared more complex: to the *non-*
266 *specific pattern* were added two drugs (*platelet aggregation inhibitors excluding heparin and proton pump*

267 *inhibitors*), and in the 80-94 age group the patterns encompassed multiple anatomical groups including a *sensory*
268 *organs* pattern (Additional files 3 and 4).

269 **DISCUSSION**

270 In this study, we present data regarding prescription drugs in an urban population of elderly adults with
271 multimorbidity. Prescription rates were high, particularly in the older subset of patients, probably due to the
272 greater burden of chronic disease. Proton pump inhibitors were the most widely prescribed drug with
273 cardiovascular and neurological drugs representing the most frequently prescribed groups. We defined 6
274 medication patterns which provide information about the multiple drugs grouped closely together in elderly
275 patients. The pattern with the most participants, *non-specific*, had up to 39% of the age-sex sample included
276 and was composed of drugs corresponding to specific diseases (hypertension, lipid disorder, depressive
277 disorder (women)) and others related to the secondary prevention of cardiovascular/digestive diseases (platelet
278 aggregation inhibitors and proton pump inhibitors). The rest of the medication patterns could be linked to the
279 multimorbidity ones defined in a previous article performed in the same sample [35].

280 **Comparison with published literature**

281 Ageing is associated with functional decline, and the prescription of multiple drugs tends to be highest in the
282 oldest segments of the population [36]. Just over half the patients in our study had been prescribed 5 or more
283 drugs, rates of between 45.0% and 80.0% have been previously described based on primary care EHR [9,37].
284 These results showed that the 10 most prescribed drugs were to treat metabolic, cardiovascular, and nervous
285 system disorders, in line with other reports for the elderly [35,38,39]. As expected, considering that heart
286 disease is the leading cause of death in such populations [40], cardiovascular drugs were the main group of
287 prescribed drugs. Looking more closely, proton pump inhibitors were the most widely prescribed drug in our
288 study, contrasting with findings on the prevalence of digestive tract chronic diseases conducted in the same
289 sample [35]. Off-label use of proton pump inhibitors could be related to the prevention of adverse
290 gastrointestinal effects, as reported elsewhere [41]. In addition, a high prevalence of lipid modifying (C10AA)
291 agents and antithrombotic drugs (B01AC) was probably linked to their use in the primary and secondary
292 prevention of thrombotic events. We would like to point out that benzodiazepines, despite their potentially

293 adverse effects for older adults (e.g. memory impairment, delirium, falls) [42,43], were still frequently
294 prescribed in our population (from 14.4% in men 65-79 years to 30.2% in women 80-94 years), with a
295 reported prevalence among the elderly from 10.0% to 41.6% [44,45].

296 Six patterns per group defining user profiles with prescribed drugs were obtained. We took into account
297 prescribed drugs, instead of consumed ones, because we assumed patients followed what their doctors
298 suggested. As we studied patients with multimorbidity, we considered chronic drugs rather than supplements or
299 acute prescriptions. As a result, many of the defined patterns seemed logical and in concordance with chronic
300 disease prevalence [35]. In addition, differences in intra- and inter-patterns were represented defining
301 prevalence, O/E ratio, and exclusivity for each drug. The relevance of the prescribed drug was thus represented
302 by these three parameters.

303 The *non-specific* pattern had the greatest number of patients in all strata as no anatomical group was over-
304 represented. It could, therefore, be hypothesized that patients evolve to 5 specific patterns across time, that is to
305 say, the *non-specific* pattern could represent a pre-state of a specific one. In addition, the fact that the number
306 of patients included in the *non-specific* pattern was lower in the 80-94 than the 65-79 year group points to the
307 hypothesis that this pattern could be a *pre-specific medication* one. Nevertheless, longitudinal analyses should
308 be conducted to substantiate this issue. With respect to specific patterns, the men's appeared more complex than
309 women's possibly because of the anatomical systems involved and male smoking habits [46]. In concordance
310 with this difference, more men in the 65-79 year group presented *cardiovascular* and *respiratory* patterns than
311 women who showed mostly *neuromuscular drug-related* patterns. Furthermore, the fact that the patterns of the
312 older participants were made up of more than one anatomical system was possibly related to the burden of
313 chronic disease associated with age [23]. The observed medication patterns should coincide with the
314 multimorbidity ones given that the former reflect the various illnesses being treated. For instance, if we compare
315 multimorbidity and medication patterns from the same sample, the *endocrine-metabolic multimorbidity* pattern
316 should be related to the *alimentary tract and metabolism* one [35]. A concept that concurs with a number of
317 publications that have reported that medication data may represent a way of identifying chronic conditions [47].
318 Following this idea, medication patterns could help characterise individuals with multimorbidity. Finally, the

319 use of three criteria to define patterns permitted a representation of all drugs, including those related to low
320 prevalence diseases. Variability between chronic diseases and treatments was thus respected in our results.

321 To the best of our knowledge, only one study has previously defined medication patterns using EFA [22], and
322 few authors have investigated such patterns in patients with multimorbidity [16]. It is difficult to draw
323 comparisons because of differences in drug inclusion criteria, number of drugs considered, and especially
324 methodology. Nevertheless, some anatomical systems, including cardiovascular, respiratory, and neurological
325 ones were the same. Such similarities are probably related to the strong prevalence of chronic conditions.
326 Nevertheless, with CA we obtained 6 markedly different patterns, and with the O/E ratio and the exclusivity
327 criteria we could define which drugs were over-represented, playing a more crucial role.

328 A recent publication has established that guidelines addressing polymedication appear arbitrary [15]. Our
329 research thus contributes to the definition of medication patterns which could be used to identify both user
330 profiles and safety issues (e.g. detecting prescription errors, for instance inappropriate drugs, or drug-drug
331 associations), something that is not possible with multimorbidity patterns. The definition of medication patterns
332 could open new paths to create instruments to prioritize groups of individuals and permit effective prescription.
333 In addition, establishing medication patterns in accordance to multimorbidity patterns would help to determine
334 prognostic factors in drug safety, define possible adverse drug reactions, and identify drug-drug and drug-
335 disease interactions. The analysis of medication patterns thus provides an additional perspective for interpreting
336 and defining the population's health.

337 **Strength and weakness**

338 Our study sample is both reliable and representative of the population, thus adding robustness to our results. Moreover,
339 we provide an accurate reflection of real prescribing habits for the elderly with multimorbidity in an urban public
340 primary health care setting. Analyses of individual medication patterns can lead to new insights into individual
341 prescription situations. We consider that complexity among patients is well represented in these patterns. However,
342 some limitations should be considered. On one hand, selected criteria of chronicity (prescription of 6 or more months)
343 may have caused a selection bias, although we followed an established definition [23]. In addition, we have to assume
344 that CA is inherently exploratory in nature and different clustering algorithms may produce varying results. The lack

345 of studies defining medication patterns also limits comparisons between results and populations. Finally, we should
346 consider as a limitation the fact that the collected data were 10 years old and may not exactly reflect current prescription
347 patterns. Nevertheless, these medication patterns correspond to a six-year longitudinal multimorbidity study [35,48]
348 in which it was observed that multimorbidity patterns did not differ at all during the period studied. In addition, in
349 public primary health care, the implementation of new treatments for specific diseases (for example, oral
350 anticoagulants or oral antidiabetic medications) are not yet generalised. For this reason, we considered that the
351 medication patterns represented current prescription.

352 **Future research**

353 Medication patterns could change with time as a consequence of multimorbidity evolution and new treatments applied
354 in some chronic diseases. Our study is cross-sectional, but in future research it would be advantageous to analyse large
355 prospective cohorts with different estimates to define medication patterns and identify their stability or evolution. In
356 addition, generational differences are expected due to modified lifestyle habits. Thus, re-analyses should be considered
357 as medication patterns are expected to alter across decades.

358 Taking into account drug prescription and medication patterns, improvements in guidelines for the clinical
359 management of elderly patients should be contemplated. In addition, the methodology used for clustering could be a
360 starting point for analysing drug safety in relation to drug interaction.

361 **CONCLUSIONS**

362 This study provides information about prescription drugs in an urban population of older adults with
363 multimorbidity. Our results showed highly elevated prescription rates, particularly in the older subset of
364 patients, probably due to the greater burden of chronic disease. Clinical practice should consider reviewing
365 off-label prescribed drugs for possible de-prescription.

366 The study of medication patterns provides a method for analysing the use of multiple drugs in elderly patients.
367 We identified 6 medication patterns in our series which could provide new avenues for evaluating
368 multimorbidity.

369 **List of abbreviations**

370 ATC: Anatomical Therapeutic Chemical, CA: cluster analysis, EHR: electronic health records, EFA:
371 exploratory factor analysis, Exclus.: Exclusivity, IDIAPJGol: Institut Universitari d'Investigació en Atenció
372 Primària Jordi Gol, IQR: interquartile range, MCA: multiple correspondence analysis, O/E ratios:
373 observed/expected ratios, Pre.: prevalence, PHCC: primary health care centres, SD: standard deviation, SIDIAP:
374 System for Research in Primary Care.

375 **DECLARATIONS**

376 **Ethics approval and consent to participate**

377 The protocol of the study was approved by the Committee of the Ethics of Clinical Research, Institut
378 Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) (Protocol No: P15/149). All data
379 were anonymized, and the confidentiality of EHR was respected at all times in accordance with national and
380 international law. As all data were anonymized, no consent to individuals were required.

381 **Consent for publication**

382 Not applicable

383 **Availability of data and material**

384 The data that support the findings of this study may be obtained from SIDIAP but restrictions could apply to
385 those used under license. Upon reasonable request and with permission of SIDIAP they may be available from
386 the authors.

387 **Competing interests**

388 The authors declare that they have no competing interests.

389 **Funding**

390 This manuscript is part of a PhD being undertaken by MGC at the Public Health Department (Departament de
391 Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva) at the Universitat Autònoma de Barcelona.

392 This work was supported by a pre-doctoral grant from Catalan Health Institute in Barcelona; by the Catalan
393 Society of General Practitioners (CAMFiC) and by SIDIAP grant to MGC in 2015; this latter organization
394 allowed us to explore their dataset to obtain the results. The funders had no role in the study design or data
395 collection, analysis, and interpretation, writing of the manuscript, and decision to submit for publication.

396 **Authors' contributions**

397 All authors contributed to the design of the study, revised the article, and approved the final version. MGC, CV,
398 QFB, ARL, TLJ, MAM, MPV, drafted the study protocol and obtained the funding. MGC, CV, ARL, TLJ
399 contributed to the analysis and interpretation of data. MGC, CV, QFB, TLJ; ARL, MAM, MPV wrote the first
400 draft, and all authors contributed ideas, interpreted the findings and reviewed rough drafts of the manuscript.
401 All the authors read and approved the final manuscript.

402 **Acknowledgements**

403 We thank the Catalan Health Institute, and especially the Information System for Research in Primary Care
404 (SIDIAP) Unit which provided the study database.

405 **Authors' information:**

406 1 Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Carrer Balmes 22,
407 Barcelona. Spain

408 2 Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Gran Via Corts
409 Catalanes, 587 àtic. 08007 Barcelona. Spain.

410 3 Universitat Autònoma de Barcelona, Plaça Cívica, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain.

411 4 Facultat d'infermeria, Universitat de Girona, Emili Grahit ,77, 17071, Girona, Spain.

412 5 Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària
413 Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Carrer Sardanya, 375, 08025, Barcelona, Spain.

414 6 Departament de psiquiatria, Hospital Universitari de Vic. Francesc Pla el Vigatà, 1, 08500 Vic,
415 Barcelona, Spain.

416 7 Facultat de Ciències de la Salut i Benestar. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya,
417 Sagrada Família, 7, 08500, Vic, Spain.

418

419

420 **REFERENCES**

421 1. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional,

- 422 and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life
423 expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*.
424 2015;1990–2013.
- 425 2. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken Limits to Life Expectancy. *Science* (80-).
426 2002;296(May):1029–31.
- 427 3. Eurostat. Population structure and ageing - Statistics Explained. 2016.
428 http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing. Accessed
429 23 Aug 2017.
- 430 4. Eurostat. Active ageing - Employment, Social Affairs & Inclusion - European Commission. 2015.
431 <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=1062>. Accessed 23 Aug 2017.
- 432 5. Jacob L, Breuer J, Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general
433 practices. *GMS Ger Med Sci*. 2016;14:1–7.
- 434 6. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with
435 multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011 Mar 23;10(4):430–9.
- 436 7. Akker M Van den, Buntinx F. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and
437 determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(5):367–75.
- 438 8. Wehling M. Multimorbidity and Polypharmacy: How to Reduce the Harmful Drug Load and Yet Add
439 Needed Drugs in the Elderly? Proposal of a New Drug Classification: Fit for the Aged: Letters to the
440 Editor. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009 Mar;57(3):560–1.
- 441 9. Freund J, Meiman J, Kraus C. Using electronic medical record data to characterize the level of
442 medication use by age-groups in a network of primary care clinics. *J Prim Care Community Heal*.
443 2013;4(4):286–93.
- 444 10. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic
445 principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57(1):6–14.

- 446 11. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*.
447 2007 Dec;5(4):345–51.
- 448 12. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected,
449 think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Nov 30;6(6):695–704.
- 450 13. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy
451 in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study
452 (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61:301–9.
- 453 14. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly.
454 A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun 1;73(6):759–70.
- 455 15. Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence
456 supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a
457 systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med*. 2018 Dec 10;joim.12842.
- 458 16. Doos L, Roberts EO, Corp N, Kadam UT. Multi-drug therapy in chronic condition multimorbidity: a
459 systematic review. *Fam Pract*. 2014;31(6):654–63.
- 460 17. Everitt BS, Landau S, Leese M, Stahl D. *Cluster Analysis*. 5th Edition. In John Wiley & Sons, Ltd;
461 2011. p. 321–30.
- 462 18. Roso-Llorach A, Violán C, Foguet-Boreu Q, Rodriguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et
463 al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of ‘real-world’
464 data. *BMJ Open*. 2018;8(3):e018986.
- 465 19. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia.
466 *Med J Aust*. 2008;189(2):72–7.
- 467 20. Steinman M a., Lee SJ, John Boscardin W, Miao Y, Fung KZ, Moore KL, et al. Patterns of
468 Multimorbidity in Eldery Veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;29(10):997–1003.
- 469 21. Foguet-Boreu Q, Violán C, Rodriguez-Blanco T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et

- 470 al. Multimorbidity patterns in elderly primary health care patients in a South Mediterranean European
471 region: A cluster analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):1–14.
- 472 22. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu L a., González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M,
473 Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed
474 medications. *PLoS One*. 2013;8(12):1–10.
- 475 23. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence,
476 determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational
477 studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3–11.
- 478 24. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M.
479 Multimorbidity patterns: A systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254–66.
- 480 25. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction
481 and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population
482 primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011 Jan;19(3):135–45.
- 483 26. Sistema d'informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària.Inicio.
484 <http://www.sidiap.org/index.php/es>. Accessed 6 Feb 2018.
- 485 27. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for
486 understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jan;7(4):357–63.
- 487 28. Christian Berg Ms, Hege Salvesen Blix Ms, Irene Litlekare Ms, Marit Rønning Ms, Solveig Sakshaug
488 Ms, Hanne Strøm Ms, et al. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th editi.
489 Oslo; 2013. 1-284 p. https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. Accessed
490 25 Jul 2017.
- 491 29. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam*
492 *Pract*. 2004 Aug;21(4):381–6.
- 493 30. Sourial N, Wolfson C, Zhu B, Quail J, Fletcher J, Karunanathan S, et al. Correspondence analysis is a
494 useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol*. 2010

- 495 Jun;63(6):638–46.
- 496 31. García-Gil M, Blanch J, Comas-Cufí M, Daunis-i-Estadella J, Bolívar B, Martí R, et al. Patterns of
497 statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective
498 study of primary care electronic medical records. *J Clin Lipidol*. 2016 Jan;10(1):134–42.
- 499 32. Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care | UpToDate.
500 <https://www.uptodate.com/home>. Accessed 23 Jul 2017.
- 501 33. Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/search>. Accessed 21 Jul 2017.
- 502 34. Guies de pràctica clínica. Institut Català de la Salut. [http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-](http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/guies-de-practica-clinica/)
503 [assistencial/guies-de-practica-clinica/](http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/guies-de-practica-clinica/). Accessed 10 Sept 2017.
- 504 35. Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, Pons-Vigués M, Foguet-Boreu Q, Muñoz
505 MA, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: A prospective cohort study with cluster analysis.
506 *BMC Geriatr*. 2018 Dec 16;18(1):16.
- 507 36. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy
508 in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575–81.
- 509 37. Buck MD, Atreja A, Brunker CP, Jain A, Suh TT, Palmer RM, et al. Potentially inappropriate
510 medication prescribing in outpatient practices: Prevalence and patient characteristics based on
511 electronic health records. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(2):84–92.
- 512 38. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and Risk of Polypharmacy among the
513 Elderly in an Outpatient Setting. *Drugs Aging*. 2010 Dec;27(12):1019–28.
- 514 39. Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly
515 patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Apr;10(2):123–8.
- 516 40. Jackson CF, Wenger NK. Cardiovascular Disease in the Elderly. *Rev Española Cardiol (English Ed)*.
517 2011;64(8):697–712.
- 518 41. George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: A

- 519 retrospective chart review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Dec 1;6(5):249–54.
- 520 42. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and
521 preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar
522 5;289(9):1107–16.
- 523 43. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug*
524 *Saf*. 2014;13(1):59.
- 525 44. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin*
526 *Drug Saf*. 2004 Sep 23;3(5):485–93.
- 527 45. Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, et al. Sex differences in the
528 risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age Ageing*. 2016
529 Jul;45(4):535–42.
- 530 46. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed
531 countries. *Tob Control*. 1994 Sep 1;3(3):242–7.
- 532 47. Huber CA, Szucs TD, Rapold R, Reich O. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy
533 data in Switzerland: An updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public*
534 *Health*. 2013;13(1).
- 535 48. Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan-Fors C, Pons-Vigués M, López-Jiménez T, Roso-
536 Llorach A. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona,
537 Spain (2010-2014): A longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community*
538 *Health*. 2018 Jan 12;72(3):185–92.

539

540

541

542 **Table 1. Descriptive data, by sex and age groups, of the multimorbid patients (n=164,513) aged 65-94**
 543 **years attended in 2009 at primary healthcare centres located in Barcelona.**
 544

545

546

	Women		Men	
	65-79 years	80-94 years	65-79 years	80-94 years
Participants n (%)	78,008 (47.4)	31,848 (19.4)	41,931 (25.5)	12,726 (7.7)
Number drugs n (%)				
1-4	40,931 (52.5)	11,374 (35.7)	22,703 (54.1)	4868 (38.3)
5-9	31,500 (40.4)	16,460 (51.7)	16,339 (39.0)	6,268 (49.3)
≥10	5,577 (7.1)	4,014 (12.6)	2,889 (6.9)	1,590 (12.5)
Median number of drugs (IQR*)	4 (3-7)	6 (4-8)	4 (2-6)	5 (3-8)
Number of chronic diseases n (%)				
2	2,806 (3.6)	1,125 (3.5)	1,792 (4.3)	410 (3.2)
[3-5]	20,301 (26.0)	7,689 (24.1)	12,484 (29.8)	3,090 (24.3)
[6-9]	33,089 (42.4)	13,495 (42.4)	17,955 (42.8)	5,562 (43.7)
≥10	21,812 (28.0)	9,539 (30.0)	9,700 (23.1)	3,664 (28.8)
Median number of chronic diseases (IQR*)	7 (5-10)	8 (5-10)	7 (5-9)	7 (5-10)

547

548 IQR*= Interquartile range

549

550

551

552

553 **Table 2. The ten most commonly prescribed drugs in 2009 for multimorbid patients (n=164,513) aged**
 554 **65-94 years, by sex and age groups, attended at primary healthcare centres located in Barcelona.**
 555

	Women				Men			
	ATC code*	Drug name	N	%	ATC code*	Drug name	N	%
65-79 years	A02BC	Proton pump inhibitors	32,634	41.8	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	18,188	43.4
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	32,004	41.0	A02BC	Proton pump inhibitors	15,170	36.2
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	20,649	26.5	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	13,872	33.1
	N02BE	Anilides	18,434	23.6	C09AA	ACE inhibitors, plain	9,748	23.2
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	15,338	19.7	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	7,235	17.3
	C09AA	ACE inhibitors, plain	13,578	17.4	A10BA	Biguanides	6,306	15.0
	M05BA	Bisphosphonates	13,309	17.1	N05BA	Benzodiazepine derivatives	6,019	14.4
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	11,522	14.8	C08CA	Dihydropyridine derivatives	5,996	14.3
	C03AA	Thiazides, plain	10,112	13.0	C07AB	Beta blocking agents, selective	5,934	14.2
	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	9,231	11.8	N02BE	Anilides	5,625	13.4
80-94 years	A02BC	Proton pump inhibitors	16,496	51.8	A02BC	Proton pump inhibitors	5,877	46.2
	N02BE	Anilides	11,370	35.7	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	5,641	44.3
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	11,222	35.2	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	4,657	36.6
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	10,512	33.0	C09AA	ACE inhibitors, plain	3,235	25.4
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	9,633	30.2	N02BE	Anilides	2,638	20.7
	C09AA	ACE inhibitors, plain	7,223	22.7	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	2,601	20.4
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	5,283	16.6	N05BA	Benzodiazepine derivatives	2,313	18.2
	C03CA	Sulfonamides, plain	5,265	16.5	C08CA	Dihydropyridine derivatives	2,260	17.8
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	5,258	16.5	C03CA	Sulfonamides, plain	1,930	15.2
	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	4,502	14.1	C01DA	Organic nitrates	1,622	12.7

556 Code*: chemical subgroup, 4rt level, ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical classification) from the
557 World Health Organization (Supplementary data 1).

558 For more details, visit webside: https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

579

580

581

582

583

584

585

586

587

588

Table 3. Example of medication patterns across women 65-79 years attended in primary health centres in Barcelona during 2009 (N= 78,008). Selected criteria: Prevalence ≥ 20 or Observed/Expected ratio ≥ 2 .

Cluster 1 n=39,202 (50%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio [#]	Exclus.
Non-specific pattern	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	32%	0.78	39%
	A02BC	Proton pump inhibitors	21%	0.51	26%
Cluster 2 n=14,604 (19%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio [#]	Exclus.
Nervous system pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	70%	1.68	31%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	58%	2.18	41%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	56%	1.36	25%
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	40%	2.71	51%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	35%	1.76	33%
	M05BA	Bisphosphonates	28%	1.62	30%
	N02BE	Anilides	26%	1.10	21%
	N06AX	Other antidepressants	14%	3.49	65%
	N03AX	Other antiepileptics	10%	3.16	59%
	N05CD	Benzodiazepine derivatives	9%	2.03	38%
	A12AA	Calcium	7%	2.58	48%
	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	7%	3.07	57%
	C01DA	Organic nitrates	7%	2.32	43%
	N02AX	Other opioids	6%	2.03	38%
	A11CC	Vitamin D and analogues	6%	2.97	56%
	A06AD	Osmotically acting laxatives	6%	2.04	38%
	N03AE	Benzodiazepine derivatives	4%	3.69	69%
	C07AA	Beta blocking agents, non-selective	4%	2.61	49%
	H02AB	Glucocorticoids	4%	2.71	51%
	C10AX	Other lipid modifying agents	4%	2.25	42%
N06DX	Other anti-dementia drugs	3%	2.44	46%	
A03FA	Propulsive	3%	2.25	42%	
Cluster 3 n=9,502 (12%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio [#]	Exclus.
"Musculo-skeletal system" and "Dermatologicals" pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	66%	1.58	19%
	N02BE	Anilides	61%	2.57	31%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	33%	1.26	15%
	M02AA	Antiinflammatory preparations, non-steroids for tropical use	31%	5.96	73%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	30%	0.74	9%
	M01AE	Propionic acid derivatives	27%	4.30	52%
	C05CA	Bioflavonoids	19%	2.88	35%
	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	17%	2.84	35%
	A02AD	Combinations and complexes of aluminium, calcium	15%	4.24	52%

	and magnesium compounds			
M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	15%	5.17	63%
D01AC	Imidazole and triazole derivatives	10%	5.93	72%
N02AX	Other opioids	10%	3.25	40%
D07AC	Corticosteroidas, potent (group III)	9%	6.65	81%
N02BB	Pyrazolones	6%	5.30	65%
A06AD	Osmotically acting laxatives	6%	2.13	26%
R05CB	Mucolytics	5%	2.83	34%
R06AX	Other antihistamines for systemic use	5%	3.34	41%
N07CA	Antivertigo preparations	5%	2.26	28%

Cluster 4 n=8,745 (11%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio[#]	Exclus.
Alimentary tract and metabolism pattern	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	68%	1.67	19%
	A10BA	Biguanides	65%	5.86	66%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	61%	3.12	35%
	A02BC	Proton pump inhibitors	50%	1.19	13%
	A10BB	Sulfonylureas	37%	6.69	75%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	30%	1.70	19%
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	29%	2.68	30%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	23%	2.18	24%
	N02BE	Anilides	22%	0.94	10%
	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	10%	6.34	71%
	C01DA	Organic nitrates	9%	3.22	36%
	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	9%	6.04	68%
	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	9%	2.97	33%
	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	7%	3.57	40%
	C10AB	Fibrates	7%	2.96	33%
	A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long- acting combined with fast- acting	7%	6.24	70%
	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	4%	2.13	24%
C10AX	Other lipid modifying agents	4%	2.36	26%	

Cluster 5 n=3,275 (4%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio[#]	Exclus.
Respiratory system pattern	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	72%	16.88	71%
	A02BC	Proton pump inhibitors	54%	1.30	5%
	R03BB	Anticholinergics	54%	18.86	79%
	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. Anticholinergics	51%	11.87	50%
	R03BA	Glucocorticoids	40%	18.45	77%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	38%	0.94	4%
	N02BE	Anilides	32%	1.36	6%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	27%	1.01	4%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	23%	1.17	5%

C03CA	Sulfonamides, plain	14%	2.11	9%
R05CB	Mucolytics	11%	6.34	27%
R06AX	Other antihistamines for systemic use	6%	3.79	16%
C08DB	Benzothiazepine derivatives	5%	2.26	9%
H02AB	Glucocorticoids	4%	3.07	13%
G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	4%	2.02	8%

Cluster 6 n=2,680 (3%)

	Code^{&}	Drugs	Pre[*]	O/E ratio[#]	Exclus.
Cardiovascular system pattern	B01AA	Vitamin K antagonists	78%	15.74	54%
	C03CA	Sulfonamides, plain	66%	10.05	35%
	A02BC	Proton pump inhibitors	58%	1.37	5%
	C01AA	Digitalis glycosides	53%	27.60	95%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	43%	1.06	4%
	N02BE	Anilides	32%	1.35	5%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	29%	1.11	4%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	27%	1.56	5%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	24%	2.25	8%
	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	23%	1.98	7%
	A12BA	Potassium	20%	16.35	56%
	C03DA	Aldosterone antagonists	19%	17.02	58%
	C08DB	Benzothiazepine derivatives	13%	6.07	21%
	C07AG	Alpha and beta blocking agents	12%	8.91	31%
	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	11%	3.73	13%
	C01DA	Organic nitrates	9%	3.26	11%
	B03AA	Iron bivalent, oral preparations	5%	3.60	12%
	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	3%	2.30	8%
A02BA	H2 - receptor antagonists	3%	2.12	7%	

Code[&]: chemical subgroup, 4rt level, ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical classification) from the World Health Organization

O/E ratio[#]: observed/expected ratio

Pre^{*}: Prevalence

Exclus.: Exclusivity

Additional file 1. The main groups of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system.

Capital letter	ATC system
A	Alimentary tract and metabolism
B	Blood and blood forming organs
C	Cardiovascular system
D	Dermatologicals
G	Genito urinary system and sex hormones
H	Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins
J	Antiinfectives for systemic use
L	Antineoplastic and immunomodulating agents
M	M Musculo-skeletal system
N	Nervous system
P	Antiparasitic products, insecticides and repellents
R	Respiratory system
S	Sensory organs
V	Various

Additional file 2. Pharmacy patterns across women 80-94 years attended in primary health centres in Barcelona during 2009 (N= 31,848). Selected criteria: Prevalence ≥ 20 or Observed/Expected ratio ≥ 2 .

Cluster 1 n=13,538 (43%)					
	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio[#]	Exclus.
Non-specific pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	27%	0,53	22%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	26%	0,74	32%
	N02BE	Anilides	22%	0,60	26%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	21%	0,91	39%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	20%	0,67	28%
Cluster 2 n=6,889 (22%)					
	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
"Musculo-skeletal system" and "Alimentary tract and metabolism" and "Nervous system" pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	82%	1.58	34%
	N02BE	Anilides	64%	1.78	39%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	48%	1.60	35%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	34%	0.95	21%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	31%	0.93	20%
	M05BA	Bisphosphonates	27%	1.99	43%
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	26%	1.59	34%
	M02AA	Antiinflammatory preparations, non-steroids for topical use	22%	2.67	58%
	C05CA	Bioflavonoids	18%	2.14	46%
	M01AE	Propionic acid derivatives	16%	3.12	67%
	N02AX	Other opioids	13%	3.05	66%
	A02AD	Combinations and complexes of aluminium, calcium and magnesium compounds	11%	2.56	55%
	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	9%	2.70	58%
	N07CA	Antivertigo preparations	9%	2.14	46%
	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	8%	3.01	65%
	N03AX	Other antiepileptics	7%	2.15	46%
	G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	7%	2.00	43%
	A12AA	Calcium	7%	2.34	51%
	N02BB	Pyrazolones	6%	3.04	66%
	D01AC	Imidazole and triazole derivatives	5%	2.13	46%
	A11CC	Vitamin D and analogues	5%	2.36	51%
	H02AB	Glucocorticoids	5%	2.48	54%
	A03FA	Propulsives	5%	2.41	52%
	D07AC	Corticosteroidas, potent (group III)	4%	2.91	63%
	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	4%	2.56	55%
C04AE	Ergot alkaloids	3%	2.05	44%	
M05BX	Other drugs affecting bone structure and mineralization	3%	2.11	46%	
R06AX	Other antihistamines for systemic use	2%	2.10	45%	

Cluster 3 n=5,002 (16%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Alimentary tract and metabolism pattern	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	77%	2.33	37%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	68%	1.93	30%
	A02BC	Proton pump inhibitors	67%	1.29	20%
	A10BA	Biguanides	37%	4.15	65%
	N02BE	Anilides	32%	0.89	14%
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	31%	1.85	29%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	29%	0.97	15%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	28%	1.23	19%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	27%	2.58	41%
	C01DA	Organic nitrates	26%	3.75	59%
	A10BB	Sulfonylureas	25%	4.23	66%
	C03CA	Sulfonamides, plain	23%	1.39	22%
	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	20%	1.40	22%
	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	7%	4.16	65%
	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	7%	4.73	74%
	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	6%	2.45	38%
	A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	5%	4.63	73%
C07AG	Alpha and beta blocking agents	5%	2.21	35%	

Cluster 4 n=2,740 (9%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Cardiovascular system pattern	B01AA	Vitamin K antagonists	72%	7.75	67%
	C03CA	Sulfonamides, plain	69%	4.14	36%
	A02BC	Proton pump inhibitors	61%	1.18	10%
	C01AA	Digitalis glycosides	50%	8.88	76%
	N02BE	Anilides	39%	1.10	9%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	34%	1.52	13%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	33%	0.92	8%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	32%	1.05	9%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	22%	2.10	18%
	A12BA	Potassium	21%	6.03	52%
	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	21%	1.48	13%
	C03DA	Aldosterone antagonists	15%	7.05	61%
	C01DA	Organic nitrates	14%	2.05	18%
	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	12%	2.85	25%
	C08DB	Benzothiazepine derivatives	11%	3.09	27%
	C07AG	Alpha and beta blocking agents	9%	4.42	38%
	C01BD	Antiarrhythmics, class III	8%	4.89	42%
C08DA	Phenylalkylamine derivatives	3%	2.64	23%	

Cluster 5 n=2,007 (6%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Nervous system pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	56%	1.09	7%
	N06DA	Anticholinesterases	48%	13.70	86%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	46%	1.39	9%
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	36%	2.20	14%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	35%	1.17	7%
	N02BE	Anilides	33%	0.93	6%
	N06DX	Other anti-dementia drugs	28%	7.96	50%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	26%	0.75	5%
	N06AX	Other antidepressants	26%	5.68	36%
	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	22%	15.16	96%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	22%	0.95	6%
	N05AX	Other antipsychotics	21%	14.38	91%
	A06AD	Osmotically acting laxatives	17%	2.38	15%
	N04BA	Dopa and dopa derivatives	13%	6.89	43%
	N06BX	Other psychostimulants and nootropics	6%	2.76	17%
	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	5%	2.37	15%

Cluster 6 n=1,672 (5%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Respiratory system pattern	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	70%	14.65	77%
	R03BB	Anticholinergics	63%	14.13	74%
	A02BC	Proton pump inhibitors	62%	1.19	6%
	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. Anticholinergics	45%	9.69	51%
	N02BE	Anilides	44%	1.22	6%
	R03BA	Glucocorticoids	43%	15.41	81%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	37%	1.13	6%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	33%	0.92	5%
	C03CA	Sulfonamides, plain	32%	1.93	10%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	31%	1.03	5%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	26%	1.16	6%
	R05CB	Mucolytics	12%	5.98	31%
	A12BA	Potassium	8%	2.13	11%
	C08DB	Benzothiazepine derivatives	8%	2.14	11%
	C03DA	Aldosterone antagonists	5%	2.32	12%
	H02AB	Glucocorticoids	4%	2.18	11%
	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	4%	2.44	13%
R06AX	Other antihistamines for systemic use	3%	2.37	12%	

*Code[&]: chemical subgroup, 4rt level, ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical classification) from the World Health Organization

O/E ratio[#]: observed/expected ratio

Pre*: Prevalence

Exclus. : Exclusivity

Additional file 3. Medication patterns across men 65-79 years attended in primary health centres in Barcelona during 2009 (N= 41,931). Selected criteria: Prevalence ≥ 20 or Observed/Expected ratio ≥ 2 .

Cluster 1 n=20,424 (49%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Non-specific pattern	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	30%	0.70	34%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	21%	0.89	43%
Cluster 2 n=5,905 (14%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Cardiovascular system pattern	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	92%	2.79	39%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	88%	2.02	28%
	A02BC	Proton pump inhibitors	65%	1.80	25%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	51%	3.62	51%
	C01DA	Organic nitrates	37%	5.21	73%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	35%	1.49	21%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	23%	1.61	23%
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	23%	1.61	23%
	C08DB	Benzothiazepine derivatives	9%	3.01	42%
	C10AX	Other lipid modifying agents	8%	4.18	59%
	C01EB	Other cardiac preparations	5%	2.36	33%
	C07AG	Alpha and beta blocking agents	5%	2.00	28%
	A02BA	H2 - receptor antagonists	4%	2.29	32%
Cluster 3 n=5,327 (13%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Alimentary tract and metabolism pattern	A10BA	Biguanides	65%	4.34	55%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	58%	1.33	17%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	55%	1.67	21%
	A10BB	Sulfonylureas	46%	5.52	70%
	A02BC	Proton pump inhibitors	35%	0.96	12%
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	26%	1.83	23%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	24%	1.04	13%
	S01ED	Beta blocking agents 1	17%	3.65	46%
	S01EE	Prostaglandin analogues 1	15%	3.46	44%
	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	10%	5.30	67%
	C10AB	Fibrates	10%	2.66	34%
	A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	8%	5.46	69%
	S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	6%	5.66	72%
	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	6%	3.07	39%
	A10BD	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	5%	4.51	57%
	A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long- acting combined with fast- acting	4%	3.52	45%

Cluster 4 n=5,194 (12%)

	Code&	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
"Musculo-skeletal system" and "Nervous system" pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	64%	1.76	22%
	N02BE	Anilides	41%	3.09	38%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	34%	2.36	29%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	31%	0.70	9%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	27%	0.81	10%
	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	24%	1.40	17%
	M01AE	Propionic acid derivatives	19%	5.70	71%
	M02AA	Antiinflammatory preparations, non-steroids for topical use	17%	5.26	65%
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	17%	2.92	36%
	A02AD	Combinations and complexes of aluminium, calcium and magnesium compounds	12%	3.73	46%
	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	11%	3.51	43%
	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	11%	5.60	69%
	N03AX	Other antiepileptics	10%	4.64	57%
	A06AC	Bulk-forming laxatives	9%	2.97	37%
	D01AC	Imidazole and triazole derivatives	8%	4.64	58%
	A06AD	Osmotically acting laxatives	8%	3.42	42%
	D07AC	Corticosteroids, potent (group III)	8%	4.85	60%
	N06AX	Other antidepressants	8%	3.85	48%
	N02AX	Other opioids	7%	6.53	81%
	N05CD	Benzodiazepine derivatives	7%	3.05	38%
	G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	6%	2.48	31%
	R05CB	Mucolytics	6%	2.23	28%
	C05CA	Bioflavonoids	5%	2.80	35%
	M05BA	Bisphosphonates	5%	2.96	37%
	N07CA	Antivertigo preparations	4%	3.58	44%
	R06AX	Other antihistamines for systemic use	3%	2.82	35%
	N05CF	Benzodiazepine related drugs	3%	2.95	37%
	C07AA	Beta blocking agents, non-selective	3%	2.52	31%
	B03AA	Iron bivalent, oral preparations	3%	2.36	29%
	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	2%	2.06	26%

Cluster 5 n=3,083 (7%)

	Code&	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Respiratory system pattern	R03BB	Anticholinergics	77%	9.78	72%
	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	66%	10.25	75%
	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. Anticholinergics	56%	8.27	61%
	A02BC	Proton pump inhibitors	44%	1.21	9%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	36%	0.83	6%
	R03BA	Glucocorticoids	32%	11.1	82%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	32%	0.95	7%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	22%	0.94	7%
	N02BE	Anilides	21%	1.53	11%
	R05CB	Mucolytics	14%	5.50	40%

C08DB	Benzothiazepine derivatives	7%	2.15	16%
H02AB	Glucocorticoids	4%	2.72	20%
R06AX	Other antihistamines for systemic use	3%	2.47	18%

Cluster 6 n=1,998 (5%)

		Pre*	O/E ratio	Exclus.	
Code^{&}	Drugs				
"Cardiovascular system" and "Alimentary tract and metabolism" pattern	B01AA	Vitamin K antagonists	71%	9.80	47%
	C03CA	Sulfonamides, plain	57%	8.83	42%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	54%	1.24	6%
	A02BC	Proton pump inhibitors	52%	1.43	7%
	C01AA	Digitalis glycosides	38%	19.01	91%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	36%	1.54	7%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	24%	0.73	3%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	24%	1.67	8%
	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	22%	1.82	9%
	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	22%	2.00	10%
	C07AG	Alpha and beta blocking agents	22%	9.16	44%
	C03DA	Aldosterone antagonists	21%	15.84	75%
	C01BD	Antiarrhythmics, class III	17%	13.62	65%
	A12BA	Potassium	14%	12.85	61%
	C08DB	Benzothiazepine derivatives	8%	2.46	12%
	A06AD	Osmotically acting laxatives	6%	2.31	11%
	B03AA	Iron bivalent, oral preparations	6%	4.51	22%
	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	4%	2.33	11%
	H02AB	Glucocorticoids	3%	2.00	10%
	A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long- acting combined with fast- acting	3%	2.40	11%

*Code[&]: chemical subgroup, 4rt level, ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical classification) from the World Health Organization

O/E ratio[#]: observed/expected ratio

Pre*: Prevalence

Exclus. : Exclusivity

Additional file 4. Medication patterns across men 80-94 years attended in primary health centres in Barcelona during 2009 (N= 12,726). Selected criteria: Prevalence ≥ 20 or Observed/Expected ratio ≥ 2 .

Cluster 1 n=4,999 (39%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Non-specific pattern	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	22%	0.50	20%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	22%	0.86	34%
	A02BC	Proton pump inhibitors	21%	0.46	18%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	20%	0.55	22%
Cluster 2 n=2,619 (21%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
"Cardiovascular system" and "Alimentary tract and metabolism" pattern	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	91%	2.04	42%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	77%	2.10	43%
	A02BC	Proton pump inhibitors	65%	1.40	29%
	C01DA	Organic nitrates	36%	2.85	59%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	34%	1.33	27%
	C07AB	Beta blocking agents, selective	33%	2.79	57%
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	30%	1.68	35%
	A10BA	Biguanides	28%	2.46	51%
	A10BB	Sulfonylureas	21%	2.43	50%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	20%	1.09	22%
	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	20%	0.96	20%
	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	5%	2.46	51%
	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	5%	2.36	48%
	A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	4%	2.30	47%
	Cluster 3 n=2,150 (17%)				
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
"Nervous system" and "Musculo-skeletal system" pattern	A02BC	Proton pump inhibitors	71%	1.53	26%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	49%	1.09	18%
	N02BE	Anilides	43%	2.05	35%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	35%	1.95	33%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	27%	0.73	12%
	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	26%	1.29	22%
	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	24%	2.88	49%
	M02AA	Antiinflammatory preparations, non-steroids for topical use	16%	2.98	50%
	A06AD	Osmotically acting laxatives	16%	2.62	44%
	M01AE	Propionic acid derivatives	11%	4.32	73%
	N06DA	Anticholinesterases	10%	3.82	65%
	A02AD	Combinations and complexes of aluminium, calcium and magnesium compounds	10%	2.42	41%
	N06DX	Other anti-dementia drugs	9%	3.66	62%
	N04BA	Dopa and dopa derivatives	9%	3.80	64%
	N06AX	Other antidepressants	9%	3.77	64%
	G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	9%	2.42	41%
	N07CA	Antivertigo preparations	8%	2.83	48%
	N03AX	Other antiepileptics	8%	3.06	52%
	C05CA	Bioflavonoids	8%	2.86	48%

N06BX	Other psychostimulants and nootropics	8%	3.61	61%
N05CD	Benzodiazepine derivatives	7%	2.40	41%
M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	7%	2.79	47%
M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	6%	3.59	61%
B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	6%	2.25	38%
D07AC	Corticosteroidas, potent (group III)	5%	3.00	51%
N02AX	Other opioids	5%	3.42	58%
M05BA	Bisphosphonates	5%	2.14	36%
D01AC	Imidazole and triazole derivatives	4%	2.36	40%
A03FA	Propulsives	4%	3.61	61%
H02AB	Glucocorticoids	4%	2.02	34%
N05CF	Benzodiazepine related drugs	3%	2.02	34%

Cluster 4 n=1,329 (10%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Respiratory system pattern	R03BB	Anticholinergics	81%	6.72	70%
	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	65%	7.42	77%
	A02BC	Proton pump inhibitors	54%	1.17	12%
	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. Anticholinergics	52%	5.97	62%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	46%	1.04	11%
	R03BA	Glucocorticoids	33%	7.72	81%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	32%	0.87	9%
	N02BE	Anilides	27%	1.29	13%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	25%	0.98	10%
	C03CA	Sulfonamides, plain	23%	1.53	16%
	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	23%	1.12	12%
	R05CB	Mucolytics	18%	4.67	49%
	H02AB	Glucocorticoids	5%	2.59	27%

Cluster 5 n=1,165 (9%)

	Code^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Cardiovascular system pattern	B01AA	Vitamin K antagonists	73%	5.84	53%
	C03CA	Sulfonamides, plain	65%	4.28	39%
	A02BC	Proton pump inhibitors	57%	1.24	11%
	C01AA	Digitalis glycosides	45%	8.17	75%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	41%	1.11	10%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	37%	1.45	13%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	23%	0.53	5%
	C01DA	Organic nitrates	23%	1.78	16%
	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	23%	1.95	18%
	N02BE	Anilides	22%	1.08	10%
	N05BA	Benzodiazepine derivatives	21%	1.16	11%
	C07AG	Alpha and beta blocking agents	18%	5.95	54%
	A12BA	Potassium	16%	5.88	54%
	C03DA	Aldosterone antagonists	16%	7.43	68%
	C01BD	Antiarrhythmics, class III	13%	5.98	55%
	H03AA	Thyroid hormones	5%	2.34	21%
A11CC	Vitamin D and analogues	4%	3.40	31%	

Cluster 6 n=464 (4%)					
	Code ^{&}	Drugs	Pre*	O/E ratio	Exclus.
Sensory pattern	S01EE	Prostaglandin analogues 1	64%	10.11	37%
	S01ED	Beta blocking agents 1	51%	8.97	33%
	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. Heparin	48%	1.09	4%
	S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	48%	26.95	98%
	A02BC	Proton pump inhibitors	45%	0.98	4%
	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	37%	1.01	4%
	S01EA	Sympathomimetics in glaucoma therapy 1)	28%	27.21	99%
	N02BE	Anilides	25%	1.19	4%
	C09AA	ACE inhibitors, plain	23%	0.90	3%
	C08CA	Dihydropyridine derivatives	21%	1.18	4%
	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	4%	2.06	8%

*Code[&]: chemical subgroup, 4rt level, ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical classification) from the World Health Organization

O/E ratio[#]: observed/expected ratio

Pre*: Prevalence

Exclus. : Exclusivity

9.- DISCUSSIÓ

Els resultats de la tesi doctoral s'han exposat en els articles adjuntats en el punt anterior. A continuació es fa un resum dels resultats que donaran pas a les respostes de les tres hipòtesis plantejades i a la discussió de les mateixes.

9.1.- Resum dels resultats principals

Article 1:

- El 92,2% de la mostra va complir criteris de multimorbiditat, essent el 59,8% dones. Més de la meitat de la mostra tenien diagnosticats 5 o més malalties cròniques, i quasi un 30% de la mostra total tenien 10 o més malalties cròniques catalogades.
- Les malalties cròniques amb prevalença més elevada van ser la hipertensió i la dislipèmia. Li van seguir malalties associades a l'edat per ambdós sexes.
- La prevalença de les malalties es va mantenir estable en el transcurs dels sis anys analitzats.
- Amb la tècnica de clustering amb k-means es van identificar sis patrons per cada estrat d'edat i sexe. El patró que més volum de gent presentava per a tots els estrats es va anomenar "No específic" donat que no tenia cap malaltia sobrerrepresentada. Els altres cinc patrons englobaven els sistemes anatòmics corresponent a: l'aparell múscul-esquelètic, endocrí-metabòlic, digestiu/digestiu-respiratori, neuro-psiquiàtric i cardiovascular.
- L'anàlisi de clústers en el període de 6 anys no va mostrar diferències significatives a nivell de les malalties que conformaven el patró ni en el pes que la malaltia tenia dins el patró (prevalença, ratio observat/esperat).
- Una elevada proporció, entre un 42,5% i 64,7%, de persones es van mantenir en el mateix patró de multimorbiditat en el transcurs dels sis anys.

Article 2:

- Les dones van presentar una TME significativament inferior que en els homes.
- El patró Múscul-esquelètic va ser el de menor TME, mentre que el patró amb major TME va ser el Cardiovascular per a les dones i el Digestiu-respiratori pels homes.
- El patró "No específic" va ser el que va presenta menor mitjana de malalties cròniques i de fàrmacs.
- L'augment de mortalitat es va associar a un augment del nombre de fàrmacs, però no a un augment del nombre de malalties.
- El nivell socioeconòmic va influir en la mortalitat de les persones multimòrbides, tenint una major TME les persones que vivien en àrees més desfavorides.

Article 3:

- Aproximadament la meitat de la mostra consumia 5 o més fàrmacs.
- Els grups de fàrmacs més prescrits van ser els relacionats amb les malalties metabòliques, cardiovasculars i neurològiques.
- Els patrons de fàrmacs definits es van assimilar als patrons de multimorbiditat de la mostra.
- Es van identificar sis patrons de fàrmacs que van implicar un patró “No específic” on no hi havia fàrmacs sobrerrepresentats de cap grup terapèutic. Els altres cinc patrons van estar formats per la combinació de vuit grups terapèutics diferents relacionats amb els següents sistemes: alimentari i metabòlic, sanguini/hematopoètic, cardiovascular cutani/dermatològic, múscul-esquelètic, sistema nerviós, respiratori i d'òrgans dels sentits.

9.2.- Comparació amb altres articles

9.2.1.- Discussió per objectius

En els articles exposats trobarem la discussió detallada de cada bloc (multimorbiditat, mortalitat-supervivència i fàrmacs), conjuntament amb les seves limitacions i fortaleces. En aquest apartat ens focalitzarem en els objectius específics exposats en l'apartat 6. que donaran resposta a l'objectiu general.

Objectiu 1. Determinar la prevalença de la multimorbiditat i de les malalties cròniques en els adults majors de 65 anys de Barcelona i definir els patrons de multimorbiditat observant la seva evolució en un període de sis anys (2009-2014).

Davant la hipòtesi d'aquest objectiu i després d'haver fet l'estudi que correspon a l'article 1, es rebutja la hipòtesi de que “La prevalença de la multimorbiditat i els patrons de multimorbiditat varien al llarg del temps i varien segons l'edat i el sexe”.

La hipòtesi de partida no es compleix donat que el que s'ha observat en els resultats és l'estabilitat de les malalties cròniques en el període estudiat de sis anys. Aquesta estabilitat condiona la posterior estabilitat objectivada en els patrons de multimorbiditat. Les diferències per grup de sexe observades entre els patrons recau en malalties associades amb el sexe, i en un patró digestiu/digestiu-respiratori probablement recau en els hàbits d'estil de vida. A continuació s'exposa de manera més detallada la discussió dels resultats de l'article 1.

La prevalença de la multimorbiditat en persones majors de 65 anys va ser alta en la població de Barcelona ciutat. L'elevada prevalença de multimorbiditat obtinguda en aquesta tesi, probablement, va estar directament relacionada amb la definició de multimorbiditat (coexistència de 2 o més malalties cròniques) i la selecció de les 146 malalties cròniques d'O'Halloran (44). Aquells articles on s'ha utilitzat com a definició de multimorbiditat la coexistència de 3 o més malalties cròniques i/o han tingut en compte un menor número de malalties, han obtingut valors menors de prevalença. És el cas de l'article de Ryan *et al.* que estableix la prevalença de multimorbiditat entre la població d'Ontario (Canadà) tenint en compte 17 malalties cròniques i definint la multimorbiditat com la coexistència de 3 o més malalties. La prevalença global de multimorbiditat en aquest estudi és de 15,2%, situant-se en el 73,5% per la mostra de més de 80 anys (195). Violán *et al.* defineixen la multimorbiditat com la coexistència de 2 o més malalties cròniques a la població de Catalunya fent ús dels criteris d'O'Halloran i obtenen una prevalença global de multimorbiditat de 41,7%, essent entorn al 93% pels majors de 80 anys (196). És esperable que la prevalença de la multimorbiditat sigui menor si es consideren menys malalties cròniques i la definició implica la coexistència de més malalties. El que es dedueix dels resultats d'aquesta tesi, en concordança amb la literatura publicada, és que la multimorbiditat afecta a una part important de la població, però els resultats depenen de la definició de multimorbiditat, les fonts d'informació, l'edat de la població de l'estudi i les malalties incloses per a definir-ho (33,85).

El mètode de k-means va permetre definir els patrons de multimorbiditat definint com variable d'anàlisi la persona. L'ús de diferents paràmetres per a determinar els patrons (prevalença, ratio O/E) va reflectir el pes de cada malaltia en cada patró, i en conseqüència la complexitat interindividual de la mostra. Considerem que determinar la prevalença de cada malaltia i la ratio O/E en el patró ens ha ajudat a informar quines malalties tenen més pes en el clúster. Els estudis publicats fins el moment de la realització de l'article 1, havien definint els patrons de multimorbiditat amb la metodologia d'anàlisi factorial, clústers jeràrquics, clústers aglomerats i anàlisi de correspondència múltiple. Aquests mètodes estableixen les agrupacions de malalties cròniques basant-se en les similituds o dissimilituds (distància propera o llunyana) entre variables (malalties), definint així el grau de relació entre les malalties però no entre persones (48,176,197–199). Com ha estat esmentat en la introducció, l'anàlisi factorial és la tècnica més emprada fins el moment per a definir patrons de multimorbiditat, però la variable principal d'estudi era les malalties i no la persona (33). En el cas de la tesi, utilitzant com variable principal d'anàlisi les persones, es dona informació rellevant per centrar la base de l'atenció en la persona i no la malaltia.

L'anàlisi longitudinal dut a terme en aquest primer article de la tesi, va trobar una estabilitat dels patrons en un període de sis anys. Aquest període analitzat es podria considerar curt en el primer estrat d'edat (65-79 anys) tenint en compte que l'esperança de vida en el nostre país ronda els 85 anys (10). Per això, serà necessari realitzar estudis en períodes més llargs per corroborar els resultats. El que sí es pot confirmar és que durant un període mínim de sis anys els patrons de multimorbiditat són estables. Tot i

així, en aquest article s'ha comprovat que només hi ha un percentatge de persones, entorn al 50%, que es va mantenir en el mateix patró durant el període d'estudi. Aquest fet, fa plantejar que l'altre part de la mostra estudiada podria canviar de patró amb el transcurs del temps donat per l'evolució de les malalties de base presentades o l'aparició de noves malalties. Els determinants que estarien associats a aquesta evolució al llarg del curs de la vida estarien en relació amb factors sociodemogràfics, mediambientals, d'estil de vida, biològics i genètics (56). No s'ha identificat manuscrits que relacionin la variable temps i patró de multimorbiditat pel que no es poden realitzar comparacions amb altres estudis.

Les diferències observades segons el sexe van estar en relació amb malalties de prevalença elevades segons el sexe. Per exemple, l'osteoporosi és una malaltia predominant en les dones i les malalties sexe-depenent com la hiperplàsia benigna de pròstata dels homes. Cal tenir en compte que els hàbits d'estil de vida

poden influir en la conformació dels patrons obtinguts. En el cas de l'hàbit tabàquic i el consum d'alcohol, més prevalent entre els homes que les dones en el segle XX (200), s'ha identificat el patró Digestiu-respiratori (homes de 65-79 anys) en el que la malaltia pulmonar obstructiva crònica (*R95 Chronic obstructive pulmonary disease*), les malalties hepàtiques (*D97 liver disease NOS*) o el consum d'alcohol (*P15 Chronic alcohol abuse*) estan més sobrerrepresentades. En canvi el patró Digestiu de dones va tenir com a malalties prevalents i sobrerrepresentades la colecistitis/colelitiasis (*D98 Cholecystitis/cholelithiasis*) i altres malalties del sistema digestiu (*D99 Disease digestive system, other*). Finalment, no s'han trobat diferències amb implicació clínica rellevants entre els grups d'edat analitzats, 65-79 anys i 80-94 anys.

Objectiu 2.- Determinar la taxa de mortalitat segons el patró de multimorbiditat i el sexe. Analitzar la relació del sexe, l'edat, l'estat socioeconòmic, el nombre de malalties, el nombre de fàrmacs prescrits i el patró de multimorbiditat amb la supervivència.

Davant la hipòtesi d'aquest objectiu i després d'haver fet l'estudi que correspon a l'article 2, s'accepta la hipòtesi de que "La taxa de mortalitat i de supervivència varien en funció del patró de multimorbiditat, l'edat, el sexe, la posició socioeconòmica, el nombre de medicaments i el nombre de malalties cròniques."

En els resultats es va observar que les dones van presentar una menor taxa de mortalitat respecte els homes. A més, van presentar un major nombre de malalties cròniques: pel grup 65-79 anys les dones van tenir una mitjana de 7,4 (desviació estàndard (DE) 3,6), en canvi els homes van presentar una mitjana de 6,9 (DE 3,4) i pel grup 80-94 anys les dones van presentar una mitjana de 7,7 (DE 3,6) malalties cròniques i els homes 7,6 (DE 3,5). A partir dels 80 anys la diferència en el nombre de malalties

cròniques va ser estreta, tot i que major en dones que en homes. Trobem doncs la *paradoxa entre sexes* on les dones van presentar una menor taxa de mortalitat però major morbiditat que els homes. És a dir, les dones van viure més anys que els homes però van presentar pitjor estat de salut, fet concordant amb les dades publicades a la literatura (201,202). Les diferències biològiques entre gèneres com la genètica, la resposta immunitària, els estils de vida i el rol social, tenen un paper important però no únic en el desenvolupament de les malalties i per tant en els patrons de multimorbiditat (203–205).

El patró Múscul-esquelètic és el que va presentar menor taxa de mortalitat, independentment dels estrats avaluats. Les malalties múscul-esquelètiques estan relacionades amb discapacitats i alteracions funcionals (206). En els darrers anys s'ha postulat l'associació de malalties de l'aparell locomotor, com l'artritis reumatoide i l'osteoartritis, amb l'augment de totes les causes de mortalitat (207,208). Tot i així, en les nostres dades la malaltia reumatoide no va estar representada en els patrons Múscul-esquelètic. Aquest fet pot ser donat perquè la malaltia tingui una baixa prevalença global o estigui infraregistrada en la base de dades utilitzada per la tesi. El patró Múscul-esquelètic definit d'aquest treball va ser el que presentava menor mortalitat per ser menys letals les malalties que el conformaven. Podria ser que en cas d'un augment de la representació de la malaltia reumatoide es modifiqués la taxa de mortalitat per a tots els grups.

En canvi, les majors taxes de mortalitat van estar en el patró Digestiu-respiratori entre els homes, i el patró Cardiovascular entre les dones. Si observem les dades de l'Institut Nacional d'Estadística d'Espanya del 2016, les causes principals de mort van ser de major a menor: les malalties circulatòries, els tumors i les malalties respiratòries. Per sexe, trobem que els tumors van ser la primera causa de mort entre els homes i la segona en les dones; mentre que les malalties circulatòries van ser la primera causa entre les dones (malalties cerebrovasculars) i la segona pels homes (malalties isquèmiques del cor) (209). Així doncs, sembla que el resultat de mortalitat depèn de la severitat de les malalties incloses en cada patró (77).

Un augment de malalties cròniques no es va associar a un augment de la taxa de mortalitat. Tot i així, un meta-anàlisi publicat al 2016 afirma que el nombre de malalties està relacionat amb el risc de mort (hazard ratio: 1,20 (IC95% de 1,10 a 1,30)). I aquest risc de mort augmenta amb l'augment del nombre de malalties si ho comparem amb la població no multimòrbida, el risc de mort és de 1,73 (IC95% de 1,41 al 2,13) per les persones que tenen 2 o més malalties i 2,72 (IC95% de 1,81 al 4,08) per les persones que tenen 3 o més malalties (77). En altres estudis no s'ha trobat aquest efecte de la mortalitat en funció del nombre de malalties (210–212). Es de senyalar que llistes de malalties amb les que treballen els estudis esmentats són més curtes, això pot influir en la prevalença i severitat de la multimorbiditat de les persones incloses en aquests estudis i per tant en la supervivència obtinguda (77,210–212). Tot i així, les dades analitzades en aquesta tesi també van mostrar que un augment en el nombre de malalties cròniques no va contribuir necessàriament a un major risc de mort. Aquest fet pot ser justificat per la diferent morbimortalitat que pot presentar cada malaltia. Analitzar l'efecte de la multimorbiditat sobre

la supervivència amb totes les malalties que presenta el pacient va poder produir un biaix, donat que no totes les malalties van contribuir de la mateixa manera en la mortalitat, però aquesta és una informació que no es disposava i per la que no es va poder ajustar la causa de la mort.

Finalment, la mortalitat va ser major amb l'augment del nombre de fàrmacs i amb la posició socioeconòmica més desfavorable. Els resultats van mostrar que a partir de 5 medicaments prescrits va haver un augment de la TME. Aquesta afirmació està corroborada en altres estudis on hi ha una relació entre la polimediació (consum de 5 o més fàrmacs) i l'augment de mortalitat (213,214). En consistència amb estudis revisats, les persones de les àrees econòmicament més desfavorides presenten una major TME, estant associades a una major prevalença de certes malalties com la depressió, l'ansietat, el dolor, la cardiopatia i la diabetis (55). Les mesures individuals del nivell socioeconòmic com l'educació també s'han relacionat amb la mortalitat. Aquestes estant associades a una major mortalitat prematura comparat amb la població d'elevat nivell educatiu, principalment influït per la multimorbiditat i per l'estil de vida (215). El fet de que els estils de vida no saludables siguin més freqüents en aquestes poblacions facilitaria l'aparició de certes malalties, com és el cas de malalties cardiovasculars i neoplàsiques (216,217).

Objectiu 3. Determinar els fàrmacs prescrits més freqüents segons l'edat i el sexe. Definir els patrons de fàrmacs i comparar-los amb els patrons de multimorbiditat per a l'any 2009.

Davant la hipòtesi d'aquest objectiu i després d'haver fet l'estudi que correspon a l'article 3, s'accepta la hipòtesi de que "Els medicaments més prescrits estan en relació a les malalties cròniques més freqüents i per tant, es pot definir patrons de medicaments que donen resposta als patrons de multimorbiditat prèviament definits".

Els fàrmacs prescrits més freqüents van ser els IBP i fàrmacs de l'esfera cardiovascular (hipotensors o diürètics) i neurològica (ansiolítics o analgèsics). Els fàrmacs esmentats van estar prescrits en consonància amb les malalties més freqüents diagnosticades en la mateixa població (article 1). Aquestes malalties eren de l'esfera metabòlica (diabetis, dislipèmia), cardiològica (hipertensió, cardiopatia, fibril·lació auricular) i neurològica (depressió). Altres malalties relacionades amb el sexe, com l'osteoporosi en dones i la hiperplàsia benigna de pròstata en homes també tenen el seu tractament entre els fàrmacs més prescrits (bifosfonats i alfa-adrenèrgics).

Els fàrmacs més freqüentment prescrits coincideixen amb els obtinguts en altres estudis com es mostra a continuació. A Itàlia està registrat que els fàrmacs més relacionats amb la polimediació van ser els antitrombòtics, els IBP i els hipotensors (218). A nivell de residències de gent gran també estan documentats fàrmacs dels mateixos grups: hipotensors, hipolipemians, IBP, els antitrombòtics i altres relacionats amb el sexe com els bifosfonats per a tractar l'osteoporosi (219). En general, els fàrmacs cardiovasculars són els de major prevalença (220,221) donat que responen a la necessitat de seguir les

GPC per a tractar de manera primària i secundària els factors de risc cardiovasculars i les seves conseqüències (222,223). I els IBP són dels fàrmacs més prescrits donat que responen, en gran part, a una prescripció abusiva en resposta a evitar efectes adversos gastrointestinals (224). El SNS d'Espanya va constar al 2009 que els hipolipemians en primer lloc, i en segon lloc els IBP van ser els fàrmacs més facturats a les farmàcies (225). Aquesta informació dona validesa als resultats obtinguts.

Respecte a la diferència entre els fàrmacs prescrits pels dos grups d'edat analitzats, no va ser clínicament rellevant. La manca de diferència en els fàrmacs més prescrits és esperable donat que les malalties cròniques més freqüents en la mateixa població no tenien diferències substancials d'un grup d'edat a un altre (article 1). Es pot afirmar que les malalties cròniques i els seus medicaments no presenten gaires canvis al llarg dels sis anys d'estudi, un cop establerta la malaltia.

Per altra banda, la definició dels patrons de fàrmacs prescrits amb tècniques de clustering ha estat molt poc explorada i documentada a nivell de publicacions científiques. En aquesta tesi, aplicant la tècnica de k-means, es va definir sis patrons de fàrmacs que van respondre al tractament dels patrons de multimorbiditat de la mateixa mostra (226). Només s'ha trobat un article publicat on es defineix el patró de fàrmacs (defineixen polifarmàcia com el consum de 3 o més fàrmacs) fent ús de tècniques d'aprenentatge no supervisat, l'EFA. Aquest treball, publicat al 2013, defineix set patrons de polimedicació de la mostra analitzada tenint en compte un rang d'edat més ampli, des dels 15 anys (227). Tot i que els nostres resultats no són comparables per les diferències en les definicions i metodologia aplicada, sí es pot comprovar que les esferes que integren els patrons de fàrmacs són similars en els aparells implicats en tres supòsits: a nivell cardiovascular, neurològic i respiratori. És esperable que les persones que tinguin millor definit el seu patró de malalties cròniques tindrà més definit el patró de prescripció farmacològica.

9.2.2.- Discussió d'aspectes generals

Un cop descrits els punts claus de les troballes per a cada objectiu específic, s'ha considerat realitzar un apartat per a fer la discussió d'aspectes generals relacionats amb la metodologia.

A).- Grups d'edat escollits:

La tesi doctoral focalitza el seu anàlisi en el grup de població considerada com a gent gran, però no hi ha un clar consens científic que estableixi el llindar d'edat a on comença una persona a ser considerada gran. En la cerca d'informació en altres manuscrits sobre patrons de multimorbiditat, s'observen diferents rangs d'edat per a gent gran. El més comú és considerar la població major de 65 anys (228–230). Altres mostres han estudiat a les persones majors de 60 anys (231), o inclús majors de 77 anys

(198). Per a estudis on s'ha avaluat el consum de fàrmacs es consideren rangs d'edat que han estat estratificats cada 5 anys (65-69 anys, 70-74 anys, etc.) (232), cada 10 anys (60-69 anys, 70-79 anys) (220) o es consideren dos únics talls de 65-74 anys, 75-84 anys (218).

Així doncs, en aquesta tesi es van realitzar anàlisis preliminars de les dades per a definir el rang d'edat. Es va calcular la prevalença de malalties cròniques estratificant la població major de 65 anys en rangs de cinc anys i no es van observar diferències clíniques significatives. Finalment, donat que les implicacions clíniques entre els sexagenaris i octogenaris és considerable, es van definir dos rangs d'edat: 65-79 anys i els majors de 80 anys. L'últim grup es va haver d'acotar als 94 anys perquè el seguiment a sis anys vista de l'estudi longitudinal faria que aquest grup de població fos molt minoritària i es podria vulnerar la confidencialitat de la informació i no complir les normes de seguretat que l'IDIAP JGol té fixades per analitzar dades de les histories clíniques electròniques.

B).- Llista de malalties:

La variabilitat de l'esfera biopsicosocial i la transitorietat de les malalties agudes dificulten la definició de patrons multimòrbids. Per aquest motiu, les definicions holístiques de multimorbiditat són complexes de reflectir en els estudis. En el repàs realitzat pels múltiples patrons definits, sembla que la postura més emprada en els manuscrits és definir la multimorbiditat amb les malalties cròniques. Per exemple, Prados-Torres *et al.* a Espanya van seleccionar 114 malalties cròniques seguint els criteris de Salisbury (considera malalties que tinguin una durada mínima de sis mesos o més, malalties amb risc de recurrència o malalties resoltes que requereixen d'un maneig continuat) (229,233) i Kirchberger *et al.* a Alemanya van seleccionar les malalties cròniques seguint l'Índex de Charlson i complementant-la amb malalties neurològiques (ansietat, depressió, Parkinson, etc.) i oftalmològiques (com cataractes o glaucoma) (117).

De les llistes de malalties cròniques vigents trobem la selecció d'O'Halloran que està formada per una ampla llista de malalties que compleixen criteris de cronicitat (44). Aquesta llista té l'avantatge que està basada en el sistema de classificació de malalties més adequat a l'atenció primària, la CIAP-2. Una segona llista publicada posteriorment, al 2016, liderada per Calderón-Larrañaga, va definir 60 categories de malalties d'una llista de 918 malalties de CIM-10 considerades cròniques segons criteris de durabilitat, deteriorament residual, i període d'assistència, tractament o rehabilitació de les malalties (234). Aquest exercici realitzat és de gran rellevància donat que fan ús del coneixement d'un equip multidisciplinar i inclouen com a criteris de selecció de les malalties cròniques paràmetres com la discapacitat, la qualitat de vida, períodes de tractament o necessitats de rehabilitació.

A l'inici d'aquest treball, la llista que estava validada era la d'O'Halloran (44), pel que les malalties seleccionades van ser les de la seva llista. Els resultats d'aquesta tesi només tenen en compte les malalties cròniques, donat que altres variables com la fragilitat, factors mediambientals i altres de

caràcter social (nivell educatiu) no estan registrades en la història clínica electrònica i no van poder ser utilitzades. A més, la història clínica informatitzada de l'estat espanyol, ja sigui en l'àmbit hospitalari com a l'atenció primària, classifica les malalties dels pacients fent ús de la CIM-10. Existeixen sistemes que permeten realitzar processos de transformació de la codificació CIE-10 a CIAP-2 per tal de poder classificar les malalties cròniques (192). Llavors, un *mapping* de la llista CIM-10 a CIAP-2 va haver de ser realitzat com a pas pont per a analitzar les dades. En futures línies d'investigació cal consensuar la llista de malalties cròniques a fer servir. També caldrà considerar paràmetres com la discapacitat, els períodes de tractament o la necessitat de rehabilitació per avaluar la multimorbiditat. Per aquest motiu, es considera que la llista de Calderón-Larrañaga *et al.* (234) podria reunir varies de les necessitats esmentades en aquest apartat i es considerarà en futurs projectes d'investigació.

C).- Tècniques diferents en la definició de patrons:

Fins el moment de realitzar aquesta tesi doctoral les tècniques estadístiques per a definir els patrons de multimorbiditat, en la gran majoria, havien estat l'anàlisi factorial i el clúster jeràrquic (34). Com s'ha esmentat en l'apartat 1.4, l'anàlisi factorial observa i estableix les relacions entre variables, en aquest cas malalties, i una mateixa variable pot estar present en diferents patrons (170,175). Però el que trobem a les consultes o departaments d'urgències són persones que presenten múltiples malalties i prenen múltiples fàrmacs, cada una establerta en un punt diferent de la vida del pacient o de la trajectòria de la malaltia. Per aquest motiu es va considerar important definir els patrons en base a la persona i tenint present el còmput de malalties que se li han diagnosticat. L'anàlisi no jeràrquic amb k-means ens permet fer aquest tipus d'anàlisi agafant com a punt de partida de l'anàlisi la persona. Donat que cada persona pot expressar una o varies malalties amb proporcions diferents, es va decidir caracteritzar amb un pes determinat cada malaltia. Gràcies a la ratio O/E es pot identificar quines malalties dintre del patró estan sobrerrepresentades, i per tant es poden considerar com més rellevants. En el cas del patró de fàrmacs, donat que hi ha més variabilitat en el tipus de tractament que un pacient pot prendre per a controlar de manera òptima una malaltia, es va considerar també l'exclusivitat del fàrmac per a definir quins grups de fàrmacs calia tenir en compte. Amb aquest paràmetre donem visibilitat a fàrmacs de baixa freqüència de prescripció però característics del patró.

La trajectòria dels patrons en el transcurs del temps és de vital importància per a entendre l'evolució dels patrons i poder generar noves estratègies d'abordatge per la prevenció, diagnòstic i tractament dels pacients multimòrbids. Per aquest motiu es va avaluar els patrons en talls transversals durant el decurs de sis anys. Les diferències en els talls transversals són de baixa rellevància clínica, pel que el patró es va mostrar estable en el transcurs dels sis anys d'estudi. Tot i així, es va observar que un percentatge entorn al 50% es manté d'inici a fi en el mateix patró. Aquest resultat fa pensar que l'altre proporció de persones pot anar canviant de patró en el context de l'evolució de la multimorbiditat.

9.3.- Fortaleses i Limitacions

L'estudi dut a terme en aquesta tesi doctoral presenta certes fortaleses a tenir en compte. Per començar, la mostra s'ha obtingut de la base de dades electrònica dels centres d'atenció primària de Barcelona pel que es considera que la mostra és representativa de la població. Tanmateix, l'heterogeneïtat entre persones està ben representada donat que el punt de partida de l'estudi és la persona amb el seu conjunt de malalties. A més a més, el fet que el nostre país tingui un servei de salut públic on s'atén a la majoria de la població garanteix la validesa externa de l'estudi.

La tècnica de k-means ha ajudat a treballar amb una gran base de dades i reflectir la complexitat interindividual establint la prevalença, la ratio O/E i l'exclusivitat de les variables. Aplicar tècniques de clustering no-jeràrquic ha permès estudiar la multimorbiditat focalitzada en la persona, apropant-nos més a la realitat del malalt crònic.

Per altra banda, l'accés a la base de dades informatitzada ens ha facilitat fer una aproximació longitudinal respecte la multimorbiditat i determinar la taxa de supervivència d'un grup de població que amb major probabilitat requerirà de més serveis sanitaris i d'uns altres que tindran més risc de mort.

A continuació s'exposen les limitacions que cal considerar en aquesta tesi doctoral. Un d'ells és el possible infrarregistre de les malalties cròniques. El registre amb la història clínica informatitzada influeix un biaix de selecció donat que el registre és operador depenent (és el professional sanitari qui registra adequadament el diagnòstic). Tot i així, per a gent gran no s'han trobat diferències entre el registre de la història informatitzada i no informatitzada per aquest rang d'edat (235).

Com s'ha esmentat en la discussió d'aspectes generals el SNS fa ús de la classificació CIM-10, per tant no tenim la mateixa informació i matisos que utilitzant la CIAP-2. Però en el moment de realitzar la tesi, la llista de malalties cròniques validada era la llista d'O'Halloran i per tant es va procedir a fer un *mapping* d'una classificació a una altre. També, caldria consensuar les malalties a incloure per a l'estudi de patrons de multimorbiditat. Per a fer un primer abordatge, partint com a unitat d'estudi la persona, s'ha considerat adequada i representativa la llista escollida. La definició holística no s'ha pogut incloure per la manca de registre en la base de dades d'aspectes biopsicosocials però una alternativa per a futurs estudis seria considerar una altre llista més extensa (234).

Altres limitacions cal tenir-les en compte en altres variables. És el cas de l'índex MEDEA, de deprivació socioeconòmica, donat que el 88.1% dels centres d'atenció primària dels barris més desfavorits estan gestionats pel sistema públic, i en canvi només estan representats el 44% dels barris econòmicament més afavorits (236). Per altra banda, respecte els fàrmacs seleccionats, considerem que podria haver un infrarregistre donat que en el 2009 la recepta electrònica no estava totalment implementada en la pràctica clínica ambulatoria, i es feien encara receptes en paper (237).

Finalment, respecte a la metodologia cal tenir en compte que fent ús de k-means cada persona pertany a un únic grup, no hi ha superposició de persones. L'obtenció de clústers pot anar canviant i variant, pel que no hi ha una garantia de tenir un número de clústers òptim. Motiu pel qual s'ha hagut d'aplicar tècniques per a minimitzar aquest desavantatge com és realitzar mètodes de *bootstrap* o establir a priori el número de clústers a trobar.

9.4.- Implicacions dels resultats i futures línies d'investigació

Són necessàries noves estratègies per a l'abordatge de les persones multimòrbides atenent a la seva complexitat. Les GPC no haurien d'estar focalitzades només a avaluar una única malaltia (238). Amb la definició dels patrons de multimorbiditat, múltiples malalties estan englobades en el perfil multimòrbid d'una persona. Aquesta informació reflexa de manera més adequada la realitat assistencial, tan de l'àmbit d'atenció primària com hospitalària. Per aquest motiu, la definició dels patrons de multimorbiditat poden ser la base per crear GPC que siguin més representatives de la societat actual.

Dels patrons obtinguts, és necessari fer algunes consideracions del patró "No específic". Aquest patró ens indica que hi ha un important gruix de la població estudiada que té malalties prevalents però no sobrerrepresentades. Aquesta informació podria indicar que es tracta d'un estadi de menor morbiditat i previ a desenvolupar altres malalties que el farien estar classificat en un patró específic. Aquesta informació obra portes per a realitzar nous estudis per confirmar aquesta hipòtesi plantejada. En cas de ser confirmada, caldria valorar mesures de prevenció per minimitzar l'evolució de les malalties de base i per tant l'aparició de noves malalties de major morbimortalitat. Tanmateix, la proporció de persones que es mantenen en un mateix patró és considerable. Aquesta estabilitat trobada entre la gent fa plantejar la necessitat de l'estudi de la multimorbiditat en població més jove. La majoria dels estudis sobre prevalença de la multimorbiditat s'han centrat en poblacions d'edats més avançades, però són escassos els estudis en adults joves (27). Es coneix la incidència de les malalties però no com debuten i s'estableixen en edats primerenques de la vida, podent influir en els futurs patrons de la persona. Per aquest motiu, en futures línies d'investigació cal ampliar el coneixement dels patrons de multimorbiditat en adults joves. La possibilitat d'identificar l'establiment de malalties cròniques en certes edats de la vida facilitarà la proposta d'intervencions de prevenció, establir recomanacions a les guies de pràctica clínica per a pacients multimòrbids, identificar associacions de malalties no conegudes prèviament i establir intervencions de salut àmplies que afecten l'organització dels serveis sanitaris i d'estils de vida que permetin retardar l'aparició de malalties. Un altre punt d'interès, consisteix a determinar quines malalties són les inicials, i quines altres s'afegeixen posteriorment en el temps.

També pot ser objecte d'estudi de futures línies de recerca, la proporció de persones que no es mantenen en un mateix patró confirmat en aquesta tesi. Per aquest motiu, cal portar a terme estudis longitudinals per a descriure la història natural del desenvolupament de la multimorbiditat. Amb les tècniques no supervisades es podria arribar a establir la probabilitat de poder evolucionar a un o altre patró, establint trajectòries de les persones multimòrbides. El coneixement de les trajectòries de les persones multimòrbides facilitaria el desenvolupament de models pronòstics i models predictius amb el transcurs del temps. També és probable que en context d'un canvi epidemiològic de factors mediambientals i d'hàbits d'estil de vida, com el que el consum de tabac ha patit en les darreres dues dècades (239), impliqui canvis en la conformació dels patrons de multimorbiditat. Per tant, caldrà anar re-avaluant i re-definint cada cert temps els patrons per comprovar els possibles canvis que poden patir.

Per altra banda, conèixer els patrons amb major morbiditat facilita definir el grup de població més vulnerable en poder morir. En aquest sentit, es poden crear estratègies assistencials per a la prevenció i disminució de la mortalitat, així com intervencions per reduir la càrrega de morbiditat per a les malalties implicades en els patrons de major morbiditat. Conèixer els factors associats a una major mortalitat és de rellevant importància. L'hàbit de consum de fàrmacs cal que estigui englobada en les estratègies d'abordatge de la multimorbiditat donada la seva relació confirmada amb la mortalitat. Així mateix, cal promoure l'avaluació continuada de l'efectivitat del consum de fàrmacs per tal d'evitar medicació inapropiada, ineficaç o duplicada i mantenir la seguretat del pacient. Per aquest motiu, hem d'avaluar l'efectivitat de les eines existents que ajuden a l'adequació de la prescripció. Per tal de seguir procurant per la seguretat farmacològica, cal implementar programes que ajudin a avaluar l'adequació de les prescripcions així com la desprescripció. Aquestes eines estan estretament relacionades amb la disminució dels efectes adversos associats al consum de múltiples fàrmacs i la millorar en l'adherència als tractaments. Les mesures relacionades amb la seguretat farmacològica tenen importants implicacions per les persones donat que disminuiran les davallades funcionals i cognitives associades al consum de múltiples fàrmacs, a més de disminuir altres efectes adversos.

Amb la tècnica de k-means s'ha pogut obtenir patrons de multimorbiditat i de fàrmacs, podent plantejar estudis conjunts amb les dues variables (malalties cròniques i consum de fàrmacs) per a definir patrons d'una manera més acurada. Replicar les tècniques dutes a terme farà consistent els resultats obtinguts. Així doncs, la caracterització de les persones multimòrbides ajudarà a entendre el procés d'envelliment així com la implementació de noves estratègies per a tenir un estat de salut el més òptim possible.

10.- CONCLUSIONS

- 1.- La multimorbiditat es manté elevada en les persones majors de 65 anys, presentant una escassa variació en la prevalença de les malalties cròniques i dels patrons de multimorbiditat.
- 2.- Les diferències en els patrons de multimorbiditat segons el sexe estan en relació amb malalties associades al sexe i en hàbits d'estil de vida.
- 3.- La taxa de mortalitat i supervivència dels patrons de multimorbiditat varien segons l'edat i el sexe.
- 4.- El nombre de fàrmacs consumits i el nivell socioeconòmic influeixen en la supervivència de les persones que pateixen multimorbiditat.
- 5.- Els fàrmacs més prescrits són de l'esfera alimentari-metabòlic, cardiovascular i neurològica.
- 6.- Els patrons de fàrmacs prescrits es corresponen amb els patrons de multimorbiditat.

11.- BIBLIOGRAFIA

1. Roser M. Life Expectancy. Our World in Data. [Internet]. Regne Unit. University of Oxford. (Consultat oct 2018). Disponible: <https://ourworldindata.org/life-expectancy>
2. Robles E, García-Benavides F, Bernabeu-Mestre J. La transición sanitaria en España desde 1990 a 1999. *Rev Esp Salud Publica*. 1996;70:211–33.
3. Passarino G, De Rango F, Montesanto A. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Vol. 13, Immunity and Ageing*. (2016) 13:12.
4. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken Limits to Life Expectancy. *Science* (80-). 2002;296(May):1029–31.
5. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet*. 2015 Feb;385(9967):540–8.
6. Cesare M Di, Bennett JE, Best N, Ezzati M, Stevens GA, Danaei G. The contributions of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in 26 industrialized countries. *Int J Epidemiol*. 2013 Jun 1;42(3):838–48.
7. World Population Prospects. 2017 Revision of World Population Prospects. [Internet]. Estats Units d'Amèrica. United Nations. (Consultat oct 2018). Disponible: <https://population.un.org/wpp/>
8. Population structure by major age groups, EU-28, 2016-80 (% of the total population)-Statistics Explained. [Internet]. Unió Europea. Eurostat. (Consultat oct 2018). Disponible: [http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_structure_by_major_age_groups,_EU-28,_2016-80_\(%25_of_total_population\).png](http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_structure_by_major_age_groups,_EU-28,_2016-80_(%25_of_total_population).png)
9. Proyecciones de Población 2016-2066. Notas de prensa. [Internet]. Espanya. Instituto Nacional de Estadística. (Consultat oct 2018). Disponible: <http://www.ine.es/prensa/np994.pdf>
10. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015;1990–2013.
11. Evolución de la esperanza de vida al nacimiento por periodo y sexo. [Internet]. Espanya. Instituto Nacional de Estadística. (Consultat oct 2018). Disponible: http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/10/&file=d01001.px
12. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011 Mar 23;10(4):430–9.
13. NCDs | About the campaign. [Internet]. Suïssa. World Health Organization; (Consultat oct 2018). Disponible: <http://www.who.int/beat-ncds/about/en/>
14. International Classification of Diseases [Internet]. Suïssa. World Health Organization; (Consultat oct 2018). Disponible: <http://www.who.int/classifications/icd/en/#>
15. ICD-10 Version:2016 [Internet]. Suïssa. World Health Organization; (Consultat oct 2018). Disponible: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
16. World Organization of Family Doctors International Classification of Primary Care. [Internet]. WONCA, Global Family Doctor (Consultat oct 2018). Disponible: <https://www.globalfamilydoctor.com/groups/WorkingParties/wicc.aspx>

17. Pinto D. O que classificar nos registos clínicos com a Classificação Internacional de Cuidados Primários? *Rev Port Med Geral Fam.* 2014 Sep 1;30(5):328–34.
18. Basilio N, Ramos C, Figueira S, Pinto D. Worldwide Usage of International Classification of Primary Care. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2016;11(38):1–9.
19. Armstrong D. Diagnosis and nosology in primary care. *Soc Sci Med.* 2011 Sep;73(6):801–7.
20. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970 Dec;23(7):455–68.
21. Van Den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract.* 1996;2:65–70.
22. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009 Jan;7(4):357–63.
23. Fernández-Niño JA, Bustos-Vázquez E. Multimorbilidad: bases conceptuales, modelos epidemiológicos y retos de su medición. *Biomédica.* 2016 May 23;36(2):188.
24. Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorbidity.* 2013;3(1):4–9.
25. Singer M, Buller N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet (London, England).* 2017 Mar 4;389(10072):941–50.
26. Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, et al. The European General Practice Research Network Presents the Translations of Its Comprehensive Definition of Multimorbidity in family Medicine in ten European Languages. *PLoS One.* 2015;10(1):e0115796.
27. Multimorbidity: clinical assessment and management | Guidance and guidelines | [Internet]. Regne Unit. NICE. (Consultat oct 2018); Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56/chapter/Recommendations>
28. Villacampa-Fernández P, Navarro-Pardo E, Tarín JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts. Vol. 95, *Maturitas.* 2017. p. 31–5.
29. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, et al. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age Ageing.* 2017;46(6):882–8.
30. Gulbech Ording A, Toft Sørensen H. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol.* 2013 Jul 1;5(1):199–203.
31. Multimorbidity: a priority for global health research [Internet]. Regne Unit. The Academy of Medical Sciences. (Consultat maig 2018). Disponible: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/99630838>
32. Boyd, Cynthia M., Fortin M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity. *Public Health Rev.* 2010;32(2):451–74.
33. Violán C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):3–11.
34. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, et al. Multimorbidity patterns: A systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(3):254–66.

35. Multimorbidity. Technical Series on Safer Primary Care [Internet]. Suïssa. World Health Organization. (Consultat oct 2018). Disponible: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252275/9789241511650-eng.pdf?sequence=1>
36. Diccionario de la lengua española. [Internet]. Espanya. Real Academia Española. (Consultado oct 2018). Disponible: <https://dle.rae.es/?id=BLThYfx>
37. Bernell S, Howard SW. Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease? *Front public Heal.* 2016;4:159.
38. Noncommunicable diseases [Internet]. Suïssa. World Health Organization. (Consultat oct 2018). Disponible: http://www.who.int/topics/noncommunicable_diseases/en/
39. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet.* 2011 Apr;377(9775):1438–47.
40. Communicable diseases. [Internet]. Suïssa. World Health Organization. (Consultat oct 2018). Disponible: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases>
41. Top 10 causes of death [Internet]. Suïssa. World Health Organization. (Consultat oct 2018). Disponible: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
42. Enfermedades no transmisibles. [Internet]. Suïssa. World Health Organization. (Consultat oct 2018). Disponible: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
43. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1659–724.
44. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract.* 2004 Aug ;21(4):381–6.
45. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity Among the Elderly Population in Sweden. *Am J Public Health.* 2008 Jul [cited 2018 Aug 9];98(7):1198–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511722>
46. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43.
47. Britt H, Harrison C, Miller G, Knox S. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Medical Journal of Australia,* 2008, 189 (2), pp. 72 - 77
48. Garcia-Olmos L, Salvador CH, Alberquilla A, et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice. Vol. 7, *PLoS.One.* 2012. p. e32141-.
49. Agur K, McLean G, Hunt K, Guthrie B, Mercer S. How Does Sex Influence Multimorbidity? Secondary Analysis of a Large Nationally Representative Dataset. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Mar 31;13(4):391
50. Akker M Van den, Buntinx F. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(5):367–75.
51. Dalstra JAA, Kunst AE, Borrell C, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol.* 2005;34(2):316–26.

52. Nagel G, Peter R, Braig S, *et al.* The impact of education on risk factors and the occurrence of multimorbidity in the EPIC-Heidelberg cohort. *BMC Public Health*. 2008 Dec 11;8(1):384.
53. Schäfer I, Hansen H, Schön G. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Heal Serv Res*. 2012 Apr 3;12:89.
54. Mercer SW, Zhou Y, Humphris GM, *et al.* Multimorbidity and Socioeconomic Deprivation in Primary Care Consultations. *Ann Fam Med*. 2018 Mar 1;16(2):127–31.
55. McLean G, Gunn J, Wyke S, *et al.* The influence of socioeconomic deprivation on multimorbidity at different ages: A cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2014 Jul 1;64(624):e440-7.
56. Rizzuto D, Fratiglioni L. Lifestyle factors related to mortality and survival: A mini-review. Vol. 60, *Gerontology*. 2014. p. 327–35.
57. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the Global Burden of Disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 31;369(5):448–57.
58. Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. Activities and Mortality in the Elderly: The Leisure World Cohort Study. *J Gerontol Med Sci Cite J as J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(5):559–67.
59. Li J, Green M, Kearns B, *et al.* Patterns of multimorbidity and their association with health outcomes within Yorkshire, England: Baseline results from the Yorkshire Health Study. *BMC Public Health*. 2016 Dec 27;16(1):649.
60. Booth HP, Prevost AT, Gulliford MC. Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: Cohort study. *Fam Pract*. 2014;31(1):38–43.
61. Must A, Spadano J, Coakley EH, *et al.* The disease burden associated with overweight and obesity. *J Am Med Assoc*. 1999 Oct 27;282(16):1523–9.
62. Agborsangaya CB, Ngwakongnwi E, Lahtinen M, Cooke T, Johnson JA. Multimorbidity prevalence in the general population: the role of obesity in chronic disease clustering. *BMC Public Health*. 2013 Dec 10;13(1):1161.
63. Gunn JM, Ayton DR, Densley K, Pallant JF, Chondros P, Herrman HE, *et al.* The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Feb 25;47(2):175–84.
64. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Dubois MF, Almirall J. Psychological distress and multimorbidity in primary care. *Ann Fam Med*. 2006 Sep 1;4(5):417–22.
65. Glynn L, Valderas J, Healy P. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract*. 2011;28:516–23.
66. Hébert R. Functional decline in old age. *CMAJ*. 1997 Oct 15;157(8):1037–45.
67. Konno K, Katsumata Y, Arai A, Tamashiro H. Functional status and active life expectancy among senior citizens in a small town in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;38(2):153–66.
68. Kamper AM, Stott DJ, Hyland M, Murray HM, Ford I. Predictors of functional decline in elderly people with vascular risk factors or disease. *Age Ageing*. 2005 Sep 1;34(5):450–5.

69. Marengoni A, Von Strauss E, Rizzuto D, *et al.* The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study. *J Intern Med.* 2009 Feb;265(2):288–95.
70. Smith SM, Wallace E, O’Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. p. CD006560.
71. Badia L, Lizán T. Estudios de calidad de vida. Atención Primaria Conceptos, Organ y práctica clínica. 2003;5a ed.:250–61.
72. Grumbach K. Chronic illness, comorbidities, and the need for medical generalism. Vol. 1, *Annals of family medicine.* 2003. p. 4–7.
73. Fortin M, Bravo G, Hudon C, *et al.* Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res.* 2006 Feb;15(1):83–91.
74. Fortin M, Dubois MF, Hudon C, Soubhi H, Almirall J. Multimorbidity and quality of life: A closer look. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5.
75. Kanesarajah J, Waller M, Whitty JA, Mishra GD. Multimorbidity and quality of life at mid-life: A systematic review of general population studies. Vol. 109, *Maturitas.* 2018. p.53–62.
76. Walker AE. Multiple chronic diseases and quality of life: Patterns emerging from a large national sample, Australia. *Chronic Illn.* 2007 Sep 29;3(3):202–18.
77. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, *et al.* Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Vol. 67, *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2016. p. 130–8.
78. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, *et al.* Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: An analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet.* 2014 Mar 1;383(9919):785–95.
79. Luy M, Gast K. Do women live longer or do men die earlier? Reflections on the causes of sex differences in life expectancy. Vol. 60, *Gerontology.* 2014. p. 143–53.
80. Preston SH, Wang H. Sex Mortality Differences in the United States: The Role of Cohort Smoking Patterns. *Demography.* 2006;43(4):631–46.
81. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. Vol. 7, *PLoS Medicine.* 2010 Jul 27;7(7):e1000316
82. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: A systematic literature review. Vol. 12, *Ageing Research Reviews.* 2013. p. 719–36.
83. Veras RP, Caldas CP, da Motta LB, *et al.* Integration and continuity of care in health care network models for frail older adults. Vol. 48, *Revista de Saude Publica.* 2014. p. 357–65.
84. Koroukian SM, Warner DF, Owusu C, Given CW. Multimorbidity Redefined: Prospective Health Outcomes and the Cumulative Effect of Co-Occurring Conditions. *Prev Chronic Dis* 2015;12:140478
85. Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012 Jan 1;10(2):142–51.

86. Abad-Diez JM, Calderon-Larranaga A, Poncel-Falco A, *et al.* Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatr.* 2014;14:75.
87. Foguet-Boreu Q, Violán C, Rodriguez-Blanco T, *et al.* Multimorbidity patterns in elderly primary health care patients in a South Mediterranean European region: A cluster analysis. *PLoS One.* 2015;10(11):1–14.
88. Van Den Bussche H, Koller D, Kolonko T, *et al.* Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011 Dec 14;11(1):101.
89. Poblador-Plou B, Van Den Akker M, Vos R, *et al.* Similar Multimorbidity Patterns in Primary Care Patients from Two European Regions: Results of a Factor Analysis. 2014;
90. Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, *et al.* Patrones de multimorbilidad en adultos jóvenes en Cataluña: un análisis de clústeres. *Aten Primaria.* 2016;48(7):479-492
91. Ogbu UC, Arah OA. World health organization. In: *International Encyclopedia of Public Health.* 2008. p. 634–41.
92. Peters DH, Garg A, Bloom G, *et al.* Poverty and access to health care in developing countries. Vol. 1136, *Annals of the New York Academy of Sciences.* Wiley/Blackwell (10.1111); 2008. p. 161–71.
93. Fagernäs S, Odame J. Birth registration and access to health care: An assessment of Ghana's campaign success. Vol. 91, *Bulletin of the World Health Organization.* 2013.p. 459–64.
94. Pati S, Swain S, Hussain MA, *et al.* Prevalence and outcomes of multimorbidity in South Asia: A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(10).
95. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, *et al.* Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2016 Feb;71(2):205–14
96. Prevention and Control of Non-communicable Diseases. 2011 [Internet]. *Estats Units d'Amèrica, United Nations.* (Consultat nov 2018) Disponible: https://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/political_declaration_en.pdf
97. Oni T, Unwin N. Why the communicable/non-communicable disease dichotomy is problematic for public health control strategies: Implications of multimorbidity for health systems in an era of health transition. *Int Health.* 2015 Jun 23;7(6):390–9.
98. Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. Vol. 100, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2006.p.191–9.
99. Miranda JJ, Kinra S, Casas JP, *et al.* Non-communicable diseases in low- and middle-income countries: context, determinants and health policy. *Trop Med Int Heal.* 2008 Oct;13(10):1225–34.
100. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, *et al.* Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):382–384f.
101. Excoffier S, Herzig L, N'Goran AA, Déruaz-Luyet A, Haller DM. Prevalence of multimorbidity in general practice: a cross-sectional study within the Swiss Sentinel Surveillance System (Sentinella). *BMJ Open.* 2018 Mar 6;8(3):e019616.

102. Mounce LTA, Campbell JL, Henley WE, *et al.* Predicting Incident Multimorbidity. *Ann Fam Med.* 2018 Jul 1;16(4):322–9.
103. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases - A systematic review on existing multimorbidity indices. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2011;66 A(3):301–11.
104. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: A systematic review and guide. Vol. 10, *Annals of Family Medicine.* 2012. p. 134–41.
105. 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.
106. Starfield B, Weiner J, Mumford L, Steinwachs D *et al.* Ambulatory care groups: a categorization of diagnoses for research and management. *Health ServRes.* 1991Apr;26(1):53-74.
107. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *JAmGeriatrSoc.* 1968 May;16(5):622–6.
108. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992 Feb;45(2):197–203.
109. Parkerson GR, Eugene Broadhead W, Chiu-Kit J, TSE. The Duke severity of illness checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *J Clin Epidemiol.* 1993 Apr;46(4):379–93.
110. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003 Mar;56(3):221–9.
111. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, *et al.* The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care.* 2016 Feb;54(2):188–94.
112. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, *et al.* Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: Utilidad y validez de los instrumentos de medida. Vol. 45, *Revista Española de Geriatria y Gerontología;* 2010. p. 219–28.
113. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001 Jun;49(3):287.
114. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):595–602.
115. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, *et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992 Mar;41(3):237–48.
116. Boeckxstaens P, Peersman W, Goubin G, *et al.* A practice-based analysis of combinations of diseases in patients aged 65 or older in primary care. *BMC Fam Pract.* 2014 Dec 23;15(1):159.
117. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, *et al.* Patterns of multimorbidity in the aged population. results from the KORA-Age study. *PLoS One.* 2012;7(1):1–7.
118. Mayosi BM, Flisher AJ, Lalloo UG, *et al.* The burden of non-communicable diseases in South Africa. Vol. 374, *The Lancet.* 2009. p. 934–47.

119. Oni T, McGrath N, BeLue R, Roderick P, *et al.* Chronic diseases and multi-morbidity - A conceptual modification to the WHO ICCM model for countries in health transition. Vol. 14, BMC Public Health. BioMed Central; 2014. p. 575.
120. Ng SK, Tawiah R, Sawyer M, Scuffham P. Patterns of multimorbid health conditions: a systematic review of analytical methods and comparison analysis. *Int J Epidemiol.* 2018 Oct 1;47(5):1687-1704.
121. Amell A, Roso-Llorach A, Palomero L, *et al.* Disease networks identify specific conditions and pleiotropy influencing multimorbidity in the general population. *Sci Rep.* 2018 Dec 29;8(1):15970.
122. St Sauver JL, Boyd CM, Grossardt BR, *et al.* Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open.* 2015;5(2).
123. France EF, Wyke S, Gunn JM, *et al.* Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Gen Pract.* 2012;62(597):e297-307.
124. Bayliss EA, Bayliss MS, Ware JE, Steiner JF. Predicting declines in physical function in persons with multiple chronic medical conditions: What we can learn from the medical problem list. *Health Qual Life Outcomes.* 2004; 2: 47
125. Sinnige J, Braspenning J, Schellevis F, *et al.* The prevalence of disease clusters in older adults with multiple chronic diseases - A systematic literature review. *PLoS One.* 2013;8(11):e79641-.
126. Willadsen TG, Bebe A, Køster-Rasmussen R, *et al.* The role of diseases, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity—a systematic review. *Scand J Prim Health Care.* 2016;34(2):112–21.
127. Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. Vol. 37, *Ageing Research Reviews.* 2017. p. 53–68.
128. Cahill P. Prescribing for patients with multimorbidity: Aiming to tailor to patient-set goals. *British Journal of General Practice.* 2015 Mar;65(632):114–5.
129. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012 Jan;345:e6341.
130. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13(1).
131. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, *et al.* Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(1):2–8.
132. Friend DG. Polypharmacy - multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *N Engl J Med.* 1959 May 14;314(10):1015–8.
133. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. Vol. 17, *BMC Geriatrics.* 2017. p. 230.
134. Fano V, Chini F, Pezzotti P, Bontempli K. Estimating the Prevalence and the Determinants of Polypharmacy Using Data from a Health Administrative Database: A Comparison of Results Obtained Employing Different Algorithms. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;3(2).
135. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Heal.* 2015 Dec 9;73(50):1–12.

136. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, *et al.* Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. Vol. 370, *Lancet*. 2007. p. 173–84.
137. Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. 2013. [Internet]. Regna Unit. The King's Fund (Consultat nov 2018) Disponible: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
138. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, *et al.* Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Jun 1;69(6):572–8.
139. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). Vol. 66, *Revista Espanola de Cardiología*. Elsevier; 2013. p. 880.e1-880.e64.
140. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Nov;63(11):2227–46.
141. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, *et al.* Adaptación española de los criterios Beers. *An Sist Sanit Navar*. 2015 Dec;38(3):375–85.
142. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7(2):103–7.
143. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, *et al.* A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994 Aug;47(8):891–6.
144. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72–83.
145. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57(1):6–14.
146. Alberts B. Introducción a la biología celular. 3ra Ed. Editorial: Editorial Médica Panamericana; 2011.
147. Baxter K, Stockley IH. Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance, and management. 8Ed. Editorial: Pharmaceutical Press. 2008.
148. Marengoni A, Onder G. Guidelines, polypharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity: A cascade of failure. *BMJ*. 2015;350.
149. Frank C, Godwin M, Verma S, *et al.* What drugs are our frail elderly patients taking? Do drugs they take or fail to take put them at increased risk of interactions and inappropriate medication use? *Can Fam Physician*. 2001 Jun;47:1198-204.
150. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57–65.
151. Ferner RE, McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018 Nov 6;k4051.

152. Prybys K, Melville K, Hanna J. Polypharmacy in the Elderly: Clinical Challenges in Emergency Practice | 2002-06-03 | AHC Media: Continuing Medical Education Publishing. *Emerg Med Rep*. 2002. p. 23(8):145-53.
153. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857-66.
154. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. Vol. 41, *Annals of Pharmacotherapy*. 2007. p. 1411-26.
155. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107-16.
156. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Aug;109(33-34):546-55;
157. Palleria C, Paolo A Di, Giofrè C, *et al.* Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601.
158. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, *et al.* Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002 Nov 28;36(11):1675-81.
159. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345-51.
160. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Nov 30;6(6):695-704.
161. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy - The cure becomes the disease. Vol. 8, *Journal of General Internal Medicine*. 1993. p. 278-83.
162. Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action: Section III - Disease-Specific Reviews: Chapter XV - Tuberculosis: 1. Definition of adherence. P. 211. 2003. [Internet]. Suïssa. World Health Organization. (Consultat nov 2018). Disponible: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4883e/8.9.1.html#Js4883e.8.9.1>
163. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, *et al.* Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Feb;63(2):397-9.
164. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 May;20(5):514-22.
165. Marvanova M. Drug-induced cognitive impairment: Effect of cardiovascular agents. *Ment Heal Clin*. 2016 Jul;6(4):201.
166. Sistemes de seguretat i ajuda a la presa de decisions. 2016 [Internet]. Espanya. Institut Català de la Salut. (Consultat set 2018) Disponible: <http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/medicaments/sistemes-de-seguretat-i-ajuda-a-la-presa-de-decisions/>
167. Catalán A, Borrell F, Amado E, *et al.* Prescripció farmacèutica segura (PREFASEG). *Ann Med*. 2011;94(2):2-3.
168. Catalán A, Amado E, Pons A, Dehesa R, Troncoso A. Self-audit de prescripció farmacèutica. *RISAI*. 2010;2(1):1-15.

169. Cuadras CM. Análisis multivariante 2004. [Internet]. Espanya. Universitat de Barcelona. (Consultat set 2018). Disponible: <http://www.ub.edu/stat/personal/cuadras/metodos.pdf>
170. Pérez Ramírez FO. Introducción a las series de tiempo : métodos paramétricos. Sello Editorial, Universidad de Medellín; 2007.
171. Cutler A. Remembering Leo Breiman. *Ann Appl Stat.* 2010;4(4):1621–33.
172. Breiman L. Statistical Modeling: The Two Cultures. *Stat Sci.* 2001;16(3):199–231.
173. Witten J ·, Hastie ·, Tibshirani ·, James G, Witten D, Hastie T, et al. An Introduction to Statistical Learning. 213AD. 385-400 p.
174. Mahia Casado R, Ma Ángeles CD, Francisca BM et al. Análisis factorial. Guia para el Análisis de datos; Madrid. Universitat Autònoma de Madrid (Consultat oct 2018) Disponible: https://www.uam.es/personal_pdi/economicas/eva/pdf/factorial.pdf
175. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, *et al.* Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One.* 2012 Jan;7(2):e32190.
176. Everitt BS, Landau S, Leese M, Stahl D. Cluster Analysis. 5th Edition. In John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. 321–30.
177. Aldenderfer M, Blashfield R. Cluster Analysis: Quantitative Applications in the Social Sciences.. Beverly Hi. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States of America: SAGE Publications, Inc.; 1984.
178. Jain AK. Data clustering: 50 years beyond K-means q. 2009 *Pattern Recognition Letters Vol 31*, Issue 8, 1 June 2010, Pages 651-666
179. Déruaz-Luyet A, N’Goran AA, Senn N, Bodenmann P, Pasquier J, Widmer D, et al. Multimorbidity and patterns of chronic conditions in a primary care population in Switzerland: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7(6).
180. Differentiating Between Cluster Analysis and Factor Analysis [Internet]. (Consultat oct 2018). Disponible: <https://www.infogix.com/blog/differentiating-between-cluster-analysis-and-factor-analysis>
181. Smith R. Unsupervised Learning. *Elem Stat Learn.* 2006: 485–585.
182. Jacob L, Breuer J, Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *GMS Ger Med Sci.* 2016;14:1–7.
183. Bayliss EA, Ellis JL, Steiner JF. Subjective assessments of comorbidity correlate with quality of life health outcomes: initial validation of a comorbidity assessment instrument. *Health Qual Life Outcomes.* 2005 Sep 1;3(1):51.
184. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Med J Aust.* 2008;189(2):72–7.
185. Steinman M a., Lee SJ, John Boscardin W, Miao Y, Fung KZ, Moore KL, et al. Patterns of Multimorbidity in Elderly Veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;29(10):997–1003.
186. Roso-Llorach A, Violán C, Foguet-Boreu Q, et al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of ‘real-world’ data. *BMJ Open.* 2018;8(3):e018986.

187. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat 2014 [Internet]. Espanya. Institut Català de la Salut. (Consultat maig 2016). Disponible: <http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/memoriesICS/Barcelona/ics-barcelona-2014.pdf>
188. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, *et al.* Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011 Jan;19(3):135–45.
189. Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria. SIDIAP. [Internet]. Espanya. (Consultat gen 2016). Disponible: <https://www.sidiap.org/index.php/es>
190. Berg C, Blix HS, Litlekare I, *et al.* Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th Ed. Oslo; 2013. 1-284
191. Calvo M. Nota metodològica. Mapeo CIE10 a CIAP2 Sistema Nacional de Salud 2012 [Internet]. Espanya. Ministerio de Sanidad (Consultat gen 2016). Disponible: <https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/NotaMetodologicaMapeoCIE10aCIAP2.pdf>
192. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, *et al.* Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas: (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit.*;22(3):179–87.
193. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. (Consultat nov 2015). Disponible: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
194. Ryan BL, Bray Jenkyn K, Shariff SZ, *et al.* Beyond the grey tsunami: a cross-sectional population-based study of multimorbidity in Ontario. *Can J Public Health*. 2018 Dec;109(5-6):845-854.
195. Violán C, Foguet-Boreu Q, Roso-Llorach A, *et al.* Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:1–13.
196. Schäfer I, von Leitner EC, Schön G, *et al.* Multimorbidity patterns in the elderly: A new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. Ross JS, editor. *PLoS One*. 2010 Dec 29;5(12):e15941.
197. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb 1;57(2):225–30.
198. Cornell JE, Kazis L, Pederson T. Multimorbidity Clusters : Clustering Binary Data From a Large Administrative Medical Database. Vol. 12, *Applied Multivariate Research*. 2007. 163-182 p.
199. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994 Sep 1;3(3):242–7.
200. Crimmins EM, Kim JK, Solé-Auró A. Gender differences in health: Results from SHARE, ELSA and HRS. *Eur J Public Health*. 2011 Feb;21(1):81–91.
201. Thorslund M, Wastesson JW, Agahi N, Lagergren M, Parker MG. The rise and fall of women's advantage: A comparison of national trends in life expectancy at age 65 years. *Eur J Ageing*. 2013 Dec 22;10(4):271–7.
202. Austad SN. Why women live longer than men: Sex differences in longevity. *Gend Med*. 2006 Jun;3(2):79–92.

203. Oksuzyan A, Juel K, Vaupel JW, Christensen K. Men: Good health and high mortality. Sex differences in health and aging. Vol. 20, Aging Clinical and Experimental Research. NIH Public Access; 2008. p. 91–102.
204. Case A, Paxson C. Sex Differences in Morbidity and Mortality. *Demography*. 2005 May;42(2):189–214.
205. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Vol. 81, Bulletin of the World Health Organization. 2003. p. 646–56.
206. Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, *et al.* The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3583–7.
207. Barbour KE, Lui LY, Nevitt MC, *et al.* Hip osteoarthritis and the risk of all-cause and disease-specific mortality in older women: A population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1798–805.
208. Defunciones según la Causa de Muerte Principales causas de muerte por grupos de enfermedades 2016. [Internet]. Espanya. Insitute Nacional de Estadística (Consultat nov 2018). Disponible: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf
209. Tiainen K, Luukkaala T, Hervonen A, Jylhä M. Predictors of mortality in men and women aged 90 and older: A nine-year follow-up study in the Vitality 90+ study. *Age Ageing*. 2013;42(4):468–75.
210. Woo J, Leung J. Multi-morbidity, dependency, and frailty singly or in combination have different impact on health outcomes. *Age (Omaha)*. 2014 Apr;36(2):923–31.
211. St John PD, Tyas SL, Menec V, Tate R. Multimorbidity, disability, and mortality in community-dwelling older adults. *Can Fam Physician*. 2014;60(5).
212. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, *et al.* Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep;65(9):989–95.
213. Bhattacharjee S, Rahim LBA, Aziz IBA. A lossless compression technique to increase robustness in big data transmission system. *Int J Adv Soft Comput its Appl*. 2015;7(3):126–45.
214. Jensen NL, Pedersen HS, Vestergaard M, *et al.* The impact of socioeconomic status and multimorbidity on mortality: A population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2017;9:279–89.
215. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and Cancer Risk. *Cancer J*. 2015;21(2):104–10.
216. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, *et al.* Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018 Sep 10;33(9):831–45.
217. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and Risk of Polypharmacy among the Elderly in an Outpatient Setting. *Drugs Aging*. 2010 Dec;27(12):1019–28.
218. Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Apr;10(2):123–8.
219. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, *et al.* Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(5):575–81.

220. Castioni J, Marques-Vidal P, Abolhassani N, Vollenweider P, Waeber G. Prevalence and determinants of polypharmacy in Switzerland: Data from the CoLaus study. *BMC Health Serv Res.* 2017 Dec 21;17(1):840.
221. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
222. Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; the task force for the management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the E. *Atherosclerosis.* 2016 Oct;253:281–384.
223. George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: A retrospective chart review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008 Dec 1;6(5):249–54.
224. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009 [Internet]. Espanya (Consultat gener 2016). Disponible: http://www.msbs.gob.es/en/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3SubgrATCpriosActivos.pdf
225. Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, *et al.* Multimorbidity patterns in the elderly: A prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr.* 2018 Dec 16;18(1):16.
226. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu L a., González-Rubio F, *et al.* Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One.* 2013;8(12):1–10.
227. Garin N, Olaya B, Perales J, *et al.* Multimorbidity Patterns in a National Representative Sample of the Spanish Adult Population. *PLoS One.* 2014 Jan 20;9(1):e84794.
228. Roberts KC, Rao DP, Bennett TL, Loukine L, Jayaraman GC. Prevalence and patterns of chronic disease multimorbidity and associated determinants in Canada. *Chronic Dis Inj Can.* 2015 Aug;35(6):87–94.
229. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderó n-Larrañ aga A, *et al.* Multimorbidity Patterns in Primary Care: Interactions among Chronic Diseases Using Factor Analysis. *PLoS One.* 2012;7(2):e32190.
230. Pati S, Swain S, Metsemakers J, *et al.* Pattern and severity of multimorbidity among patients attending primary care settings in Odisha, India. Lee A, editor. *PLoS One.* 2017 Sep 14;12(9):e0183966.
231. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. Quinn TJ, editor. *PLoS One.* 2014 Jun 10;9(6):e98043.
232. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery A a. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: A retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011;61(582).
233. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, *et al.* Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(10):1417–23.
234. Violán C, Foguet-Boreu Q, Hermosilla-Pérez E, *et al.* Comparison of the information provided by electronic health records data and a population health survey to estimate prevalence of selected health conditions and multimorbidity. *BMC Public Health.* 2013;13:251.

235. Informe de Salut “La Salut a Barcelona 2015.” [Internet]. Espanya. Institut Català de la Salut. (Consultat nov 2018). Disponible: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/11/Informe-Salut-2015.pdf>
236. Noves tecnologies en l'àmbit de la Salut. 24 de novembre de 2009. VIII Legislatura (2006-2010). [Internet]. Espanya. Generalitat de Catalunya. Espanya. Disponible: <http://www.gencat.cat/acordsdegovern/20091124/05.htm>
237. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, *et al.* Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016 Mar 22;6(3):e010119.
238. Amos A, Greaves L, Nichter M, Bloch M. Women and tobacco: A call for including gender in tobacco control research, policy and practice. *Tob Control*. 2012 Mar;21(2):236–43.