

Mercedes Clerencia Sierra

Multimorbilidad, fragilidad y resultados en salud en población geriátrica

Director/es

Poblador Plou, Beatriz
Padros Torres, Alexandra

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**MULTIMORBILIDAD, FRAGILIDAD Y RESULTADOS
EN SALUD EN POBLACIÓN GERIÁTRICA**

Autor

Mercedes Clerencia Sierra

Director/es

Poblador Plou, Beatriz
Padros Torres, Alexandra

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2021



Universidad
Zaragoza

TESIS DOCTORAL

Multimorbilidad, fragilidad y resultados en salud en población geriátrica

Mercedes Clerencia Sierra

Zaragoza, 2021

Tutora:

Prof. M^a José Rabanaque Hernández

Directoras:

Dra. Alexandra Prados Torres

Dra. Beatriz Poblador Plou

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”

Albert Einstein

Agradecimientos

Muchas personas han contribuido indirecta o directamente en esta tesis, y a todos ellos quiero expresar mi más sincero agradecimiento.

A Sandra y a Beatriz, mis directoras de tesis, por despertar mi interés en la investigación cuando pensaba que sólo estaba preparada para la labor asistencial, y por no dejar de acompañarme en todo momento. Todos los días aprendo algo de ellas.

A todos los miembros del grupo de investigación EpiChron, por permitirme seguir haciéndome preguntas, por los interesantes debates mantenidos acerca de la multimorbilidad y, por su incansable y contagioso entusiasmo. En especial quiero agradecer a Toño su generosidad y capacidad de trabajo, y a Paula su disponibilidad y alegría.

A Amaia, por hacerme ver que la investigación en geriatría es posible.

En especial a Isidro, mi marido, por su capacidad de comprensión y paciencia, sin él no hubiera sido posible. Y a Marta y Jorge, nuestros hijos, porque siendo lo más especial de nuestras vidas, muchas veces no les he podido dedicar el tiempo necesario. Gracias por estar a mi lado siempre.

Preámbulo

Esta tesis doctoral se presenta bajo la modalidad de compendio de publicaciones, y está compuesta por las referencias enunciadas a continuación:

Artículo 1

Clerencia M, Calderón A, Martínez N, Vergara I, Aldaz P, Poblador B, Machón M, Egües N, Abellán G, Prados A. **Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes**. PloS one, 10(7), e0132909.

Artículo 2

Gimeno A, Clerencia M, Ioakeim I, Poblador B, Aza M, González F, Rodríguez R, Prados A. **Health of Spanish centenarians: a cross-sectional study based on electronic health records**. BMC Geriatrics. 2019;19:226.

Artículo 3

Clerencia M, Ioakeim I, Poblador B, Gonzalez F, Aza M, Machón M, Gimeno A, Prados A. **Do Centenarians Die Healthier than Younger Elders? A Comparative Epidemiological Study in Spain**. J. Clin. Med. 2020;9:1563.

Artículo 4

Machón M, Egües N, Martínez N, Abellán G, Calderón A, Aldaz P, Poblador B, Vrotsou K, Clerencia M, Prados A, Vergara I. **Armonización de bases de datos para el estudio de la fragilidad en personas mayores: Estudio INTAFRADE**. Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2016;51(1):29-36.

Índice

RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN.....	12
1. Multimorbilidad y fragilidad, problemas de salud pública.....	13
1.1. Envejecimiento y multimorbilidad.....	13
1.2. Patrones de multimorbilidad	15
1.3. Asociaciones entre enfermedades y síndromes geriátricos	15
1.4. Fragilidad y su superposición con la multimorbilidad	16
1.5. Prevalencia de multimorbilidad en personas mayores	19
1.6. Prevalencia de fragilidad en personas mayores.....	21
1.7. Impacto de la multimorbilidad y la fragilidad en las personas mayores	22
2. Centenarios	25
2.1. Crecimiento exponencial.....	25
2.2. Factores determinantes de la longevidad	26
2.3. Compresión o expansión de la multimorbilidad	27
2.4. Multimorbilidad y resultados en salud en los centenarios	28
3. Metodología en caracterización de poblaciones	29
3.1. Variabilidad en resultados.....	29
3.2. Armonización de bases de datos	30
MEMORIA	32
1. Objetivos.....	33
1.1. Objetivo general	33
1.2. Objetivos específicos.....	33
2. Metodología.....	33
3. Trabajos publicados	40
3.1. Artículo 1.....	40
3.2. Artículo 2.....	56

3.3. Artículo 3.....	67
3.4. Artículo 4.....	79
4. Discusión	88
CONCLUSIONES.....	100
BIBLIOGRAFÍA.....	103
APÉNDICE	118

RESUMEN

Antecedentes y objetivos

La multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas de forma simultánea en un individuo, y la fragilidad, es decir el estado de vulnerabilidad ante factores estresantes, tienen un gran impacto en la salud de los pacientes y en el uso de los recursos sanitarios.

El objetivo general de esta tesis es avanzar en el conocimiento de la epidemiología de la multimorbilidad en población geriátrica y su impacto sobre los resultados en salud (interacción con la dependencia funcional, la mortalidad y la utilización de servicios sanitarios), basándonos en el análisis de grandes bases de datos clínico-administrativas de la población de Aragón.

Las preguntas de investigación se responden en cuatro artículos publicados y vinculados a cada uno de los siguientes objetivos específicos: a) explorar la multimorbilidad en población geriátrica hospitalizada, b) caracterizar la población geriátrica centenaria de Aragón, c) definir las variables demográficas y clínicas que diferencian a los centenarios de los ancianos más jóvenes de Aragón y d) analizar la utilidad de la armonización de bases de datos en la caracterización de la población geriátrica con multimorbilidad y fragilidad en Europa.

Metodología

El primer objetivo específico se abordó a través de análisis factorial exploratorio de los diagnósticos crónicos y síndromes geriátricos para la identificación de asociaciones no aleatorias que permitieron definir patrones de multimorbilidad.

Para los objetivos específicos segundo y tercero se realizaron estudios descriptivos observacionales retrospectivos basados en la información contenida en la Cohorte EpiChron (Aragón), en los que se analizaron las características sociodemográficas y clínicas, de consumo de fármacos, y de utilización de servicios sanitarios.

El cuarto objetivo se abordó a través de un estudio descriptivo para valorar la capacidad de armonización de 4 bases de datos sobre salud en personas mayores.

Conclusiones

La multimorbilidad parece ser la regla más que la excepción en la población geriátrica, presentándose en forma de asociaciones no aleatorias entre enfermedades crónicas y síndromes geriátricos que dan lugar a patrones de multimorbilidad con consistencia clínica.

El patrón de multimorbilidad denominado de “dependencia inducida”, compuesto exclusivamente por síndromes geriátricos, puede actuar como desencadenante del deterioro funcional, lo que subraya la importancia de la evaluación global de los pacientes geriátricos.

La población geriátrica presenta principalmente un patrón “cardio-cerebrovascular” por lo que abordar la atención médica en las personas mayores desde una perspectiva geriátrica integral es fundamental para preservar su salud y evitar los efectos negativos de la polifarmacia.

El estado de salud aparentemente mejor en los centenarios que en nonagenarios y octogenarios, deja la puerta abierta para reconocer que esta población muere más como consecuencia de un mecanismo de envejecimiento biológico natural que por la presencia de enfermedades específicas.

La identificación de factores potenciales para una longevidad excepcional requeriría más estudios longitudinales multidisciplinarios que deberían analizar simultáneamente información clínica, bioquímica y de estilo de vida.

La aplicación de metodologías comunes de registro de información, facilita la armonización, la fusión de datos, la extrapolación a otros contextos y la posibilidad de trabajar de forma conjunta en múltiples campos de la geriatría.

INTRODUCCIÓN

1. Multimorbilidad y fragilidad, problemas de salud pública

1.1. Envejecimiento y multimorbilidad

El envejecimiento de la población es un proceso inevitable e irreversible en las sociedades demográficamente avanzadas, que ocurre como consecuencia natural de la transición demográfica. La transición de un modelo de alta mortalidad y alta natalidad, a un modelo de baja mortalidad con prolongación de la esperanza de vida y de baja natalidad, inducen un crecimiento de la población geriátrica.

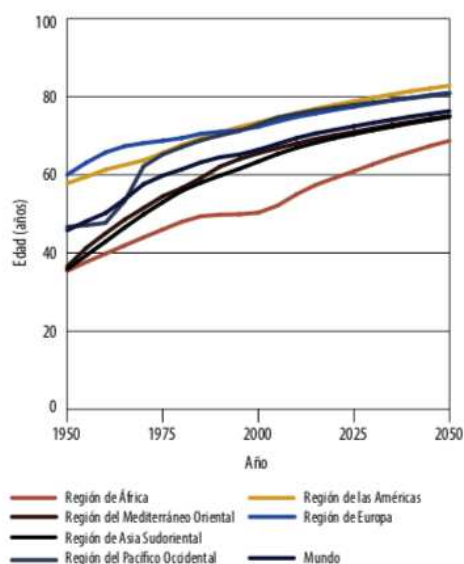


Figura 1. Cambios en la esperanza de vida a partir de 1950, con proyecciones hasta el año 2050, por región de la OMS y en todo el mundo. Reproducido por OMS. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. La salud en la vejez, Cambios demográficos y epidemiológicos. 2015.

Al igual que el resto de las sociedades demográficamente avanzadas, la población española está inmersa en un rápido proceso de envejecimiento. Según las proyecciones de población del INE, la esperanza de vida al nacimiento alcanzará en 2069 los 85,8 años en los hombres y los 90 en las mujeres, con una ganancia de 4,9 y de 3,8 años, respectivamente, respecto a los valores actuales. El incremento de la esperanza de vida provocará un aumento del porcentaje de población mayor de 64 años, que actualmente se sitúa en el 19,6% del total de la población, alcanzando un máximo del 31,4% en torno a 2050¹.

El envejecimiento está asociado con la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares que, con el tiempo, reducen gradualmente las reservas fisiológicas, aumentando el riesgo de muchas enfermedades². Es decir, el envejecimiento se asocia a un incremento en la susceptibilidad de desarrollar enfermedades crónicas, y esto representa el principal riesgo de multimorbilidad (coexistencia de 2 o más condiciones crónicas en el mismo individuo)³⁻⁵.

El concepto de multimorbilidad se centra en un modelo que evita la atención al paciente basada en la valoración de cada una de sus enfermedades de forma separada, y crea una atención centrada en el paciente de una forma global. Es un concepto muy familiar para los geriatras ya que en los pacientes geriátricos la norma es la presencia de asociaciones sistemáticas de enfermedades, y reconocer qué morbilidades deberían ser priorizadas es clave para una atención geriátrica óptima. Sin embargo, la medicina moderna evoluciona lentamente en la adopción de una aproximación integral del paciente con multimorbilidad y de una atención que se alinee a las necesidades de salud globales de estas personas. El resultado es que pacientes frágiles y con multimorbilidad pueden ser sometidos a tratamientos o procedimientos diagnósticos fútiles e incluso perjudiciales, y muy frecuentemente expuestos a un considerable exceso de tratamiento⁶. O todo lo contrario, pacientes no frágiles que por ser mayores no tengan opción a un tratamiento por su edad cronológica, sin haber sido valorados adecuadamente.

En este contexto, ha supuesto un gran avance la guía de multimorbilidad del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Reino Unido (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)⁷ y las editoriales de apoyo publicadas en prestigiosas revistas de geriatría (*Age and Ageing* y *Journal of the American Geriatrics Society*). Estas publicaciones han contribuido a poner de manifiesto la necesidad de una aproximación individualizada del complejo cuidado de las personas con multimorbilidad. Además, la guía NICE de multimorbilidad ha contribuido a la comprensión del concepto de multimorbilidad al considerar como condiciones crónicas no sólo las enfermedades crónicas, sino también síntomas complejos no clasificados actualmente como enfermedades, como ocurre con el deterioro cognitivo, el dolor crónico o los déficits sensoriales. Otra importante aportación de

esta guía es la consideración de la fragilidad como clave para la identificación de las personas en quienes resulta más imprescindible la atención individualizada⁸.

1.2. Patrones de multimorbilidad

La mayoría de los estudios de morbilidad se centran en la identificación de combinaciones específicas de enfermedades en pacientes, alrededor de una enfermedad índice. Sin embargo, durante los últimos años, se ha buscado identificar asociaciones sistemáticas entre enfermedades, y se ha confirmado la existencia de patrones de multimorbilidad clínicamente plausibles que evolucionan a lo largo del tiempo⁹. Dichas asociaciones no aleatorias entre enfermedades pueden ocurrir cuando una enfermedad es directamente responsable de otras, o cuando varias enfermedades comparten factores de riesgo comunes o correlacionados, de etiología biológica, socioeconómica, cultural, ambiental o de comportamiento¹⁰.

Existen tres patrones que aparecen de forma consistente en distintos estudios: uno constituido por enfermedades cardiometabólicas, otro por enfermedades mentales y un tercero por enfermedades musculoesqueléticas¹¹. Aunque también se han hallado otros patrones de multimorbilidad frecuentes, como en el estudio realizado en la Comunidad Autónoma de Aragón, que detectó 5 patrones de multimorbilidad: cardio-metabólico, psiquiátrico-sustancias de abuso, mecánico-obesidad-tiroideo, psicogeriátrico y depresivo⁹.

1.3. Asociaciones entre enfermedades y síndromes geriátricos

Actualmente se reconoce que, para generar evidencia en la práctica clínica en pacientes con multimorbilidad, es necesario centrarse en la asociación de las enfermedades crónicas que conforman los denominados patrones de multimorbilidad. Estos patrones se presentan en todas las edades del individuo y se asocian con los fármacos prescritos, lo cual complica el manejo clínico¹¹. En las personas mayores la complejidad de manejo es aun mayor, por la coexistencia de las enfermedades con los síndromes geriátricos, cuadros clínicos que suelen presentarse solo en la vejez y que no entran en las categorías de enfermedades específicas. A menudo se deben a múltiples factores subyacentes y afectan a varios sistemas orgánicos, aunque muchas veces el motivo principal de consulta no refleja el proceso patológico de fondo. Por ejemplo, puede que una persona mayor presente un síndrome confusional, pero

este trastorno responde a veces a causas tan diversas como una infección o trastornos electrolíticos. Del mismo modo, una caída puede ser el resultado de distintas causas, como interacciones farmacológicas, factores ambientales y debilidad muscular. Debido a su carácter multiorgánico, representan desafíos para los servicios de salud tradicionalmente estructurados, y con frecuencia se pasan por alto en los estudios epidemiológicos.

La Organización Mundial de la Salud, en su Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud (2015), considera que los enfoques innovadores para tratar la comorbilidad y los síndromes geriátricos son fundamentales en toda respuesta de la sociedad al envejecimiento de la población. De hecho, conocer los principales patrones de multimorbilidad que incluyan tanto las enfermedades como los síndromes geriátricos, permite desde el punto de vista clínico centrar la atención en el paciente mayor de forma global, sin tratar cada una de las enfermedades que presenta de forma individual y, desde el punto de vista epidemiológico, cuantificar el impacto de la multimorbilidad en los resultados en salud⁹ y en la calidad de vida¹²⁻¹⁴.

1.4. Fragilidad y su superposición con la multimorbilidad

El envejecimiento conlleva una serie de deterioros fisiológicos que explican la mayor probabilidad de sufrir fragilidad, la más frecuente de las condiciones crónicas¹⁵, junto con la multimorbilidad¹⁶.

La fragilidad es una entidad clínica multidimensional que se define como un estado de vulnerabilidad ante factores estresantes, por limitación de los mecanismos compensadores¹⁷. En una persona mayor frágil, una situación aparentemente poco estresante (por ej. un nuevo fármaco, una infección o cirugía menor), puede dar lugar a un desproporcionado cambio en el estado de salud, es decir, pasar desde la independencia a la dependencia. En la figura 2 la línea verde representa una persona mayor robusta, que tras un estrés menor como una infección experimenta un relativo y pequeño deterioro en la función y después recupera la homeostasis. La línea roja representa a una persona mayor frágil que, tras un estrés similar, experimenta un mayor deterioro que puede manifestarse como una dependencia funcional y no recupera su homeostasis basal¹⁸.

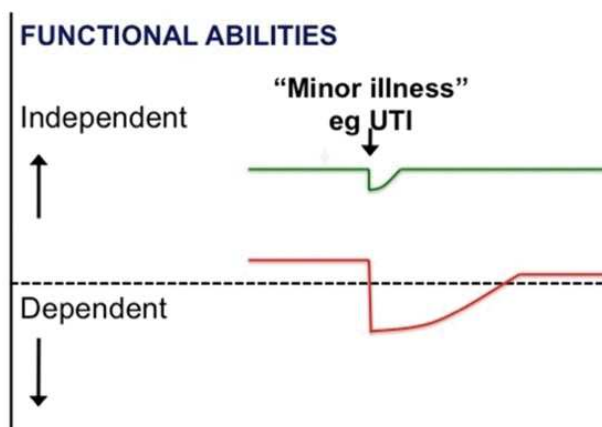


Figura 2. Vulnerabilidad de las personas mayores frágiles frente a un repentino cambio en el estado de salud tras una enfermedad menor. Reproducido por Clegg, A et al. Frailty in Older People. *The Lancet*, 381(9868), 752-762. UTI: Infección del tracto urinario.

Aunque la edad cronológica y la biológica en los adultos se suelen correlacionar, personas mayores con la misma edad cronológica pueden ser muy diferentes en estado de salud y situación funcional. Esta diversidad refleja los cambios fisiológicos sutiles que se producen con el tiempo, pero que solo se asocian vagamente con la edad cronológica. Esta característica distintiva de la edad avanzada significa que, algunas personas de 80 años pueden tener niveles de capacidad tanto física como mental similares a los de muchos jóvenes de 20 años. Y que muchas personas con edades menores, por ejemplo de 60 o 70 años, presentan una disminución considerable de sus capacidades y requieren la ayuda de terceros para realizar las actividades básicas².

La figura 3 ilustra el espectro de funcionamiento físico (indicado por las líneas oscuras en la parte superior e inferior), mucho más amplio en la vejez que en edades más jóvenes, a partir de datos del estudio longitudinal australiano sobre la salud de las mujeres.

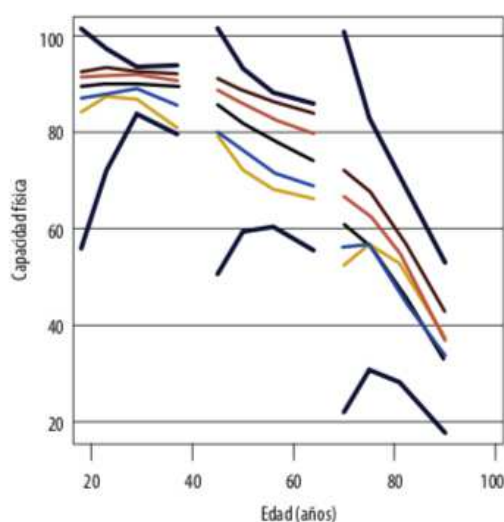


Figura 3. Trayectorias de capacidad física a lo largo de la vida. Reproducido por Lee C, Dobson AJ, Brown WJ, Bryson L, Byles J, Warner-Smith P, et al. Cohort Profile: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Int J Epidemiol.* 2005 Oct;34(5):987–91

El concepto de fragilidad intenta explicar esta heterogeneidad en las personas mayores¹⁹. Existen principalmente dos modelos de definición de fragilidad. Un modelo define la fragilidad de acuerdo con el fenotipo físico teniendo únicamente en cuenta variables físicas. El estándar es el fenotipo de Fried²⁰, utilizado en el “Fried Frailty Index” (FFI), que para catalogar una persona como frágil requiere la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios: 4.5 Kg de pérdida de peso involuntaria durante más de 1 año, fuerza de prensión débil, agotamiento, velocidad de la marcha lenta y escasa actividad física. La persona es prefrágil si presenta uno o dos de estos criterios, y aquellos que no presentan ninguno son clasificados como robustos

El otro modelo, creado por Rockwood et al²¹, considera la fragilidad con una definición más amplia incluyendo otros aspectos como la presencia de enfermedades, factores psicológicos, situación nutricional, cognitiva y funcional, síndromes geriátricos o factores sociales. En este contexto, el “Frailty Index” (FI) que respalda el “Canadian Study of Health and Aging” (CSHA) se basa en la Valoración Geriátrica Integral (VGI) y consiste en el acumulo de déficits en varias áreas a lo largo del tiempo hasta una situación de vulnerabilidad que llega a ser incompatible con la supervivencia. El valor de este índice se calcula como la proporción de déficits observados, con respecto al total de posibles déficits.

Aunque el FI tiene capacidad superior para discriminar entre pacientes con moderada fragilidad de aquellos que tienen fragilidad severa, ambos modelos han demostrado validez convergente con respecto a los resultados en salud y, por lo tanto, son útiles para identificar fragilidad.

A pesar de que son entidades diferentes, la multimorbilidad y la fragilidad se superponen, y esto se ha reconocido en la reciente guía NICE⁷. La mayoría de las personas con fragilidad tienen multimorbilidad (Fried et al. detectaron multimorbilidad en el 57,7 % de las personas con fragilidad)²² y, además esta superposición aumenta cuanto más severa es la fragilidad²³.

Con el envejecimiento el acúmulo de múltiples condiciones crónicas junto a otros déficits de salud puede dar lugar al desarrollo de fragilidad (Figura 4)⁸. La identificación de ésta última permite identificar a las personas con un elevado riesgo de resultados adversos de salud.

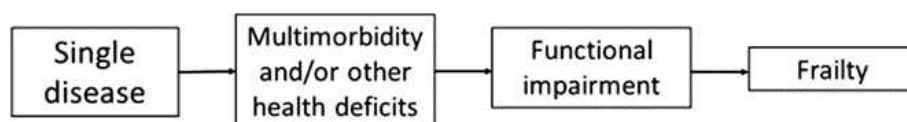


Figura 4. Flujograma de la evolución de una enfermedad a la multimorbilidad, al deterioro funcional, y finalmente a la fragilidad. Reproducido por Yarnall AJ et al. *New horizons in multimorbidity in older adults.* *Age Ageing.* 2017;46:882–8.

1.5. Prevalencia de multimorbilidad en personas mayores

Las enfermedades no transmisibles, entendidas como enfermedades crónicas, son las causantes del 70% de las muertes que se producen en el mundo, según informe de la OMS en 2017. Las principales enfermedades crónicas son las enfermedades cardiovasculares (como los infartos cardiacos y los accidentes cerebrovasculares), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma) y la diabetes²⁴. Estas enfermedades se ven favorecidas entre otros factores por el envejecimiento de la población de tal forma que, el número de enfermedades crónicas se incrementa con la edad, tanto en hombres como en mujeres. En Suecia, Calderón-Larrañaga et al. encontraron que más de un tercio de las personas de 90 o más años sufrían 7 o más enfermedades (Figura 5)²⁵.

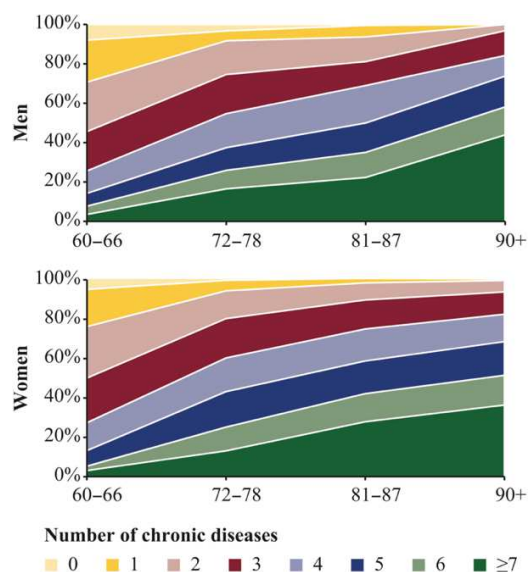


Figura 5. Percent distribution of number of chronic disease categories by sex and age group. Reproducido por Calderón-Larrañaga et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. 2019.

La mayoría de los estudios y organizaciones internacionales como la OMS, informan una prevalencia creciente de la multimorbilidad conforme avanza la edad.

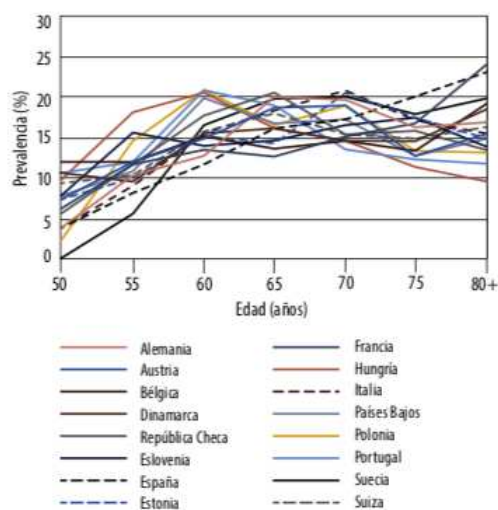


Figura 6. Prevalencia de la multimorbilidad en las personas de 50 años o más en diferentes países europeos incluidos en la “Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe” (SHARE)., 2010-201. Reproducido por Informe mundial del envejecimiento y la salud, OMS (2015).

Sin embargo, existe gran variabilidad debido a las diferentes poblaciones de pacientes estudiadas, las diferentes metodologías y las definiciones de multimorbilidad utilizadas según tipo y número de las condiciones médicas consideradas. Una revisión sistemática

realizada por Marengoni et al. en 2011²⁶ observó que la prevalencia de la multimorbilidad variaba ampliamente en la población general, entre un 20-30%, alcanzando cifras de hasta casi la totalidad en los mayores de 65 años. En la población que consulta atención primaria en Aragón, el 67% de las personas mayores de 64 años, presentan multimorbilidad.⁹

En los Países Bajos, Uijen y Van de Lisdonk encontraron que la prevalencia de personas con más de 2 enfermedades crónicas había aumentado del 12.3% al 20.5% en atención primaria desde 1985 a 2005, mientras que en los Estados Unidos se observó que esta prevalencia aumentaba del 21.8% en 2001 al 25.5% en 2012²⁷. En Inglaterra se espera que el número absoluto de personas con multimorbilidad se doble en 2035 y, que al menos dos tercios de la esperanza de vida restante por encima de los 65 años, se viva con cuatro o más enfermedades crónicas²⁸.

Tanto el número de personas con multimorbilidad como la prevalencia de la multimorbilidad han aumentado en los últimos años, y los mayores incrementos se han documentado en las más recientes cohortes de nacimientos. Este incremento se debe fundamentalmente al envejecimiento de la población y a una mayor supervivencia de las personas con enfermedades crónicas. La mortalidad por patologías como los ictus, infarto de miocardio y diabetes es menor en la actualidad. Por lo tanto, más enfermedades crónicas se acumulan en aquellos que sobreviven. La mejora en los procedimientos diagnósticos, el mayor control de los factores de riesgo como la hipertensión, y la mejora en la detección y registro de las enfermedades crónicas pueden haber contribuido en el incremento de la prevalencia de la multimorbilidad²⁹.

1.6. Prevalencia de fragilidad en personas mayores

Un extenso estudio europeo estimó que la prevalencia de fragilidad en las personas de 50 a 64 años era del 4,1%, y que aumentaba al 17% a partir de los 65 años. Este mismo estudio reveló que la prevalencia de la prefragilidad en esas edades era del 37,4 % y el 42,3 %, respectivamente³⁰.

Sin embargo, tanto la fragilidad como la prefragilidad varían notablemente entre países, siendo más frecuentes en el sur de Europa. Collard et al, en una revisión sistemática encontraron que la prevalencia de fragilidad en personas mayores, varía de 4 a 59,1%¹⁹.

Dicha variabilidad se explica por las diferentes definiciones y criterios de inclusión/exclusión en los estudios. En los estudios que utilizan el modelo del fenotipo, la prevalencia media es de 9.9 % para la fragilidad y de 44.2% para la prefragilidad. La fragilidad es más prevalente en mujeres (9.6%) que en hombres (5.2%) y se incrementa con la edad: 65-69 años 4%, 70-74 años 7%, 75-79 años 9%, >85 años 26%. En los estudios que utilizan índices de fragilidad graduados, la prevalencia de fragilidad es mayor, ya que podrían incluir como frágiles a algunas personas que son incluidas en la categoría pre-frágil del modelo del fenotipo¹⁹.

Asimismo, como ya se ha señalado previamente, la fragilidad es más prevalente en presencia de enfermedades^{20,21,31}. Según una revisión sistemática y metaanálisis los adultos con multimorbilidad tienen el doble de probabilidad de ser frágiles que aquellos sin multimorbilidad³².

1.7. Impacto de la multimorbilidad y la fragilidad en las personas mayores

La multimorbilidad tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, que a menudo es considerablemente mayor que la suma del efecto de las distintas enfermedades consideradas individualmente^{26,33,34}. La causa parece estar relacionada con una mayor vulnerabilidad presente en las personas de edad avanzada. Por ejemplo, las personas mayores son más vulnerables a la polifarmacia, asociada habitualmente a una menor adherencia y a una mayor probabilidad de sufrir efectos adversos. Las frecuentes y complejas interacciones con el sistema sanitario a las que estas personas se enfrentan, con el consiguiente aumento de probables fallos en la atención son también determinantes del elevado impacto negativo en la salud. En un estudio realizado en la Cohorte EpiChron en 2012, se observó que la probabilidad de padecer una reacción adversa aumentaba con el número de patologías que presentaba el paciente, el número de fármacos co-prescritos y la frecuencia de asistencia a los diferentes servicios sanitarios³⁵.

Otras razones consideradas son la edad avanzada, el bajo nivel salud, la baja alfabetización en salud, o la presencia de condiciones específicas como el deterioro cognitivo, la depresión o la ansiedad³⁶.

Tanto en los estudios transversales como en los longitudinales, la multimorbilidad en las personas mayores se asocia a deterioro funcional con la consecuente pérdida de

independencia^{37,38} más consistente conforme más enfermedades y síndromes geriátricos se asocian, y mayor es la gravedad de las mismas³⁹. De hecho, según algunos estudios, aunque la esperanza de vida libre de discapacidad se incrementa progresivamente (8,8 años en 2010 y 9,4 años en 2015)⁴⁰, las personas que sufren multimorbilidad pasan el 81% de su restante esperanza de vida con discapacidad⁴¹. La rápida acumulación de enfermedades crónicas puede ser un indicador de envejecimiento acelerado. El “Swedish National Study on Ageing and Care in Kungsholemen (SNAC-K) mostró que el riesgo de desarrollar nuevos déficits en las actividades de la vida diaria era dos veces mayor en las personas mayores que más rápidamente desarrollaban multimorbilidad, que aquellos que acumulaban enfermedades más lentamente⁴².

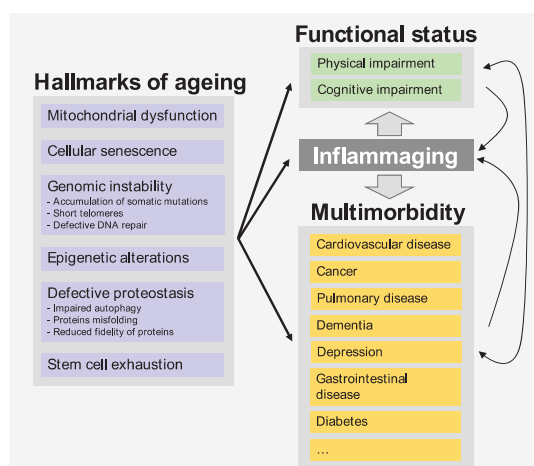


Figura 7. Mecanismos biológicos subyacentes a la asociación bidireccional entre multimorbilidad y deterioro funcional. Reproducido por Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Ferrucci L, Mercer SW, Marengoni A, Onder G, Eriksson M, Fratiglioni L. Multimorbidity and functional impairment—bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. *Journal of internal medicine.* 2019;285(3):255-71.

El impacto de la multimorbilidad también se refleja en un aumento en el riesgo mortalidad⁴³ de hasta un 44%, reduciéndose la esperanza de vida una media de 1,8 años por cada enfermedad adicional^{39,41,44}. Varios estudios muestran que la multimorbilidad y el deterioro funcional interactúan para determinar el riesgo de múltiples resultados en salud además de la mortalidad, como en la frecuencia de utilización de servicios sanitarios tanto ambulatorios como hospitalarios^{5,37,38,43,45}. Por ejemplo, en el SNAC-K, la coexistencia de múltiple patología cardiovascular, y en menor grado, de múltiples enfermedades neuropsiquiátricas, se asoció con un incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, pero sólo en

aquellas personas mayores con deterioro funcional. En otro estudio de Estados Unidos que incluía personas mayores con insuficiencia cardíaca, en los que se asociaba multimorbilidad y deterioro funcional, tenían mayor riesgo de mortalidad, visitas a urgencias, hospitalización y consultas ambulatorias⁴⁶.

La fragilidad, que suele coexistir con la multimorbilidad, también se caracteriza por la estrecha relación con resultados adversos de salud (caídas, deterioro cognitivo, pobre respuesta a tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, dependencia, institucionalización, hospitalización y mortalidad)^{20,47}. Al ser un proceso dinámico y también potencialmente reversible, la detección precoz de la fragilidad y la prevención o las intervenciones tempranas deben ser cuestiones clave en la atención de las personas mayores.

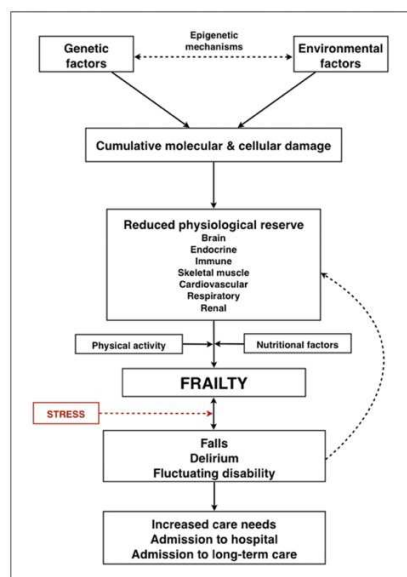


Figura 8. A schematic representation of the pathophysiology of frailty. Reproducido por Clegg, A et al. Frailty in Older People. The Lancet, 381(9868), 752-762.

Tanto la multimorbilidad como la fragilidad, han demostrado ser poderosos indicadores del estado de salud, y de las necesidades de recursos sanitarios en la población de personas mayores. Ambas se consideran uno de los grandes retos del sistema sanitario en esta población, y deben de ser una prioridad de salud pública y clínica^{22,41,48}.

2. Centenarios

2.1. Crecimiento exponencial

Caracterizar el perfil de multimorbilidad en las personas mayores desde una perspectiva clínica y epidemiológica es especialmente relevante en el grupo de los más mayores, los centenarios, teniendo en cuenta el crecimiento exponencial de este grupo de población en las últimas décadas. El sustancial descenso de la mortalidad en las personas mayores, junto con las grandes cohortes de nacimiento en los primeros años del siglo XX, ha llevado a que cada vez más personas superen los 100 años en el mundo⁴⁹.

Las Naciones Unidas que monitorizan el número mundial de centenarios desde 1990, manifestaron que este grupo de edad crecerá considerablemente desde medio millón en 2015, a más de 25 millones en 2100⁵⁰. En la siguiente figura se observa cómo la cifra de centenarios aumenta de forma exponencial desde el año 2015, tanto en hombres como en mujeres, siendo el incremento mayor en estas últimas (figura 9).

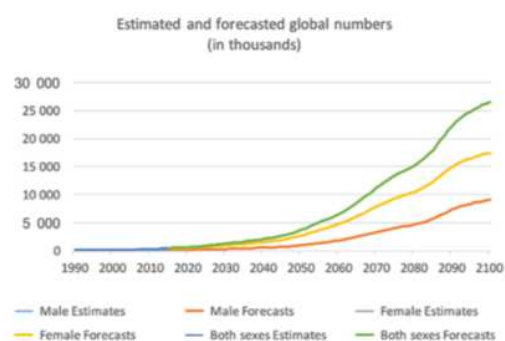


Figura 9. Cifras estimadas y pronosticadas de centenarios en todo el mundo por sexo desde 1990 hasta 2100. Fuente: Revisión de 2015 de World Population Prospects.

En España, se estima que la población centenaria aumentará desde los 12.551 individuos actualmente hasta casi 220.000 en 2070¹. Las pirámides de población elaboradas por el INE nos permiten observar que la población geriátrica se incrementará de forma progresiva, según las predicciones, en todas las franjas de edad desde los 65 años. En cuanto a la población centenaria que supone actualmente un 0,02% de la población española, se multiplicará por 10 en 2050 y llegará a alcanzar el 0,43% de la población total en 2070 (figuras 10 y 11).

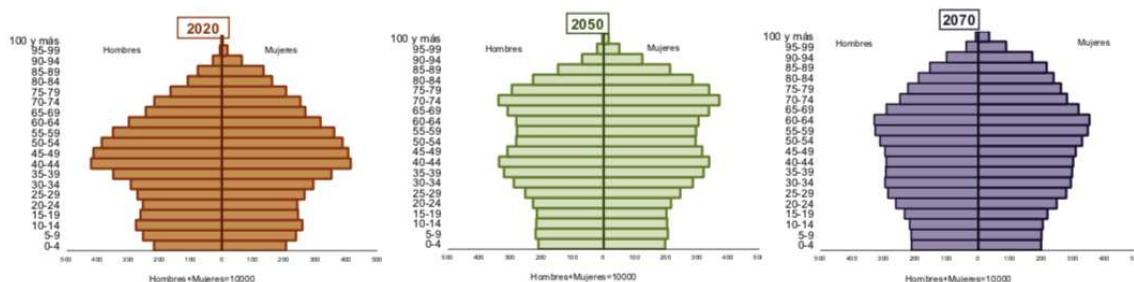


Figura 10. Pirámides de población de España, 2020 y proyecciones 2050 y 2070. INE. Fuente 2016-2020, Indicadores Demográficos Básicos.

Proporción de personas mayores de cierta edad				
Años	De 65 y más años (%)	De 70 y más años (%)	De 80 y más años (%)	De 100 y más años (%)
2016	18,7	13,7	6,0	0,02
2017	19,0	13,9	6,1	0,02
2018	19,2	14,0	6,2	0,02
2019	19,4	14,3	6,1	0,02
2020	19,6	14,4	6,0	0,03
2025	21,5	15,6	6,5	0,05
2030	24,0	17,3	7,4	0,07
2035	26,5	19,4	8,1	0,10
2040	28,8	21,4	9,1	0,11
2045	30,9	23,4	10,4	0,15
2050	31,4	25,0	11,6	0,20
2055	31,0	25,3	12,6	0,24
2060	30,1	24,6	13,5	0,30
2065	29,1	23,5	13,3	0,37
2070	28,6	22,5	12,4	0,43

Figura 11. Proporción de personas mayores de cierta edad en España. INE. Fuente 2016-2020, Indicadores Demográficos Básicos.

Por todo ello, el aumento continuo de la esperanza de vida en el mundo es un tema de gran preocupación para la salud pública y tiene implicaciones mundiales, ya que puede afectar la sostenibilidad de las sociedades modernas y de los sistemas sanitarios.

2.2. Factores determinantes de la longevidad

Los centenarios han sido estudiados desde diferentes perspectivas, sin embargo, existen lagunas cuyo conocimiento permitiría identificar potenciales factores determinantes de una mayor longevidad. Un análisis de densidad (número total de duraciones de vida por fecha de nacimiento) en atletas olímpicos fallecidos y supercentenarios fallecidos (individuos de 110 años o más) reveló similares tendencias de esperanza de vida hacia una mayor duración, así como similares presiones de mortalidad que aumentan con la edad⁵¹.

El tema de las tendencias de longevidad ha dividido a los investigadores, y sigue siendo motivo de controversia. El origen de esta divergencia no es solo una cuestión filosófica, sino

que también se apoya en diferentes métodos de investigación. Basado en las tendencias de las tablas de vida previa, los “prolongevist” afirman que la expectativa de vida seguirá aumentando linealmente^{52,53}. Christensen K et al., han previsto un extraordinario aumento en la longevidad, afirmando que la mayoría de los niños nacidos en países desarrollados desde el año 2000 llegarán a los 100 años⁵⁴.

Por otro lado, los biólogos, apoyados en las limitaciones biológicas y basándose en la evolución, sostienen que tal pronóstico es fundamentalmente inalcanzable^{55,56}, porque la esperanza de vida humana está biológicamente determinada y ya nos estamos acercando a una "barrera" para el aumento de la esperanza de vida^{57,58}.

Los argumentos se inclinan en la defensa de que la biología humana no puede permitir que la mayoría de nosotros alcance los 100 años. De hecho, convertirse en un centenario requiere una secuencia compleja de circunstancias específicas, que involucran interacciones favorables constantes entre la genética⁵⁹ y el medio ambiente⁶⁰.

A este respecto, se ha especulado mucho sobre qué genes y factores ambientales contribuyen de manera importante para alcanzar una mayor longevidad. Quizás la interpretación más apropiada es que el 25% de la esperanza de vida promedio puede explicarse por el componente genético y, el resto por factores ambientales y formas de comportamiento^{61,62}. En este sentido, Hjelmborg et al. concluyen que para alcanzar una supervivencia extrema⁶³ la influencia del componente genético podría ser mayor.

2.3. Compresión o expansión de la multimorbilidad

A pesar de que la longevidad parece tener un límite, el número global de centenarios aumenta cada vez más rápidamente con el tiempo, alcanzando a principios del siglo XXI un ritmo de crecimiento ya alcanzado en Europa Occidental en las décadas de 1950 o 1960⁵⁰. Según Naciones Unidas, el número de centenarios aumentará considerablemente durante el siglo XXI para alcanzar 50 veces el tamaño de la población de centenarios en 2015.

Comparar las características clínico-epidemiológicas de los centenarios con aquellas personas mayores que no alcanzan los 100 años, puede ayudar a comprender el proceso de envejecimiento. La multimorbilidad, la polifarmacia y la utilización de recursos sanitarios en

personas centenarias, tienen resultados contradictorios. Para explicar estas diferencias, se han propuesto dos hipótesis en relación a la multimorbilidad y la discapacidad en los muy mayores. Una de ellas es la hipótesis de la compresión de la morbilidad, que sugiere que la morbilidad y la discapacidad podrían comprimirse en un periodo corto de tiempo antes de la muerte y el comienzo de las enfermedades crónicas podría posponerse⁶⁴. Por otro lado, la hipótesis de la expansión de la morbilidad predice un aumento de morbilidad y un incremento en el número de años vividos con mala salud^{65,66} conforme se envejece. Valorar las tendencias en la compresión o expansión de la multimorbilidad proporcionará información epidemiológica útil, con implicaciones clínicas⁶⁷.

2.4. Multimorbilidad y resultados en salud en los centenarios

Las enfermedades más frecuentemente encontradas en los centenarios varían entre los diferentes estudios y países, incluyendo tanto enfermedades crónicas como síntomas como el dolor (64%), hipertensión (40-64%), cataratas/enfermedad ocular (47-71%), artritis (58%), enfermedad cardíaca (29-54%), fracturas (47%), osteoporosis (28%), enfermedad gastrointestinal (21%), depresión (18%), y enfermedad cerebrovascular (16%)⁶⁸⁻⁷⁰.

Es esperable que la tasa de multimorbilidad y de sus consecuencias negativas (mayor riesgo de polifarmacia, discapacidad y deterioro funcional, y uso inapropiado de recursos sanitarios) sean elevadas en los centenarios, ya que las enfermedades crónicas aumentan consistentemente con la edad⁷¹⁻⁷³. No obstante, los centenarios han sido descritos como una población heterogénea en relación a su perfil de morbilidad^{74,75} y a sus patrones de utilización de recursos sanitarios⁷⁶. Algunos estudios sugieren que la carga de enfermedades crónicas es baja, con baja letalidad^{68,75,77} y baja utilización de recursos sanitarios⁷⁸, mientras otros encuentran que el 95% de los centenarios tienen enfermedades crónicas⁷⁹.

Richmond et al.⁶⁸ llevaron a cabo un estudio basado en cuestionarios de salud estructurados y detectaron una relativamente baja prevalencia de enfermedades crónicas, con muchos centenarios sin enfermedad cardiovascular, osteoporosis, demencia, enfermedades respiratorias, cáncer, ansiedad y depresión. Sin embargo, estos resultados positivos en los centenarios australianos podrían estar relacionados en parte con el hecho de que este estudio se basó en información de salud autopercebida. Por el contrario, el “Danish Centenarian

Study”⁷⁴ mostró altos niveles de morbilidad, particularmente en hipertensión (52%), demencia (51%), cardiopatía isquémica (27%), y enfermedad cerebrovascular (22%).

3. Metodología en caracterización de poblaciones

3.1. Variabilidad en resultados

La utilización de diferentes metodologías para la caracterización clínico-epidemiológica de poblaciones en la literatura existente es posiblemente la causa de que grupos poblacionales como los centenarios⁷⁹⁻⁸¹ hayan sido descritos como heterogéneos^{77,82,83}.

Si nos referimos a la multimorbilidad, los resultados varían ampliamente entre los estudios, lo que dificulta determinar si las diferencias entre países y entre la población de atención primaria y general son reales, o se deben a una amplia variedad de decisiones metodológicas. Los estudios realizados en atención primaria suelen utilizar bases de datos de pacientes existentes. Estas cohortes tienen la ventaja de incluir un gran número de pacientes y sus estimaciones de prevalencia son probablemente una buena representación de la prevalencia real^{84,85}. Sin embargo, la confiabilidad de estas estimaciones puede verse afectada por factores como la integridad de los registros y cómo se codifican los datos. Por el contrario, los estudios en los que se recluta a los pacientes durante una visita al médico pueden sobremuestrear pacientes complejos con varias enfermedades y aumentan la prevalencia aparente de multimorbilidad observada en la práctica^{71,86,87}. Además, es probable que este tipo de reclutamiento produzca tamaños de muestra más pequeños, lo que reduce la precisión de las estimaciones.

La diferencia de métodos puede explicar en parte las diferencias que observamos en las estimaciones de prevalencia. Esta influencia se puede inferir de los resultados de un estudio en la población general, que involucró a individuos del mismo grupo de edad entre quienes se evaluaron las condiciones utilizando una variedad de fuentes⁸⁸. La estimación de prevalencia basada en autoinformes e informes de médicos generales, fue menor que la obtenida cuando se recogieron datos de un examen físico extenso (56,5% vs 71,8%). Otro estudio en atención primaria extrajo datos de la información combinada de los médicos generales, autoinformes de los pacientes y registros médicos⁸⁶. Este enfoque proporciona

estimaciones más confiables que aquellas basadas en una sola fuente de información. Una revisión sistemática de estudios de prevalencia de multimorbilidad, señaló que la utilización de múltiples fuentes es más fiable que las estimaciones proporcionadas por una única fuente⁸⁹.

Otra razón de esta variabilidad es que las fuentes de información utilizadas para la definición de enfermedades crónicas son diferentes, y que muchos estudios sólo tienen en cuenta un número pequeño de morbilidades, frecuentemente autoreferidas y centradas o en los muy mayores o en pacientes hospitalizados, infraestimando la prevalencia de multimorbilidad^{89,90}.

En el caso de la fragilidad ocurre lo mismo, la variabilidad también es amplia en las estimaciones de prevalencia⁵³. Theou et al. en una revisión de artículos de investigación originales en los cuales se identificaban a los pacientes como frágiles, encontraron que en el 67% de los artículos los autores identificaron a sus participantes como frágiles, pero no proporcionaron una definición operativa de fragilidad ni se refirieron al uso de una herramienta de medición de la fragilidad. En los que utilizaron herramientas para su valoración, hubo una gran variabilidad en las herramientas utilizadas y sólo los estudios publicados más recientemente tenían más probabilidades de utilizar herramientas de fragilidad establecida⁹¹.

La comparabilidad de los hallazgos obtenidos a través de los distintos estudios, resulta difícil debido a la heterogeneidad de los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, o al tipo y formato de las variables utilizadas para su medida. A esto se añaden diferencias sociales y sanitarias entre países.

3.2. Armonización de bases de datos

Un aspecto clave para permitir una estimación más precisa de la prevalencia y facilitar las comparaciones entre entornos y poblaciones, es el uso de una metodología más uniforme⁸⁹. En los últimos años están adquiriendo gran relevancia las metodologías de armonización e integración de bases de datos, que facilitan la comparación entre información procedente de distintas fuentes y, por lo tanto, el intercambio de información sanitaria⁹².

Las primeras recomendaciones estructuradas provienen de Erten-Lyons et al., que revisan distintas bases de datos longitudinales para el estudio del envejecimiento⁹³. Un ejemplo de armonización de bases de datos europeas, es la Encuesta Longitudinal de Salud, Envejecimiento y Jubilación-SHARE, que recogió información de más de 85.000 individuos y garantizó la armonización de los datos entre 18 países europeos e Israel⁹⁴. En 2018 la Organización Mundial de la Salud, en su informe Europeo de Salud, recomienda la utilización de bases de datos armonizadas, como base para acciones efectivas de salud pública⁹⁵.

La integración armonizada de datos de diferentes poblaciones, permite conseguir tamaños de muestras que no podrían ser obtenidas con estudios individuales⁹⁶, mejorando la generalización de los resultados, asegurando la validez de estudios comparativos, y proporcionando oportunidades para estudios multicentro⁹⁷

MEMORIA

1. Objetivos

1.1. Objetivo general

Avanzar en el conocimiento de la epidemiología de la multimorbilidad en las personas mayores y de su impacto sobre los resultados en salud, basándonos en el análisis de grandes bases de datos clínico-administrativas de la población de Aragón.

1.2. Objetivos específicos

1. Explorar los patrones de multimorbilidad en pacientes geriátricos, examinando tanto enfermedades crónicas como síndromes geriátricos.
2. Caracterizar la población geriátrica centenaria de Aragón, describiendo las características sociodemográficas, clínicas y utilización de recursos sanitarios de una cohorte de centenarios, a partir de datos extraídos de la historia clínica electrónica y de bases de datos clínico-administrativas.
3. Describir las variables demográficas, clínicas, y de utilización de recursos sanitarios durante el último año de vida de los centenarios, e identificar aspectos clínicos clave que les diferencien de los mayores que fallecieron siendo nonagenarios o octogenarios, con un foco específico en las diferencias por sexo.
4. Avanzar en la armonización de bases de datos sanitarias disponibles para poder comparar de forma adecuada metodológicamente las características de la población geriátrica entre países, y específicamente en Europa.

2. Metodología

Esta tesis se compone de cuatro estudios observacionales realizados a partir de grandes bases de datos poblacionales, los cuales tienen como función responder a cada uno de los objetivos propuestos.

El primer objetivo específico se enmarca dentro del proyecto “Multimorbilidad: epidemiología, patrones de utilización y respuesta del sistema sanitario (PI 11/01126)”

financiado por la Acción Estratégica en Salud del Instituto de Salud Carlos III y cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA; PI11/01126).

Los objetivos específicos segundo y tercero se realizan con datos de la Cohorte EpiChron. Esta cohorte consta de información demográfica, clínica, de dispensación de fármacos, uso de servicios y resultados en salud, procedente de la historia clínica y de bases de datos clínico-administrativas de los usuarios del Sistema Aragonés de Salud (1.3 millones de habitantes). La población de esta Cohorte EpiChron es de 1,253,292 individuos (enero 1, 2011), por lo que representa aproximadamente al 98% del total de habitantes de esta región. El perfil basal y la metodología usada en la conformación de esta cohorte fue publicada en 2018 en la revista *International Journal of Epidemiology*⁹⁸ y consta de la aprobación del CEICA (PI17/0024).

El cuarto objetivo forma parte del proyecto europeo Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care (INTAFRADE; REF BIO13/BIOD/002) financiado por la Red Transfronteriza de Investigación Biomédica de los Pirineos (REBIO) para el establecimiento de una red de colaboración estable entre centros de investigación biomédica en el espacio pirineo (Programa Europeo POCTEFA-INTERREG IV A) y cuenta con informe valorable del CEICA (PI13/00144).

A continuación, se resumen los principales aspectos metodológicos y estadísticos referentes a cada objetivo específico, a su vez vinculados a cada uno de los artículos que componen esta tesis.

Objetivo 1: Explorar los patrones de multimorbilidad en pacientes geriátricos, examinando tanto enfermedades crónicas como síndromes geriátricos.

Este estudio observacional retrospectivo incluyó a pacientes de 65 años o más que se valoraron en la Unidad de Valoración Sociosanitaria (UVSS) del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza (España) durante 2011. El conjunto de datos incluía información sobre el estado clínico, funcional, cognitivo y social de todos los pacientes atendidos. Se realizó una caracterización preliminar de la población calculando las

frecuencias demográficas (edad y sexo), clínicas (enfermedades/síndromes geriátricos, situación funcional y cognitiva) y variables de utilización (polifarmacia, ingresos, visitas a urgencias). Las tasas de prevalencia de todas las enfermedades crónicas y síndromes geriátricos considerados en el estudio se calcularon por separado para hombres y mujeres. Para analizar la agrupación de enfermedades y / o síndromes geriátricos en patrones, empleamos un análisis factorial exploratorio, estratificado por sexo. Este método identifica las tendencias de las enfermedades a coexistir mediante la selección de conjuntos de variables con factores causales subyacentes potencialmente comunes. Por tanto, este enfoque proporciona resultados de interés etiológico. Los factores identificados por este análisis se pueden interpretar como patrones de multimorbilidad, es decir, enfermedades que no se asocian aleatoriamente entre sí dentro de la población de estudio.

El análisis factorial se realizó usando una matriz de correlaciones tetracóricas para tener en cuenta la naturaleza dicotómica de las variables (es decir, presencia / ausencia de una condición determinada). La extracción de factores se realizó mediante el método del factor principal y el número de factores extraídos se determinó mediante gráficos de sedimentación en los que los valores propios de la matriz de correlación se representaron en orden descendente. El número de factores extraídos corresponde al número de secuencia del valor propio que produce el punto de inflexión de la curva.

Para aumentar el interés epidemiológico del estudio, solo se incluyeron problemas de salud con prevalencia > 5% en cada grupo de hombres y mujeres. Para identificar las condiciones que definieron cada patrón de multimorbilidad, se seleccionaron aquellas con puntuaciones factoriales $\geq 0,25$ para cada factor. Los puntajes de factor más altos (es decir, más cercanos a 1) indican asociaciones más fuertes entre la condición y un patrón dado. Por el contrario, si una enfermedad dada es relativamente independiente de un factor dado, la puntuación obtenida resultante estará más cerca de 0.

La fase final del análisis tenía como objetivo determinar la relevancia clínica de los patrones identificados y fue realizada por cinco médicos: dos geriatras, dos médicos generales y un especialista en salud pública, primero de forma independiente y después en una sesión de forma conjunta. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata (Versión 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.).

Objetivo 2: Caracterizar la población geriátrica centenaria de Aragón, describiendo las características sociodemográficas, clínicas y utilización de recursos sanitarios de una cohorte de centenarios, a partir de datos extraídos de la historia clínica electrónica y de bases de datos clínico-administrativas.

Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo en la Cohorte EpiChron. La población de estudio estuvo compuesta por personas de la cohorte de 100 años o más que estuvieron vivas en algún momento desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015. Los datos anonimizados utilizados en el estudio se obtuvieron de registros médicos electrónicos y de bases de datos administrativas vinculadas a nivel de paciente (es decir, base de datos de usuarios, bases de datos de atención primaria, especializada tanto hospitalaria como de urgencias y de facturación de farmacias).

La información analizada incluyó edad, sexo, área de residencia (urbana / rural), índice de privación del área (construido en base a 26 indicadores socioeconómicos), todos los diagnósticos crónicos, todos los fármacos crónicos dispensados, uso de medicamentos potencialmente inapropiados de acuerdo con los criterios actualizados de Beers y tasas de uso de la asistencia sanitaria. Toda la información analizada correspondió a los últimos 365 días de seguimiento de cada participante, que finalizó con fallecimiento del paciente, retirada del sistema o el 31 de diciembre de 2015. Los diagnósticos se agruparon en Clústeres Diagnósticos Expandidos (EDC) en función del sistema ACG® (versión 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, EE. UU.). Este sistema de clasificación es útil en estudios de multimorbilidad para contar enfermedades cuando se utilizan diagnósticos de diferentes fuentes y sistemas de codificación (por ejemplo, códigos ICPC-1 de atención primaria y códigos ICD-9-CM de hospitales). Para el análisis de la multimorbilidad, definida como la co-ocurrencia de dos o más enfermedades crónicas, se consideraron los 114 EDC definidos como crónicos por Salisbury et al. Se definieron como fármacos crónicos aquellos con tres o más dispensaciones durante el período de seguimiento de 365 días, utilizando el código del sistema de clasificación Anatómico-Terapéutico-Químico (ATC) agrupado al tercer nivel. Se calculó la puntuación de la escala de fármacos anticolinérgicos y la carga cognitiva anticolinérgica para cada paciente según sus prescripciones médicas.

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas, de uso sanitario y de consumo de fármacos de centenarios, por sexo. Los resultados se calcularon como medias y / o frecuencias acompañadas de sus intervalos de confianza al 95%. Se usó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar medias y la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar frecuencias. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con Stata (Versión 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.).

Objetivo 3: Describir las variables demográficas, clínicas, y de utilización de recursos sanitarios durante el último año de vida de los centenarios, e identificar aspectos clínicos clave que les diferencien de los mayores que fallecieron siendo nonagenarios o octogenarios, con un foco específico en las diferencias por sexo.

Se llevó a cabo un estudio observacional basado en la población utilizando datos del “mundo real” (es decir, la información contenida en la historia clínica electrónica HCE- y las bases de datos clínico-administrativas) en la cohorte EpiChron.

Para este estudio fueron seleccionados todos los sujetos de la cohorte que habían fallecido a la edad de 80 años o más desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2015. La población del estudio se estratificó por sexo y en tres subpoblaciones de edad: 80-89 años, 90 a 99 años y ≥ 100 años. Dado que el objetivo fue estudiar el perfil de salud durante la última etapa de la vida de los adultos mayores capaces de convertirse en centenarios, y compararlo con el de los ancianos que no pudieron llegar a los 100 años, excluimos del estudio a los ancianos que permanecían con vida al final del período de estudio.

La información analizada para cada participante incluyó: sexo, edad, área de residencia (urbana o rural), índice de privación del área calculado en base a 26 indicadores socioeconómicos y ordenado en cuartiles de menor a mayor privación (Q1 y Q4 respectivamente), todos los diagnósticos de enfermedades crónicas registrados en las HCE de atención primaria y / o hospitalaria, todos los medicamentos crónicos dispensados, el uso de medicamentos potencialmente inapropiados de acuerdo con los criterios actualizados de Beers y las tasas de utilización de los recursos sanitarios. Toda la información analizada correspondió a los últimos 365 días de seguimiento de cada individuo. Los diagnósticos se

agruparon en grupos de diagnóstico expandidos (EDC) según el sistema ACG® (versión 11.0, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD, EE. UU.). Definimos medicamentos crónicos como aquellos con tres o más dispensaciones durante el período de seguimiento de 365 días, utilizando el código del sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) agrupado al tercer nivel. Calculamos la puntuación de la escala de fármacos anticolinérgicos y la carga cognitiva anticolinérgica para cada individuo según sus prescripciones médicas.

Realizamos un análisis descriptivo de las características demográficas, clínicas, de uso de servicios de salud y de uso de fármacos de los centenarios por sexo, y las comparamos con las de hombres y mujeres de 80 a 89 y de 90 a 99 años. Los resultados se calcularon como medias y / o frecuencias acompañadas de sus intervalos de confianza al 95%. Para el análisis de las diferencias entre los tres grupos de edad, utilizamos la prueba de Kruskal-Wallis para comparar medias y la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar frecuencias. Para el análisis de las diferencias entre sexos dentro de cada grupo de edad, utilizamos la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de chi-cuadrado de Pearson, respectivamente, con la significación estadística establecida en $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron en Stata (Versión 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, EE. UU.).

Objetivo 4: Analizar la utilidad de la armonización de bases de datos en la caracterización de la población geriátrica con multimorbilidad en Europa.

Se diseñó un estudio descriptivo y se realizó una valoración de la capacidad de armonización de 4 bases de datos sobre salud en personas mayores. Se describieron las características de las bases de datos: diseño, criterios de selección, fuentes de información, período de recogida de datos y las variables contenidas en cada una de ellas. Para cada variable, se indicaron las bases de datos que las contenían y su formato. Se valoró asimismo su factibilidad de armonización. Se definió como variable armonizable aquella que «puede ser transformada a un formato único y común sin perder su naturaleza». El uso de escalas, formatos de pregunta o categorías de respuesta distintos condujo a considerar la variable como no armonizable. Se excluyeron del análisis las variables contenidas en una única base de datos.

Las 4 bases de datos incluidas en este estudio forman parte del proyecto europeo Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care (INTAFRADE) y contienen información sobre el estado de salud y condiciones de vida de un total de 2.361 personas mayores procedentes de 3 sistemas asistenciales de España (Aragón, País Vasco y Navarra) y uno de Francia (Toulouse).

3. Trabajos publicados

3.1. Artículo 1

Clerencia M, Calderón A, Martínez N, Vergara I, Aldaz P, Poblador B, Machón M, Egües N, Abellán G, Prados A. **Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes.** PloS one, 10(7), e0132909.

Background/Objectives: The clinical status of older individuals with multimorbidity can be further complicated by concomitant geriatric syndromes. This study explores multimorbidity patterns, encompassing both chronic diseases and geriatric syndromes, in geriatric patients attended in an acute hospital setting.

Design: Retrospective observational study.

Setting: Unit of Social and Clinical Assessment (UVSS), Miguel Servet University Hospital (HUMS), Zaragoza (Spain). Year, 2011.

Participants: A total of 924 hospitalized patients aged 65 years or older.

Measurements: Data on patients' clinical, functional, cognitive and social statuses were gathered through comprehensive geriatric assessments. To identify diseases and/or geriatric syndromes that cluster into patterns, an exploratory factor analysis was applied, stratifying by sex. The factors can be interpreted as multimorbidity patterns, i.e., diseases non-randomly associated with each other within the study population. The resulting patterns were clinically assessed by several physicians.

Results: The mean age of the study population was 82.1 years (SD 7.2). Multimorbidity burden was lower in men under 80 years, but increased in those over 80. Immobility, urinary incontinence, hypertension, falls, dementia, cognitive decline, diabetes and arrhythmia were among the 10 most frequent health problems in both sexes, with prevalence rates above 20%. Four multimorbidity patterns were identified that were present in both sexes: Cardio-

vascular, Induced Dependency, Falls and Osteoarticular. The number of conditions comprising these patterns was similar in men and women.

Conclusion: The existence of specific multimorbidity patterns in geriatric patients, such as the Induced Dependency and Falls patterns, may facilitate the early detection of vulnerability to stressors, thus helping to avoid negative health outcomes such as functional disability.

RESEARCH ARTICLE

Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes

Mercedes Clerencia-Sierra^{1,2}, Amaia Calderón-Larrañaga^{2,3*}, Nicolás Martínez-Velilla^{3,4}, Itziar Vergara-Mitxelorena^{3,5}, Pablo Aldaz-Herce⁶, Beatriz Poblador-Plou^{2,3}, Mónica Machón-Sobrado^{3,5}, Nerea Egüés-Olazabal⁵, Gabor Abellán-van Kan⁷, Alexandra Prados-Torres^{2,3}

1 Unit of Social and Clinical Assessment (UVSS), Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, **2** EpiChron Research Group on Chronic Diseases, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, **3** Research Network for Health Services in Chronic Diseases (REDISSEC), Madrid, Spain, **4** Geriatric Service, Hospital Complex of Navarra, Navarra Health Service—Osasunbidea, Pamplona, Spain, **5** Research Unit AP-OSIS Gipuzkoa, IIS Biodonostia, San Sebastián, Spain, **6** San Juan Health Center, Navarra Health Service—Osasunbidea, Pamplona, Spain, **7** Frailty Day-Hospital, Gérontopôle de Toulouse, Department of Geriatric Medicine, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France

* acalderon.iacs@aragon.es



OPEN ACCESS

Citation: Clerencia-Sierra M, Calderón-Larrañaga A, Martínez-Velilla N, Vergara-Mitxelorena I, Aldaz-Herce P, Poblador-Plou B, et al. (2015) Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes. PLoS ONE 10(7): e0132909. doi:10.1371/journal.pone.0132909

Editor: Alessandra Marengoni, University of Brescia, ITALY

Received: March 2, 2015

Accepted: June 22, 2015

Published: July 24, 2015

Copyright: © 2015 Clerencia-Sierra et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The dataset contains sensitive clinical information. Although data are pseudonymised, there is still a possibility of recognizing individuals due to the limited number of studied subjects. The permissions obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Aragon (CEICA) and the Aragon Health Sciences Institute (IACS) imply the exclusive use of the data by researchers of the EpiChron Research Group, with the direct involvement of the Coordinator of the Unit of Social and Clinical Assessment (UVSS) of the

Abstract

Background/Objectives

The clinical status of older individuals with multimorbidity can be further complicated by concomitant geriatric syndromes. This study explores multimorbidity patterns, encompassing both chronic diseases and geriatric syndromes, in geriatric patients attended in an acute hospital setting.

Design

Retrospective observational study.

Setting

Unit of Social and Clinical Assessment (UVSS), Miguel Servet University Hospital (HUMS), Zaragoza (Spain). Year, 2011.

Participants

A total of 924 hospitalized patients aged 65 years or older.

Measurements

Data on patients' clinical, functional, cognitive and social statuses were gathered through comprehensive geriatric assessments. To identify diseases and/or geriatric syndromes that cluster into patterns, an exploratory factor analysis was applied, stratifying by sex. The factors can be interpreted as multimorbidity patterns, i.e., diseases non-randomly associated

Miguel Servet University Hospital in Zaragoza. Thus, this information cannot be published or shared with other institutions. The review of potential data sharing requests should be addressed to the Chair of the Research Committee of the Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón) at proyectos@iisaragon.es.

Funding: This project has been funded by the Trans-Pyrenean Biomedical Research Network (REFBIO) for the establishment of a network of stable collaboration among biomedical research centers in the Pyrenees Area (European Program INTERREG IV POCTEFA-A; File: REFBIO13/BIOD/002). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

with each other within the study population. The resulting patterns were clinically assessed by several physicians.

Results

The mean age of the study population was 82.1 years (SD 7.2). Multimorbidity burden was lower in men under 80 years, but increased in those over 80. Immobility, urinary incontinence, hypertension, falls, dementia, cognitive decline, diabetes and arrhythmia were among the 10 most frequent health problems in both sexes, with prevalence rates above 20%. Four multimorbidity patterns were identified that were present in both sexes: Cardiovascular, Induced Dependency, Falls and Osteoarticular. The number of conditions comprising these patterns was similar in men and women.

Conclusion

The existence of specific multimorbidity patterns in geriatric patients, such as the Induced Dependency and Falls patterns, may facilitate the early detection of vulnerability to stressors, thus helping to avoid negative health outcomes such as functional disability.

Introduction

Multimorbidity, the presence of more than one chronic disease in a patient, affects more than half of the elderly population and almost all hospitalized geriatric patients [1]. Health systems do not specifically consider this population and their unique healthcare requirements [2].

The clinical care of older individuals can be complicated by a high frequency of concomitant geriatric syndromes. These syndromes consist of several conditions that are multifactorial in nature, rarely limited to a single organic system, and commonly associated with poor health outcomes [3]. The combination of multimorbidity and geriatric syndromes increases disability, mortality, and institutionalization rates [4].

Despite a growing emphasis on comprehensive care for chronic diseases, the organizational structure of current healthcare services is fragmented, with a strong emphasis on medical specializations [2]. Moreover, recommended management approaches to multimorbidity are lacking in most practice guidelines, which are the main scientific evidence-based tool available to clinicians [5]. Consequently, healthcare systems fail to appropriately address the healthcare needs of geriatric patients with multimorbidity. Inadequate clinical assessment of older patients leads to iatrogenesis, duplication of diagnostic and therapeutic interventions, and deviation from the aspects of healthcare that are most important to the patients themselves (e.g., pain elimination, preservation of functional and cognitive capacity, optimization of drug therapy) [6].

Recent studies have sought to identify systematic associations among diseases (i.e., associative multimorbidity), and have confirmed the existence of clinically plausible multimorbidity patterns that evolve over time [7]. Such beyond-chance associations among diseases may occur when one disease is directly responsible for others (i.e., complicating multimorbidity) or when several diseases share common or correlated risk factors (i.e., causal multimorbidity), which may be biological, socio-economic, cultural, environmental or behavioural in nature [8]. In both cases, the potential for secondary and tertiary prevention is high, underscoring the importance of these types of studies.

To date, the majority of studies of multimorbidity patterns have been limited to chronic diseases, so as to increase the likelihood of co-occurrence of conditions [9]. Despite their clinical relevance, very few studies have included geriatric syndromes in their analyses, probably due to the limited availability of relevant data in existing patient databases. In fact, the few studies that did study geriatric syndromes collected data either by comprehensive geriatric assessment [10,11] or patient self-reporting [4,12].

The present study explored multimorbidity patterns in geriatric patients attending an acute hospital, examining both chronic diseases and geriatric syndromes. Better knowledge of how these conditions cluster in older individuals could help clinicians and researchers better understand poor health outcomes in certain types of patients. Furthermore, our results may help guide the implementation of prevention strategies and the design of clinical practice guidelines adapted to the specific healthcare needs of this population group.

Methods

Study design, population and variables

This retrospective observational study included patients of 65 years or more who attended the Unit of Social and Clinical Assessment (UVSS) of the Miguel Servet University Hospital (HUMS) in Zaragoza (Spain) during 2011. This UVSS is located in a public tertiary hospital of the Aragon Health Service (SALUD) that serves a population of approximately 400,000 inhabitants. It consists of an interdisciplinary team (geriatrician, nurse, and social and administrative worker), one of whose main objective is to detect and evaluate recently hospitalized geriatric patients at risk of disability and dependency, and to minimize these risks.

The dataset included information on the clinical, functional, cognitive and social statuses of all attended patients. Functional assessment was conducted using the Barthel Index [13], and pre- and post-admission cognitive assessment was carried out using the nationally validated Red Cross Mental Scale (RCMS) [14] and Pfeiffer's test [15], respectively. The diagnoses of each patient before and during hospitalization were grouped in Expanded Diagnosis Clusters (EDCs) using the ACG System. Only chronic EDCs included on a validated list of 115 EDCs published by Salisbury et al. [16] were considered. Information on the following geriatric syndromes was included in the database: immobility, urinary incontinence, constipation, pressure ulcers, cognitive decline, dementia, delirium, depression, falls, insomnia, visual impairment, hearing loss, malnutrition, dysphagia, and pain.

Immobility was defined as a decreased ability to perform activities of daily living due to impairment of motor functions. Urinary incontinence was defined as an objectively demonstrable involuntary loss of urine. Constipation was defined as less than two bowel movements per week. Pressure ulcers were defined according to the four grades established by the European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) [17]. Cognitive impairment was assessed using Pfeiffer's test, which was performed at the time of hospitalization, once a previous diagnosis of dementia and/or delirium had been ruled out. A previous diagnosis of dementia was based on the patient's medical record data and was established using the RCMS. The ACG System included dementia and delirium in a single EDC category (NUR 11 "Dementia and delirium"). The criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) [18] were used for the diagnosis of depression and insomnia. A fall was defined as the result of any event that caused the patient to end up on the ground against their will, according to the WHO definition [19]. Visual impairment and hearing loss were defined as self-reported difficulty hearing or seeing the interviewer without technical assistance. Malnutrition was defined as an intake that was less than 50% of the required daily allowance, as reported by the patient or caregiver, together with hypoalbuminemia and hypocholesterolemia. Pain was defined as any

subjective complaint of an unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage, either acute or chronic. Dysphagia was defined as a difficulty swallowing liquids and/or solids that affected one or more phases of swallowing.

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragon (CEICA for its initials in Spanish). Patient written consent was not required as the study did not involve interventions on individuals, the use of human biological samples, or the analysis of personally identifiable data. The study involved the statistical analysis of anonymous data contained in previously existing databases and obtained with prior permission from the corresponding entity.

Statistical analysis and clinical interpretation

A preliminary characterization of the population was performed by calculating the frequencies of demographic (i.e., age and sex), clinical (i.e., diseases/geriatric syndromes, functional and cognitive statuses) and utilization (i.e., polypharmacy, admissions, visits to the emergency room) variables. The prevalence rates of all chronic diseases and geriatric syndromes considered in the study were calculated separately for men and women (Table 1).

To analyse the clustering of diseases and/or geriatric syndromes into patterns, we employed an exploratory factor analysis, stratified by sex. This method identifies the tendencies of diseases to co-occur by selecting sets of variables with potentially common underlying causal factors. This approach thus provides results of etiological interest. The factors identified by this analysis can be interpreted as multimorbidity patterns, i.e., diseases that are non-randomly associated with one other within the study population (associative multimorbidity).

Factor analysis was performed using a tetrachoric correlation matrix to account for the dichotomous nature of the variables (i.e., presence/absence of a given condition) [20]. The use of the classical Pearson's correlation coefficients for dichotomous variables results in mathematical artefacts, given the absence of a linear relationship among the variables and the restriction of the number of categories within one variable, which shrinks the magnitude of the correlations [21]. Factor extraction was performed using the principal factor method, and the number of factors extracted was determined using sedimentation graphs in which the eigenvalues of the correlation matrix were represented in descending order. The number of factors extracted corresponds to the sequence number of the eigenvalue that produces the inflection point of the curve.

To increase the epidemiological interest of the study, only health problems with prevalence rates >5% were included in each group of men and women. To identify the conditions that defined each multimorbidity pattern, those with scores ≥ 0.25 for each factor were selected (the same empirical threshold employed in previous studies [7,22,23]). Higher factor scores (i.e., closer to 1) indicate stronger associations between the condition and a given pattern. Conversely, if a given disease is relatively independent of a given factor, the resulting obtained score will be closer to 0.

The final phase of the analysis was intended to determine the clinical relevance of the patterns identified, and was conducted by five medical doctors (two geriatricians [MCS, NMV], two general practitioners [IVM, PAH], and one specialist in public health [APT]), first independently and then all together.

Statistical analyses were performed using STATA 12.0 software.

Results

The total study population consisted of 924 patients, of whom 99.7% experienced multimorbidity and more than half (56.8%) were women. The mean age of the study population was

Table 1. Prevalence rates of chronic diseases and syndromes in the study population by sex.

Conditions	Overall	Men	Women
Immobility	89.39	86.72	91.43
Urinary incontinence	80.09	73.93	84.76
Falls	61.26	52.38	68.00
Hypertension	60.5	53.88	65.52
Cognitive decline	31.93	26.32	36.19
Dementia, delirium	30.19	28.57	31.43
Type 2 diabetes	24.03	24.81	23.43
Cardiac arrhythmia	22.08	26.57	18.67
Disorders of lipid metabolism	21.97	22.06	21.90
Dysphagia	20.45	24.31	17.52
Constipation	19.37	18.80	19.81
Cerebrovascular disease	17.53	21.80	14.29
Vision impairment	17.32	14.79	19.24
Pressure ulcers	15.15	16.29	14.29
Arthropathy	14.29	10.53	17.14
COPD	14.18	26.07	5.14
Depression	12.55	9.52	14.86
Ischemic heart disease	12.01	16.29	8.76
Cataract, aphakia	11.36	10.53	12.00
Fractures (excluding hip fracture)	10.71	6.27	14.10
Hearing loss	9.96	9.77	10.10
Pain	9.52	10.53	8.76
Congestive heart failure	9.20	8.52	9.71
Hip fracture	8.23	4.51	11.05
Cardiovascular disorders, other	7.79	7.27	8.19
Cardiac valve disorders	7.36	8.52	6.48
Prostatic hypertrophy	7.25	16.29	0.00
Iron deficiency, other deficiency anaemias	6.93	6.27	7.43
Chronic renal failure	6.93	8.77	5.52
Thyroid disease	6.60	4.01	8.57
Osteoporosis	6.17	2.51	8.95
Malnutrition	4.22	5.76	3.05
Malignant neoplasms, prostate	4.11	9.52	0.00
Asthma	3.90	2.76	4.76
Diverticular disease of colon	3.57	4.51	2.86
Parkinson's disease	3.35	4.51	2.48
Obesity	3.35	2.26	4.19
Malignant neoplasms, colorectal	3.25	4.51	2.29
High impact malignant neoplasms	3.14	4.51	2.10
Glaucoma	3.03	2.76	3.24
Malignant neoplasms, breast	2.38	0.50	3.81
Anxiety	2.27	1.25	3.05
Tuberculosis infection	2.27	3.76	1.14
Cardiomyopathy	1.95	3.01	1.14
Seizure disorder	1.95	2.26	1.71
Acute myocardial infarction	1.84	2.76	1.14
Malignant neoplasms of the skin	1.84	1.50	2.10

(Continued)

Table 1. (Continued)

Conditions	Overall	Men	Women
Pulmonary embolism	1.84	0.75	2.67
Autoimmune and connective tissue diseases	1.84	1.00	2.48
Deep vein thrombosis	1.73	1.50	1.90
Sleep apnea	1.62	2.76	0.76
Respiratory disorders, other	1.62	1.00	2.10
Renal calculi	1.52	1.75	1.33
Malignant neoplasms, lung	1.52	2.51	0.76
Amputation	1.30	2.76	0.19
Malignant neoplasms, bladder	1.19	1.50	0.95
Peripheral neuropathy, neuritis	1.19	1.25	1.14
Chronic liver disease	1.08	0.75	1.33
Malignant neoplasms, liver and biliary tract	1.08	1.25	0.95

doi:10.1371/journal.pone.0132909.t001

82.1 years (SD 7.2); almost 85% of the patients were over 74 years, and nearly 40% were at least 85 years old. The mean age of women was significantly higher than that of men (83.5 vs. 80.2 years, $p < 0.001$).

Multimorbidity was present in all age and sex groups (Fig 1). Compared with women of the corresponding age group, the multimorbidity burden was lower in men under 80 years but higher in those over 80 years. The level of multimorbidity in women between 65 and 69 years corresponded to that of men 15 years older.

Significant differences in functional and cognitive status were observed by sex; women showed higher rates of severe/total dependency both before and after hospitalization (Table 2). Men were more frequently on polymedication and showed higher rates of intense hospital use ($p < 0.05$). Functional and cognitive status decreased after admission to hospital in both men and women.

Immobility, urinary incontinence, hypertension, falls, dementia, cognitive decline, diabetes and arrhythmia were among the 10 most frequent health problems in both sexes, with prevalence rates above 20%. The next most frequent conditions were respiratory problems and dysphagia in men, and dyslipidaemia, constipation and vision impairment in women (Table 1).

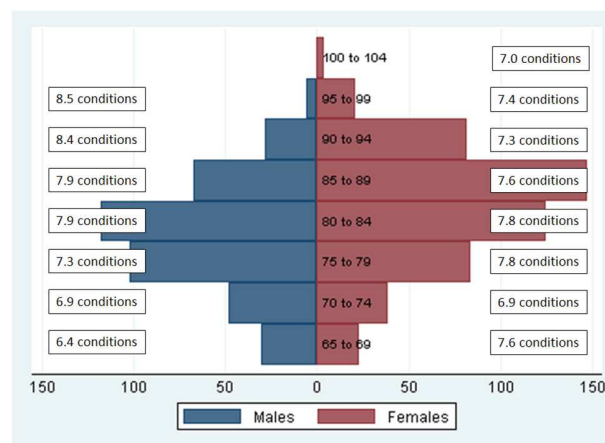


Fig 1. Mean number of conditions by sex and age group.

doi:10.1371/journal.pone.0132909.g001

Table 2. Main characteristics of the study population. ER: emergency room.

	Total (N = 924)	Men (n = 399)	Women (n = 525)	p-value*
Pre-admission functional status^a				
Independency-low dependency (%)	68.18	72.18	65.14	<0.05
Moderate dependency (%)	12.77	11.03	14.10	
Severe-total dependency (%)	15.15	12.03	17.52	
Post-admission functional status^a				
Independency-low dependency (%)	5.19	8.27	2.86	<0.001
Moderate dependency (%)	7.79	11.03	5.33	
Severe-total dependency (%)	84.31	77.19	89.71	
Pre-admission cognitive status^b				
Dementia (%)	16.88	11.53	20.95	<0.001
Post-admission cognitive status^c				
Cognitive decline (%)	31.93	26.32	36.19	<0.001
Taking ≥6 drugs pre-admission (%)	23.16	27.07	20.19	<0.05
≥3 admissions in the previous year (%)	8.01	11.53	5.33	<0.001
≥5 visits to the ER in the previous year (%)	8.01	12.28	4.76	<0.001

* Chi-square test

^a Barthel Index (Independency-low dependency: 60-100/100; Moderate dependency: 55-40/100; Severe-total dependency: ≤35/100)

^b Red Cross Mental Scale (Dementia: 4-5/5) and background of dementia in electronic clinical record

^c Pfeiffer's Test (Cognitive decline: 3-10/10)

doi:10.1371/journal.pone.0132909.t002

Four different multimorbidity patterns were identified in the population, all of which were present in women and men (Tables 3 and 4). Out of the 31 health conditions included in the pattern identification process, 27 were common to men and women. Another two conditions were present exclusively in men (prostate malignant neoplasm and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) and two in women (osteoporosis and hip fracture). Only seven conditions (anaemia and hearing loss in men and constipation, dysphagia, pain, chronic renal failure and pressure ulcers in women) were present in more than one pattern.

The first pattern, i.e., Cardiovascular pattern, grouped risk factors, such as hypertension, dyslipidaemia and type II diabetes (factor score close to the cut-off point in women: 0.21) together with other cardiovascular conditions such as valve disorders, arrhythmia, anaemia (factor score close to the cut-off point in women: 0.22), ischemic heart disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease and chronic renal failure. Other cardiovascular disorders and constipation were exclusively present among women. In men, COPD and prostate cancer were also present in this pattern.

The second pattern, i.e., Induced Dependency pattern, consisted of a constellation of geriatric syndromes, most of which were common to both sexes (immobility, urinary incontinence, dysphagia, pressure ulcers, cognitive decline and dementia/delirium). Hearing loss was present in men only, and cerebrovascular disease and renal failure in women only.

The third pattern, i.e., Falls pattern, consisted of sensory deficits (i.e., vision and hearing), anaemia and falls in men, and sensory deficits, osteoporosis, hip fracture, depression, pain and constipation in women. Falls in women were close to the cut-off point (factor score: 0.22).

The last pattern, i.e., Osteoarticular pattern, differed between sexes. Arthropathy, fractures (other than hip fractures), and pain were common to both sexes, while depression and constipation were observed exclusively in men and anaemia, dysphagia and pressure ulcers in women only.

Table 3. Factor scores of the conditions included in each pattern in men. KMO: 0.56. Percentage of cumulative variance: 37.90%. Factors score >0.25 are highlighted in bold.

Conditions	Cardiovascular pattern	Induced Dependency pattern	Falls pattern	Osteoarticular pattern
Immobility	0.1262	0.7860	-0.0402	-0.0879
Urinary incontinence	0.1189	0.8500	-0.0741	0.0716
Constipation	0.0619	0.1750	0.0341	0.5628
Cognitive decline	-0.0098	0.6340	0.1714	-0.0830
Falls	-0.0657	0.0742	0.4058	-0.3527
Malnutrition	-0.0574	0.1361	-0.8196	0.0370
Dysphagia	0.1539	0.4496	-0.0192	0.1666
Pain	0.0747	-0.0844	0.1253	0.5358
Ischemic heart disease	0.2505	-0.0950	-0.4535	-0.1125
Congestive heart failure	0.6969	0.0248	0.0209	-0.0807
Cardiac valve disorders	0.5348	0.1147	-0.1517	0.1034
Cardiac arrhythmia	0.6115	0.0649	0.0845	-0.0839
Disorders of lipid metabolism	0.2927	-0.1548	-0.3540	-0.1160
Hypertension	0.4649	-0.0955	-0.1434	0.0007
Cardiovascular disorders, other	0.1535	0.0472	-0.3451	-0.2840
Type 2 diabetes	0.2714	-0.2500	0.0253	-0.3951
Cataract, aphakia	0.1189	-0.1396	0.0398	0.2160
Prostatic hypertrophy	0.0344	-0.0117	0.2261	-0.1848
Iron deficiency, other deficiency anaemias	0.4460	0.0102	0.6895	-0.0893
Malignant neoplasms, prostate	0.3680	0.1532	0.0616	0.1098
Fractures (excluding hip fracture)	-0.2338	-0.1243	0.1521	0.4629
Cerebrovascular disease	0.3767	0.0579	0.1291	0.1762
Chronic renal failure	0.5885	0.0587	-0.0014	-0.2318
COPD	0.3220	-0.4243	-0.0440	0.1829
Arthropathy	-0.1007	0.0714	-0.1092	0.5008
Pressure ulcers	0.0750	0.4149	-0.3115	-0.4111
Depression	0.1254	0.0376	-0.1220	0.2866
Vision impairment	0.1082	-0.0737	0.7345	0.2000
Hearing loss	-0.0965	0.3406	0.3887	-0.2689
Dementia, delirium	0.1000	0.6460	-0.0620	0.2163

doi:10.1371/journal.pone.0132909.t003

Discussion

This study, which detected multimorbidity in almost all patients analysed, used a combined clinical and statistical approach to identify four clinically consistent multimorbidity patterns; Cardiovascular, Induced Dependency, Falls and Osteoarticular. In each pattern, coexistence of chronic diseases and geriatric syndromes was observed.

Cardiovascular pattern

This pattern has been extensively described in the literature [24]. Its composition was highly consistent with the pathophysiology of the cardiometabolic syndrome, corroborating the clinical picture already described in older populations [7]. The demonstrated association between cardiovascular disease and COPD [25] and the high prevalence of the latter in men may explain their co-existence in this pattern. Prostate cancer was another non-cardiovascular condition included in this pattern. The potential adverse cardiovascular effects of antiandrogens used to treat prostate cancer patients remain the subject of much debate [26,27]. However,

Table 4. Factor scores of the conditions included in each pattern in women. KMO: 0.55. Percentage of cumulative variance: 35.32%. Factor scores >0.25 are highlighted in bold.

Conditions	Cardiovascular pattern	Induced Dependency pattern	Falls pattern	Osteoarticular pattern
Immobility	0.0193	0.7464	0.2484	-0.0677
Urinary incontinence	0.1716	0.8646	0.0361	-0.0159
Constipation	0.3585	-0.0658	0.5878	0.0901
Cognitive decline	-0.0969	0.5048	-0.1904	-0.4781
Falls	-0.0093	-0.0895	0.2186	-0.6836
Dysphagia	0.0811	0.5313	-0.1231	0.2908
Pain	0.2313	0.1556	0.5153	0.4888
Ischemic heart disease	0.3631	-0.1772	-0.2275	-0.0655
Congestive heart failure	0.8076	0.1157	0.2147	-0.0427
Cardiac valve disorders	0.4901	-0.2304	-0.1382	-0.2384
Cardiac arrhythmia	0.7782	0.0639	0.0276	-0.0877
Disorders of lipid metabolism	0.2679	-0.1448	-0.0345	0.2287
Hypertension	0.4698	-0.0643	-0.1024	0.1761
Cardiovascular disorders, other	0.3730	0.0328	0.1144	0.0160
Osteoporosis	-0.2056	-0.2239	0.3868	0.2050
Thyroid disease	0.1837	-0.2384	-0.3029	0.0851
Type 2 diabetes	0.2127	-0.0137	-0.3483	0.0060
Cataract, aphakia	0.0940	-0.3730	-0.0521	-0.1053
Iron deficiency, other deficiency anaemias	0.2249	-0.0690	-0.0053	0.3674
Fractures (excluding hip fracture)	-0.1989	0.0711	-0.0341	0.3315
Hip fracture	-0.0573	0.1560	0.4478	-0.1689
Cerebrovascular disease	0.2493	0.2622	-0.1408	-0.1955
Chronic renal failure	0.5195	0.3864	0.0089	0.2377
Arthropathy	-0.0229	-0.0208	0.0250	0.4922
Pressure ulcers	0.0123	0.4574	-0.4967	0.3890
Depression	-0.0510	0.0403	0.3125	0.1937
Vision impairment	0.1041	-0.2325	0.4109	-0.0692
Hearing loss	0.1328	-0.0274	0.3889	-0.0851
Dementia, delirium	-0.1013	0.5430	-0.1972	-0.2104

doi:10.1371/journal.pone.0132909.t004

acknowledgment of these potential adverse effects is important given that the majority of these patients die from conditions other than cancer.

Induced Dependency pattern

The coexistence in this pattern of the most prevalent geriatric syndromes (immobility and urinary incontinence) together with delirium and pressure ulcers appears to be related to the effects of common stressors, such as acute conditions and hospitalization in vulnerable or frail patients. Moreover, the presence of dementia in both sexes and the association with cerebrovascular disease and renal failure in women could further contribute to an increased risk of dependency in older patients. All of these conditions are frequently the consequence of previously existing diseases, which trigger further deterioration of health status. Incomplete assessment of existing geriatric syndromes and failure to address the underlying causes are known to give rise to new health problems [28]. This geriatric or frailty cascade may result in the development of new syndromes, avoidable cognitive or functional decline, or even death of the patient [29,30]. A systematic review by Tinetti et al. found that advanced age, cognitive and

functional decline, and mobility impairment increased the risk of pressure ulcers, urinary incontinence, falls and delirium [31], a scenario that is in good agreement with our results. Previous studies have also revealed the potential negative effects of hospital admission, particularly deterioration towards dependency [32,33].

Falls pattern

It should be noted that falls did not cluster with the rest of the syndromes included in the Induced Dependency pattern, perhaps due to the importance of this syndrome on its own in the elderly. Falls are the leading cause of injury in community-dwelling adults over 65 years [34]; between 30% and 40% of these individuals fall at least once per year [35], with severe consequences such as disability, institutionalization, or death [36]. In men, who have a lower prevalence of osteoporosis, falls are not usually associated with serious injuries. In women, falls, together with osteoporosis, are risk factors for hip fracture, which is up to three times more frequent in women [37].

Osteoporotic frailty fractures can cause substantial pain, and one of the side effects of the analgesic opiate derivatives used to treat this condition is constipation [38], also present in this pattern, although it can be caused by immobility as well [39]. Moreover, the severe and abrupt disabilities associated with hip fractures often lead to a decreased quality of life in older women, which may explain the inclusion of depression in this pattern [40]. Depression is also a recognized risk factor for falls and fractures in the elderly [41]. Vision and hearing impairment are also well-known factors that contribute to falls [42]. In fact, vision impairment alone has been associated with almost half of all falls in the older population [43].

Osteoarticular pattern

Arthropathy, which has a high prevalence that increases with age, progresses with pain and functional limitation, requiring high doses of opioids [44]. Therefore, it is likely that the constipation present in men is due to opioid treatment [38] or immobility, also in this pattern. However, we were unable to explain the absence of an association between arthropathy and constipation in women, given the coexistence of pain in both sexes.

As in the Falls pattern, the consequences of the conditions comprising the Osteoarticular pattern appeared to be more severe in women, who were also affected by pressure ulcers, possibly caused by immobility. However, it should be noted that immobility syndrome per se did not feature in this pattern, an observation for which we have no plausible explanation.

Comparison with other studies

The Cardiovascular pattern has been repeatedly described in previous studies [10–12,22,23,45,46]. This pattern is characterized by the co-occurrence of risk factors, cardiovascular diseases, metabolic disorders [10,22], cerebrovascular disease [10,12,22,23] and COPD (occasionally) [10,22,46].

For the other three patterns, similarities with previous studies were harder to find due to the limited number and types of diseases and/or geriatric syndromes considered by other researchers. For example, we were unable to corroborate the connection we observed between falls and sensory deficits because the former has never been included in studies of multimorbidity patterns. While our Osteoarticular pattern resembled the Anxiety, Depression, Somatoform disorders and Pain pattern described by Schäfer et al. [22], the association with fractures found in our study could not be compared as this condition was excluded from their analysis.

To the best of our knowledge, this is the first study to describe an Induced Dependency pattern, probably because no other studies of multimorbidity patterns have considered such a

wide range of geriatric syndromes. Indeed, most previous studies included no more than three syndromes from the following list of conditions: hearing loss [10–12,22], visual impairment [10–12], urinary incontinence [4,22,46], falls [4,46], and insomnia [22]. Nevertheless, the need to fully explore the pathways that link chronic diseases and geriatric syndromes has been emphasized by some of these authors [4].

Strengths and weaknesses

One of the main strengths of this study is its comprehensiveness in terms of the range of conditions considered in individual patients. Clinical complexity is addressed by including subjective symptoms and important geriatric syndromes, such as falls and cognitive impairment [47,48], rather than simply relying on disease counts. For this reason, we believe our statistical model is adequately adjusted for confounding diagnoses that may bias the results. Moreover, the idiosyncrasy of the UVSS ensures that all conditions are clinically verified by a trained professional, which increases the reliability of the diagnostic data. Factor analysis provides an overall picture of the associations between diseases in a given population without needing to establish an a priori list of conditions. The main advantage of this type of analysis is that unlike other multivariate statistical techniques, such as cluster analysis, diseases can form part of one or several patterns [24].

Among the limitations of the present study is the possible underreporting of some diseases/conditions. One such example is malnutrition, for which no objective nutritional assessment tool was available at the time of the study. Furthermore, we were unable to adjust by disease severity, which may have affected disease clustering. Because this study was cross-sectional, it is not possible to know when the various diseases and conditions analysed were incorporated into a given pattern. An etiological approach to the study of disease associations inevitably requires a longitudinal research design, which we propose as a future line of research. Finally, as only chronic diseases were considered for analysis, we were unable to study the role of acute conditions in the associative pathway between chronic diseases and/or geriatric syndromes. This may be especially relevant in the case of the Induced Dependency pattern, as acute conditions often trigger hospital admission and, indirectly, the frailty cascade.

Clinical relevance of the findings

This study corroborated the existence of clinically consistent multimorbidity patterns among the geriatric population. Of particular interest was the Induced Dependency pattern, which consisted of geriatric syndromes that were not present in any of the other three patterns identified, and was largely similar for both sexes. This pattern could serve as an alarm signal in hospitalized geriatric inpatients and allow the identification of situations of vulnerability to stressors, such as hospitalization itself. Early detection of this signal would facilitate the prevention of negative health outcomes, such as functional disability. Comprehensive geriatric assessment and treatment are key interventions aimed at halting the aforementioned frailty cascade [49].

Another important finding of this study is the differences observed between sexes within the Falls pattern. The aggravating role of osteoporosis in women, as suggested by our results, necessitates greater prevention and treatment efforts to tackle this condition, especially on the part of primary care professionals. A greater focus on healthy lifestyles, strategies to actively prevent falls and early diagnosis of osteoporosis could help to improve the quality of life of these patients.

Conclusions and future research

Our simultaneous analysis of diseases and geriatric syndromes in the older population revealed four clinically consistent multimorbidity patterns. One such pattern (i.e., Induced Dependency pattern), composed exclusively of geriatric syndromes, may act as a trigger of functional decline, underscoring the importance of global assessment of geriatric patients. Future longitudinal studies should investigate the effects of these patterns on specific health outcomes and their evolution over time in order to predict healthcare needs and, where possible, avoid negative health outcomes in patients in whom frailty is irreversible. Moreover, rather than considering one condition at a time, care guidelines and quality indicators should be designed to provide comprehensive and coordinated management of co-occurring diseases and geriatric syndromes.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MCS ACL APT. Performed the experiments: MCS ACL BPP. Analyzed the data: ACL. Wrote the paper: MCS ACL APT. Clinical interpretation of the findings: MCS NMV IVM PAH APT. Critical appraisal of the manuscript: MCS ACL NMV IVM PAH BPP MMS NEO GAK APT.

References

1. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. (2011) Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 10: 430–9. doi: [10.1016/j.arr.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003) PMID: [21402176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402176/)
2. AGS Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity (2012) Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 60:1957–68. doi: [10.1111/j.1532-5415.2012.04187.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04187.x) PMID: [22994844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22994844/)
3. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA (2007) Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 55: 780–91. PMID: [17493201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17493201/)
4. Lee PG, Cigolle C, Blaum C (2009) The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc* 57: 511–6. doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x) PMID: [19187416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187416/)
5. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW (2005) Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 294: 716–24. PMID: [16091574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091574/)
6. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T (2012) Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ* 345: e5205. doi: [10.1136/bmj.e5205](https://doi.org/10.1136/bmj.e5205) PMID: [22945950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945950/)
7. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderon-Larranaga A, Gimeno-Feliu LA, Gonzalez-Rubio F, Ponce-Falco A, et al. (2012) Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One* 7: e32190. doi: [10.1371/journal.pone.0032190](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032190) PMID: [22393389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393389/)
8. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M (2009) Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 7: 357–63. doi: [10.1370/afm.983](https://doi.org/10.1370/afm.983) PMID: [19597174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597174/)
9. van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA (2001) Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol* 54: 675–9. PMID: [11438407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438407/)
10. Formiga F, Ferrer A, Sanz H, Marengoni A, Albuquerque J, Pujol R (2013) Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study. *Eur J Intern Med* 24: 40–4. doi: [10.1016/j.ejim.2012.11.003](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.11.003) PMID: [23186603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23186603/)
11. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L (2009) Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc* 57: 225–30. doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x) PMID: [19207138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207138/)
12. John R, Kerby DS, Hennessy CH (2003) Patterns and impact of comorbidity and multimorbidity among community-resident American Indian elders. *Gerontologist* 43: 649–60. PMID: [14570961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14570961/)
13. Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J* 14: 61–5.

14. Guillén Llera F, García Antón MA (1972) Ayuda a domicilio. Aspectos médicos en geriatría. *Rev Esp Gerontol* 7: 339–46.
15. Pfeiffer E (1975) A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 23: 433–41. PMID: [1159263](#)
16. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA (2011) Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 61: e12–e21. doi: [10.3399/bjgp11X548929](#) PMID: [21401985](#)
17. Defloor T, Schoonhoven L, Fletcher J, Furtado K, Heyman H, Lubbers M, et al. (2005) Statement of the European Pressure Ulcer Advisory Panel—pressure ulcer classification: differentiation between pressure ulcers and moisture lesions. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 32: 302–6. PMID: [16234722](#)
18. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR).
19. World Health Organization (2007) Magnitude of falls—A worldwide overview. *Global Report on Falls prevention in Older Age*.
20. Kubinger KD (2003) On artificial results due to using factor analysis for dichotomous variables. *Psychology Science* 45: 106–10.
21. Donald RP (1985) Factor analysis and related methods. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
22. Schafer I, von Leitner EC, Schon G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, et al. (2010) Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One* 5: e15941. doi: [10.1371/journal.pone.0015941](#) PMID: [21209965](#)
23. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. (2012) Patterns of Multimorbidity in the Aged Population. Results from the KORA-Age Study. *PLoS One* 7: e30556. doi: [10.1371/journal.pone.0030556](#) PMID: [22291986](#)
24. Prados-Torres A, Calderon-Larranaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M (2014) Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 67: 254–66. doi: [10.1016/j.jclinepi.2013.09.021](#) PMID: [24472295](#)
25. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. (2014) Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 114: 272–7. doi: [10.1016/j.amjcard.2014.04.030](#) PMID: [24878126](#)
26. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J (2014) Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 65: 565–73. doi: [10.1016/j.eururo.2013.10.032](#) PMID: [24210090](#)
27. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schroder FH, Sternberg CN, et al. (2012) Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 61: 11–25. doi: [10.1016/j.eururo.2011.08.026](#) PMID: [21871711](#)
28. Jones DM, Song X, Rockwood K (2004) Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 52: 1929–33. PMID: [15507074](#)
29. Dodge HH, Kadowaki T, Hayakawa T, Yamakawa M, Sekikawa A, Ueshima H (2005) Cognitive impairment as a strong predictor of incident disability in specific ADL-IADL tasks among community-dwelling elders: the Azuchi Study. *Gerontologist* 45: 222–30. PMID: [15799987](#)
30. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS (2007) Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med* 147: 156–64. PMID: [17679703](#)
31. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT (1995) Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA* 273: 1348–53. PMID: [7715059](#)
32. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE (2010) Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA* 304: 1919–28. doi: [10.1001/jama.2010.1568](#) PMID: [21045098](#)
33. Lafont C, Gerard S, Voisin T, Pahor M, Vellas B (2011) Reducing "iatrogenic disability" in the hospitalized frail elderly. *J Nutr Health Aging* 15: 645–60. PMID: [21968859](#)
34. Moyer VA (2012) Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 157: 197–204. PMID: [22868837](#)
35. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF, Jackson SL, Brown JS, Fitzgerald JL (1990) Circumstances and consequences of falls experienced by a community population 70 years and over during a prospective study. *Age Ageing* 19: 136–41. PMID: [2337010](#)
36. Rubenstein LZ, Josephson KR (2002) The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 18: 141–58. PMID: [12180240](#)

37. Gonzalez Montalvo JI, Alarcon AT, Pallardo RB, Gotor PP, Pareja ST (2008) [Acute orthogeriatric care (II). Clinical aspects]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 43: 316–29. PMID: [18842206](#)
38. Papaleontiou M, Henderson CR Jr, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. (2010) Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 58: 1353–69. doi: [10.1111/j.1532-5415.2010.02920.x](#) PMID: [20533971](#)
39. Bardales MY, Gonzalez Montalvo JI, Abizanda SP, Alarcon Alarcon MT (2012) [Hip fracture guidelines. A comparison of the main recommendations]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 47: 220–7. doi: [10.1016/j.regg.2012.02.014](#) PMID: [22858132](#)
40. Lyles KW (2001) Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. *J Am Geriatr Soc* 49: 827–8. PMID: [11454124](#)
41. Kvelde T, McVeigh C, Toson B, Greenaway M, Lord SR, Delbaere K, et al. (2013) Depressive symptomatology as a risk factor for falls in older people: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 61: 694–706. doi: [10.1111/jgs.12209](#) PMID: [23617614](#)
42. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319: 1701–7. PMID: [3205267](#)
43. Harwood RH (2001) Visual problems and falls. *Age Ageing* 30 Suppl 4: 13–8. PMID: [11769782](#)
44. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología SEdR (2008) Guía de buena práctica clínica en Geriátría Artrosis. Elsevier España, S.L.
45. Steinman MA, Lee SJ, John BW, Miao Y, Fung KZ, Moore KL, et al. (2012) Patterns of multimorbidity in elderly veterans. *J Am Geriatr Soc* 60: 1872–80. doi: [10.1111/j.1532-5415.2012.04158.x](#) PMID: [23035702](#)
46. Dong HJ, Wressle E, Marcusson J (2013) Multimorbidity patterns of and use of health services by Swedish 85-year-olds: an exploratory study. *BMC Geriatr* 13: 120. doi: [10.1186/1471-2318-13-120](#) PMID: [24195643](#)
47. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, Yu Q, Zhou J, Rand C, et al. (2011) Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc* 59: 797–805. doi: [10.1111/j.1532-5415.2011.03391.x](#) PMID: [21568950](#)
48. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI (2007) Patient complexity: more than comorbidity. the vector model of complexity. *J Gen Intern Med* 22 Suppl 3: 382–90. PMID: [18026806](#)
49. Chen X, Mao G, Leng SX (2014) Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 9: 433–41. doi: [10.2147/CIA.S45300](#) PMID: [24672230](#)

3.2. Artículo 2

Gimeno A, Clerencia M, Ioakeim I, Poblador B, Aza M, González F, Rodríguez R, Prados A. **Health of Spanish centenarians: a cross-sectional study based on electronic health records**. BMC Geriatrics. 2019;19:226.

Background: With the number of centenarians increasing exponentially in Spain, a deeper knowledge of their socio-demographic, clinical, and healthcare use characteristics is important to better understand the health profile of the very elderly.

Methods: We conducted a retrospective, cross-sectional observational study in the EpiChron Cohort (Aragón, Spain) aimed at analyzing the socio-demographic, clinical, drug use and healthcare use characteristics of 1680 centenarians during 2011–2015, using data from electronic health records and clinical-administrative databases.

Results: Spanish centenarians (79.1% women) had 101.6 years on average. Approximately 80% of centenarians suffered from multimorbidity, with an average of 4.0 chronic conditions; 50% were exposed to polypharmacy, with an average of 4.8 medications; only 6% of centenarians were free of chronic diseases and only 7% were not on medication. Centenarians presented a cardio-cerebrovascular pattern in which hypertension, heart failure, cerebrovascular disease and dementia were the most frequent conditions. Primary care was the most frequently visited healthcare level (79% of them), followed by medical specialist consultations (23%), hospitalizations (13%), and emergency service use (9%).


Conclusions: Multimorbidity is the rule rather than the exception in Spanish centenarians. Addressing medical care in the very elderly from a holistic geriatric view is critical in order to preserve their health, and avoid the negative effects of polypharmacy.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Health of Spanish centenarians: a cross-sectional study based on electronic health records

Antonio Gimeno-Miguel^{1*†} , Mercedes Clerencia-Sierra^{1,2†}, Ignatios Ioakeim³, Beatriz Poblador-Plou¹, Mercedes Aza-Pascual-Salcedo^{1,4}, Francisca González-Rubio^{1,5}, Raquel Rodríguez Herrero² and Alexandra Prados-Torres¹

Abstract

Background: With the number of centenarians increasing exponentially in Spain, a deeper knowledge of their socio-demographic, clinical, and healthcare use characteristics is important to better understand the health profile of the very elderly.

Methods: We conducted a retrospective, cross-sectional observational study in the EpiChron Cohort (Aragón, Spain) aimed at analyzing the socio-demographic, clinical, drug use and healthcare use characteristics of 1680 centenarians during 2011–2015, using data from electronic health records and clinical-administrative databases.

Results: Spanish centenarians (79.1% women) had 101.6 years on average. Approximately 80% of centenarians suffered from multimorbidity, with an average of 4.0 chronic conditions; 50% were exposed to polypharmacy, with an average of 4.8 medications; only 6% of centenarians were free of chronic diseases and only 7% were not on medication. Centenarians presented a cardio-cerebrovascular pattern in which hypertension, heart failure, cerebrovascular disease and dementia were the most frequent conditions. Primary care was the most frequently visited healthcare level (79% of them), followed by medical specialist consultations (23%), hospitalizations (13%), and emergency service use (9%).

Conclusions: Multimorbidity is the rule rather than the exception in Spanish centenarians. Addressing medical care in the very elderly from a holistic geriatric view is critical in order to preserve their health, and avoid the negative effects of polypharmacy.

Keywords: Centenarians, Multimorbidity, Polypharmacy, Healthcare use, Spain

Background

The substantial decline in old age mortality of the past decades, together with the large birth cohorts of the early 1900s, has led to more and more people currently living beyond 100 years worldwide [1]. The United Nations, which monitors the global number of centenarians since 1990, stated that this age group will strongly increase from half a million

in 2015 to more than 25 million people in 2100 [2]. In Spain, their numbers are estimated to increase from 16,460 at present to more than 220,000 in 2066 [3].

Additionally, the rates of multimorbidity (i.e., presence of two or more chronic diseases) [4] and of its associated negative consequences such as higher risk of polypharmacy, disability and functional decline, and inappropriate healthcare use (e.g., hospitalizations by ambulatory care sensitive conditions, readmissions to hospital in a short period of time, overutilization of healthcare services) [5] could be expected to increase in centenarians as the burden of chronic diseases consistently grows with age [6–8]. Notwithstanding,

* Correspondence: agimenomi.iacs@aragon.es

†Antonio Gimeno-Miguel and Mercedes Clerencia-Sierra contributed equally and served as first co-authors.

¹EpiChron Research Group on Chronic Diseases, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, REDISSEC, Paseo Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza, Spain

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



centenarians have been described as a heterogeneous population group in terms of their morbidity profiles [9, 10] and health service use patterns [11], which might be explained in part by the dissimilar populations and methodologies used in the existing literature [12–14].

Some studies suggest that the burden of chronic conditions in centenarians is low, with low lethality rates [10, 15, 16] and low healthcare use [17]. Richmond et al. [16] conducted a study based on structured health history questionnaires and reported a relatively low prevalence of chronic conditions, with many centenarians escaping cardiovascular disease, osteoporosis, dementia, respiratory illness, cancer, anxiety and depression. However, the positive results reported by Australian centenarians might be related in part to the fact that this study was based on self-perceived health information from a convenience sample with various recruitment methods. By contrast, the Danish Centenarian Study [9] showed high levels of morbidity, particularly in hypertension (52%), dementia (51%), ischemic heart disease (27%), and strokes (22%); and a study of Tokyoite centenarians [18] found that more than 95% of them had chronic diseases.

The most commonly reported diseases in centenarians vary among studies and countries, including chronic conditions and symptoms such as joint pain (64%), hypertension (40–64%), cataracts/ocular disease (47–71%), arthritis (58%), left ventricular dysfunction (54%), heart disease (29–31%), osteoporosis (28%), gastrointestinal disease (21%), depression (18%), and cerebrovascular disease (16%), and also conditions such as fractures (47%) and dizziness (44%) [16, 18, 19].

Understanding the health profile and health care needs of the very elderly and generally frail, such as centenarians, becomes especially relevant when considering their numbers are increasing exponentially. Although the more methodologically sound research studies reported high prevalence of chronic diseases and multimorbidity in centenarians, no studies on the health status or healthcare use of Spanish centenarians have been published in the English literature. With our data including almost all centenarians in a geographical region that is representative of the whole of Spain we expect to provide sound scientific knowledge to this field of study. This could facilitate the design of specific care models fitting the socio-demographic and clinical characteristics of centenarians, and the identification of potential underlying factors for shorter longevity. The aim of this study was to describe the socio-demographic, clinical and healthcare use characteristics of a cohort of Spanish centenarians using routinely collected data from electronic health records and clinical-administrative databases.

Methods

Design and study population

We conducted a retrospective, cross-sectional observational study in the EpiChron Cohort [20]. This cohort links socio-demographic, clinical, health services use, and drug dispensation information for the public health system users of the Spanish region of Aragón (1.3 million inhabitants). The reference population of the EpiChron Cohort was 1,253,292 individuals at baseline (i.e., January 1, 2011), which represents approximately 98% of total inhabitants. The study population was composed of people from the cohort aged 100 years or more who were alive at some point in time from January 1, 2011 to December 31, 2015. The anonymized data used in the study was obtained from electronic health records and clinical-administrative databases linked at the patient level (i.e., user database, primary, specialist, hospital and emergency care, and pharmacy billing databases). A more detailed description of the cohort profile and of the data sources has been published elsewhere [20]. Only patients with at least one contact with the health system registered in their electronic health records were included in the study (Fig. 1).

The information analyzed included age, sex, area of residence (urban/rural), deprivation index of the area (according to 26 socioeconomic indicators) [21], all diagnoses of chronic diseases, all chronic medications dispensed, use of potentially inappropriate medications according to the updated Beers criteria [22], and healthcare use rates. All the information analyzed corresponded to the last 365 days of follow-up of each participant, which ended with either death of the patient, withdrawal of the system, or on December 31, 2015. Diagnoses were grouped in Expanded Diagnostic Clusters (EDCs) based on the Johns Hopkins ACG[®] System (version 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, US). This classification system is useful in multimorbidity studies to count diseases when diagnoses from different sources and codification systems are used (e.g., ICPC-1 codes from primary care and ICD-9-CM codes from hospitals). For the analysis of multimorbidity, defined as the co-occurrence of two or more chronic diseases, we considered all 114 of the EDCs defined as chronic by Salisbury et al. [23]. We defined chronic medications as those with three or more dispensations over the 365-days follow-up period, using the Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) classification system code at the third level. We calculated the anticholinergic drug scale score [24] and the anticholinergic cognitive burden [25] for each patient based on their medical prescriptions.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of socio-demographic, clinical, healthcare use and drug use characteristics of

Population of Aragón (Spain) user of the Public Health System in the EpiChron Cohort:
1 253 292 (50.5% women)

↓
 Individuals aged 100 years or more and alive at some point in time between
 January 1, 2011 and December 31, 2015: **2527 (74.6% women)**

↓ Excluded (no electronic health records available): 847 (65.6% women)

↓
 Centenarians with valid health records: **1680 (79.1% women)**

Information available on:

Chronic diseases: 1601 (79.6% women)

Drug dispensation: 1385 (80.3% women)

Healthcare use: 1680 (79.1% women)

Fig. 1 Flowchart for the study population

centenarians, by sex. The results were calculated as means and/or frequencies accompanied by their 95% confidence intervals. We used the Kruskal-Wallis test to compare means and the Pearson's chi-squared test to compare frequencies. Statistical significance was set at $p < 0.05$. We conducted all the analyses in Stata (Version 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, US).

Results

Demographics of centenarians

A total of 1680 people (79.1% women) of the EpiChron Cohort were 100 years old or above at some point in time from January 1, 2011 to December 31, 2015 and had valid electronic health records. Their socio-demographic characteristics are shown in Table 1. They had an average age of 101.6 (standard deviation, s.d., 1.84) years, with no differences by sex. The maximum age registered was 111 years in women and 109 years in men. Two women were supercentenarians (i.e., 110 years old or older), and 32 men and 101 female were semi-supercentenarians (i.e., aged 105 years or more). Regarding their place of residence, 57% of centenarians lived in an urban area during the study period. Approximately 30% of them lived in the less deprived areas (i.e., Q1) according to the deprivation index calculated for each basic health area of the region.

Disease burden in centenarians

Centenarians showed an average disease burden of almost 4 chronic conditions with no differences by sex, and approximately 6% of them did not present any chronic condition (Table 1). The prevalence of multimorbidity reached 80% of the centenarian population.

The ten most frequently reported chronic conditions in centenarians were, regardless of their sex, hypertension (56.0%), chronic ulcer of skin (28.1%), cerebrovascular disease (21.5%), congestive heart failure (20.3%), dementia (19.9%), degenerative joint disease (17.1%), varicose veins of lower extremities (14.9%), cataract/aphakia (13.9%), cardiac arrhythmia (11.7%), and diabetes (11.1%; Table 2). Incontinence was present in 49.5% of centenarians. The prevalence of some cardiovascular risk factors, such as hypertension and lipid metabolism disorders, as of other conditions such as chronic ulcer of the skin, dementia, degenerative joint disease, varicose veins, and osteoporosis was higher in women. On the other hand, men showed higher prevalence rates of COPD, other respiratory disorders, gout, and low back pain.

Drug use in centenarians

Centenarians presented a mean treatment burden of 4.8 chronic medications (Table 1), and 49.5% of them received five or more drugs (i.e., polypharmacy). Only 7% of centenarians had no chronic medications dispensed. According to the updated Beers criteria from 2015 [22] and to anticholinergic scores [24], centenarians received on average 1.35 potentially inappropriate medications, 8% of them were treated with high anticholinergic risk drugs, and 11% suffered a high anticholinergic cognitive burden, with no differences by sex.

Gastroprotective drugs (50.9%), antithrombotic agents (40.6%), analgesics and antipyretics (36.0%), diuretics (34.2%), anxiolytics (21.5%), antidepressants (14.4%), hypnotics-sedatives (13.8%), antipsychotics (13.6%), and ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors (13.4%) were the most frequently dispensed chronic drugs in centenarians (Table 3). The dispensation of anxiolytics, hypnotics-sedatives, and opioids, among others, was

Table 1 Socio-demographic, clinical and healthcare use characteristics of centenarians, by sex. Means are accompanied by their 95% confidence intervals in brackets

	Men	Women	P value
Socio-demographics			
N	351	1329	<0.001
Mean age, years ^a	101.7 (101.5–101.9)	101.6 (101.5–101.7)	n.s. ^b
Urban residence, %	58.7%	56.7%	n.s.
Deprivation index, % ^c			n.s.
Q1	29.1%	31.1%	
Q2	23.7%	22.8%	
Q3	24.0%	20.7%	
Q4	23.1%	25.6%	
Clinical information			
Without chronic diseases, %	7.6%	5.2%	n.s.
Chronic diseases, mean ^a	3.97 (3.65–4.28)	3.97 (3.81–4.12)	n.s.
With multimorbidity, %	78.0%	81.3%	n.s.
Without chronic medications, %	8.1%	6.4%	n.s.
Chronic drugs, mean ^a	4.94 (4.56–5.33)	4.77 (4.58–4.95)	n.s.
With polypharmacy, % ^d	49.8%	49.5%	n.s.
With potentially inappropriate medications, % ^{a,e}	71.1%	72.3%	n.s.
Potentially inappropriate medications, mean ^a	1.32 (1.19–1.45)	1.36 (1.29–1.43)	n.s.
Anticholinergic Drug Scale score, %			n.s.
0	50.6%	50.2%	
1	28.2%	29.5%	
2	12.4%	12.3%	
≥3	8.8%	8.0%	
Anticholinergic Cognitive Burden score, %			n.s.
0	55.3%	52.3%	
1	26.0%	28.8%	
2	6.2%	8.5%	
≥3	12.5%	10.4%	
Healthcare use			
Users of primary care services, %	76.1%	79.4%	n.s.
Visits to GP ^f , mean ^a	10.6 (9.4–11.7)	10.8 (10.2–11.5)	n.s.
Visits to nurse, mean ^a	9.3 (7.8–10.9)	12.1 (10.9–13.3)	n.s.
Users of specialties, %	24.5%	22.3%	n.s.
Visits to a specialist, mean ^a	2.79 (2.16–3.43)	2.72 (2.44–2.99)	n.s.
Different specialties visited, mean ^a	1.37 (1.23–1.51)	1.47 (1.37–1.57)	n.s.
Users of hospital, %	14.8%	12.1%	n.s.
Total hospital admissions, mean ^a	1.35 (1.17–1.52)	1.34 (1.23–1.45)	n.s.
Scheduled hospital admissions, mean ^a	0.06 (0.00–0.12)	0.12 (0.06–0.17)	n.s.
Length of stay in days, mean ^a	10.0 (7.9–12.0)	11.6 (10.3–13.0)	n.s.
Users of emergency room, %	11.7%	8.3%	n.s.
Visits to emergency room, mean ^a	1.80 (1.40–2.21)	1.45 (1.28–1.62)	n.s.

^aA non-parametric test was used; ^bNot statistically significant; ^cFrom less (Q1) to most (Q4) deprived administrative health areas; ^dDefined as five or more drugs dispensed; ^eAccording to Beers criteria; ^fGeneral Practitioner

Table 2 Prevalence of chronic conditions in men ($n = 351$) and women ($n = 1329$) centenarians. Conditions are listed in descending order of total prevalence, and only those with prevalence equal to or greater than 1% are represented

EDC ^a code	Chronic condition	Men (%)	Women (%)	<i>P</i> value
CAR14/15	Hypertension	46.8	58.4	<0.001
REC03	Chronic ulcer of the skin	22.0	29.7	<0.01
NUR05	Cerebrovascular disease	22.3	21.3	n.s. ^b
CAR05	Congestive heart failure	20.2	20.3	n.s.
NUR24	Dementia	12.8	21.7	<0.001
MUS03	Degenerative joint disease	13.2	18.1	<0.05
GSU08	Varicose veins of lower extremities	8.6	16.5	<0.001
EYE06	Cataract, aphakia	14.7	13.7	n.s.
CAR09	Cardiac arrhythmia	14.1	11.1	n.s.
END06/07/08/09	Diabetes	10.1	11.4	n.s.
EAR08	Deafness, hearing loss	8.6	10.9	n.s.
CAR11	Disorders of lipid metabolism	6.4	11.4	<0.05
PSY19	Sleep disorders of nonorganic origin	8.9	10.8	n.s.
HEM02	Iron deficiency, other deficiency anemias	11.9	9.7	n.s.
EYE08	Ischemic heart disease or AMI ^c	11.6	9.1	n.s.
PSY09	Glaucoma	8.0	8.9	n.s.
END02	Depression	7.3	8.2	n.s.
CAR03	Osteoporosis	1.8	9.3	<0.001
RES04	Emphysema, chronic bronchitis, COPD ^d	14.7	5.4	<0.001
SKN02	Dermatitis and eczema	8.6	6.1	n.s.
HEM03	Malignant neoplasms	9.7	4.3	<0.001
NUR21	Thrombophlebitis	3.4	5.8	n.s.
GUR04	Neurologic disorders, other	5.8	5.0	n.s.
RES11	Prostatic hypertrophy	24.2	0.0	<0.001
EYE02	Respiratory disorders, other	7.0	4.2	<0.05
MAL01	Visual impairment	5.5	4.6	n.s.
CAR16	Skin/low impact neoplasms	5.5	3.8	n.s.
END04	Cardiovascular disorders, other	3.1	3.9	n.s.
END05	Hypothyroidism	3.1	3.8	n.s.
REN01	Other endocrine disorders	1.8	4.1	n.s.
RHU02	Chronic renal failure	4.9	3.0	n.s.
NUT03	Gout	7.0	2.1	<0.001
ADM02	Obesity	1.5	3.5	n.s.
CAR12	Surgical aftercare	3.4	2.8	n.s.
HEM08	Hematologic disorders, other	4.3	2.4	n.s.
ALL04/05	Asthma	1.5	3.1	n.s.
GAS10	Diverticular disease of colon	2.5	1.9	n.s.
PSY14	Psychosocial disorders of childhood	1.2	2.2	n.s.
PSY01	Anxiety, neuroses	1.2	2.0	n.s.
CAR06	Cardiac valve disorders	1.8	1.8	n.s.
MAL12	Low back pain	3.1	1.0	<0.05
MUS14	Irritable bowel syndrome	0.9	1.3	n.s.
GAS09	Seizure disorder	2.1	1.0	n.s.

Table 2 Prevalence of chronic conditions in men ($n = 351$) and women ($n = 1329$) centenarians. Conditions are listed in descending order of total prevalence, and only those with prevalence equal to or greater than 1% are represented (*Continued*)

EDC ^a code	Chronic condition	Men (%)	Women (%)	<i>P</i> value
NUR07	Utero-vaginal prolapse	0.0	1.4	<0.05
FRE12	Parkinson's disease	1.5	1.0	n.s.
NUR06	Gastroesophageal reflux	0.6	1.2	n.s.
GAS08	Peripheral neuropathy, neuritis	0.6	1.2	n.s.

^aFrom a list of 114 Expanded Diagnostic Clusters; ^bNot statistically significant; ^cAcute myocardial infarction; ^dChronic obstructive pulmonary disease

higher in women compared with men; whereas the latter were prescribed more non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic products, antigout preparations, and inhalants for obstructive airway diseases and adrenergics.

Healthcare use of centenarians

Primary care was the most frequently visited level of care by centenarians. It was used by 79% of them, with an average of 11 annual visits to the General Practitioner (GP) and to the nurse (Table 1). Specialists were less frequently visited, and only 23% of centenarians received specialized care, with an average of 2.7 visits per year to 1.5 different specialities. The most visited specialists were radiologists (56.6% of the visits to a specialist), ophthalmologists (9.3%), orthopaedists and traumatologists (5.1%), dermatologists (4.4%), cardiologists (3.5%), and endocrinologists, nutritionists and urologists (2.3%), among others. More than 85% of centenarians did not require hospitalization during the study period. Those that used hospital care were admitted 1.3 times per year on average with a mean length of stay of 11 days. Unplanned hospitalizations were much more frequent than scheduled ones and represented 92.5% of the total number of hospitalizations. The ten most prevalent reasons for hospital admission were heart failure (in 12.0% of admissions), femoral neck fractures (10.0%), other respiratory system diseases (9.4%), pneumonia (6.5%), occlusion of cerebral arteries (3.5%), other lung diseases (3.5%), pneumonitis due to solids and liquids (3.3%), septicaemia (2.5%), acute renal failure (2.2%), and other urethral and urinary tract disorders (2.0%). Approximately nine in ten centenarians did not require visiting the emergency room; the rest visited this service 1.5 times per year on average. Sex had no effect on the utilization of any healthcare service.

Discussion

This study describes the socio-demographic, clinical and healthcare use characteristics of 1680 Spanish centenarians of the EpiChron Cohort between 2011 and 2015 based on electronic health records and clinical-administrative data sources. As far as we know, this is the first study describing the health status of Spanish centenarians in the English literature using register-based health

record data from a population-based cohort. As expected, the vast majority of people who reached age 100 were women [26].

Multimorbidity prevalence has been shown to increase as we get older [23, 27]. This concurs with the results from the EpiChron Cohort, where multimorbidity prevalence increased from 12% in the population aged 0–14 years to 16, 47, and 80% in people aged 15–44, 45–64 and ≥ 65 years, respectively [20]. According to this trend, one might have expected multimorbidity prevalence in centenarian populations to be above the 80% observed in the present study. However, our results do not necessarily indicate a lower-than-expected burden of chronic diseases, and could just signify physical and/or environmental difficulties in accessing health care services, or a 'laissez-faire' attitude or ageism [28] that could ultimately result in lower diagnosis rates.

Medical literature regarding the prevalence of centenarians without a diagnosis of common chronic conditions is inconsistent. In the Danish Centenarian Study [9] the authors found that only one out of 207 subjects was free of actual diseases or chronic conditions. A Japanese study found it to be less than 3% [18], another study reported that 19% of centenarians did not present chronic diseases [10], and yet another study found that 23% of centenarians reached age 100 with no major chronic diseases [29]. The proportion of disease-free centenarians in our study (6%) is within this range, nonetheless, these figures should be interpreted with caution, since previous studies apply varying methodologies and approach sample recruitment and condition analysis differently. In our study, we used a comprehensive list of more than 100 diseases, in contrast with the lists used by other authors [10, 29]. Additionally, data sources were of great importance when interpreting the results. Electronic health records offered an objective method of patient clinical characterization through the diagnosis of previously confirmed medical conditions by healthcare professionals. Nevertheless, although the public health system in Spain provides universal coverage, the absence of registered clinical information does not necessarily mean an absence of disease. Furthermore, health care service use for diagnostic or therapeutic purposes may have been rejected by a number of

Table 3 Prevalence of most dispensed chronic medications in men ($n = 351$) and women ($n = 1329$) centenarians. Drugs are listed in descending order of total prevalence, and only those with prevalence equal to or greater than 1% are represented

ATC ^c code	Chronic medication	Men (%)	Women (%)	<i>P</i> value
A02B	Drugs for peptic ulcer and GERD ^b	53.9	50.2	n.s. ^c
B01A	Antithrombotic agents	43.6	39.9	n.s.
N02B	Other analgesics and antipyretics	34.1	36.4	n.s.
C03C	High-ceiling diuretics	31.5	34.9	n.s.
N05B	Anxiolytics	13.9	23.4	<0.001
N06A	Antidepressants	12.8	14.7	n.s.
N05C	Hypnotics and sedatives	9.9	14.7	<0.05
N05A	Antipsychotics	11.4	14.2	n.s.
C09A	ACE ^d inhibitors, plain	7.3	14.9	<0.001
B03A	Iron preparations	12.8	10.7	n.s.
C08C	Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	13.9	10.3	n.s.
C05C	Capillary stabilizing agents	4.4	11.4	<0.05
C01D	Vasodilators used in cardiac diseases	8.1	10.3	n.s.
C09C	Angiotensin II receptor blockers, plain	7.0	9.0	n.s.
M02A	Topical products for joint and muscular pain	6.1	9.0	n.s.
C09D	Angiotensin II receptor blockers, combinations	5.9	8.4	n.s.
S01E	Antiglaucoma preparations and miotics	7.7	7.3	n.s.
A06A	drugs for constipation	8.1	6.7	n.s.
M01A	Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	10.3	6.1	<0.05
C01A	Cardiac glycosides	8.1	6.6	n.s.
N06B	Psychostimulants, agents used for ADHD ^e and nootropics	8.8	6.0	n.s.
R05C	Expectorants, excl. Combinations with cough suppressants	8.4	5.5	n.s.
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	5.1	5.9	n.s.
V06X	General nutrients	5.5	5.6	n.s.
B03B	Vitamin B12 and folic acid	5.1	5.5	n.s.
C07A	Beta blocking agents	4.4	5.7	n.s.
N02A	Opioids	2.2	6.2	<0.05
G04C	Drugs used in benign prostatic hypertrophy	26.0	0.0	<0.001
C10A	Lipid modifying agents, plain	6.6	4.3	n.s.
C04A	Peripheral vasodilators	5.5	4.1	n.s.
R03A	Adrenergics, inhalants	7.3	3.7	<0.05
R03B	Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants	7.3	3.7	<0.05
S01X	Other ophthalmologicals	3.7	4.4	n.s.
C09B	ACE inhibitors, combinations	3.7	4.3	n.s.
D01A	Antifungals for topical use	4.0	4.2	n.s.
C03D	Potassium-sparing agents	5.9	3.6	n.s.
C03E	Diuretics and potassium-sparing agents in combination	1.1	4.6	<0.05
A03F	Propulsives	1.1	4.1	<0.05
R06A	Antihistamines for systemic use	5.5	3.1	n.s.
C01E	Other cardiac preparations	3.7	3.4	n.s.
C03B	Low-ceiling diuretics, excl. Thiazides	2.6	3.6	n.s.
C08D	Selective calcium channel blockers with direct cardiac effects	3.7	2.7	n.s.
A12A	Calcium	0.7	3.3	<0.05

Table 3 Prevalence of most dispensed chronic medications in men ($n = 351$) and women ($n = 1329$) centenarians. Drugs are listed in descending order of total prevalence, and only those with prevalence equal to or greater than 1% are represented (*Continued*)

ATC ^c code	Chronic medication	Men (%)	Women (%)	P value
A12B	Potassium	1.8	3.1	n.s.
D07A	Corticosteroids, plain	4.8	2.3	<0.05
M04A	Antigout preparations	5.9	2.0	<0.001
N03A	Antiepileptics	1.8	3.0	n.s.
N07C	Antivertigo preparations	2.9	2.6	n.s.
J01 M	Quinolone antibacterials	4.0	1.9	n.s.
H02A	Corticosteroids for systemic use, plain	3.7	1.7	n.s.
H03A	Thyroid preparations	1.1	2.3	n.s.
J01X	Other antibacterials	2.9	1.4	n.s.
J01C	Beta-lactam antibacterials, penicillins	2.6	1.4	n.s.
N06D	Anti-dementia drugs	1.8	1.6	n.s.
V06Z	General nutrients	2.9	1.4	n.s.
S01A	Antiinfectives	0.7	1.7	n.s.
A10A	Insulins and analogues	1.5	1.4	n.s.
C03A	Low-ceiling diuretics, thiazides	0.7	1.4	n.s.
J01D	Other beta-lactam antibacterials	1.1	1.4	n.s.
R05D	Cough suppressants, excl. Combinations with expectorants	2.3	1.0	n.s.
H03B	Antithyroid preparations	0.7	1.1	n.s.

^aAnatomical Therapeutic Chemical Classification System; ^bGastroesophageal reflux disease; ^cNot statistically significant; ^dAngiotensin-converting-enzyme; ^eAttention deficit hyperactivity disorder

centenarians. In the Danish Centenarian Study [9] all participants (including proxies) were visited at their domicile for an interview, and further health information was retrieved from medical files and national health registers.

The most frequent diseases observed in centenarians vary among studies. The high prevalence of cardiovascular diseases found in our study is, however, a common finding, and has also been reported in 72 and 40% of Danish and New England centenarians, respectively [9, 10]. Some of the diseases from the cardio-cerebrovascular disease pattern showed by our centenarians (i.e., hypertension, heart failure, cerebrovascular disease, and cardiac arrhythmia) have also been reported in other studies as the most prevalent in this age group. Hypertension prevalence was similar in Spanish, Danish and Japanese centenarians [9, 18], while heart failure prevalence was lower in our study compared to that reported by Danish and Canadians [9, 17]. Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the only frequent conditions in our study that associate high mortality rates [10, 15]. The prevalence of diabetes mellitus in our centenarians (11%) was similar to the 6–10% reported by other authors despite using different methodologies [9, 10, 18]. High dementia prevalence is also a common finding in centenarians [30], especially in women [17], whereas chronic ulcers of the

skin are more likely to be a consequence of prolonged limitations in mobility as a result of underlying disorders.

According to our findings, one in two centenarians was polymedicated. The most frequently dispensed medications were similar to those in a Swedish study of community dwelling centenarians [31]. The proportion of individuals in our study with no drug prescriptions (7%) was similar to the 5% found in the Danish Study [9]. A study conducted in the United Kingdom (UK), with an observation period of over twenty years using a Primary Care database of 11,000 individuals who reached the age of 100, reported that 27% of centenarians had no drug prescriptions [32]. The mean burden of treatment in our centenarians, however, was lower, maybe because we only included chronic medication. It is also worth noting that our centenarians were treated with drugs with a low anticholinergic load. Despite all that, the percentage of individuals receiving inappropriate medication according to the Beers criteria was double when comparing with the UK study [32].

Some of the differences between men and women in our results regarding drug dispensation could be reasonably attributed to gender-related morbidities, while others could suggest unequal treatment of specific conditions (i.e., gender inequalities) [33]. For example, the overprescription of certain drugs, such as anxiolytics and hypnotics, was greater in women than in men, even

though there were no significant differences in the prevalence of sleep disorders or anxiety/neuroses when stratifying by sex. Similarly, women were more often treated for pain with stronger analgesics, like opioids, when comparing with men.

Healthcare use in centenarians was lower than expected by age regardless of the level of care analyzed. The relatively low burden of chronic diseases and medications in centenarians resulted, as expected, in less intensive use of medical services [34]. These findings could even suggest a more appropriate pattern of healthcare use in centenarians, who mainly resorted to primary care instead of specialized care, and were not frequent users of emergency services. Our results are similar to those found in a previous study based on administrative health data of 1842 Canadian centenarians, who used primary care, hospital care and emergency services in 95, 18 and 26% of cases, respectively [17]. However, these results should be interpreted with caution as they might be explained in part by physical and/or environmental difficulties faced by these patients in accessing health care services.

Strengths and limitations of the study

The main strength of this study is that it draws on a population-based cohort representative of the Spanish population, although only users of the public health system with available electronic health records were considered for inclusion. As our main limitation, data used in the study was anonymized and centenarians could not be contacted to collect extra variables related to longevity that could have been of interest for the purposes of this study, such as lifestyle habits (e.g., smoking habit, alcohol consumption), level of physical functioning (e.g., activities of daily living), and biological, educational, and socioeconomic (e.g., housing conditions) indicators. Instead, data came from electronic health records and clinical-administrative databases, which, while constituting primary sources of clinical information, were not primarily designed for research purposes and, consequently, could entail some errors during the registration process.

Conclusions

The utilization of electronic health records allowed for the characterization of the health profile and healthcare use of Spanish centenarians. Multimorbidity seems to be the rule rather than the exception in this population, which mainly presented a cardio-cerebrovascular pattern including hypertension, heart failure, cerebrovascular disease, dementia, and skin ulcers. Addressing medical care in the very elderly from a holistic geriatric view is critical in order to

preserve their health, and avoid the negative effects of polypharmacy. Future studies aimed at characterizing the health profile and longevity determinants of centenarians should also take into account genetic, environmental and socioeconomic factors as well as lifestyle habits and physical functionality.

Abbreviations

ACE: angiotensin-converting-enzyme; AMI: acute myocardial infarction; ATC: Anatomical-Therapeutic-Chemical; CEICA: Clinical Research Ethics Committee of Aragón; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; EDCs: Expanded Diagnostic Clusters; ER: emergency room; GERD: gastroesophageal reflux disease; GP: General Practitioner; s.d: standard error

Acknowledgements

This work was supported by Gobierno de Aragón [B01_17R] and the European Regional Development Fund "Construyendo Europa desde Aragón". The authors sincerely thank Eva Giménez Labrador for her statistical support and Kevin Blied Bueno for his writing assistance.

Authors' contributions

APT and MCS conceived and designed the research. BPP generated and curated the database and conducted the statistical analyses. FGR, MAPS, MCS, AGM, APT and II interpreted the data. AGM, MCS, II and RRH drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by Gobierno de Aragón [B01_17R] and the European Regional Development Fund "Construyendo Europa desde Aragón". The funders played no role in the design of the study, collection, analysis, and interpretation of data, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available due to the possibility of compromising individual privacy because of the small number of participants included, but are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Aragón (CEICA, PI17/0024). The CEICA waived the requirement to obtain the informed consent from patients since the information used was anonymized.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹EpiChron Research Group on Chronic Diseases, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, REDISSEC, Paseo Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza, Spain. ²Aragon Health Service (SALUD), Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain. ³EpiChron Research Group on Chronic Diseases, IIS Aragón, Zaragoza, Spain. ⁴Directorate of Primary Care, SALUD, Zaragoza, Spain. ⁵Primary Care Health Centre Delicias-Sur, SALUD, Zaragoza, Spain.

Received: 9 January 2019 Accepted: 30 July 2019

Published online: 19 August 2019

References

- Rasmussen SH, Andersen-Ranberg K, Thinggaard M, et al. Cohort profile: the 1895, 1905, 1910 and 1915 Danish birth cohort studies - secular trends in the health and functioning of the very old. *Int J Epidemiol*. 2017;46:1746.
- United Nations Department of Economic and Social Affairs. World population prospects: the 2015 revision. New York, US, 2015.
- Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de Población 2016-2066. Madrid, Spain, 2016.

4. Kingston A, Robinson L, Booth H, Knapp M, Jagger C. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the population ageing and care simulation (PACSim) model. *Age Ageing*. 2018;47:374–80.
5. Marengoni A, Anglemán S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430–9.
6. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3:223–8.
7. 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;380:37–43.
8. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and Frontiers for integrated Gerontological and clinical research Multi-morbidity: Implications and Challenges for Medical Care and Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:640–7.
9. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:900–8.
10. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:232–7.
11. Menotti A, Blackburn H, Seccarecchia F, et al. The relation of chronic diseases to all-cause mortality risk - the seven countries study. *Ann Med*. 1997;29:135–41.
12. Poon LW, Jazwinski M, Green RC, et al. Methodological considerations in studying centenarians: lessons learned from the Georgia centenarian studies. *Annu Rev Gerontol Geriatr*. 2007;27:231–64.
13. Vestergaard S, Andersen-Ranberg K, Skytthe A, Christensen K, Robine J-M, Jeune B. Health and function assessments in two adjacent Danish birth cohorts of centenarians: impact of design and methodology. *Eur J Ageing*. 2016;13:15–23.
14. Rasmussen SH, Andersen-Ranberg K. Health in centenarians. In: Pachana NA, editor. *Encyclopedia of Geropsychology*. Singapore: Springer Science+Business Media Singapore; 2016. p. 13.
15. Beregi E, Klinger A. Health and living conditions of centenarians in Hungary. *Int psychogeriatrics*. 1989;1:195–200.
16. Richmond RL, Law J, KayLambkin F. Morbidity profiles and lifetime health of Australian centenarians. *Australas J Ageing*. 2012;31:227–32.
17. Rochon PA, Gruneir A, Wu W, et al. Demographic characteristics and healthcare use of centenarians: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:86–93.
18. Takayama M, Hirose N, Arai Y, et al. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:774–82.
19. Rasmussen SH, Andersen-Ranberg K, Dahl JS, et al. Diagnosing heart failure in centenarians. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16:1–11.
20. 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;47:382–384f.
21. Compés Dea ML, Olivan Bellido E, Feja Solana C, Aguilar Palacio I, García-Carpintero Romero del Hombrebueno G, Adiego Sancho B. Construction of a deprivation index by basic healthcare area in Aragon using population and housing census 2011. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92:1–17.
22. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227–46.
23. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2011;61:e12–21.
24. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1481–6.
25. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Health*. 2008;4:311–20.
26. Hazra NC, Dregan A, Jackson S, Gulliford MC. Differences in health at age 100 according to sex: population-based cohort study of centenarians using electronic health records. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1331–7.
27. Tetzlaff J, Muschik D, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Expansion or compression of multimorbidity? 10-year development of life years spent in multimorbidity based on health insurance claims data of Lower Saxony, Germany. *Int J Public Health*. 2017;62:679–86.
28. Wyman MF, Shiovitz-Ezra S, Bengel J. Ageism in the health care system: providers, patients, and systems. Cham: Springer; 2018. p. 193–212.
29. Ailshire JA, Beltrán-Sánchez H, Crimmins EM. Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US adults as they survive to 100. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:193–201.
30. von Berenberg P, Dräger D, Zahn T, Neuwirth J, Kuhlmeier A, Gellert P. Chronic conditions and use of health care service among German centenarians. *Age Ageing*. 2017;46:939–45.
31. Wastesson JW, Parker MG, Fastbom J, Thorslund M, Johnell K. Drug use in centenarians compared with nonagenarians and octogenarians in Sweden: a nationwide register-based study. *Age Ageing*. 2012;41:218–24.
32. Hazra NC, Dregan A, Jackson S, Gulliford MC. Drug utilization and inappropriate prescribing in centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1079–84.
33. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:e002378.
34. Palladino R, Tayu Lee J, Ashworth M, Triassi M, Millett C. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing*. 2016;45:431–5.

Publisher's Note

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

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3.3. Artículo 3

Clerencia M, Ioakeim I, Poblador B, Gonzalez F, Aza M, Machon M, Gimeno A, Prados A.
Do Centenarians Die Healthier than Younger Elders? A Comparative Epidemiological Study in Spain. J. Clin. Med. 2020;9:1563.

This study aims to describe the clinical course, drug use, and health services use characteristics during the last year of life of elders who die being centenarians and to identify key aspects differentiating them from elders who die at an earlier age, with a particular focus on sex differences. We conducted an observational, population-based study in the EpiChron Cohort (Aragón, Spain). The population was stratified by sex and into three age sub-populations (80–89, 90–99, and ≥ 100 years), and their characteristics were described and compared. Multimorbidity was the rule in our elders, affecting up to 3 in 4 centenarians and 9 in 10 octogenarians and nonagenarians. Polypharmacy was also observed in half of the centenarian population and in most of the younger elders. Risk factors for cardiovascular disease (i.e., hypertension, dyslipidaemia, diabetes), cerebrovascular disease and dementia were amongst the most common chronic conditions in all age groups, whereas the gastroprotective drugs and antithrombotic agents were the most dispensed drugs. Centenarians presented in general lower morbidity and treatment burden and lower use of both primary and hospital healthcare services than octogenarians and nonagenarians, suggesting a better health status. Sex-differences in their clinical characteristics were more striking in octogenarians and tended to decrease with age.



Article

Do Centenarians Die Healthier than Younger Elders? A Comparative Epidemiological Study in Spain

Mercedes Clerencia-Sierra ^{1,2,†}, Ignatios Ioakeim-Skoufa ^{3,†} , Beatriz Poblador-Plou ^{2,4} ,
Francisca González-Rubio ^{1,2}, Mercedes Aza-Pascual-Salcedo ^{1,2}, Mónica Machón ^{2,5,6},
Antonio Gimeno-Miguel ^{2,4,*} and Alexandra Prados-Torres ^{2,4,‡}

¹ Aragon Health Service (SALUD), EpiChron Research Group, 50009 Zaragoza, Spain; mclerencia@salud.aragon.es (M.C.-S.); fgonzalez@salud.aragon.es (F.G.-R.); maza@salud.aragon.es (M.A.-P.-S.)

² Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), 28222 Madrid, Spain; bpoblador.iacs@aragon.es (B.P.-P.); monica.machonsobrado@osakidetza.eus (M.M.); sprados.iacs@aragon.es (A.P.-T.)

³ EpiChron Research Group, IIS Aragón, 50009 Zaragoza, Spain; ignacio.ioakim@hotmail.es

⁴ EpiChron Research Group, Aragon Health Sciences Institute (IACS), IIS Aragón, Miguel Servet University Hospital, 50009 Zaragoza, Spain

⁵ Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Grupo de Atención Primaria, 20014 San Sebastián, Spain

⁶ Instituto de Investigación en Servicios de Salud Kronikgune, 48902 Barakaldo, Spain

* Correspondence: agimenomi.iacs@aragon.es; Tel.: +34-976-765-500

† These authors contributed equally to this work and served as first co-authors.

‡ These authors contributed equally to this work and served as senior co-authors.

Received: 16 April 2020; Accepted: 19 May 2020; Published: 21 May 2020



Abstract: This study aims to describe the clinical course, drug use, and health services use characteristics during the last year of life of elders who die being centenarians and to identify key aspects differentiating them from elders who die at an earlier age, with a particular focus on sex differences. We conducted an observational, population-based study in the EpiChron Cohort (Aragón, Spain). The population was stratified by sex and into three age sub-populations (80–89, 90–99, and ≥ 100 years), and their characteristics were described and compared. Multimorbidity was the rule in our elders, affecting up to 3 in 4 centenarians and 9 in 10 octogenarians and nonagenarians. Polypharmacy was also observed in half of the centenarian population and in most of the younger elders. Risk factors for cardiovascular disease (i.e., hypertension, dyslipidaemia, diabetes), cerebrovascular disease and dementia were amongst the most common chronic conditions in all age groups, whereas the gastroprotective drugs and antithrombotic agents were the most dispensed drugs. Centenarians presented in general lower morbidity and treatment burden and lower use of both primary and hospital healthcare services than octogenarians and nonagenarians, suggesting a better health status. Sex-differences in their clinical characteristics were more striking in octogenarians and tended to decrease with age.

Keywords: aged 80 and over; delivery of healthcare; electronic health records; multimorbidity; multiple chronic conditions; polypharmacy; real-world data

1. Introduction

The extraordinary rise in life expectancy in developed countries during the past decades has resulted in an exponential increase in the centenarian population. The United Nations estimated that there would be more than 25 million centenarians in 2100 [1]. This underscores the importance of studying this age group to characterize their biological, genetic, social, clinical, and epidemiological

profile. On the one hand, to shed some light on the mechanisms and factors involved in the ability of an individual to extend life span; on the other hand, to obtain useful information for the design of person-centered care models adapted to their characteristics to decrease the medical and economic impact associated with ageing.

Centenarians have been studied from different perspectives; however, several gaps in knowledge remain unfilled. A density analysis (total number of life durations per birth date) in deceased Olympic athletes and deceased supercentenarians (individuals aged 110 years or older) revealed similar life-span trends toward increased life duration, as well as similar mortality pressures that increase with age [2]. Several studies have characterized the burden of diseases (multimorbidity) and drugs (polypharmacy) and the use of health services in centenarians with contradictory results [3–12]. Two central hypotheses have been proposed regarding morbidity burden and disability in the oldest old population. The compression of morbidity hypothesis suggests that morbidity and disability could be compressed into a shorter duration of time before death if the onset of chronic illness could be postponed [13]. The expansion of morbidity hypothesis predicts increased morbidity and an increasing number of years spent in poor health [14,15]. Assessing trends in compression or expansion of morbidity would provide useful epidemiological information with clinical implications [16].

In our opinion, comparing the clinical-epidemiological characteristics of centenarians with those elders who are not able to reach age 100 may help to identify potential underlying factors of shorter longevity. On the other hand, addressing the sex and gender perspective in elders is also necessary to understand the role of sex in the process of ageing, and to identify potential gender-related inequalities in the health [17] and healthcare [18] of older adults. In this context, the use of real-world data routinely generated in daily practice during the process of care, such as electronic health records (EHRs), may represent an excellent opportunity to study centenarians through the conduct of large-scale, population-based studies.

This study aims to describe the demographic, clinical, drug use and healthcare use characteristics during the last year of life of elders who die being centenarians and to identify clinical key aspects differentiating them from elders who die at an early age being nonagenarians or octogenarians, with a specific focus on sex differences.

2. Materials and Methods

2.1. Design and Study Population

We conducted an observational, population-based study using real-world data (i.e., the information contained in EHRs and clinical-administrative databases) in the EpiChron Cohort [19]. This cohort links, at the patient level, demographic, clinical, drug dispensation, and health services use information of the public health system users of the Spanish region of Aragón. The reference population of the cohort was 1,253,292 individuals on 1 January 2011, representing approximately 98% of total inhabitants in the region. The anonymized data used in the study were obtained from the user database, primary, specialist, hospital and emergency care EHRs, and pharmacy billing database. A more detailed description of the cohort profile and of the data sources was published elsewhere [19].

We selected for this study all the subjects from the cohort who had died at the age of 80 years or older from 1 January 2011 to 31 December 2015. The study population was stratified by sex and into three age sub-populations: 80–89 years, 90–99 years, and ≥ 100 years. Since we aimed to study the health profile during the last stage of life of older adults capable of becoming centenarians and compare with that of elders who were not able to reach age 100, we excluded from the study the elders who remained alive at the end of the study period. We only included in the study patients with at least one contact with the health system registered in their EHRs.

The information analyzed for each participant included: sex, age, area of residence (urban or rural), deprivation index of the area calculated according to 26 socio-economic indicators and arranged from less (Quartile 1, Q1) to most (Quartile 4, Q4) deprived [20], all chronic disease diagnoses registered

in primary and/or hospital EHRs, all chronic medications dispensed, use of potentially inappropriate medications according to the updated Beers criteria [21], and health services use rates. All the information analyzed corresponded to the last 365 days of follow-up of each individual. Diagnoses were grouped in Expanded Diagnostic Clusters (EDCs) based on the Johns Hopkins Adjusted Clinical Groups (ACG[®]) System (Version 11.0, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA). This classification software is useful in studies on multimorbidity to count diseases when diagnoses from different sources and codification systems are used (e.g., International Classification of Primary Care-ICPC-codes from primary care and International Classification of Diseases-ICD-codes from hospitals). We defined multimorbidity as the co-occurrence of more than one disease from those of the list of 114 EDCs defined as chronic by Salisbury et al. [22]. We defined chronic medications as those with three or more dispensations over the 365-days follow-up period, using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system code at the third level. We calculated the anticholinergic drug scale score [23] and the anticholinergic cognitive burden [24] for each individual based on their medical prescriptions.

2.2. Statistical Analysis

We performed a descriptive analysis of demographic, clinical, health services use, and drug use characteristics of centenarians by sex and compared them with those of men and women aged 80–89 and 90–99 years. The results were calculated as means and/or frequencies accompanied by their 95% confidence intervals. For the analysis of the differences among the three age groups, we used the Kruskal–Wallis test to compare means and the Pearson’s chi-squared test to compare frequencies. For the analysis of the differences between sexes within each age group, we used the Mann–Whitney U test and the Pearson’s chi-squared test, respectively. All the analyses were conducted in Stata (Version 12.0, StataCorp LLC, College Station, TX, USA), with the statistical significance set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Demographics

A total of 47,549 individuals of the EpiChron Cohort died at the age of 80 years or older at some point from 1 January 2011 to 31 December 2015; 1255 of them were centenarians. The demographic, clinical, and health services use characteristics of the study population are shown in Table 1 and Table S1. The proportion of women was higher in centenarians (77.7% vs. 50.2% in octogenarians). The average age of centenarians was 101.6 years, and the maximum age was 111 in women and 109 in men. The proportion of people who had lived in an urban area was significantly higher in centenarians, in both sexes. The proportion of elders belonging to the less deprived administrative health areas (i.e., Q1) was higher in centenarians (30.5% vs. 26.1% in octogenarians). Some differences by sex regarding the type and deprivation index of the residential area were observed in people aged 80–99, but not in centenarians (Table 1).

3.2. Multimorbidity

Clinical characteristics of the study population regarding the burden and prevalence of chronic diseases are shown in Tables 1 and 2. We found significantly lower multimorbidity rates in centenarians (78.2% vs. 95.0% in octogenarians). We did not detect differences regarding multimorbidity prevalence between sexes. Moreover, centenarians had a significantly higher proportion of individuals free of chronic conditions (6.0% vs. 1.0%) and lower burden of chronic diseases compared with octogenarians (6.82 vs. 3.76 diagnoses).

Centenarians showed lower prevalence rates of all chronic conditions compared with younger elders, except for chronic ulcer of the skin. Hypertension was the most common chronic condition in the three age groups, although its prevalence decreased with age from 68.0% in octogenarians to

52.6% in centenarians. Moreover, the prevalence of lipid metabolism disorders and diabetes mellitus, the second and third most frequent conditions in octogenarians, substantially decreased with age.

Regarding sex, some cardiovascular risk factors such as hypertension, disorders of lipid metabolism and obesity (but not diabetes) were significantly more prevalent in women than in their male counterparts in all age groups. We observed the same trend for dementia, chronic ulcers of the skin, varicose veins of lower extremities, and osteoporosis. On the other hand, conditions such as chronic obstructive pulmonary disease, gout, low back pain, and renal calculi were significantly more prevalent in men. We also found that prevalence for many other chronic conditions presented significant differences between the two sexes, but these differences were not significant in centenarians (Table 2 and Table S2). Although cardiac arrhythmia, ischemic heart disease, acute myocardial infarction, generalized atherosclerosis, cerebrovascular disease, and peripheral vascular disease were significantly more prevalent in men than in women, these differences in centenarians were not significant. We observed the same for some types of malignant neoplasms, such as colorectal, lung, and high impact neoplasms. On the contrary, depression, anxiety and neurosis, as well as hypothyroidism and asthma, were more prevalent in women but with no significant differences between the two sexes in centenarians.

Table 1. Demographic, clinical, and health services use characteristics of the study population by age group (dead at the age of 80–89, 90–99, or ≥100 years) and sex (M, men; W, women).

Information Demographic	Octogenarians			Nonagenarians			Centenarians			<i>p</i> _{men}	<i>p</i> _{women}
	M	W	<i>p</i>	M	W	<i>p</i>	M	W	<i>p</i>		
Total population (<i>n</i>)	14,184	14,280		6282	11,548		280	975			
Age (mean) *	84.6	85.2	<0.001	92.7	93.3	<0.001	101.7	101.6	0.248		
Residence (urban, %)	48.3	51.7	<0.001	49.2	52.5	<0.001	58.9	56.8	0.530	0.001	0.006
Deprivation index (%) ^a			<0.001			<0.001			0.317	<0.001	0.002
Q1	24.4	27.8		27.7	30.1		29.4	30.8			
Q2	23.4	22.8		23.0	22.1		24.0	22.4			
Q3	23.7	22.8		22.9	22.7		25.1	21.1			
Q4	28.5	26.6		26.5	25.1		21.5	25.7			
Clinical											
Free of chronic disease (%)	1.0	1.0	0.548	1.8	1.6	0.341	8.1	5.5	0.123	<0.001	<0.001
Chronic diseases (mean) *	6.76	6.87	0.008	5.86	5.63	<0.001	3.77	3.75	0.817	<0.001	<0.001
Multimorbidity ^b (%)	94.7	95.3	0.022	92.2	91.7	0.239	76.9	78.6	0.573	<0.001	<0.001
Free of chronic medication (%)	2.8	2.6	0.297	3.2	3.4	0.450	9.2	6.5	0.169	<0.001	<0.001
Chronic drugs (mean) *	7.32	7.59	<0.001	6.71	6.60	0.069	4.89	4.92	0.864	<0.001	<0.001
Polypharmacy ^c (%)	76.1	78.3	<0.001	72.0	70.7	0.092	48.2	50.8	0.490	<0.001	<0.001
With potentially inappropriate medications ^d (%)	79.9	84.2	<0.001	79.9	82.0	0.001	69.3	72.3	0.371	0.001	<0.001
Potentially inappropriate medications (mean) *	1.59	1.80	<0.001	1.61	1.72	<0.001	1.28	1.37	0.426	0.001	<0.001
ADS ^e score (%)			<0.001			<0.001			0.691	0.001	<0.001
0	40.7	35.4		41.6	37.8		52.8	49.0			
1	29.3	30.3		29.9	31.5		28.4	30.0			
2	15.6	18.1		15.4	17.3		10.1	12.5			
≥3	14.4	16.3		13.1	13.4		8.7	8.6			
ACB ^f score (%)			<0.001			<0.001			0.086	0.001	<0.001
0	45.4	40.4		44.5	40.7		56.9	50.4			
1	28.0	28.3		27.8	29.3		25.2	30.4			
2	10.0	11.8		11.4	12.6		5.5	9.2			
≥3	16.7	19.6		16.3	17.3		12.4	10.0			
Health Services Use											
Users of Primary Care (%)	86.3	86.3	0.984	82.8	84.3	0.010	75.0	77.6	0.354	<0.001	<0.001
Visits to GP ^g (mean) *	16.0	15.0	<0.001	14.6	13.1	<0.001	10.9	11.3	0.750	<0.001	<0.001
Visits to Nurse (mean) *	14.6	14.5	<0.001	12.5	12.6	0.001	10.1	13.3	0.140	<0.001	<0.001
Users of specialties (%)	73.8	65.1	<0.001	59.1	46.7	<0.001	28.6	28.6	0.527	<0.001	<0.001
Visits to a specialist (mean) *	8.31	7.03	<0.001	4.99	4.29	<0.001	2.79	2.77	0.480	<0.001	<0.001
Different specialties visited (mean) *	3.22	2.84	<0.001	2.28	1.97	<0.001	1.40	1.49	0.760	<0.001	<0.001
Users of hospital (%)	39.2	33.9	<0.001	30.6	24.8	<0.001	15.4	13.1	0.338	<0.001	<0.001
Hospital admissions (mean) *	1.79	1.67	<0.001	1.51	1.47	0.415	1.33	1.34	0.891	<0.001	<0.001
Length of stay in days (mean) *	18.9	18.2	0.149	15.3	14.8	0.284	10.4	11.8	0.560	<0.001	<0.001
Users of emergency room (%)	15.4	14.2	0.004	14.5	12.8	0.002	10.7	8.0	0.153	0.032	<0.001
Visits to emergency room (mean) *	2.20	2.06	0.023	1.93	1.83	0.102	1.90	1.55	0.279	<0.001	<0.001

* A non-parametric test was used. ^a From less (Quartile 1, Q1) to most (Quartile 4, Q4) deprived administrative health areas. ^b Defined as the presence of two or more diseases from a list of 114 conditions. ^c Defined as five or more drugs dispensed. ^d According to the updated Beers criteria. ^e Anticholinergic Drug Scale. ^f Anticholinergic Cognitive Burden. ^g General Practitioner. *p*_{men} and *p*_{women} represent the *p* values of the comparisons among men of different ages and women of different ages. To facilitate the reading of the table, significant *p* values are highlighted in bold, and 95% confidence intervals of the means are not shown (the complete table is provided as Table S1).

Table 2. Prevalence of chronic conditions of the study population by age group (dead at the age of 80–89, 90–99, or ≥100 years) and sex (M, men; W, women).

Chronic Condition ^a	Octogenarians			Nonagenarians			Centenarians			<i>p</i> _{men}	<i>p</i> _{women}
	M	W	<i>p</i>	M	W	<i>p</i>	M	W	<i>p</i>		
Hypertension	63.7	72.7	<0.001	58.6	68.8	<0.001	44.2	55.0	0.003	<0.001	<0.001
Lipid metabolism disorders	31.9	34.9	<0.001	19.0	22.1	<0.001	5.8	10.0	0.047	<0.001	<0.001
Diabetes	30.6	30.6	0.977	21.0	21.5	0.477	10.0	11.9	0.472	<0.001	<0.001
Dementia	19.5	28.5	<0.001	20.9	29.7	<0.001	14.6	22.4	0.008	0.007	<0.001
Cardiac arrhythmia	27.2	23.9	<0.001	24.8	20.0	<0.001	13.9	10.9	0.226	<0.001	<0.001
Cerebrovascular disease	23.1	22.0	0.021	25.8	24.1	0.012	21.9	20.5	0.673	<0.001	<0.001
Cataract, aphakia	23.9	24.3	0.414	22.4	18.7	<0.001	13.1	12.2	0.777	<0.001	<0.001
Congestive heart failure	20.3	22.4	<0.001	23.4	23.8	0.626	18.9	21.1	0.475	<0.001	0.014
Degenerative joint disease	17.5	27.0	<0.001	17.2	23.3	<0.001	11.2	14.8	0.167	0.026	<0.001
Chronic ulcer of the skin	16.2	21.3	<0.001	18.3	26.4	<0.001	24.6	31.3	0.047	<0.001	<0.001
Depression	14.4	27.2	<0.001	12.7	19.9	<0.001	6.5	7.4	0.720	<0.001	<0.001
Varicose veins of lower extremities	11.4	27.0	<0.001	11.6	22.9	<0.001	6.5	15.0	0.001	0.041	<0.001
Emphysema, chronic bronchitis, COPD ^b	28.0	10.4	<0.001	24.1	9.0	<0.001	14.6	5.6	<0.001	<0.001	<0.001
Iron deficiency, other deficiency anemias	16.6	16.8	0.666	16.2	14.7	0.008	10.8	9.4	0.580	0.034	<0.001
Prostatic hypertrophy	32.1	0.0	<0.001	31.0	0.0	<0.001	23.9	0.0	<0.001	0.007	0.033
Osteoporosis	4.8	23.9	<0.001	4.1	17.6	<0.001	1.5	7.9	<0.001	0.008	<0.001
IHD ^c (excl. AMI ^d)	15.7	10.1	<0.001	13.4	9.6	<0.001	8.5	7.0	0.508	<0.001	0.007
Glaucoma	11.2	11.0	0.551	12.9	11.2	0.001	8.1	9.1	0.715	0.001	0.143
Surgical aftercare	13.4	12.4	0.013	9.2	7.8	0.002	3.5	2.8	0.727	<0.001	<0.001
Other neurologic disorders	11.3	12.5	0.002	10.0	9.2	0.068	4.6	4.3	0.967	<0.001	<0.001
Deafness, hearing loss	10.2	10.4	0.577	12.2	10.5	0.001	7.7	9.5	0.444	<0.001	0.626
Other respiratory disorders	12.6	9.9	<0.001	11.2	8.8	<0.001	6.9	4.5	0.162	0.001	<0.001
Dermatitis and eczema	11.1	9.5	<0.001	10.3	8.7	<0.001	8.1	5.6	0.186	0.084	<0.001
Obesity	9.7	14.0	<0.001	4.9	7.0	<0.001	0.8	3.3	0.044	<0.001	<0.001
Other cardiovascular disorder	10.5	10.7	0.584	7.6	7.4	0.785	1.9	3.5	0.294	<0.001	<0.001
Cardiac valve disorders	8.6	9.6	0.002	5.1	5.0	0.736	1.2	1.8	0.592	<0.001	<0.001
Other endocrine disorders	5.5	10.7	<0.001	3.9	7.4	<0.001	2.3	4.2	0.218	<0.001	<0.001
Chronic renal failure	9.6	6.5	<0.001	8.4	5.0	<0.001	3.9	3.3	0.839	<0.001	<0.001
Hypothyroidism	3.5	10.3	<0.001	2.8	6.6	<0.001	2.3	2.9	0.758	0.016	<0.001
Acute myocardial infarction	9.1	4.3	<0.001	7.7	3.9	<0.001	3.9	2.9	0.571	<0.001	0.050
Thrombophlebitis	5.0	6.9	<0.001	4.7	6.6	<0.001	2.7	5.2	0.130	0.197	0.125
Visual impairment	6.1	5.6	0.066	6.6	5.7	0.019	6.5	3.9	0.096	0.417	0.073
High impact MN ^e	7.9	6.2	<0.001	3.8	2.4	<0.001	1.2	1.0	0.732	<0.001	<0.001
Parkinson’s disease	6.7	5.8	0.001	4.6	3.8	0.012	1.5	0.8	0.270	<0.001	<0.001
Other hematologic disorders	6.3	5.8	0.056	4.7	3.3	<0.001	3.1	1.5	0.116	<0.001	<0.001
Diverticular disease of colon	5.5	5.7	0.580	4.2	4.2	0.856	2.3	2.1	0.989	<0.001	<0.001
Sleep disorders of nonorganic origin	4.9	4.4	0.059	5.6	4.7	0.010	5.8	4.9	0.661	0.158	0.661
Asthma	3.1	7.1	<0.001	2.7	5.3	<0.001	1.5	3.0	0.278	0.163	<0.001
Gout	8.5	2.2	<0.001	7.2	2.0	<0.001	6.2	1.9	0.001	0.004	0.367
Low back pain	5.6	4.6	<0.001	4.2	2.7	<0.001	3.9	1.2	0.013	<0.001	<0.001
MN of skin	5.0	3.0	<0.001	6.3	3.9	<0.001	5.0	3.3	0.286	0.001	<0.001
MN, prostate	8.7	0.0	<0.001	7.8	0.0	<0.001	4.6	0.0	<0.001	0.008	0.149
MN, colorectal	5.0	3.0	<0.001	3.1	2.0	<0.001	1.9	1.6	0.785	<0.001	<0.001
Anxiety, neuroses	2.3	4.8	<0.001	2.3	3.3	<0.001	1.2	2.1	0.443	0.481	<0.001
Gastroesophageal reflux	2.8	3.2	0.108	2.7	2.3	0.132	0.8	1.5	0.545	0.110	<0.001
Peripheral neuropathy, neuritis	2.6	3.0	0.059	2.0	1.9	0.492	0.4	1.3	0.319	0.005	<0.001
Irritable bowel syndrome	2.0	2.9	<0.001	2.2	2.1	0.960	0.8	1.3	0.746	0.269	<0.001
Generalized atherosclerosis	3.3	2.0	<0.001	2.3	1.5	<0.001	0.4	0.7	1.000	<0.001	<0.001
Seizure disorder	2.3	2.9	0.003	1.6	1.8	0.536	2.3	1.1	0.134	0.007	<0.001
MN, bladder	4.6	0.9	<0.001	3.2	0.6	<0.001	1.9	0.8	0.150	<0.001	0.025
MN, breast	0.0	3.9	<0.001	0.0	2.4	<0.001	0.0	1.0	0.219	1.000	<0.001
Pulmonary embolism	1.6	2.2	0.001	1.8	1.5	0.219	0.4	0.8	1.000	0.211	<0.001
Chronic respiratory failure	2.6	1.5	<0.001	1.3	1.2	0.859	0.8	0.2	0.210	<0.001	0.001
Disorders of immune system	2.2	1.9	0.088	1.5	1.2	0.138	1.5	0.7	0.239	0.007	<0.001
Peripheral vascular disease	3.0	1.2	<0.001	1.7	0.9	<0.001	1.5	0.4	0.075	<0.001	0.012
Utero-vaginal prolapse	0.0	3.5	<0.001	0.0	2.5	<0.001	0.0	1.3	0.080	0.284	<0.001
Paralytic syndromes, other	2.2	1.9	0.115	1.4	1.2	0.217	0.8	0.4	0.617	<0.001	<0.001
Schizophrenia and affective psychosis	1.4	2.3	<0.001	1.0	1.3	0.112	0.8	0.7	0.689	0.085	<0.001
Kyphoscoliosis	0.9	2.3	<0.001	0.6	2.0	<0.001	0.0	0.8	0.358	0.065	0.005
Psoriasis	2.3	1.3	<0.001	1.6	0.9	<0.001	0.8	0.2	0.210	0.003	<0.001
Psychosocial disorders of childhood	1.0	1.7	<0.001	1.5	1.9	0.046	1.2	2.3	0.382	0.013	0.201
Diabetic retinopathy	1.7	2.1	0.012	0.8	0.9	0.476	0.0	0.8	0.358	<0.001	<0.001
Renal disorders, other	2.3	1.3	<0.001	1.4	0.8	0.001	0.4	0.5	1.000	<0.001	0.001
MN, lung	3.3	0.7	<0.001	1.1	0.3	<0.001	0.0	0.1	1.000	<0.001	<0.001
Substance use	2.5	0.7	<0.001	1.3	0.5	<0.001	0.4	0.8	1.000	<0.001	0.221
Disease of hair/hair follicles	0.5	2.1	<0.001	0.7	1.4	<0.001	0.4	0.5	1.000	0.652	<0.001
Developmental disorder	1.2	1.1	0.281	1.1	1.1	1.000	0.4	0.5	1.000	0.445	0.290
Chronic liver disease	1.9	1.1	<0.001	0.8	0.3	<0.001	0.4	0.0	0.219	<0.001	<0.001
Renal calculi	1.6	0.8	<0.001	1.0	0.5	<0.001	1.5	0.1	0.009	0.003	0.001

^a From a list of 114 chronic conditions listed in descending order of total prevalence (only those with prevalence equal to or greater than 1% are represented). ^b Chronic obstructive pulmonary disease. ^c Ischemic heart disease. ^d Acute myocardial infarction. ^e Malignant neoplasms. *p*_{men} and *p*_{women} represent the *p* values of the comparisons among men of different ages and women of different ages. Significant *p* values are highlighted in bold.

3.3. Polypharmacy

Information regarding drug use is shown in Tables 1 and 3. The prevalence of polypharmacy was lower in centenarians (50% vs. 77% in octogenarians), and it was higher in women in all age groups, but this difference was significant only in octogenarians. The average of dispensed medications dropped from more than seven drugs in octogenarians to less than five in centenarians. Approximately 7% of centenarians had no chronic medications dispensed, while only 3% of octogenarians were free of chronic drug dispensations.

Table 3. Prevalence of chronic medications dispensed in the study population by age group (dead at the age of 80–89, 90–99, or ≥100 years) and sex (M, men; W, women).

Chronic Medication ^a	Octogenarians			Nonagenarians			Centenarians			p _{men}	p _{women}
	M	W	p	M	W	p	M	W	p		
Drugs for peptic ulcer and GORD ^b	63.5	66.8	<0.001	61.5	62.5	0.196	50.5	50.2	1.000	<0.001	<0.001
Antithrombotic agents	57.8	50.9	<0.001	56.6	49.2	<0.001	41.7	39.1	0.519	<0.001	<0.001
High-ceiling diuretics	35.1	38.3	<0.001	39.0	41.3	0.004	27.5	34.5	0.062	<0.001	<0.001
Other analgesics and antipyretics	32.2	41.7	<0.001	32.3	41.5	<0.001	32.6	36.8	0.276	0.984	0.024
Antidepressants	20.8	35.2	<0.001	21.4	28.5	<0.001	12.4	15.5	0.290	0.005	<0.001
Anxiolytics	17.9	30.4	<0.001	18.8	28.5	<0.001	14.2	24.9	0.001	0.109	<0.001
Lipid modifying agents, plain	29.1	26.2	<0.001	14.6	12.7	0.001	6.0	3.6	0.158	<0.001	<0.001
ACE ^c inhibitors, plain	17.8	16.8	0.043	17.0	17.4	0.588	7.3	16.7	0.001	<0.001	0.507
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	19.5	19.0	0.278	12.9	12.6	0.639	4.6	6.4	0.411	<0.001	<0.001
Antipsychotics	13.9	16.9	<0.001	15.9	18.9	<0.001	12.8	14.9	0.503	0.001	<0.001
Iron preparations	14.2	15.2	0.020	16.1	15.3	0.203	13.3	11.0	0.412	0.004	0.004
Beta blocking agents	16.4	17.4	0.030	11.7	11.6	0.798	5.1	5.8	0.812	<0.001	<0.001
Drugs used in benign prostatic hypertrophy	31.1	0.0	0.000	32.4	0.0	<0.001	28.0	0.0	<0.001	0.117	0.028
Hypnotics and sedatives	10.9	15.2	<0.001	12.8	16.8	<0.001	10.6	15.3	0.095	0.001	0.006
Non-steroid anti-inflammatory and antirheumatic products	14.4	17.2	<0.001	10.4	11.7	0.014	8.7	6.4	0.285	<0.001	<0.001
ARBs ^d , plain	14.0	16.1	<0.001	10.9	13.2	<0.001	6.0	7.5	0.537	<0.001	<0.001
Adrenergics, inhalants	18.3	9.0	<0.001	14.3	7.4	<0.001	6.9	3.4	0.038	<0.001	<0.001
Selective Ca channel blockers with vascular effect	12.3	12.2	0.853	11.6	11.5	0.830	12.4	9.8	0.321	0.363	0.036
Opioids	9.8	15.7	<0.001	7.7	11.7	<0.001	2.8	6.6	0.045	<0.001	<0.001
ARBs, combinations	11.3	14.6	<0.001	7.9	11.1	<0.001	5.1	6.9	0.418	<0.001	<0.001
Antiglaucoma preparations and miotics	11.2	10.5	0.088	12.8	10.3	<0.001	7.8	7.3	0.935	0.001	0.015
Vasodilators for cardiac diseases	12.3	8.6	<0.001	13.3	10.4	<0.001	7.8	10.4	0.308	0.020	<0.001
Anti-dementia drugs	10.2	14.3	<0.001	6.7	8.4	<0.001	2.3	2.1	0.794	<0.001	<0.001
Other drugs for OAD ^e , inhalants	16.2	6.6	<0.001	12.3	5.8	<0.001	6.4	4.3	0.254	<0.001	0.002
Capillary stabilizing agents	5.2	12.7	<0.001	5.7	11.4	<0.001	4.4	11.1	0.050	0.503	0.067
Topical products for joint and muscular pain	7.3	11.0	<0.001	7.7	9.0	0.039	6.2	9.1	0.425	0.655	0.001
Drugs for constipation	7.6	8.6	0.002	9.5	9.7	0.629	10.1	9.1	0.737	<0.001	0.016
Antiepileptics	8.5	10.4	<0.001	6.0	6.6	0.133	1.8	2.8	0.570	<0.001	<0.001
Cardiac glycosides	7.1	8.7	<0.001	8.1	9.1	0.031	7.8	6.4	0.548	0.059	0.028
Expectorants, excl. cough suppressants	10.4	6.1	<0.001	10.2	6.5	<0.001	10.6	7.2	0.140	0.956	0.281
Potassium-sparing agents	8.9	8.7	0.594	6.5	6.6	0.819	6.0	3.7	0.188	<0.001	<0.001
Psychostimulants, ADHD ^f agents, nootropics	7.1	7.2	0.816	7.7	8.0	0.483	9.6	6.5	0.146	0.131	0.023
Antigout preparations	11.7	5.2	<0.001	9.4	3.7	<0.001	5.1	1.8	0.014	<0.001	<0.001
Vitamin B12 and folic acid	7.1	7.7	0.093	7.7	6.9	0.046	5.1	5.5	0.921	0.158	0.009
Calcium	3.9	11.7	<0.001	2.3	7.4	<0.001	0.5	3.2	0.045	<0.001	<0.001
Insulins and analogues	7.4	9.4	<0.001	3.9	4.8	0.006	1.4	1.7	1.000	<0.001	<0.001
Selective calcium channel blockers with cardiac effects	7.1	7.0	0.826	5.6	6.2	0.135	2.8	2.7	1.000	<0.001	<0.001

^a According to their Anatomical Therapeutic Chemical classification system code at the third level and listed in descending order of total prevalence (only those with prevalence equal to or greater than 5% are represented). ^b Gastro-esophageal reflux disease. ^c Angiotensin-converting enzyme. ^d Angiotensin II receptor blockers. ^e Obstructive airway diseases. ^f Attention deficit hyperactivity disorder. p_{men} and p_{women} represent the p values of the comparisons among men of different ages and women of different ages. Significant p values are highlighted in bold.

We found that potentially inappropriate chronic medications had been dispensed to most of the elders during the 12-month-period before death. The prevalence of patients that had been treated with high anticholinergic risk drugs (Anticholinergic Drug Scale Score ≥3) was approximately 15% in octogenarians and 8% in centenarians.

Gastroprotective drugs (50%), antithrombotic agents (40%), analgesics and antipyretics (36%), diuretics (33%), anxiolytics (23%), and antidepressants (15%) were the most frequently dispensed chronic drugs in all age groups. The dispensation of antithrombotic agents was substantially lower in centenarians compared with younger elders. Among women, the prevalence of patients with a chronic dispensation of analgesics and antipyretics was significantly lower in centenarians. Lipid modifying

agents and blood glucose-lowering drugs, excluding insulin, were two of the ten most dispensed drugs in octogenarians but not in the older adults.

In the three age groups analyzed, women had a significantly higher prevalence of dispensations of anxiolytics, opioids and calcium; on the other hand, men had higher dispensations of inhalant adrenergic and antigout preparations. The dispensation of high-ceiling diuretics and angiotensin II receptor blockers was higher in women, but this difference was not significant in centenarians. We did the same observation for antipsychotics, hypnotics, and sedatives. We found that dispensation of antithrombotic agents, plain lipid-modifying agents, and vasodilators for cardiac diseases was higher in men, but these differences were not significant in centenarians. The information on differences in the dispensation of the complete list of chronic drugs is presented in Table S3.

3.4. Health Services Use

Information on health services used by the study population is shown in Table 1. Primary care was the level of care most frequently visited by the elders, and we found that centenarians used it less. We observed that healthcare services (primary care and specialty/hospital care) were used more frequently by men than women, but these differences were not significant in centenarians. We observed that centenarians less used both primary care services and specialties; also, the number of visits to different specialties was smaller. Whereas 69% of octogenarians visited a specialist, only 29% of centenarians used specialty care, with an average of 2.7 visits during the 12-month-period before death.

4. Discussion

This study confirmed that more women than men reached the age of 100, with a female centenarian population approximately 3.5 times higher than the male one. Many authors published similar observations [25,26]. It is relevant to mention that this proportion was not that high among individuals who died at the age of 90–99 years old, and it was almost equal for men and women in octogenarians.

Results regarding health status and multimorbidity burden in centenarians vary greatly among studies; some centenarians live with high morbidity burden and in poor health, others reach exceptional longevity relatively healthy and functional [3,4,6,12,27]. Different methodological approaches regarding the data sources (e.g., EHRs, surveys, self-reported data) and definitions used (e.g., chronic condition, polypharmacy, chronic medication) could partially explain these discrepancies. In our study, we exhaustively searched for all chronic diseases registered in the EHRs of a real-world cohort, and we found that a centenarian had approximately three chronic conditions less than an individual who died at the age of 80–89 years old. An interesting finding is that preventable risk factors like hypertension, lipid metabolism disorders, and diabetes were the most prevalent chronic conditions among individuals who died between 80–89 years of age (i.e., almost one in three had diabetes, and two in three had hypertension), whereas all cardiovascular risk factors including obesity were significantly less prevalent in centenarians. In centenarians, cardiovascular and cerebrovascular diseases were the most common conditions, although cardiovascular diseases were less prevalent than in younger elders, especially cardiac arrhythmia. The high prevalence of cardiovascular diseases in centenarians is a common finding in the literature [3,4,26–30]. One retrospective study in non-hospitalized centenarians dying of sudden natural death reported that all individuals had at least one disease [31]; aortic dilatation was a constant finding. The same study revealed that 60% of the deceased were described as having been healthy before death, and 58% of them had cardiovascular disease and 23% hypertension.

Based on James F Fries' theory of the compression of comorbidity [13], Evert J. et al. identified three types of centenarians regarding the age of onset for age-related diseases: survivors (onset before the age of 80), delayers (onset at the age of 80–99), and escapers (without the diagnosis of the ten common age-associated diseases investigated) [4]. Forty-three per cent of the centenarians were delayers, and 19% were escapers, suggesting that most of the centenarians had none of the ten chronic diseases included in the study before the age of 80. They found that the prevalence of hypertension

was higher in centenarian women than in men, as our results also suggest, but the mean age of onset was 86 years in men and 77 years in women. In the same study, the mean onset age for heart disease was 90 years in men and 89 years in women.

Ailshire J.A. et al. reported a significant heterogeneity in the ageing experience of centenarians before reaching 100 years of age; although centenarians were healthier throughout their 80s and 90s compared with their shorter-lived cohort counterparts, over half of them aged with at least one chronic disease [27]. However, since our data did not include the age of onset of the diseases, and we also lacked laboratory information (molecular data), we could not study the evolution of each pathologic condition regarding differences in temporal and biochemical characteristics.

Besides cardiovascular diseases [32,33], we observed that many amongst the most prevalent chronic diseases in centenarians were conditions that have been associated in the medical literature to low-grade elevations in levels of circulating inflammatory mediators, like diabetes [34,35], dementia [36–38], and osteoporosis [39]. Low-grade inflammation is one of the key risk factors for mortality [40]. In our study, these diseases were widespread in centenarians, but their prevalence was higher in younger elders.

Our data revealed that the majority of our elders were poly-medicated with at least one potentially inappropriate medication. Polypharmacy is a common issue in both primary and secondary healthcare, and it is strongly associated with increasing age and multimorbidity [41]. In our study, a centenarian had used approximately 2.5 different drugs less than an individual who died at the age of 80–89 years old and presented a better security profile regarding drugs' anticholinergic activity. The most common drugs in all age groups were those prescribed for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease; although less prevalent in centenarians than in younger elders, this was the most dispensed medication. In Sweden, the prevalence of drugs for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease was much lower, approximately 15% in community-dwelling centenarians and below 20% in institutionalized centenarians [25]. The following most used drug classes in our study were antithrombotic agents and high-ceiling diuretics. Antithrombotic agents were more used in men, whereas high-ceiling diuretics were more common in women, but these differences were not significant in centenarians. The prevalence of high-ceiling diuretics was lower in centenarians than in patients died at the age of 80–89, but in Sweden, this drug class was the most prevalent in centenarians, and it was less common in nonagenarians and octogenarians. In the same study, other types of cardiovascular drugs (like beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) were less common in centenarians compared with nonagenarians and octogenarians, as we also observed in our results [25].

During their last year of life, centenarians had fewer visits to primary care services (general practitioner or nurse), fewer hospital admissions, shorter length of stay, and fewer visits to a specialist than younger elders. Added to the lower burden of chronic diseases [42], the lower prescription rates in centenarians could explain, at some point, the less intensive use of healthcare services in this age group, as the number of medications is directly related to the risk of potential interactions and adverse side effects [43]. In elders, and especially in centenarians, limited access of a patient to healthcare services due to physical or psychological dependency and to patient's preferences, with consequent underdiagnosis of his/her pathologic conditions, should be considered when interpreting these results.

The main strength of this work is that this study draws on a population-based cohort representative of the Spanish population, although only the public health system users were analyzed. Moreover, all the clinical variables and those regarding health services use were extracted from patients' EHRs. In addition, data in the EpiChron Cohort undergo continuous quality control check-ups. Therefore, this information should be more reliable and accurate than if it had been self-reported by patients, potentially subject to recall bias. Moreover, we comprehensively analyzed comorbidity by using an exhaustive list of chronic conditions and not only the most prevalent or severe ones. Regarding drug dispensation data, the information was also highly reliable as it was obtained from pharmacy billing records that represent the medications finally dispensed to the patient. One of the main limitations is that we were not able to collect and analyze specific variables related to longevity that could have been of interest for the study, such as lifestyle habits; functional situation; and biological, educational, and

socioeconomic indicators. Moreover, this is a descriptive study of the main clinical characteristics of older people during their last year of life, and no veracious information can be obtained on which factors are specifically associated with a lower or greater likelihood of becoming a centenarian, which would require further study. On the other hand, patients' clinical history constitutes a primary source of clinical information; however, it is not primarily designed for research purposes and, consequently, could entail some errors during the registration process and potential over- or under-reporting of specific conditions.

5. Conclusions

Although multimorbidity and polypharmacy were the rule in our elders during the year prior to death, the centenarians presented lower morbidity and treatment burden and less use of healthcare services than octogenarians and nonagenarians. This suggests an apparently better health status and leaves the door open to recognizing that this population dies more as a consequence of a natural biological ageing mechanism than of the presence of specific diseases. Sex-differences in the clinical characteristics were more striking in the octogenarian population and tended to become less evident as age increased. Identifying potential factors for exceptional longevity would require further multidisciplinary longitudinal studies that should simultaneously analyze clinical, biochemical, and lifestyle information.

Supplementary Materials: Supplementary Materials can be found at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1563/s1>. Table S1: Demographic, clinical, and health services use characteristics of the study population by age group and sex. Table S2: Prevalence of all chronic conditions of the study population by age group and sex. Table S3: Prevalence of all chronic medications dispensed in the study population by age group and sex.

Author Contributions: Conceptualization, M.C.-S. and A.P.-T.; methodology, A.G.-M. and B.P.-P.; formal analysis, B.P.-P.; investigation, M.C.-S.; resources, A.P.-T.; data curation, B.P.-P.; writing—original draft preparation, M.C.-S. and A.G.-M.; writing—review and editing, I.I.-S., F.G.-R., M.A.-P.-S., M.M., and A.P.-T.; funding acquisition, A.P.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Gobierno de Aragón and the European Regional Development Fund “Construyendo Europa desde Aragón”, grant number B01_20R.

Acknowledgments: The authors sincerely thank Eva Giménez Labrador for her statistical support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables*; United Nations Department of Economic and Social Affairs: New York, NY, USA, 2015.
2. Antero-Jacquemin, J.d.S.; Berthelot, G.; Marck, A.; Noirez, P.; Latouche, A.; Toussaint, J.-F. Learning From Leaders: Life-span Trends in Olympians and Supercentenarians. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2015**, *70*, 944–949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Andersen-Ranberg, K.; Schroll, M.; Jeune, B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: A population-based study of morbidity among danish centenarians. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2001**, *49*, 900–908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Evert, J.; Lawler, E.; Bogan, H.; Perls, T. Morbidity Profiles of Centenarians: Survivors, Delayers, and Escapers. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2003**, *58*, M232–M237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Beregi, E.; Klinger, A. Health and living conditions of centenarians in Hungary. *Int. Psychogeriatr.* **1989**, *1*, 195–200. [[CrossRef](#)]
6. Richmond, R.L.; Law, J.; KayLambkin, F. Morbidity profiles and lifetime health of Australian centenarians. *Australas. J. Ageing* **2012**, *31*, 227–232. [[CrossRef](#)]

7. Rochon, P.A.; Gruneir, A.; Wu, W.; Gill, S.S.; Bronskill, S.E.; Seitz, D.P.; Bell, C.M.; Fischer, H.D.; Stephenson, A.L.; Wang, X.; et al. Demographic characteristics and healthcare use of centenarians: A population-based cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2014**, *62*, 86–93. [[CrossRef](#)]
8. Smith, D.W.E. Centenarians: Human longevity outliers. *Gerontologist* **1997**, *37*, 200–207. [[CrossRef](#)]
9. Silver, M.H.; Jilinskaia, E.; Perls, T.T. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* **2001**, *56*, 134–140. [[CrossRef](#)]
10. Doblhammer, G.; Kytir, J. Compression or expansion of morbidity? Trends in healthy-life expectancy in the elderly Austrian population between 1978 and 1998. *Soc. Sci. Med.* **2001**, *52*, 385–391. [[CrossRef](#)]
11. Franceschi, C.; Motta, L.; Valensin, S.; Rapisarda, R.; Franzone, A.; Berardelli, M.; Motta, M.; Monti, D.; Bonafè, M.; Ferrucci, L.; et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians (IMUSCE). *Aging* **2000**, *12*, 77–84.
12. Gondo, Y.; Hirose, N.; Arai, Y.; Inagaki, H.; Masui, Y.; Yamamura, K.; Shimizu, K.I.; Takayama, M.; Ebihara, Y.; Nakazawa, S.; et al. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: Developing better phenotypes of exceptional longevity. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2006**, *61*, 305–310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Fries, J.F. Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity. *N. Engl. J. Med.* **1980**, *303*, 130–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Olshansky, S.J.; Rudberg, M.A.; Carnes, B.A.; Cassel, C.K.; Brody, J.A. Trading Off Longer Life for Worsening Health. *J. Aging Health* **1991**, *3*, 194–216. [[CrossRef](#)]
15. Gruenberg, E.M. The Failures of Success. *Milbank Q.* **1977**, *55*, 3–24. [[CrossRef](#)]
16. Steensma, C.; Loukine, L.; Choi, B.C. Evaluating compression or expansion of morbidity in Canada: Trends in life expectancy and health-adjusted life expectancy from 1994 to 2010. *Health Promot. Chronic Dis. Prev. Canada Res. Policy Pract.* **2017**, *37*, 68–76. [[CrossRef](#)]
17. Carmel, S. Health and Well-Being in Late Life: Gender Differences Worldwide. *Front. Med.* **2019**, *6*, 218. [[CrossRef](#)]
18. Suominen-Taipale, A.L.; Martelin, T.; Koskinen, S.; Holmen, J.; Johnsen, R. Gender differences in health care use among the elderly population in areas of Norway and Finland. A cross-sectional analysis based on the HUNT study and the FINRISK Senior Survey. *BMC Health Serv. Res.* **2006**, *6*, 110. [[CrossRef](#)]
19. Prados-Torres, A.; Poblador-Plou, B.; Gimeno-Miguel, A.; Calderón-Larrañaga, A.; Poncel-Falcó, A.; Gimeno-Feliú, L.A.; González-Rubio, F.; Laguna-Berna, C.; Marta-Moreno, J.; Clerencia-Sierra, M.; et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* **2018**, *47*, 382–384f. [[CrossRef](#)]
20. Compés Dea, M.L.; Oliván Bellido, E.; Feja Solana, C.; Aguilar Palacio, I.; García-Carpintero Romero del Hombrebueno, G.; Adiego Sancho, B. Construction of a deprivation index by Basic Healthcare Area in Aragon using Population and Housing Census 2011. *Rev. Esp. Salud Publica* **2018**, *92*, 1–17.
21. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, *63*, 2227–2246.
22. Salisbury, C.; Johnson, L.; Purdy, S.; Valderas, J.M.; Montgomery, A.A. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: A retrospective cohort study. *Br. J. Gen. Pract.* **2011**, *61*, e12–e21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Carnahan, R.M.; Lund, B.C.; Perry, P.J.; Pollock, B.G.; Culp, K.R. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *J. Clin. Pharmacol.* **2006**, *46*, 1481–1486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Boustani, M.; Campbell, N.; Munger, S.; Maidment, I.; Fox, C. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health* **2008**, *4*, 311–320. [[CrossRef](#)]
25. Wastesson, J.W.; Parker, M.G.; Fastbom, J.; Thorslund, M.; Johnell, K. Drug Use in Centenarians Compared With Nonagenarians and Octogenarians in Sweden: A Nationwide Register-Based Study. *Age Ageing* **2012**, *41*, 218–224. [[CrossRef](#)]
26. Hazra, N.C.; Dregan, A.; Jackson, S.; Gulliford, M.C. Differences in Health at Age 100 According to Sex: Population-Based Cohort Study of Centenarians Using Electronic Health Records. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, *63*, 1331–1337. [[CrossRef](#)]

27. Ailshire, J.A.; Beltrán-Sánchez, H.; Crimmins, E.M. Becoming centenarians: Disease and functioning trajectories of older US Adults as they survive to 100. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2015**, *70*, 193–201. [[CrossRef](#)]
28. Takayama, M.; Hirose, N.; Arai, Y.; Gondo, Y.; Shimizu, K.; Ebihara, Y.; Yamamura, K.; Nakazawa, S.; Inagaki, H.; Masui, Y.; et al. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 774–782. [[CrossRef](#)]
29. Ofori-Asenso, R.; Chin, K.L.; Curtis, A.J.; Zomer, E.; Zoungas, S.; Liew, D. Recent Patterns of Multimorbidity Among Older Adults in High-Income Countries. *Popul. Health Manag.* **2019**, *22*, 127–137. [[CrossRef](#)]
30. Holstege, H.; Beker, N.; Dijkstra, T.; Pieterse, K.; Wemmenhove, E.; Schouten, K.; Thiessens, L.; Horsten, D.; Rechtuijt, S.; Sikkes, S.; et al. The 100-plus Study of cognitively healthy centenarians: Rationale, design and cohort description. *Eur. J. Epidemiol.* **2018**, *33*. [[CrossRef](#)]
31. Berzlanovich, A.M.; Keil, W.; Waldhoer, T.; Sim, E.; Fasching, P.; Fazeny-Dörner, B. Do centenarians die healthy? An autopsy study. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2005**, *60*, 862–865. [[CrossRef](#)]
32. Harrison, D.G.; Guzik, T.J.; Lob, H.E.; Madhur, M.S.; Marvar, P.J.; Thabet, S.R.; Vinh, A.; Weyand, C.M. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Hypertension* **2011**, *57*, 132–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Ridker, P.M.; Cushman, M.; Stampfer, M.J.; Tracy, R.P.; Hennekens, C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *336*, 973–979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Stuart, M.J.; Baune, B.T. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2012**, *36*, 658–676. [[CrossRef](#)]
35. Pickup, J.C. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 813–823. [[CrossRef](#)]
36. Koyama, A.; O'Brien, J.; Weuve, J.; Blacker, D.; Metti, A.L.; Yaffe, K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2013**, *68*, 433–440. [[CrossRef](#)]
37. Chi, G.C.; Fitzpatrick, A.L.; Sharma, M.; Jenny, N.S.; Lopez, O.L.; DeKosky, S.T. Inflammatory Biomarkers Predict Domain-Specific Cognitive Decline in Older Adults. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2017**, *72*, 796–803. [[CrossRef](#)]
38. Perry, V.H.; Cunningham, C.; Holmes, C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat. Rev. Immunol.* **2007**, *7*, 161–167. [[CrossRef](#)]
39. Hirose, K.; Tomiyama, H.; Okazaki, R.; Arai, T.; Koji, Y.; Zaydun, G.; Hori, S.; Yamashina, A. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: Possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*, 2573–2578. [[CrossRef](#)]
40. Fougère, B.; Boulanger, E.; Nourhashémi, F.; Guyonnet, S.; Cesari, M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2016**, *72*, 1218–1225. [[CrossRef](#)]
41. Payne, R.A. The epidemiology of polypharmacy. *Clin. Med.* **2016**, *16*, 465–469. [[CrossRef](#)]
42. Bähler, C.; Huber, C.A.; Brüngger, B.; Reich, O. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: A claims data based observational study. *BMC Health Serv. Res.* **2015**, *15*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Wang, K.N.; Bell, J.S.; Chen, E.Y.H.; Gilmartin-Thomas, J.F.M.; Ilomäki, J. Medications and Prescribing Patterns as Factors Associated with Hospitalizations from Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *Drugs Aging* **2018**, *35*, 423–457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



3.4. Artículo 4

Machón M, Egüés N, Martínez N, Abellán G, Calderón A, Aldaz P, Poblador B, Vrotsou K, Clerencia M, Prados A, Vergara I. **Armonización de bases de datos para el estudio de la fragilidad en personas mayores: Estudio INTAFRADE**. Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2016; 51(1):29-36.

Objetivos: Valorar la factibilidad de armonizar la información disponible en una serie de bases de datos independientes con el fin de construir una base de datos integrada para el estudio de la fragilidad.

Material y métodos: Este trabajo se basa en el proyecto europeo Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care (INTAFRADE), desarrollado por 4 grupos, 3 en España y uno en Francia en el que cada socio aportaba sus bases de datos relacionadas con el estudio de la fragilidad. En un paso previo a la fusión de las 4 bases de datos se ha realizado un mapeo de las características y variables presentes en cada uno de los estudios, analizando su capacidad de ser armonizables.

Resultados: Se identificaron 30 variables diferentes que correspondieron a 8 dimensiones: características sociodemográficas, sociales, de estado de salud, hábitos de vida, medidas antropométricas, otras medidas físicas, uso de servicios sanitarios y resultados adversos en salud. De ellas, 28 (93%) resultaron armonizables, aunque solo el 20% estaban presentes en todas las bases de datos y el 47% en 3 de ellas. Con respecto a los instrumentos de evaluación de fragilidad se observó que en ninguno de ellos se disponía de al menos el 50% de los ítems de cada instrumento. El proceso de armonización permitirá analizar de forma conjunta los datos de 2.361 sujetos.

Conclusiones: El estudio europeo INTAFRADE permitirá profundizar en el estudio de la fragilidad, aportando la metodología necesaria para la armonización de la información de bases de datos heterogéneas.



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Armonización de bases de datos para el estudio de la fragilidad en personas mayores: Estudio INTAFRADE



Mónica Machón^{a,b,c,*}, Nerea Egüés^c, Nicolás Martínez^{a,d}, Gabor Abellán van Kan^e, Amaia Calderón-Larrañaga^{a,f}, Pablo Aldaz^g, Beatriz Poblador-Plou^{a,f}, Kalliopi Vrotsou^{a,b,c}, Mercedes Clerencia-Sierra^{f,h}, Alexandra Prados-Torres^{a,f} e Itziar Vergara^{a,b,c}

^a Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), España

^b Unidad de Investigación AP-OSIS Gipuzkoa, Osakidetza, San Sebastián, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, San Sebastián, España

^d Servicio de Geriatria, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^e Gérontopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, INSERM UMR1027, Université de Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, Francia

^f Grupo EpiChron de Investigación en Enfermedades Crónicas, Instituto Aragón de Ciencias de la Salud (IACS), IIS Aragón, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^g Centro de Salud de San Juan, Dirección de Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud, Pamplona, España

^h Unidad de Valoración Socio-Sanitaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de agosto de 2015

Aceptado el 9 de octubre de 2015

On-line el 21 de noviembre de 2015

Palabras clave:

Fragilidad

Mapeo

Armonización

Personas mayores

R E S U M E N

Objetivos: Valorar la factibilidad de armonizar la información disponible en una serie de bases de datos independientes con el fin de construir una base de datos integrada para el estudio de la fragilidad.

Material y métodos: Este trabajo se basa en el proyecto europeo *Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care* (INTAFRADE), desarrollado por 4 grupos, 3 en España y uno en Francia en el que cada socio aportaba sus bases de datos relacionadas con el estudio de la fragilidad. En un paso previo a la fusión de las 4 bases de datos se ha realizado un mapeo de las características y variables presentes en cada uno de los estudios, analizando su capacidad de ser armonizables.

Resultados: Se identificaron 30 variables diferentes que correspondieron a 8 dimensiones: características sociodemográficas, sociales, de estado de salud, hábitos de vida, medidas antropométricas, otras medidas físicas, uso de servicios sanitarios y resultados adversos en salud. De ellas, 28 (93%) resultaron armonizables, aunque solo el 20% estaban presentes en todas las bases de datos y el 47% en 3 de ellas. Con respecto a los instrumentos de evaluación de fragilidad se observó que en ninguno de ellos se disponía de al menos el 50% de los ítems de cada instrumento. El proceso de armonización permitirá analizar de forma conjunta los datos de 2.361 sujetos.

Conclusiones: El estudio europeo INTAFRADE permitirá profundizar en el estudio de la fragilidad, aportando la metodología necesaria para la armonización de la información de bases de datos heterogéneas.

© 2015 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Harmonisation of databases for the study of frailty in older people: INTAFRADE study

A B S T R A C T

Objectives: The main objective of the present work is to evaluate the feasibility of harmonising the available information from different independent databases, in order to build an integrated database to study frailty.

Material and methods: This work is based on the European project, *Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care* (INTAFRADE), developed by 4 groups, 3 in Spain and one in France. Each partner provided their databases

Keywords:

Frailty

Mapping

Harmonisation

Older people

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monica.machonsobrado@osakidetza.eus (M. Machón).

related to the study of frailty. As a previous step to the creation of an integrated database the characteristics and variables included in each study were mapped, specifying whether their harmonisation was possible or not.

Results: A total of 30 different variables that corresponded to 8 dimensions were identified: Sociodemographic and social characteristics, health status, lifestyle habits, anthropometric measures, other physical measurements, use of health services, and adverse health results. Of them all, 28 (93%) variables were harmonisable, although only 20% were present in all databases, with 47% in 3 of them. In relation to the frailty instruments, all of them were lacking at least 50% of the items. The harmonisation process will allow us to jointly analyse information available on 2,361 people.

Conclusions: The European INTAFRADE study will allow a deeper understanding of the frailty process in older people by harmonising information from heterogeneous databases.

© 2015 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fragilidad ha demostrado ser un poderoso indicador del estado de salud y de las necesidades de recursos sanitarios en la población de personas mayores^{1,2}. Un mejor conocimiento de sus determinantes biológicos y ambientales, junto con la mejora en su detección e intervención precoz, podrían reducir su progresión natural hacia la dependencia^{2,3}.

En la actualidad, existen innumerables estudios que abordan la fragilidad desde diversas perspectivas (v.g., biológica, clínica, epidemiológica). Asimismo, se han desarrollado herramientas para su medición (v.g., fenotipo de fragilidad de Fried⁴, Frailty Index⁵ o la escala de fragilidad de Edmonton⁶) y se está avanzando en la identificación de biomarcadores de fragilidad^{7,8}.

No obstante, la comparabilidad de los hallazgos obtenidos a través de los distintos estudios resulta difícil debido a la heterogeneidad existente en los criterios de inclusión y exclusión de los participantes o al tipo y formato de las variables consideradas. A estas dificultades, que no son exclusivas del ámbito de la investigación en envejecimiento y fragilidad, se añaden diferencias sociales y sanitarias entre países cuando se plantean estudios a nivel europeo e internacional. Por ello, en los últimos años están adquiriendo gran relevancia las metodologías de armonización e integración de bases de datos, que facilitan la comparación entre información procedente de distintas fuentes y, por tanto, el intercambio de información sanitaria⁹. Dichos procesos de armonización se clasifican en prospectivos o retrospectivos según el período de recogida de datos y estrictos o flexibles según las variables de interés¹⁰.

A pesar del reciente auge de estos procesos de armonización de datos en el ámbito biomédico^{11,12}, poco se ha avanzado en el campo específico del envejecimiento, y menos aún en el de la fragilidad. Las primeras recomendaciones estructuradas provienen de Erten-Lyons et al.¹³, quienes revisan distintas bases de datos longitudinales para el estudio del envejecimiento. Khachaturian et al.¹⁴ reconocen, asimismo, la importancia de conformar bases de datos internacionales y longitudinales sobre envejecimiento y demencia que ayuden a desarrollar terapias para enfermedades crónicas del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. Esta es la idea que persigue la Encuesta Longitudinal de Salud, Envejecimiento y Jubilación-SHARE¹⁵, que recoge información de más de 85.000 individuos de 50 y más años de 18 países europeos e Israel y en el que la aplicación de procedimientos y protocolos comunes garantizó la armonización *ex ante* de los datos entre todos los países participantes. Finalmente, en el estudio de Bath et al.¹⁶, se armonizaron datos provenientes de 2 cohortes independientes de personas mayores, *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) y *Nottingham Longitudinal Study of Activity and Ageing* (NLSAA).

En este contexto, el objetivo principal de este estudio es valorar la factibilidad de armonizar de forma retrospectiva la información disponible en una serie de bases de datos pertenecientes a los

grupos colaboradores en un proyecto de investigación y que reflejan contextos asistenciales europeos diferentes. El fin último es facilitar la obtención de conocimiento transferible a la práctica clínica y relevante para la comunidad científica sobre la fragilidad en personas mayores a nivel europeo.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo y se realizó una valoración de la capacidad de armonización de 4 bases de datos sobre salud en personas mayores. Se describieron las características de las bases de datos (es decir, diseño, criterios de selección, fuentes de información y período de recogida de datos) y las variables contenidas en cada una de ellas. Para cada variable, se indicaron las bases de datos que las contenían y su formato. Se valoró asimismo su factibilidad de armonización. Se definió como variable armonizable aquella que «puede ser transformada a un formato único y común sin perder su naturaleza». El uso de escalas, formatos de pregunta o categorías de respuesta distintos condujo a considerar la variable como no armonizable. Se excluyeron del análisis las variables contenidas en una única base de datos.

Las 4 bases de datos incluidas en este estudio forman parte del proyecto europeo *Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care* (INTAFRADE) y contienen información sobre el estado de salud y condiciones de vida de un total de 2.361 personas mayores procedentes de 3 sistemas asistenciales de España (Aragón, País Vasco y Navarra) y uno de Francia (Toulouse). En la [tabla 1](#) se describen las características principales de las bases de datos citadas.

Bases de datos a estudio

La base de datos de Aragón procede del registro asistencial de la Unidad de Valoración Socio-Sanitaria (UVSS) del Hospital Universitario Miguel Servet en Zaragoza. Esta unidad tiene como objetivo detectar y valorar precozmente a los pacientes geriátricos hospitalizados con riesgo de discapacidad y dependencia, con el fin de minimizar dichos riesgos. Mediante la valoración integral e interdisciplinar se detectan las necesidades socio-sanitarias del paciente y se elabora un plan de atención centrado en él. Para el estudio se analizaron los datos correspondientes a las personas mayores de 65 años atendidas en la UVSS durante el año 2011 (n=924).

La de Navarra proviene de un estudio realizado en el Servicio de Geriátrica del Complejo Hospitalario de Navarra con el objetivo de conocer los factores pronósticos de mortalidad y deterioro funcional en personas mayores de 75 años hospitalizadas durante el año 2005 (n=122).

Tabla 1
Características de los estudios participantes en el proyecto INTAFRADE

Características	Aragón	Navarra	País Vasco	Toulouse
Año	2011	2005	2010	2012-2013
Ámbito de estudio	Unidad de Valoración Socio-Sanitaria de un hospital de agudos (UVSS) (sin servicio de geriatría)	Hospital de agudos (con servicio de geriatría)	Atención Primaria	Hospital de día de fragilidad
Tamaño de la muestra	924	122	215	1.100
Tipo de estudio	Cohorte retrospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Tiempo de seguimiento	Seguidos durante un año	Seguidos durante 5 años	Seguidos durante 2 años	Seguidos durante un año
Criterios de inclusión	≥65 años	>75 años	- ≥75 años - Autónomos - Residentes en la comunidad	- >65 años - No dependientes - Cumplen al menos un criterio de fragilidad
Criterios de exclusión	<65 años	Terminalidad	- Institucionalizados o incluidos en programas de atención a pacientes crónicos domiciliarios - Dependientes: test de Barthel <90 - Con deterioro cognitivo moderado-severo: test de Pfeiffer ≥ 5 puntos - Portadores de una enfermedad con una esperanza de vida < 12 meses - Que prevean cambiar de domicilio en los 2 siguientes años	Dependientes
Recogida de información	Entrevista directa	Entrevista directa	- Entrevista directa - Revisión de historia clínica - Exploración física	- Entrevista directa - Exploración física
Procedencia de los datos	Práctica clínica	Proyecto de investigación	Proyecto de investigación	Práctica clínica

La del País Vasco procede del proyecto KoS-Frágil¹⁷, iniciado en el año 2010 y cuyo objetivo fue definir un instrumento para la identificación de las personas mayores frágiles en Atención Primaria. Los participantes del estudio fueron personas mayores de 75 años, autónomas, no institucionalizadas y residentes en 3 municipios de Guipúzcoa (n = 215).

Por último, la base de datos de Toulouse proviene del registro de actividad asistencial del hospital de día de fragilidad Gérontopôle de Toulouse. Los individuos incluidos son personas mayores de 65 años no dependientes con al menos un criterio de fragilidad, derivadas al hospital de día por el médico de familia. En el hospital se les realiza una valoración geriátrica y un plan de prevención personalizado que incluye seguimiento telefónico y presencial (n = 1.100).

Aspectos éticos

Este estudio se basa en información previamente anonimizada a nivel de paciente y cuenta con la valoración favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Resultados

Los estudios analizados incluyeron un total de 30 variables diferentes que corresponden a 8 dimensiones relacionadas con la salud y las condiciones de vida (tabla 2).

En la tabla 3 se describe el proceso de armonización llevado a cabo para cada variable. Casi la totalidad (93%) de las variables identificadas resultaron armonizables. De ellas, el 20% estaban presentes en todas las bases de datos y el 47% en 3 de ellas. No resultaron armonizables las variables de actividad física y la de cuidador, debido a diferencias de formato en su recogida.

La mayor parte de las variables armonizables requirieron una recodificación previa a la fusión (tabla 3). Para las variables edad o sexo el proceso de armonización fue más simple. Lo mismo ocurrió en las variables recogidas a través de una escala (v.g., 2 preguntas de la escala de Barthel¹⁸ para valorar los problemas de incontinencia urinaria y de deposición o el *Mini Nutritional Assessment*¹⁹ para la

valoración nutricional). Sin embargo, en otras variables, el empleo de diferentes escalas o preguntas o categorías de respuesta hicieron más compleja su armonización, ya que requirió la generación de algoritmos de conversión a un formato común específicos para cada estudio, lo que en ocasiones conllevó una pérdida parcial de información. Así, en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), la escala utilizada en Toulouse valora solo 5 actividades, mientras que la escala de Barthel¹⁸ utilizada en Aragón, Navarra y País Vasco evalúa 10. Ello obligó a crear una variable nueva en la que fueron incorporadas las ABVD comunes en esas 2 escalas. Asimismo, en la valoración del estado cognitivo, se utilizaron 2 escalas diferentes: El *Short Portable Mental Status Questionnaire* de Pfeiffer²⁰ en Aragón, Navarra y País Vasco y el *Mini Mental State Examination*²¹ en Toulouse. En este caso, el proceso de armonización requirió la definición de un formato común (es decir, sin deterioro cognitivo:

Tabla 2
Dimensiones y variables identificadas en el mapeo de las 4 bases de datos que forman parte del proyecto INTAFRADE

Dimensiones	Variables identificadas en las bases de datos
Sociodemográficas Social	Edad; sexo; nivel socioeconómico Formas de convivencia; cuidador; valoración social
Estado de salud	Alergias conocidas; antecedentes quirúrgicos; pérdida de peso; comorbilidad; caídas; depresión; consumo de fármacos; situación funcional (ABVD; AIVD); estado cognitivo; déficit visual; déficit auditivo; eliminación (micción y deposición); dolor
Hábitos de vida	Valoración nutricional; actividad física
Medidas antropométricas	Índice de masa corporal
Otras medidas físicas	Parámetros bioquímicos
Utilización de servicios sanitarios	Ingresos hospitalarios; urgencias hospitalarias; institucionalización
Resultados adversos en salud	Mortalidad

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria.

Tabla 3
Armonización de las variables incluidas en las bases de datos del proyecto INTAFRADE

Variables	Definición de la variable	¿Variable armonizable? Propuesta de armonización			
		Aragón	Navarra	País Vasco	Toulouse
<i>Edad</i> (n = 4)	Fecha de nacimiento	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Sexo</i> (n = 4)	Sexo: 1. Hombre; 2. Mujer	Sí	Sí	Sí	Sí
<i>Comorbilidad</i> (n = 4)	Presencia de enfermedad: 0. No; 1. Sí	Recodificado texto libre: 1. Hombre; 2. Mujer	Recodificado texto libre: 1. Hombre; 2. Mujer	Recodificado texto libre: 1. Hombre; 2. Mujer	Recodificado texto libre: 1. Hombre; 2. Mujer
<i>Fármacos</i> (n = 4)	Polimedicación-Consumo de >5 fármacos: 0. No (≤5 fármacos) 1. Sí (>5 fármacos)	Sí Formato adecuado: no necesaria recodificación	Sí Recodificado el n.º total fármacos consumidos: 0. No (≤5 fármacos) 1. Sí (>5 fármacos)	Sí Recodificado. Contar el número de fármacos consumidos: 0. No (≤5 fármacos) 1. Sí (>5 fármacos)	Sí Recodificado. Contar el número de fármacos consumidos: 0. No (≤5 fármacos) 1. Sí (>5 fármacos)
<i>ABVD</i> (n = 4)	- Alimentación - Vestido - Higiene corporal - Ir al retrete - Deambulaci3n Opciones de respuesta para «alimentaci3n», «vestido», «ir al retrete» y «deambulaci3n»: 1. Independiente 2. Necesita ayuda 3. Dependiente Opciones de respuesta para «higiene corporal»: 1. Independiente 2. Dependiente	Sí Se seleccionaron las siguientes AVBD del índice de Barthel: - Alimentaci3n; vestido; higiene corporal; ir al retrete y deambulaci3n Recodificado «deambulaci3n» en 3 niveles: 1. Independiente 2. Necesita ayuda 3. Dependiente Resto de ABVD, no necesaria recodificaci3n	Sí Se seleccionaron las siguientes AVBD del índice de Barthel: - Alimentaci3n; vestido; higiene corporal; ir al retrete y deambulaci3n Recodificado «deambulaci3n» en 3 niveles: 1. Independiente 2. Necesita ayuda 3. Dependiente Resto de ABVD, no necesaria recodificaci3n	Sí Se seleccionaron las siguientes AVBD del índice de Barthel: - Alimentaci3n; vestido; higiene corporal; ir al retrete y deambulaci3n Recodificado «deambulaci3n» en 3 niveles: 1. Independiente 2. Necesita ayuda 3. Dependiente Resto de ABVD, no necesaria recodificaci3n	Sí Recodificada la escala <i>activities of daily living</i> : - En 3 niveles para «alimentaci3n», «vestido», «ir al retrete» y «deambulaci3n»: 1. Independiente 2. Necesita ayuda 3. Dependiente - En 2 niveles para «higiene corporal»: 1. Independiente 2. Dependiente
<i>Estado cognitivo</i> (n = 4)	0. Sin deterioro cognitivo 1. Con deterioro cognitivo	Sí Pfeiffer: - Sin deterioro cognitivo: <3/4 puntos - Con deterioro cognitivo: ≥3/4 puntos	Sí Pfeiffer: - Sin deterioro cognitivo: <3/4 puntos - Con deterioro cognitivo: ≥3/4 puntos	Sí Pfeiffer: - Sin deterioro cognitivo: <3/4 puntos - Con deterioro cognitivo: ≥3/4 puntos	Sí MMSE: - Sin deterioro cognitivo: >24 puntos - Con deterioro cognitivo: ≤24 puntos
<i>Micci3n</i> (n = 3)	1. Continente 2. Accidente ocasional 3. Incontinente	Sí Índice de Barthel: formato adecuado, no necesaria recodificaci3n	Sí Índice de Barthel: formato adecuado, no necesaria recodificaci3n	Sí Índice de Barthel: formato adecuado, no necesaria recodificaci3n	No No se pudo identificar si los problemas de eliminaci3n o la incontinencia se referían a micci3n o deposici3n
<i>Deposici3n</i> (n = 3)	1. Continente 2. Accidente ocasional 3. Incontinente	Sí Índice de Barthel: formato adecuado, no necesaria recodificaci3n	Sí Índice de Barthel: formato adecuado, no necesaria recodificaci3n	Sí Índice de Barthel: formato adecuado, no necesaria recodificaci3n	No No se pudo identificar si los problemas de eliminaci3n o la incontinencia se referían a micci3n o deposici3n
<i>Déficit auditivo</i> (n = 3)	Presencia de déficit auditivo 0. No 1. Sí	Sí Presencia déficit auditivo recodificado como: 0. No 1. Sí	Sí Recodificado test del susurro como: 0. No: audici3n intacta 1. Sí: audici3n deteriorada	No El formato de la pregunta no resultó comparable con la definici3n de la variable	Sí Escala HHIE-S: 0. No: <10 puntos 1. Sí: ≥ 10 puntos

Tabla 3 (continuación)

Variables	Definición de la variable	¿Variable armonizable? Propuesta de armonización			
		Aragón	Navarra	País Vasco	Toulouse
<i>Déficit visual</i> (n= 3)	Presencia de déficit visual 0. No 1. Sí	Sí Presencia de déficit visual recodificado como: 0. No 1. Sí	Sí Recodificado test Snellen como: 0. No: No patológico Sí: Patológico	No El formato de la pregunta no resultó comparable con la definición de la variable	Sí Recodificada escala TAV: 0. No: Visión ≥9/10 1. Sí: Visión <9/10
<i>Valoración social</i> (n= 3)	0. Sin riesgo social 1. Con riesgo social	Sí Recodificada escala Gijón: 0. Sin riesgo social: <16 puntos 1. Con riesgo social: ≥16 puntos	Sí Recodificada escala OARS: 0. Sin riesgo social 1. Con riesgo social	Sí Recodificada escala Gijón: 0. Sin riesgo social: <16 puntos 1. Con riesgo social: ≥16 puntos	–
<i>Ingresos hospitalarios</i> (n= 3)	Ingresos en el año posterior al ingreso: No; 1. Sí	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación	Sí Recodificar el n.º de reingresos: -Si es 0 indicar «No» -Si es >0 indicar «Sí»	Sí Se consideraron los ingresos del período de seguimiento. Formato adecuado	–
<i>Mortalidad</i> (n= 3)	Fallecido: 0. No; 1. Sí	Sí	Sí	Sí	–
<i>Formas de convivencia</i> (n= 3)	0. Solo 1. Con otros	Sí Recodificada escala Gijón	Sí Recodificada escala Gijón	Sí Recodificada escala Gijón	–
<i>Alergias conocidas</i> (n= 3)	0. No 1. Sí	Sí Recodificado texto libre: 0. No; 1. Sí	Sí Recodificado texto libre: 0. No; 1. Sí	–	Sí Recodificado: 0. No; 1. Sí
<i>Depresión</i> (n= 3)	Presencia de depresión: 0. No 1. Sí	Sí Trastorno depresivo: 0. No; 1. Sí	Sí Escala Yesavage: 0. No: <5 puntos 1. Sí: ≥5 puntos	–	Sí Escala Yesavage: 0. No: <5 puntos 1. Sí: ≥5 puntos
<i>IMC</i> (n= 3)	1. Insuficiente: IMC < 18,5 2. Normal: IMC ≥18,5 y ≤25. 3. Sobrepeso: IMC ≥ 25- <30 4. Obeso: IMC ≥ 30	Sí 1.º IMC calculado con el peso y la talla 2.º IMC agrupado en las categorías definidas	Sí 1.º IMC calculado con el peso y la talla 2.º IMC agrupado en las categorías definidas	–	Sí 1.º IMC calculado con el peso y la talla 2.º IMC agrupado en las categorías definidas
<i>Caídas</i> (n= 3)	Caídas: 0. No; 1. Sí	Sí Recodificada: 0. No; 1. Sí	–	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación	Sí Se seleccionó la pregunta: ¿Has tenido una o más caídas en los últimos 3 meses? 0. No; 1. Sí
<i>Institucionalización</i> (n= 3)	0. No 1. Sí	Sí Recodificada pregunta «destino»: 0. No: Hospital + domicilio propio + domicilio familiares + fallecimiento 1. Sí: Residencia privada + residencia pública	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación	–
<i>Antecedentes quirúrgicos</i> (n= 3)	0. No 1. Sí	Sí Recodificado texto libre: 0. No; 1. Sí	Sí Recodificado texto libre: 0. No; 1. Sí	–	Sí- Recodificada la pregunta «¿El paciente se ha sometido a una intervención quirúrgica?» como: 0. No; 1. Sí

Tabla 3 (continuación)

Variables	Definición de la variable	¿Variable armonizable? Propuesta de armonización			
		Aragón	Navarra	País Vasco	Toulouse
NSE (n=2)	1. Más de 1,5 veces el salario mínimo 2. Desde 1,5 veces el salario mínimo hasta el salario mínimo exclusivo 3. Desde el salario mínimo a pensión mínima contributiva 4. LISMI–FAS–Pensión no contributiva 5. Sin ingresos o inferiores al apartado anterior	Sí Escala Gijón, formato adecuado, no necesaria recodificación	–	Sí Escala Gijón, formato adecuado, no necesaria recodificación	–
Valoración nutricional (n=2)	Escala abreviada MNA	Sí Escala abreviada MNA	No Utilizan parámetros bioquímicos	–	Sí Escala abreviada MNA
Dolor (n=2)	Presencia de dolor 0. No 1. Sí	Sí Recodificada presencia de dolor como: 0. No; 1. Sí	–	–	Se seleccionó la pregunta «¿El paciente se queja de dolor?» 0. No; 1. Sí
Pérdida de peso (n=2)	Pérdida involuntaria de peso 0. No 1. Sí	–	–	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación
Velocidad marcha (n=2)	Cronometrar el tiempo que se tarda en recorrer una distancia de 4/5 m Calculado en m/s	–	–	Formato adecuado, no necesaria recodificación	Formato adecuado, no necesaria recodificación
Frecuentación de urgencias hospitalarias (n=2)	Visitas a urgencias en el año posterior al ingreso 0. No 1. Sí	Sí Formato adecuado, no necesaria recodificación	Sí Recodificado el n.º de visitas a urgencias: 0 visitas será «No»; >0 visitas será «Sí»	–	–
AIVD (n=2)	Usar el teléfono; hacer las compras; prepararse la comida; tareas domésticas; lavar la ropa; modo de transporte; organizar su medicación; capacidad de manejar el dinero	–	–	Sí Escala Lawton Formato adecuado, no necesaria recodificación	Sí Recodificada la escala <i>instrumental activities of daily living</i>
Parámetros bioquímicos (n=2)	Leucocitos	–	Sí No necesaria recodificación	–	Sí No necesaria recodificación
Cuidador (n=0)	No es posible su armonización puesto que se miden diferentes aspectos relativos a los cuidados	No	No	No	–
Actividad física (n=0)	No es posible su armonización puesto que se miden diferentes aspectos de la actividad física	–	–	No	No

Las variables han sido ordenadas dependiendo de si pueden ser armonizadas en las 4, 3, 2 bases de datos consideradas o bien no es armonizable.

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; FAS: Fondo de Asistencia Social; HHIE-S: *Hearing Handicap Inventory for the Elderly, Screening version*; IMC: índice de masa corporal; LISMI: Ley de Integración Social de los Minusválidos; MMSE: *Mini Mental State Examination*; MNA: *Mini Nutritional Assessment*; n: número de bases de datos en la que la variable resulta armonizable; NSE: nivel socioeconómico; OARS: Escala de recursos sociales; TAV: *Test Dácuite Visuelle-vision de Loin* (Echelle Monoyer).

Tabla 4
Instrumentos de fragilidad y propuesta de utilización en el proyecto INTAFRADE

Nombre del instrumento de fragilidad	Número de ítems del instrumento	Número de ítems armonizables del estudio INTAFRADE
1. Criterios de fragilidad de Fried ⁴	5	2
2. <i>Frailty index</i> ⁵	20	8
3. <i>Edmonton Frail Scale</i> ⁶	11	5
4. <i>CSHA Clinical Frailty Scale</i> ³²	7	0
5. <i>Groningen Frailty Indicator</i> ²³	15	6
6. <i>Vulnerable Elderly Survey-13</i> ²⁴	13	6
7. <i>Speechley and Tinetti 1991</i> ³³	10	2
8. <i>SOF index</i> ³⁴	3	0
9. <i>1994 Frailty Measure</i> ³⁵	16	1
10. <i>Modified Physical Performance Test</i> ³⁶	9	1
11. <i>Physical Frailty Score</i> ³⁷	1	0
12. <i>Tillburg Frailty indicator</i> ³⁸	15	4

Las escalas aparecen ordenadas de mayor a menor frecuencia de uso en otros estudios según se indica en la revisión de Bouillon et al., 2013²².
CSHA: *Canadian Study of Health and Aging*; SOF index: *Study of Osteoporotic Fractures index*.

Peiffer < 3/4 y MMSE > 24 puntos; con deterioro cognitivo: Peiffer \geq 3/4 y MMSE \leq 24 puntos).

A continuación, se realizó una comparación de las variables armonizables con respecto a varios instrumentos de fragilidad. Para ello, se seleccionaron 12 instrumentos de la revisión de Bouillon et al. de 2013²² (tabla 4). En la tabla, únicamente fueron incluidos aquellos instrumentos que en la revisión se especificaba que habían sido utilizados en uno o más estudios (sin considerar la referencia original del instrumento en cuestión). Además, para cada instrumento se especificó si los ítems que lo conformaban podían ser comparables con la información de las variables armonizables en INTAFRADE. Los porcentajes más elevados de concordancia entre las variables armonizables y los instrumentos seleccionados correspondieron al *Groningen Frailty Indicator*²³ (47%), el *Vulnerable Elderly Survey*²⁴ (46%) y el *Edmonton Frail Scale*⁶ (45%). Las variables armonizables relacionadas con los instrumentos de fragilidad principalmente fueron: pérdida de peso, velocidad de la marcha, déficit visual y auditivo, ABVD, actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), micción, fármacos, depresión y edad.

Discusión

Este trabajo describe variables de salud y condiciones de vida de las personas mayores recogidas en las 4 bases de datos europeas que conforman el proyecto INTAFRADE y analiza su capacidad de ser armonizadas e integradas. Esta cuestión es esencial y previa a la conformación de grandes bases de datos que permitan estudiar el fenómeno de la fragilidad en las personas mayores desde una perspectiva europea e internacional. El proceso de armonización realizado evidencia un elevado potencial de integración de la información a través de mecanismos de recodificación previos relativamente sencillos y factibles.

Entender el proceso de fragilidad es esencial para prevenir su progresión hacia la dependencia. Un elemento clave es la aplicación de herramientas que permitan una fácil, rápida y efectiva identificación de los sujetos frágiles en los distintos niveles asistenciales, de forma que puedan implementarse intervenciones sanitarias o sociales destinadas a revertir o, al menos, reducir dicho proceso. Sin embargo, y a pesar de que recientemente un grupo de consenso de expertos de grandes sociedades científicas europeas y de Estados Unidos ha propuesto una definición de la fragilidad física²⁵ («síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por la disminución de la fuerza y resistencia y por una reducción de la función fisiológica que aumenta la vulnerabilidad del individuo de desarrollar una mayor dependencia o muerte») aún no existe una definición totalmente consensuada²⁶ ni, consecuentemente, instrumentos ampliamente validados que permitan su identificación de forma rápida y sencilla. Esta falta de consenso

propicia, asimismo, la variabilidad en las estimaciones de prevalencia de fragilidad, que oscilan entre el 4 y el 59%²⁷. Ello refleja la complejidad del abordaje de este síndrome y la necesidad de seguir avanzando en su conocimiento, mediante estudios de investigación que aborden no solo su identificación temprana¹⁷ sino también su tratamiento²⁸.

Aunque las variables armonizables no se ajustaron en su totalidad a ninguno de los instrumentos de fragilidad considerados y, por tanto, no permitirían la identificación de sujetos frágiles con tanta facilidad, sí harían posible la descripción global de este proceso en diferentes ámbitos asistenciales y de países europeos. Asimismo, el análisis de comparabilidad realizado permitió la identificación nítida de diferentes variables relacionadas con la fragilidad: pérdida de peso, velocidad de la marcha, déficit visual y auditivo, ABVD, AIVD, micción, fármacos, depresión y edad. La fusión de las bases de datos armonizadas permitiría, además, obtener información sobre otras variables sociodemográficas, de situación social, hábitos de vida, antropométricas o de utilización de servicios sanitarios. Además, se detecta una necesidad de avanzar en la inclusión de pruebas de ejecución funcional en este tipo de estudios, herramientas poco utilizadas en la práctica asistencial.

Los beneficios de la armonización y fusión de bases de datos son numerosos. Así, se pueden alcanzar tamaños muestrales considerables que resultan difíciles de obtener en estudios individuales (v.g., más de 500.000 participantes reclutados en el estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]*²⁹), se facilita la identificación de factores de riesgo de enfermedades crónicas³⁰, o se proporcionan oportunidades para la investigación colaborativa y multicéntrica, como es el caso de este estudio. Sin embargo, la gestión y armonización de grandes bases de datos supone un gran reto metodológico. Todo ello sin olvidar los aspectos éticos, legales y de consentimiento, imprescindibles para asegurar la protección de la identidad de los pacientes, lo que frecuentemente supone una ralentización y dificulta el desarrollo de los proyectos de investigación. A pesar de ello, el creciente número de iniciativas en este campo muestran la relevancia que están empezando a adquirir este tipo de estudios armonizados¹¹⁻¹³.

La principal fortaleza de este estudio radica en la novedad del abordaje realizado, que responde esencialmente a la necesidad de rentabilizar los recursos disponibles. Además, el presente trabajo constituye un claro ejemplo de que la armonización y fusión de datos de diferentes estudios es no solo posible sino útil en el abordaje del envejecimiento y, más en concreto, de la fragilidad. Finalmente, aunque el principal objetivo del proyecto INTAFRADE sea el estudio de la fragilidad, los datos obtenidos podrán ser utilizados para abordar otros aspectos importantes relacionados con el envejecimiento, como puedan ser el análisis de patrones de multimorbilidad³¹.

Una de las principales debilidades de este estudio se deriva de su propio diseño. Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en el análisis de fuentes de información elaboradas con otros fines, existen determinadas variables contenidas en solo uno de los estudios y, por tanto, no incluidas en el análisis, y de las que se desconoce su potencial de armonización. Este trabajo refleja, por último, la diversidad en el abordaje del envejecimiento no solo entre distintos países, España y Francia, sino también en un mismo sistema sanitario, España. En conjunto, ello supone un reto complejo, pero abordable, en el desarrollo de iniciativas de investigación colaborativas. Para avanzar en la fusión de bases de datos y favorecer la comparación entre estudios resulta fundamental la revisión de estudios sólidos ya en marcha que permitan el desarrollo de nuevos protocolos de recogida de información armonizables.

Conclusiones

Avanzar en el conocimiento de los mecanismos del envejecimiento y de la fragilidad requiere de grandes bases de datos. La aplicación de metodologías comunes de registro de información, ya sea con fines asistenciales o de investigación, facilita la armonización, la fusión de datos, la extrapolación a otros contextos y la posibilidad de trabajar de forma conjunta en múltiples campos de la geriatría.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado por la Red Transfronteriza de Investigación Biomédica de los Pirineos (REBIO) para el establecimiento de una red de colaboración estable entre centros de investigación biomédica en el espacio pireneo (Programa Europeo POCTEFA-INTERREG IV A). Expediente REFBIO13/BIOD/002.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255–63.
- Strandberg TE, Pitkala KH. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2007;369:1328–9.
- Santos-Eggimann B, Karmaniola A, Seematter-Bagnoud L, Spagnoli J, Bula C, Cornuz J, et al. The Lausanne cohort Lc65+: A population-based prospective study of the manifestations, determinants and outcomes of frailty. *BMC Geriatr*. 2008;8:20.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
- Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002;2:1.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526–9.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194–217.
- Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1268–71.
- Doiron D, Raina P, Ferretti V, L'Heureux F, Fortier I. Facilitating collaborative research: Implementing a platform supporting data harmonization and pooling. *Norsk Epidemiologi*. 2012;21:221–4.
- Fortier I, Doiron D, Burton P, Raina P. Invited commentary: Consolidating data harmonization—how to obtain quality and applicability. *Am J Epidemiol*. 2011;174:261–4.
- Fortier I, Doiron D, Little J, Ferretti V, L'Heureux F, Stolk RP, et al. Is rigorous retrospective harmonization possible? Application of the DataSHaPER approach across 53 large studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1314–28.
- Doiron D, Burton P, Marcon Y, Gaye A, Wolffenbuttel BH, Perola M, et al. Data harmonization and federated analysis of population-based studies: The BioSHaRE project. *Emerg Themes Epidemiol*. 2013;10:12.
- Erten-Lyons D, Sherbakov LO, Piccinin AM, Hofer SM, Dodge HH, Quinn JF, et al. Review of selected databases of longitudinal aging studies. *Alzheimers Dement*. 2012;8:584–9.
- Khachaturian AS, Meranus DH, Kukull WA, Khachaturian ZS. Big data, aging, and dementia: Pathways for international harmonization on data sharing. *Alzheimers Dement*. 2013;9:S61–2.
- Borsch-Supan A, Brandt M, Hunkler C, Kneip T, Korbmacher J, Malter F, et al. Data resource profile: The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Int J Epidemiol*. 2013;42:992–1001.
- Bath PA, Deeg D, Poppelaars J. The harmonisation of longitudinal data: A case study using data from cohort studies in The Netherlands and the United Kingdom. *Ageing Soc*. 2014;30:1419–37.
- Vergara I, Machón M, Vrotsou K, Egües N, Bueno A, Nuñez J, et al. Concordance between tools for the detection of community dwelling frail adults: Study protocol. *Healthy Aging Res*. 2015;4:1–6.
- Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristóbal E, Izquierdo G, Manzarbeitia J. Índice de Barthel: instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993;28:32–40.
- Rubenstein LZ,arker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for under-nutrition in geriatric practice: Developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M366–72.
- Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:129–34.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manoux A, et al. Measures of frailty in population-based studies: An overview. *BMC Geriatr*. 2013;13:64.
- Schuermans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JP. Old or frail: What tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:M962–5.
- Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: A tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691–9.
- Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392–7.
- Rodríguez-Mañas L, Fearnt C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: A Delphi method based consensus statement: The frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62–7.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487–92.
- Bibas L, Levi M, Bendayan M, Mullie L, Forman DE, Afilalo J. Therapeutic interventions for frail elderly patients: Part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;57:134–43.
- Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Study populations and data collection. *Public Health Nutr*. 2002;5:1113–24.
- Thompson A. Thinking big: Large-scale collaborative research in observational epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2009;24:727–31.
- Clerencia-Sierra M, Calderon-Larranaga A, Martinez-Velilla N, Vergara-Mitxelorena I, Aldaz-Herce P, Poblador-Plou B, et al. Multimorbidity patterns in hospitalized older patients: Associations among chronic diseases and geriatric syndromes. *PLoS One*. 2015;10:e0132909.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489–95.
- Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:46–52.
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168:382–9.
- Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53:S9–16.
- Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:M350–5.
- Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med*. 2002;347:1068–74.
- Gobbens RJ, van Assen MA. Frailty and its prediction of disability and health care utilization: The added value of interviews and physical measures following a self-report questionnaire. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55:369–79.

4. Discusión

La multimorbilidad, la presencia de más de una enfermedad crónica en un paciente, afecta a más de la mitad de la población mayor y a casi todos los pacientes geriátricos hospitalizados²⁰. Los sistemas de salud habitualmente no consideran específicamente a esta población, ni sus requisitos específicos de salud⁹⁹. A pesar del creciente énfasis en la atención integral de las enfermedades crónicas, la estructura organizativa de los servicios sanitarios actuales está fragmentada, con un fuerte énfasis en las especializaciones médicas⁹⁹. Además, la atención clínica de las personas mayores puede complicarse por una alta prevalencia de síndromes geriátricos concomitantes. Estos síndromes, condiciones de naturaleza multifactorial, rara vez se limitan a un único sistema orgánico y, por lo general, se asocian con resultados adversos en salud¹⁰⁰. La combinación de síndromes geriátricos y multimorbilidad aumenta las tasas de discapacidad, mortalidad e institucionalización¹⁰¹. La evaluación clínica inadecuada de los pacientes mayores conduce a la yatrogenesis, la duplicación de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas y a la desviación de los aspectos de la atención médica que son más importantes para los propios pacientes (p. ej., control del dolor, preservación de la capacidad funcional y cognitiva, optimización de la terapia farmacológica)¹⁰². A pesar de su relevancia clínica, muy pocos estudios han incluido los síndromes geriátricos en sus análisis, probablemente debido a la disponibilidad limitada de datos relevantes en las bases de datos de pacientes existentes.

Esta tesis pone de manifiesto que la multimorbilidad, definida como la presencia de dos o más condiciones crónicas de forma simultánea en un individuo (enfermedades crónicas y síndromes geriátricos), se conforma en una serie de patrones presentes en pacientes geriátricos que asisten a un hospital de agudos, tanto en hombres como en mujeres.

Se detectó multimorbilidad en casi todos los pacientes analizados, identificándose cuatro patrones de multimorbilidad clínicamente consistentes: Cardiovascular, Dependencia Inducida, Caídas y Osteoarticular. En cada patrón se observó coexistencia de enfermedades crónicas y síndromes geriátricos.

El patrón cardiovascular, que se caracteriza por la co-ocurrencia de factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos, enfermedad cerebrovascular y EPOC, se ha descrito repetidamente en estudios previos¹⁰³⁻¹⁰⁸.

Para los otros tres patrones, las similitudes con estudios previos fueron más difíciles de encontrar debido al número limitado y los tipos de enfermedades y / o síndromes geriátricos considerados por otros investigadores. Por ejemplo, no pudimos corroborar la conexión que observamos entre las caídas y los déficits sensoriales, a pesar de que la discapacidad visual y auditiva son factores bien conocidos que contribuyen a las caídas¹⁰⁹, porque el primero nunca se ha incluido en los estudios de patrones de multimorbilidad. Si bien nuestro patrón osteoarticular se asemeja al patrón de ansiedad, depresión, trastornos somatomorfos y dolor descrito por Schäfer et al.¹⁰⁵, la asociación con fracturas encontrada en nuestro estudio no pudo compararse ya que esta condición fue excluida de su análisis.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe un patrón de dependencia inducida, probablemente porque ningún otro estudio de patrones de multimorbilidad ha considerado tan amplia gama de síndromes geriátricos. De hecho, la mayoría de los estudios previos incluyeron no más de tres síndromes de la siguiente lista de condiciones: pérdida de audición¹⁰³⁻¹⁰⁵, discapacidad visual^{103,104}, incontinencia urinaria^{101,105,108}, caídas^{101,108} e insomnio¹⁰⁵. Sin embargo, algunos de estos autores han enfatizado la necesidad de explorar completamente las vías que vinculan las enfermedades crónicas y los síndromes geriátricos¹⁰¹.

De particular interés es que, en este patrón de multimorbilidad, los síndromes geriátricos que lo componen no estaban presentes en ninguno de los otros tres patrones identificados, y fue muy similar para ambos sexos. Este patrón podría servir como señal de alarma en pacientes geriátricos hospitalizados y permitir la identificación de situaciones de vulnerabilidad a factores estresantes, como la propia hospitalización. La detección temprana de esta señal facilitaría la prevención de resultados de salud negativos, como el deterioro funcional.

Otro hallazgo importante de este estudio son las diferencias observadas entre sexos dentro del patrón de caídas. El papel agravante de la osteoporosis en la mujer, como sugieren nuestros resultados, requiere mayores esfuerzos de prevención y tratamiento para abordar

esta afección, especialmente por parte de los profesionales de atención primaria. Un mayor enfoque en estilos de vida saludables, estrategias para prevenir activamente las caídas y el diagnóstico precoz de la osteoporosis podrían ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Como ya hemos indicado previamente, la multimorbilidad tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y si la comparamos con una única enfermedad crónica, la multimorbilidad se relaciona con una peor calidad de vida, peor situación funcional, mayor utilización de los recursos sanitarios y mayor mortalidad. Por este motivo, para continuar con nuestra caracterización de la multimorbilidad y su impacto en la población geriátrica, en esta tesis elegimos la población centenaria, en quienes el diseño de modelos de atención específicos que se ajusten a sus características sociodemográficas y clínicas es crucial.

Comprender el perfil de salud y las necesidades de atención médica de las personas muy mayores y generalmente frágiles, como los centenarios, se vuelve especialmente relevante cuando se considera que su número está aumentando exponencialmente. Aunque los estudios de investigación metodológicamente más sólidos informan una alta prevalencia de enfermedades crónicas y multimorbilidad en los centenarios, no se han publicado estudios sobre el estado de salud o la utilización de los recursos sanitarios en los centenarios españoles en la literatura inglesa. Con nuestros datos que incluyen a casi todos los centenarios de una región geográfica representativa de toda España (Aragón), utilizando registros de salud con datos de una cohorte basada en la población, aportamos un sólido conocimiento científico a este campo de estudio. El estudio describe las características sociodemográficas, clínicas y de utilización de recursos sanitarios de 1.680 españoles centenarios de la Cohorte EpiChron entre 2011 y 2015 a partir de historias clínicas electrónicas y fuentes de datos clínico-administrativos. Como era de esperar la gran mayoría de las personas que alcanzaron los 100 años eran mujeres¹¹⁰, y mostraron una media de 4 condiciones crónicas sin diferencias por sexo.

Sabemos que la prevalencia de multimorbilidad aumenta a medida que envejecemos^{5,111}. Esto concuerda con los resultados de la cohorte EpiChron, donde la prevalencia de multimorbilidad aumentó del 12% en la población de 0 a 14 años a 16, 47 y 80% en personas de 15 a 44, 45 a 64 y ≥ 65 años, respectivamente⁹⁸. De acuerdo con esta tendencia, se podría

haber esperado que la prevalencia de multimorbilidad en poblaciones centenarias estuviera por encima del 80% observado en el presente estudio. Sin embargo, nuestros resultados no necesariamente indican una carga de enfermedades crónicas menor a la esperada, y podrían simplemente significar dificultades físicas y / o ambientales para acceder a los servicios de salud, o una actitud de 'laissez-faire' o discriminación por edad¹¹² que, en última instancia, podría resultar en tasas de diagnóstico más bajas.

La literatura médica sobre la prevalencia de centenarios sin un diagnóstico de enfermedad crónica es inconsistente. En el Danish Centenarian Study⁷⁴, los autores encontraron que solo uno de 207 sujetos estaba libre de enfermedades crónicas. Un estudio japonés encontró que era menos del 3%⁶⁹, otro estudio informó que el 19% de los centenarios no presentaba enfermedades crónicas⁷⁵, y otro estudio encontró que el 23% de los centenarios alcanzaron los 100 años sin enfermedades crónicas importantes¹¹³. La proporción de centenarios libres de enfermedad en nuestro estudio (6%) se encuentra dentro de este rango, sin embargo, estas cifras deben interpretarse con cautela, ya que los estudios previos aplican diferentes metodologías y abordan el reclutamiento de la muestra y el análisis de condición de manera diferente. En nuestro estudio, utilizamos una lista completa de más de 100 enfermedades, en contraste con las listas utilizadas por otros autores^{75,113}. Además, las fuentes de datos fueron de gran importancia a la hora de interpretar los resultados. La historia clínica electrónica ofreció un método objetivo de caracterización clínica del paciente a través del diagnóstico de condiciones médicas previamente confirmadas por los profesionales de la salud. No obstante, aunque el sistema de salud público en España ofrece una cobertura universal, la ausencia de información clínica registrada no significa necesariamente ausencia de enfermedad. Además, la utilización de los servicios sanitarios con fines diagnósticos o terapéuticos puede haber sido rechazado por algunos centenarios.

Las enfermedades más frecuentes observadas en los centenarios varían entre los estudios. La alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares encontrada en nuestro estudio es, sin embargo, un hallazgo común, y también se ha informado en el 72 y el 40% de los centenarios daneses y de Nueva Inglaterra, respectivamente^{74,75}. Algunas de las enfermedades del patrón de enfermedad cardio-cerebrovascular que presentan nuestros centenarios (es decir, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y arritmia cardíaca)

también han sido reportadas en otros estudios como las más prevalentes en este grupo de edad. La prevalencia de la hipertensión fue similar en los centenarios españoles, daneses y japoneses^{69,74}, mientras que la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue menor en nuestro estudio en comparación con lo informado por los daneses y canadienses^{74,78}. Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son las únicas condiciones frecuentes en nuestro estudio que asocian altas tasas de mortalidad^{75,77}. La prevalencia de diabetes mellitus en nuestros centenarios (11%) fue similar al 6-10% informado por otros autores a pesar de utilizar diferentes metodologías^{69,74,75}. La alta prevalencia de demencia también es un hallazgo común en los centenarios¹¹⁴, especialmente en las mujeres⁷⁸, mientras que las úlceras crónicas de la piel es más probable que sean una consecuencia de las limitaciones prolongadas de la movilidad como resultado de los trastornos subyacentes.

Según nuestros hallazgos, uno de cada dos centenarios tiene polifarmacia. Los fármacos dispensados con mayor frecuencia (gastroprotectores, antitrombóticos, analgésicos y antipiréticos, diuréticos, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos-sedativos, antipsicóticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), fueron similares a los de un estudio sueco de centenarios residentes en la comunidad¹¹⁵. La proporción de individuos en nuestro estudio sin prescripción de fármacos (7%) fue similar al 5% encontrado en el Estudio Danés⁷⁴. Un estudio realizado en el Reino Unido (RU), con un período de observación de más de veinte años utilizando una base de datos de atención primaria de 11.000 personas que alcanzaron la edad de 100 años, informó que el 27% de los centenarios no tenían prescripción de fármacos¹¹⁶. Sin embargo, la carga media del tratamiento en nuestros centenarios fue menor, tal vez porque solo incluimos la medicación crónica. También cabe destacar que nuestros centenarios fueron tratados con fármacos con bajo índice anticolinérgico. A pesar de todo eso, el porcentaje de individuos que recibieron medicación inapropiada según los criterios de Beers fue el doble en comparación con el estudio del Reino Unido¹¹⁶.

Algunas de las diferencias entre hombres y mujeres en nuestros resultados con respecto a la dispensación de fármacos podrían atribuirse razonablemente a morbilidades relacionadas con el género, mientras que otras podrían sugerir un tratamiento desigual de afecciones específicas (es decir, desigualdades de género)¹¹⁷. Por ejemplo, la prescripción excesiva de ciertos fármacos, como ansiolíticos e hipnóticos, fue mayor en mujeres que en hombres, a

pesar de que no hubo diferencias significativas en la prevalencia de trastornos del sueño o ansiedad/neurosis al estratificar por sexo. De manera similar, las mujeres fueron más frecuentemente tratadas para el dolor con analgésicos más potentes, como los opioides, en comparación con los hombres.

La utilización de los recursos sanitarios en los centenarios fue inferior al esperado por edad, independientemente del nivel asistencial analizado. La carga relativamente baja de enfermedades crónicas y de fármacos en los centenarios tuvo como resultado, como se esperaba, una utilización menos intensa de los servicios sanitarios¹¹⁸. Estos hallazgos podrían incluso sugerir un patrón más apropiado de utilización de recursos en los centenarios, quienes principalmente recurrieron a la atención primaria en lugar de la atención especializada, y no fueron usuarios frecuentes de los servicios de urgencias. Nuestros resultados son similares a los encontrados en un estudio anterior basado en datos administrativos de salud de 1.842 canadienses centenarios, que utilizaron atención primaria, atención hospitalaria y servicios de urgencias en el 95, 18 y 26% de los casos, respectivamente⁷⁸. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que podrían explicarse en parte por las dificultades físicas y / o ambientales que enfrentan estos pacientes para acceder a los servicios sanitarios.

En esta tesis también hemos podido comparar las características clínico-epidemiológicas de los centenarios con las de las personas mayores que no pudieron llegar a los 100 años. Se describieron las características demográficas, clínicas, de consumo de fármacos y de utilización de los servicios sanitarios durante el último año de vida de las personas que murieron siendo centenarios, identificando aspectos clínicos clave que los diferencien de los que mueren a una edad temprana siendo nonagenarios u octogenarios, con un enfoque específico en las diferencias sexuales. Este análisis puede ayudar a identificar los posibles factores subyacentes de una menor longevidad. Y, por otro lado, puede dar a conocer el papel del sexo en el proceso de envejecimiento e identificar posibles desigualdades relacionadas con el género en la salud¹¹⁹ y la asistencia sanitaria¹²⁰ de las personas mayores.

Se confirmó que más mujeres que hombres alcanzan los 100 años, con una población de mujeres centenarias aproximadamente 3,5 veces mayor que la de hombres. Muchos autores publicaron observaciones similares^{109,121}. Es relevante mencionar que esta proporción no fue

tan alta entre los individuos que murieron a la edad de 90-99 años, y fue casi igual para hombres y mujeres en los octogenarios.

Los resultados con respecto al estado de salud y la carga de multimorbilidad en los centenarios varían mucho entre los estudios existentes; algunos centenarios viven con una alta carga de morbilidad y con mala salud, y otros alcanzan una longevidad excepcional relativamente saludable y funcional^{68,74,82,113,122}. Los diferentes enfoques metodológicos con respecto a las fuentes de datos (por ejemplo, HCE, encuestas, datos autoinformados) y las definiciones utilizadas (por ejemplo, enfermedad crónica, polifarmacia, medicación crónica) podrían explicar parcialmente estas discrepancias. En nuestro estudio, buscamos exhaustivamente todas las enfermedades crónicas registradas en las HCE de una cohorte del “mundo real”, y encontramos que un centenario tenía aproximadamente tres enfermedades crónicas menos que un individuo que murió a la edad de 80-89 años. Un hallazgo interesante es que los factores de riesgo prevenibles como la hipertensión, los trastornos del metabolismo de los lípidos y la diabetes fueron las afecciones crónicas más prevalentes entre las personas que murieron entre los 80 y los 89 años de edad (es decir, casi uno de cada tres tenía diabetes y dos de cada tres hipertensión), mientras que todos los factores de riesgo cardiovascular, incluida la obesidad, fueron significativamente menos prevalentes en los centenarios. En los centenarios, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares fueron las enfermedades más comunes, aunque las enfermedades cardiovasculares fueron menos prevalentes que en los ancianos más jóvenes, especialmente las arritmias cardíacas. La alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares en personas centenarias es un hallazgo común en la literatura^{69,74,82,110,113,123,124}. Un estudio retrospectivo en centenarios no hospitalizados reveló que el 60% de los fallecidos fueron descritos como sanos antes de la muerte, y el 58% de ellos tenía enfermedad cardiovascular y el 23% hipertensión.

Basado en la teoría de James F. Fries sobre la compresión de la comorbilidad⁶⁴, Evert J. et al. identificaron tres tipos de centenarios con respecto a la edad de aparición de las enfermedades relacionadas con la edad: “survivors” (aparición antes de los 80 años), “delayers” (aparición entre los 80 y 99 años) y “escapers” (sin el diagnóstico de las diez enfermedades comunes investigadas asociadas a la edad)⁸². El 43% de los centenarios eran “delayers” y el 19% “escapers”, lo que sugiere que la mayoría de los centenarios no tenían

ninguna de las diez enfermedades crónicas incluidas en el estudio antes de los 80 años. Encontraron que la prevalencia de la hipertensión fue mayor en mujeres centenarias que en hombres, como también sugieren nuestros resultados, pero la edad media de aparición fue de 86 años en hombres y 77 años en mujeres. En el mismo estudio, la edad media de aparición de la enfermedad cardíaca fue de 90 años en hombres y 89 años en mujeres.

Ailshire J.A. et al. informaron de una heterogeneidad significativa en la experiencia de envejecimiento de los centenarios antes de cumplir los 100 años; aunque los centenarios eran más sanos a lo largo de sus 80 y 90 años en comparación con sus homólogos de cohorte de vida más corta, más de la mitad de ellos tenían al menos una enfermedad crónica¹¹³. Sin embargo, dado que nuestros datos no incluían la edad de aparición de las enfermedades, y también carecíamos de información de laboratorio (datos moleculares), no pudimos estudiar la evolución de cada condición patológica con respecto a las diferencias en las características temporales y bioquímicas.

Además de las enfermedades cardiovasculares^{125,126}, observamos que muchas de las enfermedades crónicas más prevalentes en los centenarios eran condiciones que se han asociado en la literatura médica a elevaciones de bajo grado en los niveles de mediadores inflamatorios circulantes, como la diabetes^{127,128}, demencia¹²⁹⁻¹³¹ y osteoporosis¹³². La inflamación de bajo grado es uno de los factores de riesgo clave de mortalidad¹³³. En nuestro estudio, estas enfermedades estaban muy extendidas entre los centenarios, pero su prevalencia fue mayor en los ancianos más jóvenes.

Nuestros datos revelaron que la mayoría de las personas mayores estaban polimedicadas, con al menos un medicamento potencialmente inapropiado. La polifarmacia es un problema común tanto en la atención primaria como en la secundaria, y está fuertemente asociada con el aumento de la edad y la multimorbilidad¹³⁴. En nuestro estudio, un centenario había consumido aproximadamente 2,5 fármacos diferentes menos que un individuo que murió a la edad de 80 a 89 años y, presentaba un mejor perfil de seguridad con respecto a la actividad anticolinérgica de los fármacos. Los fármacos más comunes en todos los grupos de edad fueron los recetados para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico; aunque menos prevalente en los centenarios que en los ancianos más jóvenes, este fue el medicamento más dispensado. En Suecia, la prevalencia de fármacos para la úlcera péptica

y la enfermedad por reflujo gastroesofágico fue mucho menor, aproximadamente 15% en centenarios residentes en la comunidad y menos del 20% en centenarios institucionalizados¹²¹ [25]. Las siguientes clases de fármacos más utilizados en nuestro estudio fueron los agentes antitrombóticos y los diuréticos de techo alto. Los agentes antitrombóticos se usaron más en los hombres, mientras que los diuréticos de techo alto fueron más comunes en las mujeres, pero estas diferencias no fueron significativas en los centenarios. La prevalencia de diuréticos de techo alto fue menor en los centenarios que en los pacientes que murieron entre los 80 y los 89 años, pero en Suecia, esta clase de fármacos fue la más prevalente en los centenarios y fue menos común en los nonagenarios y octogenarios. En el mismo estudio, otros tipos de fármacos cardiovasculares (como los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) fueron menos comunes en los centenarios en comparación con los nonagenarios y octogenarios, como también observamos en nuestros resultados¹²¹.

Durante su último año de vida, los centenarios tuvieron menos visitas a los servicios de atención primaria (medicina general o enfermería), menos ingresos hospitalarios, estancia hospitalaria más corta y menos visitas a un especialista que los ancianos más jóvenes. Sumado a la menor carga de enfermedades crónicas¹³⁵, las menores tasas de prescripción en centenarios podrían explicar, en algún momento, la utilización menos intensiva de los servicios sanitarios en este grupo de edad, ya que el número de fármacos está directamente relacionado con el riesgo de interacciones y efectos secundarios adversos¹³⁶. En las personas mayores, y especialmente en los centenarios, el acceso limitado de un paciente a los servicios de salud debido a la dependencia física o psicológica y a las preferencias del paciente, con el consiguiente infradiagnóstico de sus condiciones patológicas, se debe considerar al interpretar estos resultados.

Repetidamente hemos destacado la heterogeneidad de la metodología utilizada en distintos estudios, hecho que dificulta la comparabilidad de los hallazgos obtenidos. Por este motivo, decidimos abordar en esta tesis cómo las metodologías de armonización e integración de bases de datos, que facilitan la comparación entre información procedente de distintas fuentes, pueden ayudar en la caracterización de la población geriátrica.

A pesar del reciente auge de estos procesos de armonización de datos en el ámbito biomédico^{137,138}, poco se ha avanzado en el campo específico de la multimorbilidad o la fragilidad en las personas mayores. Entender el proceso de fragilidad es esencial para prevenir su progresión hacia la dependencia. Un elemento clave es la aplicación de herramientas que permitan una fácil, rápida y efectiva identificación de los sujetos frágiles en los distintos niveles asistenciales, de forma que puedan implementarse intervenciones sanitarias o sociales destinadas a revertir o, al menos, reducir dicho proceso.

En este contexto, valoramos la factibilidad de armonizar de forma retrospectiva la información disponible en una serie de bases de datos pertenecientes a los grupos colaboradores en el proyecto europeo Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence on older adults: Patterns of occurrence, identification tools and model of care (INTAFRADE).

Se describieron las variables de salud y condiciones de vida de las personas mayores recogidas en las 4 bases de datos europeas, que reflejan contextos asistenciales diferentes, que conforman el proyecto y se analizó su capacidad de ser armonizadas e integradas. Esta cuestión es esencial y previa a la conformación de grandes bases de datos que permitan estudiar el fenómeno de la fragilidad en las personas mayores desde una perspectiva europea e internacional. El proceso de armonización realizado evidencia un elevado potencial de integración de la información a través de mecanismos de recodificación previos relativamente sencillos y factibles.

Aunque las variables armonizables no se ajustaron en su totalidad a ninguno de los instrumentos de fragilidad considerados y, por tanto, no permitirían la identificación de sujetos frágiles con tanta facilidad, sí hacen posible la descripción global de este proceso en diferentes ámbitos asistenciales y de países europeos. Asimismo, el análisis de comparabilidad realizado permitió la identificación nítida de diferentes variables relacionadas con la fragilidad: pérdida de peso, velocidad de la marcha, déficit visual y auditivo, actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria, fármacos, depresión y edad. La fusión de las bases de datos armonizadas permite, además, obtener información sobre otras variables sociodemográficas, de situación social, hábitos de vida, antropométricas o de utilización de servicios sanitarios.

Los beneficios de la armonización previa y la fusión de bases de datos clínicas son numerosos. Se pueden alcanzar tamaños muestrales considerables que resultan difíciles de obtener en estudios individuales (v.g., más de 500.000 participantes reclutados en el estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ¹³⁹, se facilita la identificación de factores de riesgo de condiciones crónicas⁹⁶, o se proporcionan oportunidades para la investigación colaborativa y multicéntrica, como es el caso de este proyecto. Sin embargo, la gestión y armonización de grandes bases de datos supone un gran reto metodológico. Todo ello sin olvidar los aspectos éticos, legales y de consentimiento, imprescindibles para asegurar la protección de la identidad de los pacientes, lo que frecuentemente supone una ralentización y dificulta el desarrollo de los proyectos de investigación. A pesar de ello, el creciente número de iniciativas en este campo muestran la relevancia que están empezando a adquirir este tipo de estudios armonizados^{93,137} facilitando la obtención de conocimiento transferible a la práctica clínica.

La principal fortaleza de esta tesis es que trata de cuatro estudios realizados sobre bases poblacionales. Dos de los estudios se basan en una cohorte poblacional representativa de la población española validada para investigación en enfermedades crónicas y fármaco-epidemiología, en la que los datos son tratados mediante un control de calidad continuo. Además, todas las variables clínicas y las relativas a la utilización de los servicios sanitarios se extrajeron de las HCE de los pacientes. Por lo tanto, esta información debería ser más confiable y precisa que si hubiera sido autoinformada por los pacientes, potencialmente sujeta a sesgos de recuerdo. En cuanto a la comorbilidad, el análisis exhaustivo de la misma utilizando una extensa lista de enfermedades crónicas y no solo de las más prevalentes o graves, hace que la información también sea altamente confiable. El análisis factorial utilizado para explorar los patrones de multimorbilidad proporciona una imagen general de las asociaciones entre enfermedades en una población determinada, sin necesidad de establecer una lista prioritaria de condiciones.

Por todo ello, los datos obtenidos podrían ayudar a comprender mejor los resultados de salud deficientes en ciertos tipos de pacientes y, por lo tanto, a implementar estrategias de prevención y el diseño de guías de práctica clínica adaptadas a las necesidades asistenciales específicas de las personas mayores.

Por otro lado, la novedad del abordaje realizado utilizando la armonización de bases de datos, ha permitido rentabilizar los recursos disponibles. Aunque el principal objetivo del proyecto INTAFRADE es el estudio de la fragilidad, los datos obtenidos podrán ser utilizados para abordar otros aspectos importantes relacionados con el envejecimiento, como puedan ser el análisis de patrones de multimorbilidad.

Líneas de investigación futuras

Debido a que el estudio de patrones de multimorbilidad en los pacientes geriátricos fue de diseño transversal, no fue posible saber en qué momento las diversas enfermedades y condiciones identificadas se incorporaron a un patrón determinado. Una aproximación etiológica al estudio de las asociaciones de enfermedades requiere inevitablemente un diseño de investigación longitudinal. Estudios longitudinales futuros deben investigar los efectos de los patrones de multimorbilidad en resultados de salud específicos y su evolución a lo largo del tiempo, para predecir las necesidades de atención médica y, cuando sea posible, evitar resultados de salud negativos en pacientes en los que la fragilidad es irreversible.

Los datos utilizados en el estudio de los centenarios fueron anonimizados y no se pudo contactar a los centenarios para recopilar variables adicionales relacionadas con la longevidad que podrían haber sido de interés para los propósitos de este estudio, como los hábitos de vida (p. ej., hábito tabáquico o consumo de alcohol), nivel de funcionamiento físico (p. ej., actividades de la vida diaria) e indicadores biológicos, educativos y socioeconómicos (p. ej., condiciones de la vivienda). Por ello, son necesarias la puesta en marcha de otros estudios e el futuro que incluyan estas variables.

La armonización de bases de datos retrospectiva, basada en el análisis de fuentes de información elaboradas para otros fines, no permite incluir “a posteriori” determinadas variables que pueden ser de interés epidemiológico o clínico. Es preciso el desarrollo de iniciativas de investigación prospectivas, colaborativas, de gran escala basadas en estrategias previas de armonización de las bases de datos y en la elaboración de protocolos de recogida de información armonizables, para obtener resultados científicamente sólidos que confirmen los hallazgos ya obtenidos en esta tesis.

CONCLUSIONES

1. La multimorbilidad parece ser la regla más que la excepción en la población geriátrica, presentándose en forma de asociaciones no aleatorias entre enfermedades crónicas y síndromes geriátricos que dan lugar a patrones de multimorbilidad con consistencia clínica.
2. Nuestro análisis simultáneo de enfermedades y síndromes geriátricos en la población mayor, reveló cuatro patrones de multimorbilidad clínicamente consistentes (cardiovascular, dependencia inducida, caídas y osteoarticular). Uno de esos patrones, el patrón de dependencia inducida, compuesto exclusivamente por síndromes geriátricos, puede actuar como desencadenante del deterioro funcional, lo que subraya la importancia del diagnóstico de los síndromes geriátricos en la prevención y tratamiento.
3. Un mejor conocimiento de cómo las enfermedades y los síndromes geriátricos se agrupan en las personas mayores podría ayudar a los clínicos e investigadores a comprender mejor los resultados de salud deficientes en ciertos tipos de pacientes. Además, nuestros resultados pueden ayudar a orientar la implementación de estrategias de prevención y el diseño de guías de práctica clínica adaptadas a las necesidades asistenciales específicas de este grupo de población.
4. La utilización de historias clínicas electrónicas permitió caracterizar el perfil de salud y uso sanitario de los centenarios españoles. La multimorbilidad parece ser la regla más que la excepción en esta población, que presenta principalmente un patrón cardiocerebrovascular que incluye hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, demencia y úlceras cutáneas. Abordar la atención médica en las personas mayores desde una perspectiva geriátrica integral es fundamental para preservar su salud y evitar los efectos negativos de la multimorbilidad y la fragilidad.
5. Si bien la multimorbilidad y la polifarmacia fueron la regla en nuestros mayores durante el año previo a la muerte, los centenarios presentaron menor morbilidad y

carga de tratamiento y menor utilización de los servicios sanitarios que los octogenarios y nonagenarios. Esto sugiere un estado de salud aparentemente mejor y deja la puerta abierta para reconocer que esta población muere más como consecuencia de un mecanismo de envejecimiento biológico natural que por la presencia de enfermedades específicas.

6. En los centenarios, las diferencias de sexo en las características clínicas fueron más llamativas en la población octogenaria y tendieron a volverse menos evidentes a medida que aumentaba la edad.
7. La identificación de factores potenciales para una longevidad excepcional requeriría más estudios longitudinales multidisciplinarios que deberían analizar simultáneamente información clínica, factores genéticos, ambientales y socioeconómicos, así como los hábitos de vida y la funcionalidad física.
8. Avanzar en el conocimiento de los mecanismos de la multimorbilidad y de la fragilidad requiere de grandes bases de datos. La aplicación de metodologías comunes de registro de información, ya sea con fines asistenciales o de investigación, facilita la armonización, la fusión de datos, la extrapolación a otros contextos y la posibilidad de trabajar de forma conjunta en múltiples campos de la geriatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población 2020-2070. Madrid, 2020.
2. Organización mundial de la salud, Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015.
3. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, & Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(8):640–647.
4. Walker A. Multiple chronic diseases and quality of life: patterns emerging from a large national sample, Australia. *Chronic Illn.* 2007;3:202-18.
5. Salisbury C, Johnson C, Purdy S, Valderas JM, Montgomery A. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2011;582: e12–21. ^[11]_[SEP]
6. Stott DJ, Young J. 'Across the pond'-a response to the NICE guidelines for management of multi-morbidity in older people. *Age Ageing.* 2017;46(3):343-5.
7. The National Clinical Guideline Centre. Multimorbidity: Clinical Assessment and Management. NICE Clinical Guideline 56. London: The National Clinical Guideline Centre, 2016. [http://: www.nice.org.uk/CG56](http://www.nice.org.uk/CG56)
8. Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle J V. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age Ageing.* 2017;46:882-8.
9. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González- Rubio F, Poncel-Falcó A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One.* 2012;7(2):e32190.
10. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7:357-63. doi: 10.1370/afm.983 PMID: 19597174.
11. Prados-Torres A, del Cura-González I, Prados-Torres JD, Leiva-Fernández F, López-Rodríguez JA, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbilidad en medicina de familia y los principios Ariadne. Un enfoque centrado en la persona. *Atención Primaria.* 2017;49(5):300-7.

12. Mercer SW, Guthrie B, Furler J, Watt GCM, Hart JT. Multimorbidity and the inverse care law in primary care. *BMJ*. 2012;344:e4152. ^[1]_[SEP]
13. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:225–30.
14. Jindai K, Nielson CM, Vorderstrasse BA, Quinones AR. Multimorbidity and functional limitations among adults 65 or over, NHANES 2005–2012. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:160–74. ^[1]_[SEP]
15. Harrison JK, Clegg A, Conroy SP, Young J. Managing frailty as a long-term condition. *Age Ageing*. 2015;44:732–5.
16. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition-Multimorbidity. *JAMA*. 2012;307:2493-4.
17. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Viña J, ChatterjiS, Chodzko-ZajkoW, et al. Searching for an operational definition of frailty: A delphi method based consensus statement. The frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol*. 2013;68:62–7.
18. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013; 381: 752–62.
19. Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*.2012;60(8):1487-1492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
20. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J... & McBurnie, M. A. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001; 56(3): M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>.
21. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-95.
22. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J*

- Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59(3):255–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255> PMID: 15031310
23. Theou O, Rockwood MR, Mitnitski A, Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: How much do they overlap? *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55(2):e1–8. [PubMed: 22459318]
24. Organization; WHO. Nota descriptiva. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
25. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfi A, et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: a proposal for its operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(10):1417–1423.
26. Marengoni, A, Angleman, S., Melis, R, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011; 10(4):430–439. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>.
27. Wang L, Si L, Cocker F, Palmer AJ, Sanderson K. A Systematic Review of Cost-of-Illness Studies of Multimorbidity. *Appl Health Econ Health Policy.* 2018;16(1):15–29.
28. Kingston A, Robinson L, Booth H, Knapp M, Jagger C; MODEM project. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing.* 2018; 47: 374–80. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx201>.
29. Van Oostrom SH, Gijsen R, Stirbu I et al. Time trends in prevalence of chronic diseases and multimorbidity not only due to aging: data from general practices and health surveys. *PLoS ONE* 2016;11:1–14.
30. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(6):675–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glp012> PMID: 19276189.

31. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: Report from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59A:1310–1317.
32. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A et al. Frailty and multi- morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(5):659-666. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly110>.
33. Beard, J. R, Officer, A, de Carvalho, I. A, et al. The world report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387(10033), 2145–2154. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00516-4).
34. DuGoff, E. H, Canudas-Romo, V, Buttorff, C, Leff, B, & Anderson, GF. Multiple chronic conditions and life expectancy: A life table analysis. *Medical Care*. 2014;52(8):694. <https://doi.org/10.1097/mlr.000000000000166>.
35. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: Are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012;62(605):e821-826.
36. Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2016.
37. Kadam U, Croft P, for the North Staffordshire GP Consortium Group. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice. *Fam Pract* 2007; 24: 412–19. ^[1]_[SEP]
38. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu A, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2: 51.
39. Ryan, A, Wallace, E, O’Hara, P, & Smith, SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: A systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015; 13:168. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0355-9>.
40. European Health Report WHO 2018.
41. Rizzuto, D, Melis, RJF, Angleman, S, Qiu, C, & Marengoni, A. Effect of chronic diseases and multimorbidity on survival and functioning in elderly adults. *Journal of the*

- American Geriatrics Society. 2017; 65(5): 1056–1060. <https://doi.org/10.1111/jgs.14868>.
42. Calderón-Larrañaga A, Santoni G, Wang HX et al. Rapidly developing multimorbidity and disability in older adults: does social background matter? *J Intern Med*. 2018;283: 489–99.
43. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis F, Ruwaard D, Satariano W, Bos G. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 661–74.
44. Nunes, Flores, Mielke, Thume, & Facchini. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016; 67:130–138. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.
45. Wolff J, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2269–76. ^{[[[}SEP]
46. Manemann SM, Chamberlain AM, Roger VL et al. Multimorbidity and functional limitation in individuals with heart failure: a prospective community study. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66: 1101–7.
47. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1537–51.
48. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010: description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. Geneva: World Health Organization, 2011. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (accessed Dec 22, 2011).
49. Rasmussen SH, Andersen-Ranberg K, Thinggaard M, et al. Cohort profile: the 1895, 1905, 1910 and 1915 Danish birth cohort studies - secular trends in the health and functioning of the very old. *Int J Epidemiol*. 2017;46:1746.
50. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables; United Nations Department of Economic and Social Affairs: New York, NY, USA, 2015.

51. Antero-Jacquemin JdS, Berthelot G, Marck A, Noirez P, Latouche A, Toussaint JF. Learning From Leaders: Life-span Trends in Olympians and Supercentenarians. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015, 70, 944–949.
52. Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science.* 2002;296:1029–1031. doi:10.1126/science.1069675
53. Vaupel JW. Biodemography of human ageing. *Nature.* 2010;464:536–542. doi:10.1038/nature08984
54. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet.* 2009;374:1196–1208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4
55. Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1100:1–13. doi:10.1196/annals.1395.001
56. Olshansky SJ, Carnes BA. Zeno’s paradox of immortality. *Gerontology.* 2013;59:85–92. doi:10.1159/000341225
57. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel C. In search of Methuselah: estimating the upper limits to human longevity. *Science.* 1990;250:634–640. doi:10.1126/science.2237414
58. Olshansky SJ, Carnes BA, Désesquelles A. Demography. Prospects for human longevity. *Science.* 2001;291:1491–1492. doi:10.1126/science.291.5508.1491
59. Perls T, Kohler IV, Andersen S, et al. Survival of parents and siblings of supercentenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:1028–1034.
60. Epel ES, Lithgow GJ. Stress biology and aging mechanisms: toward understanding the deep connection between adaptation to stress and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:S10–S16. doi:10.1093/gerona/glu055
61. Cournil A, Kirkwood TB. If you live long, choose your parents well. *Trends Genet.* 2001;17:233–235. 37.
62. Perls T, Terry DF. Understanding the determinants of exceptional longevity. *Ann Intern Med.* 2003;139:445–449.
63. Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet.* 2006;119:312–321.
64. Fries, JF. Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303:130–135.

65. Olshansky, S.J.; Rudberg, M.A.; Carnes, B.A.; Cassel, C.K.; Brody, J.A. Trading Off Longer Life for Worsening Health. *J. Aging Health*. 1991; 3:194–216.
66. Gruenberg, E.M. The Failures of Success. *Milbank Q*. 1977;55:3–24.
67. Steensma C, Loukine L, Choi BC. Evaluating compression or expansion of morbidity in Canada: Trends in life expectancy and health-adjusted life expectancy from 1994 to 2010. *Health Promot. Chronic Dis. Prev. Canada Res. Policy Pract*. 2017;37:68–76.
68. Richmond RL, Law J, KayLambkin F. Morbidity profiles and lifetime health of Australian centenarians. *Australas J Ageing*. 2012;31:227–32.
69. Takayama M, Hirose N, Arai Y, et al. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:774–82.
70. Rasmussen SH, Andersen-Ranberg K, Dahl JS, et al. Diagnosing heart failure in centenarians. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16:1–11.
71. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3:223–8.
72. 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;380:37–43.
73. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and Frontiers for integrated Gerontological and clinical research Multi-morbidity: Implications and Challenges for Medical Care and Research. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:640–7.
74. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:900–8.
75. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:232–7.
76. Menotti A, Blackburn H, Seccareccia F, et al. The relation of chronic diseases to all-cause mortality risk - the seven countries study. *Ann Med*. 1997;29:135–41.

77. Beregi E, Klinger A. Health and living conditions of centenarians in Hungary. *Int psychogeriatrics*. 1989;1:195–200.
78. Rochon PA, Gruneir A, Wu W, et al. Demographic characteristics and healthcare use of centenarians: a population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:86–93
79. Poon LW, Jazwinski M, Green RC, et al. Methodological considerations in studying centenarians: lessons learned from the Georgia centenarian studies. *Annu Rev Gerontol Geriatr*. 2007;27:23–64.
80. Vestergaard S, Andersen-Ranberg K, Skytthe A, Christensen K, Robine J-M, Jeune B. Health and function assessments in two adjacent Danish birth cohorts of centenarians: impact of design and methodology. *Eur J Ageing*. 2016;13:15–23. ^[L]_[SEP]
81. Rasmussen SH, Andersen-Ranberg K. Health in centenarians. In: Pachana NA, editor. *Editor. Encyclopedia of Geropsychology*. Singapore: Springer Science+Business Media Singapore. 2016:13.
82. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:232–7.
83. Menotti A, Blackburn H, Seccareccia F, et al. The relation of chronic diseases to all-cause mortality risk - the seven countries study. *Ann Med*. 1997;29:135–41.
84. Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*. 2008;14 (Suppl 1):28-32.
85. Schram MT, Frijters D, van de Lisdonk EH, et al. Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(11):1104-1112.
86. Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Med J Aust*. 2008;189(2):72-77.
87. Kadam UT, Croft PR, North Staffordshire GP Consortium Group. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice. *Fam Pract*. 2007;24(5):412-419.

88. Schram MT, Frijters D, van de Lisdonk EH, et al. Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(11):1104-1112.
89. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, & Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology. *Annals of Family Medicine*. 2012; 10(2): 142–151. <https://doi.org/10.1370/afm.1337>.
90. Diederichs C, Berger K, Bartels D. The measurement of multiple chronic diseases-a systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66: 301–11.
91. Theou O, Squires E, Mallery K, S Lee J, Fay S, Goldstein J, Armstrong JJ. and Rockwood K. “What Do We Know about Frailty in the Acute Care Setting? A Scoping Review.” *BMC Geriatrics*. 2018;1:1–20. doi:10.1186/s12877-018-0823-2.
92. Doiron D, Raina P, Ferretti V, L’Heureux F, Fortier I. Facilitating collaborative research: Implementing a platform supporting data harmonization and pooling. *Norsk Epidemiologi*. 2012;21:221–4.  [10.1186/1896-2644-21-221](https://doi.org/10.1186/1896-2644-21-221)
93. Erten-Lyons D, Sherbakov LO, Piccinin AM, Hofer SM, Dodge HH, Quinn JF, et al. Review of selected databases of longitudinal aging studies. *Alzheimers Dement*. 2012;8:584–9.
94. Borsch-Supan A, Brandt M, Hunkler C, Kneip T, Korbmacher J, Malter F, et al. Data resource profile: The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Int J Epidemiol*. 2013;42:992-1001.
95. European Health Report WHO 2018.
96. Thompson A: Thinking big: large-scale collaborative research in observational epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(12):727–731.
97. Bath PA, Deeg D, Poppelaars J: The harmonisation of longitudinal data: a case study using data from cohort studies in The Netherlands and the United Kingdom. *Ageing Soc*. 2010; 30(08):1419–1437.

98. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Gimeno-Miguel A, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, Gimeno-Feliú LA, et al. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases and Multimorbidity. The EpiChron Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2018; 47(2): 382–384
99. AGS Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Patient-Centered Care for Older Adults with Multiple Chronic Conditions: A Stepwise Approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr.* 2012;60:1957–68. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04187.x PMID: 22994844
100. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:780–91. PMID: 17493201
101. Lee PG, Cigolle C, Blaum C. The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57: 511–6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02150.x PMID: 19187416.
102. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ.* 2012;345: e5205. doi: 10.1136/bmj.e5205 PMID: 22945950
103. Formiga F, Ferrer A, Sanz H, Marengoni A, Albuquerque J, Pujol R. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study. *Eur J Intern Med.* 2013;24:40–4. doi: 10.1016/j.ejim. 2012.11.003 PMID: 23186603
104. John R, Kerby DS, Hennessy CH. Patterns and impact of comorbidity and multimorbidity among community-resident American Indian elders. *Gerontologist.* 2003;43:649–60. PMID: 14570961
105. Schafer I, von Leitner EC, Schon G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One.* 2010;5:e15941. doi: 10.1371/journal.pone.0015941 PMID: 21209965
106. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. Patterns of Multimorbidity in the Aged Population. Results from the KORA-Age

- Study. PLoS One. 2012;7:e30556. doi: 10.1371/journal.pone.0030556 PMID: 22291986
107. Steinman MA, Lee SJ, John BW, Miao Y, Fung KZ, Moore KL, et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1872–80. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04158.x PMID: 23035702
 108. Dong HJ, Wressle E, Marcusson J (2013) Multimorbidity patterns of and use of health services by Swedish 85-year-olds: an exploratory study. *BMC Geriatr.* 2013;13:120. doi: 10.1186/1471-2318-13-120 PMID: 24195643
 109. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1998;319:1701–7. PMID: 3205267
 110. Hazra NC, Dregan A, Jackson S, Gulliford MC. Differences in health at age 100 according to sex: population-based cohort study of centenarians using electronic health records. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1331–7.
 111. Tetzlaff J, Muschik D, Epping J, Eberhard S, Geyer S. Expansion or compression of multimorbidity? 10-year development of life years spent in multimorbidity based on health insurance claims data of Lower Saxony, Germany. *Int J Public Health.* 2017;62:679–86.
 112. Wyman MF, Shiovitz-Ezra S, Bengel J. Ageism in the health care system: providers, patients, and systems. Cham: Springer. 2018:193–212.
 113. Ailshire JA, Beltrán-Sánchez H, Crimmins EM. Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US adults as they survive to 100. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:193–201.
 114. von Berenberg P, Dräger D, Zahn T, Neuwirth J, Kuhlmeier A, Gellert P. Chronic conditions and use of health care service among German centenarians. *Age Ageing.* 2017;46:939–45.
 115. Wastesson JW, Parker MG, Fastbom J, Thorslund M, Johnell K. Drug use in centenarians compared with nonagenarians and octogenarians in Sweden: a nationwide register-based study. *Age Ageing.* 2012;41:218–24.
 116. Hazra NC, Dregan A, Jackson S, Gulliford MC. Drug utilization and inappropriate prescribing in centenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1079–84.

117. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:e002378.
118. Palladino R, Tayu Lee J, Ashworth M, Triassi M, Millett C. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing*. 2016;45:43–5.
119. Carmel, S. Health and Well-Being in Late Life: Gender Differences Worldwide. *Front. Med*. 2019; 6:218.
120. Suominen-Taipale AL, Martelin T, Koskinen S, Holmen J, Johnsen R. Gender differences in health care use among the elderly population in areas of Norway and Finland. A cross-sectional analysis based on the HUNT study and the FINRISK Senior Survey. *BMC Health Serv. Res*. 2006; 6:110.
121. Wastesson JW, Parker MG, Fastbom J, Thorslund M, Johnell K. Drug Use in Centenarians Compared With Nonagenarians and Octogenarians in Sweden: A Nationwide Register-Based Study. *Age Ageing*. 2012;41:218–224.
122. Gondo Y, Hirose N, Arai Y, Inagaki H, Masui Y, Yamamura K, Shimizu K.I. Takayama M, Ebihara Y, Nakazawa, S et al. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: Developing better phenotypes of exceptional longevity. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2006; 61:305–310.
123. Ofori-Asenso R, Chin KL, Curtis AJ, Zomer E, Zoungas S, Liew D. Recent Patterns of Multimorbidity Among Older Adults in High-Income Countries. *Popul. Health Manag*. 2019; 22:127–137.
124. Holstege H, Beker N, Dijkstra T, Pieterse K, Wemmenhove E, Schouten K, Thiessens L, Horsten D, Rechtuijt S, Sikkes S et al. The 100-plus Study of cognitively healthy centenarians: Rationale, design and cohort description. *Eur. J. Epidemiol*. 2018;33:
125. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Hypertension*. 2011; 57:132–140.

126. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336:973–979.
127. Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36:658–676.
128. Pickup JC. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:813–823.
129. Koyama A, O’Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer’s disease: A meta-analysis. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2013; 68:433–440.
130. Chi GC, Fitzpatrick AL, Sharma M, Jenny NS, Lopez OL, DeKosky ST. Inflammatory Biomarkers Predict Domain-Specific Cognitive Decline in Older Adults. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017;72:796–803.
131. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7:161–167.
132. Hirose K, Tomiyama H, Okazaki R, Arai T, Koji Y, Zaydun G, Hori S, Yamashina A. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteosono index: Possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:2573–2578.
133. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016;72:1218–1225.
134. Payne, R.A. The epidemiology of polypharmacy. *Clin. Med.* 2016; 16:465–469.
135. Bähler C, Huber CA, Brüngger B, Reich O. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: A claims data based observational study. *BMC Health Serv. Res.* 2015;15:23.
136. Wang KN, Bell JS, Chen EYH, Gilmartin-Thomas JFM, Ilomäki J. Medications and Prescribing Patterns as Factors Associated with Hospitalizations from Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2018;35:423–457.

137. Fortier I, Doiron D, Little J, Ferretti V, L’Heureux F, Stolk RP, et al. Is rigorous retrospective harmonization possible? Application of the DataSHaPER approach across 53 large studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40:1314–28.
138. Doiron D, Burton P, Marcon Y, Gaye A, Wolffenbuttel BH, Perola M, et al. Data harmonization and federated analysis of population-based studies: The BioSHaRE project. *Emerg Themes Epidemiol.* 2013;10:12.
139. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Study populations and data collection. *Public Health Nutr.* 2002;5:1113–24.

APÉNDICE

Factor de impacto, áreas temáticas y contribución del doctorando

Artículo 1

Clerencia-Sierra M, Calderón-Larrañaga A, Martínez-Velilla N, Vergara-Mitxeltoarena I, Aldaz-Herce P, Poblador-Plou B, Machón-Sobrado M, Egüés-Olazabal N, Abellán-van Kan G, Prados-Torres A. **Multimorbidity Patterns in Hospitalized Older Patients: Associations among Chronic Diseases and Geriatric Syndromes.** PloS one. 2016;10:7.

Factor de impacto: 2.740 (Q2)

Área temática de la revista: Multidisciplinary Sciences

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, en la interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Artículo 2

Gimeno-Miguel A, Clerencia-Sierra M, Ioakeim I, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo M, González-Rubio F, Rodríguez-Herrero R, Prados-Torres A. **Health of Spanish centenarians: a cross-sectional study based on electronic health records.** BMC Geriatrics. 2019;19:226.

Factor de impacto: 3.077 (Q2)

Área temática de la revista: Geriatrics & Gerontology

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, diseño experimental, realización del análisis estadístico, interpretación y discusión de los resultados y escritura del manuscrito.

Artículo 3

Clerencia-Sierra M, Ioakeim-Skoufa I, Poblador-Plou, B, Gonzalez-Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo M, Machon M; Gimeno-Miguel A, Prados-Torres, A. **Do Centenarians Die Healthier than Younger Elders? A Comparative Epidemiological Study in Spain.** J. Clin. Med. 2020;9:1563.

Factor de impacto: 3.303, (Q1)

Área temática de la revista: Medicine, General & Internal

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, diseño experimental, realización del análisis estadístico, interpretación y discusión de los resultados y escritura del manuscrito.

Artículo 4

Machón M, Egüés N, Martínez N, Abellán van Kan G, Calderón-Larrañaga A, Aldaz P, Poblador-Plou B, Vrotsou K, Clerencia-Sierra M, Alexandra Prados-Torres A, Vergara I. **Armonización de bases de datos para el estudio de la fragilidad en personas mayores: Estudio INTAFRADE.** Revista Española de Geriatria y Gerontología. 2016; 51-1, 29-65.

Revista no indexada

Contribución del doctorando: Participación en la generación de la pregunta de investigación, en la interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito.