

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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

Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública
Departament de Pediatria, de Ginecologia i d'Obstetrícia, i de Medicina Preventiva i Salut Pública
Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

**PATRONS DE MULTIMORBIDITAT I POLIMEDICACIÓ EN PERSONES
D'EDAT AVANÇADA A CATALUNYA**

Tesi presentada per
Noemí Villén Romero

per a optar al títol de doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directora:
Concepció Violán Fors

Tutor:
Miquel Porta Serra

Barcelona, 2023

**PATRONS DE MULTIMORBIDITAT I POLIMEDICACIÓ EN PERSONES
D'EDAT AVANÇADA A CATALUNYA**

Noemí Villén Romero



Aquesta obra està subjecte a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCom

Dedicat a la meva família

Endinsar-me en aquest projecte ha estat tot un repte que no hauria estat possible sense el suport i dedicació de moltes persones que m'han acompanyat en aquest camí.

Primer de tot, agrair a la Concepció Violán perquè ha estat més que una directora. M'ha ensenyat i m'ha fet estimar la recerca, m'ha orientat en tot moment i m'ha ajudat a trobar el camí quan em perdia.

Al professionals del Programa de doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública, i en especial al meu tutor, Miquel Porta, per el seu suport i predisposició.

A tot l'equip de la IDIAPJGol i en especial a l'Albert Roso per les aportacions en la redacció de documents i en l'extracció, depuració i interpretació de dades.

A l'Ester Amado per tots els consells, per fer-me créixer i ensenyar-me una professió.

Als companys del Servei de Farmàcia per fer que anar a treballar cada dia sigui engrescador i fer-me sentir part d'un equip.

Als meus amics i familiars perquè sempre esteu quan us necessito i per totes les estones que hem rigut i hem caminat junts.

Als meus pares, Juanjo i Paquita, per creure sempre en mi, per inculcar-me la rellevància de l'estudi, per estimar-me i per fer-me la persona que sóc.

A la tati Judit per obrir-me sempre les portes, per cuidar-me i estar pendent de mi, per tots els consells de germana gran i tots els moments que passem juntes. I a la Tere, la "germana gran", gràcies per escoltar-me i entendre'm.

Al Pedro i a la M^a Ángeles, perquè sempre esteu vetllant per mi ajudant-me en tot.

Al Javi, perquè sempre estàs al meu costat, donant-me calma i suport.

A les meves nenes, l'Elena i la Martina, que són la llum.

Gràcies a tots per estar a la meva vida i haver-la enriquit, gràcies a tots pel vostre temps i dedicació en aquesta tesi.

El treball d'aquesta tesi ha estat finançat amb una beca de recerca de l'Institut de Salut Carlos III, sota l'auspici del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats, atorgada en la convocatòria del 2016 en el marc de l'Acció Estratègica en Salut 2013-2016, del Programa Nacional de Recerca Orientat als Reptes de la Societat, dins del Pla Estatal d'Investigació Científica i Tècnica i d'Innovació 2013-2016 (subvenció número PI16/00639); cofinançada amb el Fons Europeu de Desenvolupament Regional de la UE i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, en la convocatòria del 2017 que va atorgar subvencions al Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016-2020, en la modalitat de recerca orientada a l'Atenció Primària (número de subvenció SLT002/16/00058) i per la Generalitat de Catalunya (subvenció número AGAUR 2017 SGR 578). Ha estat parcialment finançat per l'Institut de Salut Carlos III (Ministeri d'Economia i Competitivitat, Espanya) a través de la Xarxa de Prevenció i Promoció de la Salut en Atenció Primària (redIAPP, RD16/0007/0001), i amb fons del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) de la Unió Europea.

El finançament atorgat no ha tingut cap paper en la presa de decisions d'aquesta tesi pel que fa al disseny, recollida de dades, anàlisi o interpretació, ni en l'escriptura dels articles que conformen aquesta tesi.

1.- Antecedents

La multimorbiditat s'ha convertit en un repte emergent a causa de l'envelliment de la població. Les persones amb multimorbiditat presenten polimedicació, problemes de seguretat relacionats amb els medicaments, augment del risc d'hospitalitzacions i de mortalitat i, la seva gestió suposa un impacte creixent de recursos sanitaris i econòmics. L'edat avançada afecta a la farmacocinètica i farmacodinàmica causant problemes de seguretat i incrementa el risc de presentar esdeveniments cardiovasculars, una de les principals causes de mortalitat a escala mundial.

2.- Objectiu de l'estudi

L'objectiu d'aquesta tesi és conèixer com s'agrupen i evolucionen les malalties i la medicació en majors de 65 anys que presenten multimorbiditat. Específicament, es pretén: 1) estudiar la utilització de medicaments segons patrons de multimorbiditat (PM) longitudinals i determinar quins presenten més alteració de la funció renal i hepàtica, 2) determinar patrons combinats de multimorbiditat i polimedicació (PMP), 3) identificar i analitzar PMP longitudinals en població amb patologia cardiovascular.

3.- Mètodes

Estudi de cohorts realitzat sobre la base de dades *Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària* (SIDIAP). S'inclouen persones amb edat entre 65 i 99 anys, que presentaven multimorbiditat a l'inici de l'estudi i que estaven assignades i eren ateses a un Equip d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut entre els anys 2012 i 2016.

Es van realitzar tres articles. En la caracterització dels patrons es van aplicar dos mètodes estadístics: 1) anàlisi de correspondència múltiple (PCAmix), i 2) algorisme de clústers *fuzzy c-means*. A l'article 1 es van caracteritzar PM i es va estudiar el dinamisme de la medicació i l'alteració de la funció renal i hepàtica a cada patró en els cinc anys de seguiment. A l'article 2 previ a l'aplicació de les tècniques d'anàlisi de clústers, es va realitzar un procés de *mapping* en el que es van relacionar les 60 agrupacions de

malalties cròniques definides al *Swedish National study of Aging and Care in Kungsholmen* (SNAC-K) amb els medicaments indicats per aquestes malalties i es va estudiar la multimorbiditat i la polimedicació de forma conjunta caracteritzant PMP. A l'article 3 es va realitzar la mateixa metodologia que a l'article 2, però només analitzant els patrons amb malaltia cardiovascular.

En els articles 1 i 3, amb disseny longitudinal, es van aplicar *Hidden Markov Models* (HMM) per a caracteritzar l'evolució temporal dels patrons i les transicions de les persones entre els diferents patrons.

4.- Resultats

Es van incloure 916.619 persones, majoritàriament dones (57,8%) d'una edat mitjana de 75,4 anys (desviació estàndard 7,4) amb multimorbiditat (93,1%) i polimedicació (53,2%). S'identifiquen deu PM que presenten un perfil estable de polimedicació específic per a cada patró. Destaca el PM ***Cardio-Circulatory and Renal*** per presentar alteració de la funció renal i hepàtica amb més freqüència.

L'anàlisi combinada de la multimorbiditat i la polimedicació identifica set PMP alineats amb els PM prèviament identificats i diferenciats per sexe: 1) ***Non-Specific***; 2) ***Diabetes***; 3) ***Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant***; 4) ***Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant***; 5) ***Cardio-cerebrovascular and Renal***; 6) ***Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory***; 7) ***Multisystem***.

A les dues anàlisis, les persones incloses en els patrons que sobrerepresenten patologies cardiovasculars i cerebrovasculars presentaven amb més freqüència multimorbiditat, polimedicació i eren més visitats a l'Atenció Primària de Salut. Aquestes persones es van agrupar en vuit PMP. La permanència en el mateix patró va ser més alta en el patró ***Cardiac*** (67,27%). El patró que va presentar la mortalitat més elevada van ser el ***Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular*** (60,2%). La transició més freqüent va ser des del patró ***Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatologica*** cap al ***Non-specific*** (4,5%).

5.- Conclusions

La polimedicació és molt prevalent en la població d'edat avançada. Els fàrmacs més prescrits concorden amb el tractament de les patologies sobrerepresentades a cada PM i es manté estable amb el temps. Aquesta tesi proporciona dades de vida real sobre l'evolució de la polimedicació i la multimorbiditat, i de l'associació entre la polimedicació i l'alteració de la funció renal i hepàtica en persones d'edat avançada. L'aplicació d'un procés de *mapping* combinada amb tècniques de *soft clustering* permet determinar patrons combinats de multimorbiditat i polimedicació. S'han identificat patrons específics per sexe, destacant **Neurological and musculoskeletal, female dominant** i **Behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant**. La utilització dels HMM permet l'obtenció de patrons longitudinals que responen a la naturalesa dinàmica de les malalties i la medicació. Les trajectòries dels PMP en la població amb patologia cardiovascular es van mantenir estables. Majoritàriament, les persones van romandre en el mateix PMP que a l'inici de l'estudi, seguit de la mort. Conèixer les característiques i evolució d'aquests patrons permetrà la implantació d'estratègies que condueixin a una atenció sanitària i social més personalitzada que millori els resultats en salut de la població amb risc elevat de mortalitat i de problemes de seguretat amb l'ús dels medicaments.

1.- Antecedentes

La multimorbilidad se ha convertido en un reto emergente a causa del envejecimiento de la población. Las personas con multimorbilidad presentan polimedicación, problemas de seguridad relacionados con los medicamentos, aumento del riesgo de hospitalizaciones y de mortalidad. Su gestión supone un impacto creciente de recursos sanitarios y económicos. La edad avanzada afecta a la farmacocinética y farmacodinámica causando problemas de seguridad e incrementa el riesgo de presentar eventos cardiovasculares, una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

2.- Objetivo del estudio

El objetivo de esta tesis es conocer cómo se agrupan y evolucionan las enfermedades y la medicación en mayores de 65 años que presentan multimorbilidad. Específicamente, se pretende: 1) estudiar la utilización de medicamentos según patrones de multimorbilidad (PM) longitudinales y determinar cuáles presentan mayor alteración de la función renal y hepática, 2) determinar patrones combinados de multimorbilidad y polimedicación (PMP), 3) identificar y analizar PMP longitudinales en población con patología cardiovascular.

3.- Metodología

Estudio de cohortes realizado en la base de datos *Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària* (SIDIAP). Se incluyen personas con edad entre 65 y 99 años, que presentaban multimorbilidad al inicio del estudio y que estaban asignadas y eran atendidas en un Equipo de Atención Primaria del *Institut Català de la Salut* entre los años 2012 y 2016.

Se realizaron tres artículos. Para la caracterización de los patrones se aplicaron dos métodos estadísticos: 1) análisis de correspondencia múltiple (PCAmix), y 2) algoritmo de clústers *fuzzy c-means*. En el artículo 1 se caracterizaron PM y se estudió el dinamismo de la medicación y la alteración de la función renal y hepática en cada patrón en los cinco años de seguimiento. En el artículo 2 previo a la aplicación de las técnicas

de análisis de clústers, se realizó un proceso de *mapping* en el que se relacionaron las 60 agrupaciones de enfermedades crónicas definidas en *Swedish National Study of Aging and Care in Kungsholmen* (SNAC-K) con los medicamentos indicados para estas enfermedades y se estudió la multimorbilidad y la polimedicación de forma conjunta caracterizando PMP. En el artículo 3 se utilizó la misma metodología que en el artículo 2, pero sólo analizando los patrones con enfermedad cardiovascular.

En los artículos 1 y 3, con diseño longitudinal, se aplicaron *Hidden Markov Models* (HMM) para caracterizar la evolución temporal de los patrones y transiciones de las personas entre los diferentes patrones.

4.- Resultados

Se incluyeron 916.619 personas, mayoritariamente mujeres (57,8%) con edad media de 75,4 años (desviación estándar 7,4), multimorbilidad (93,1%) y polimedicación (53,2%). Se identifican diez PM que presentan un perfil estable de polimedicación específico para cada patrón. Destaca el PM ***Cardio-Circulatory and Renal*** por presentar alteración de la función renal y hepática con más frecuencia.

El análisis combinado de la multimorbilidad y la polimedicación identifica siete PMP alineados con los PM previamente identificados y diferenciados por sexo: 1) ***Non-Specific***; 2) ***Diabetes***; 3) ***Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant***; 4) ***Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant***; 5) ***Cardio-cerebrovascular and Renal***; 6) ***Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory***; 7) ***Multisystem***.

En ambos análisis, las personas incluidas en los patrones que sobrerrepresentan patologías cardiovasculares y cerebrovasculares presentaban con mayor frecuencia multimorbilidad, polimedicación y eran más visitados en la Atención Primaria de Salud. Estas personas se agruparon en ocho PMP. La permanencia en el mismo patrón fue mayor en el patrón ***Cardiac*** (67,27%). El patrón que presentaron la mayor mortalidad fue el ***Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular*** (60,2%). La transición más

frecuente fue desde el patrón **Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatological** hacia el **Non-specific** (4,5%).

5.- Conclusiones

La polimedicación es muy prevalente en la población de edad avanzada. Los fármacos más prescritos concuerdan con el tratamiento de las patologías sobrerrepresentadas en cada PM y se mantienen estables con el tiempo. Esta tesis proporciona datos de vida real sobre la evolución de la polimedicación y la multimorbilidad, y de la asociación entre la polimedicación y la alteración de la función renal y hepática en personas de edad avanzada. La aplicación de un proceso de *mapping* combinado con técnicas de *soft clustering* permite determinar patrones combinados de multimorbilidad y polimedicación. Se han identificado patrones específicos por sexo, destacando **Neurological and musculoskeletal, female dominant** y **Behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant**. La utilización de HMM permite la obtención de patrones longitudinales que responden a la naturaleza dinámica de enfermedades y medicación crónicas. Las trayectorias de los PMP en la población con patología cardiovascular se mantuvieron estables. Mayoritariamente, las personas permanecían en el mismo PMP que en el inicio del estudio, seguido de la muerte. Conocer las características y evolución de estos patrones permitirá la implantación de estrategias que conduzcan a una atención sanitaria y social más personalizada que mejore los resultados en salud de la población con elevado riesgo de mortalidad y de problemas de seguridad con los medicamentos.

1.- Background

Multimorbidity has become an emerging challenge due to the aging of the population. Individuals with multimorbidity experience polypharmacy, medication-related safety issues, increased risk of hospitalizations and mortality, and managing their conditions requires a growing impact on healthcare and economic resources. Advanced age affects pharmacokinetics and pharmacodynamics, causing safety issues and increasing the risk of cardiovascular events, a leading global cause of mortality.

2.- Aims

The main goal of this thesis is to understand how diseases and medication aggregate and evolve in individuals aged over 65 with multimorbidity. The specific aims are: 1) to study medication utilization based on longitudinal patterns of multimorbidity (PM) and determine which patterns show more impairment of renal and hepatic function, 2) to identify combined patterns of multimorbidity and polypharmacy (PMP), 3) to identify and analyze longitudinal PMP in the population with cardiovascular pathology.

3.- Methods

Cohort study conducted using the *Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària* (SIDIAP) database. It includes individuals aged 65 to 99 years with multimorbidity at the study's outset, who were assigned to and attended a Primary Care Team at the Catalan Institute of Health between 2012 and 2016.

I published three articles. In all three, pattern characterization was done using two statistical methods: 1) multiple correspondence analysis (PCAmix), and 2) fuzzy c-means clustering algorithm. In Article 1, PM were characterized, and the dynamics of medication and alterations in renal and hepatic function for each pattern over five years of follow-up were studied. In Article 2, prior to applying clustering analysis techniques, a mapping process related the 60 clusters of chronic diseases defined in the *Swedish National study of Aging and Care in Kungsholmen* (SNAC-K) to medications indicated for

those diseases, characterizing PMP. Article 3 followed the same methodology as Article 2, focusing on patterns with cardiovascular disease.

In Articles 1 and 3, using longitudinal design, Hidden Markov Models (HMM) were applied to characterize the temporal evolution of patterns and transitions of individuals between different patterns.

4.- Results

A total of 916,619 individuals were included, mostly females (57.8%), with an average age of 75.4 years (standard deviation 7.4), experiencing multimorbidity (93.1%) and polypharmacy (53.2%). Ten stable PM were identified, each exhibiting a specific polypharmacy profile. The **Cardio-Circulatory and Renal PM** stood out for presenting renal and hepatic function impairment more frequently.

Combined analysis of multimorbidity and polypharmacy identified seven PMP aligned with the previously identified PM, differentiated by gender: 1) **Non-Specific**; 2) **Diabetes**; 3) **Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant**; 4) **Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant**; 5) **Cardio-cerebrovascular and Renal**; 6) **Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory**; 7) **Multisystem**.

In both analyses, individuals included in patterns expressing cardiovascular and cerebrovascular pathologies frequently exhibited multimorbidity, polypharmacy, and had higher visits to Primary Care. These individuals formed eight PMP. The **Cardiac** pattern showed the highest persistence (67.27%). The **Mental, behavioral, digestive, and cerebrovascular** pattern exhibited the highest mortality (60.2%). The most frequent transition was from the **Musculoskeletal, mental, behavioral, genitourinary, digestive, and dermatological** pattern to **Non-specific** (4.5%).

5.- Conclusions

Polypharmacy is highly prevalent in the elderly population. The most prescribed drugs align with the treatment of pathologies overrepresented in each PM and remain stable over time. This thesis provides real-world data on the evolution of polypharmacy and

multimorbidity, and the association between polypharmacy and renal and hepatic function impairment in the elderly. The combination of mapping processes with soft clustering techniques allows for determining combined patterns of polypharmacy and multimorbidity. Gender-specific patterns were identified, particularly **Neurological and musculoskeletal, female dominant**; and **Behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant**. The use of HMM enables longitudinal patterns that respond to the dynamic nature of diseases and medication. PMP trajectories in the population with cardiovascular pathology remained stable. Mostly, individuals remained in the same PMP as at the study's outset, followed by mortality. Understanding the characteristics and evolution of these patterns will enable strategies for more personalized healthcare and social interventions to improve health outcomes for individuals at high risk of mortality and medication-related safety issues.

AAT: alfa-1-antitripsina
ALT: alanina transaminasa
AST: aspartat aminotransferasa
ATC: sistema de Classificació Química Terapèutica Anatòmica
CG: Cockcroft-Gault
CIM-10: Classificació Internacional de Malalties, 10a revisió
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
cLDL: colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat
COL: colesterol total
COPD: malaltia pulmonar obstructiva crònica
CREA: creatinina sèrica
EAP: equip d'Atenció Primària
ECAP: estació clínica de treball de l'Atenció Primària
FA: fosfatasa alcalina
FG: filtrat glomerular
FGe: filtrat glomerular estimat
GGT: gamma-glutamilttransferasa
GLUC: glucèmia
Hb: hemoglobina
HbA1c: hemoglobina glicosilada
HMM: Hidden Markov Models
IC95%: intervals de confiança del 95%
ICS: Institut Català de la Salut
IDIAPJGol: Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
MEDEA: mortalidad en áreas pequeñas españolas y desigualdades socioeconómicas y ambientales
OMS: Organització Mundial de la Salut
OR: odds ratio
PM: patrons de multimorbiditat
PMP: patrons combinats de multimorbiditat i polimedicació

Ràtio O/E: ràtio observat/esperat

RIC: rang interquartílic

SD: desviació estàndard

SIDIAP: Sistema d'Informació per al desenvolupament de la Investigació en Atenció

Primària SNAC-K: Swedish National study of Ageing and Care in Kungsholmen

<i>Taula 1. Estructura dels grups d'edat de població als països de la UE (2022).....</i>	<i>4</i>
<i>Taula 2. Prevalença de patologies diagnosticades per un professional de medicina (2021).....</i>	<i>13</i>
<i>Taula 3. Canvis farmacocinètics causats per l'envelliment i efecte produït</i>	<i>16</i>
<i>Taula 4. Mostra d'agrupació de patologies cròniques segons SNAC-K</i>	<i>21</i>
<i>Taula 5. Definicions numèriques de polimedicació als estudis.....</i>	<i>33</i>
<i>Taula 6. Resum de les malalties cròniques, combinacions i patrons de malalties més freqüents</i>	<i>44</i>
<i>Taula 7. Tècniques d'anàlisi de patrons de multimorbiditat i objectiu.....</i>	<i>45</i>
<i>Taula 8. Valors de les variables analítiques analitzades considerades alterades.....</i>	<i>77</i>

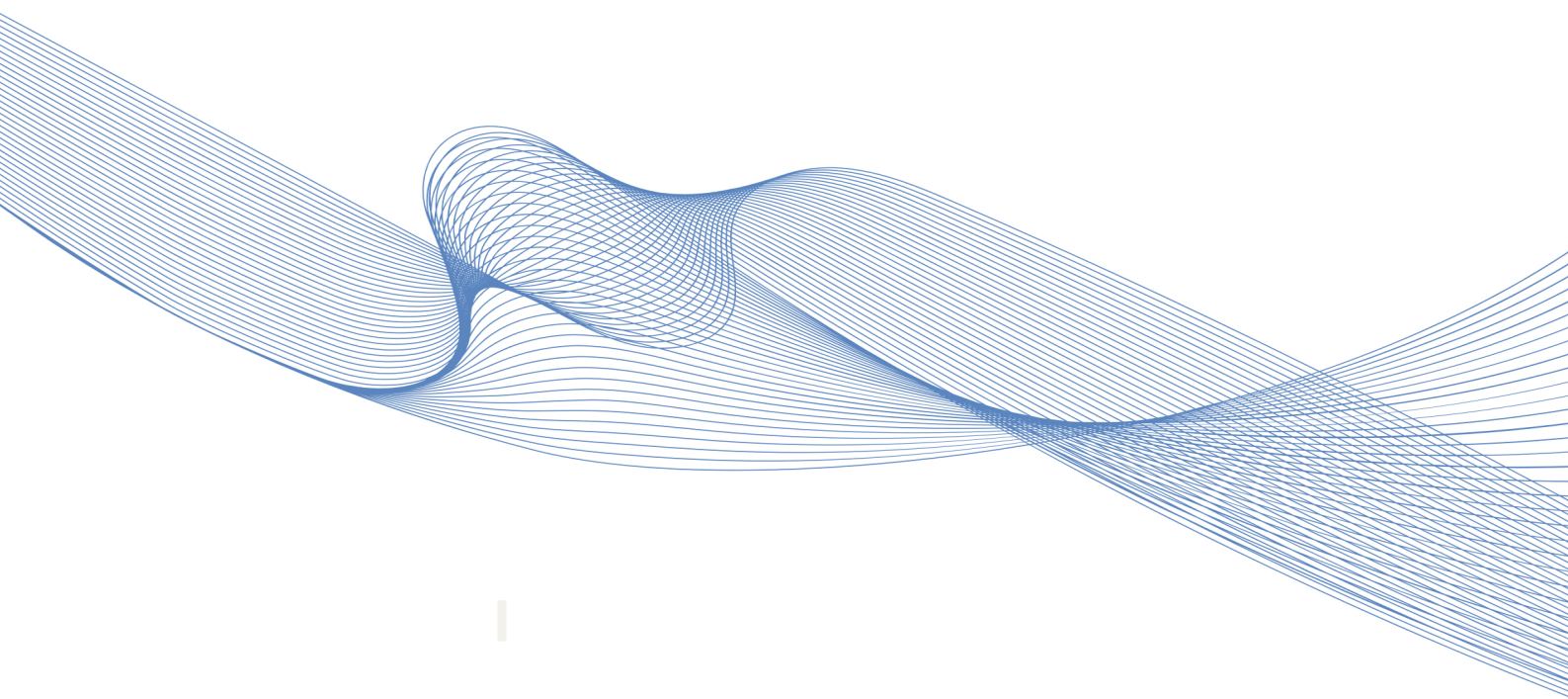
<i>Figura 1. Piràmide de distribució de la població per edat i sexe al 2100 respecte el 2022</i>	5
<i>Figura 2. Número de patologies cròniques i càrrega de malaltia per grups d'edat</i>	9
<i>Figura 3. Principals causes de mort a Espanya al 2019 segons la OMS</i>	10
<i>Figura 4. Prevalença de cardiopatia isquèmica i malaltia cerebrovascular a Espanya al 2019 segons sexe</i>	11
<i>Figura 5. Diferències conceptuals entre comorbiditat (A) i multimorbiditat (B)</i>	19
<i>Figura 6. Prevalença de multimorbiditat segons edat i sexe</i>	22
<i>Figura 7. Prevalença de la multimorbiditat segons l'edat i condicions quan s'inclouen en la definició</i>	24
<i>Figura 8. Incidència acumulada de la multimorbiditat segons sexe</i>	25
<i>Figura 9. Prevalença de multimorbiditat per sexe i regió geogràfica</i>	26
<i>Figura 10. Prevalença de multimorbiditat per edat i estat socioeconòmic</i>	28
<i>Figura 11. Percentatge de persones amb polimedicació segons edat</i>	35
<i>Figura 12. Percentatge de persones amb polimedicació segons nivell socioeconòmic</i>	36
<i>Figura 13. Interrelació dels diferents conceptes que causen sobretractament</i>	39
<i>Figura 14. Marc conceptual dels esdeveniments adversos deguts a polimedicació</i>	40
<i>Figura 15. Anàlisi de subgrups de polimedicació i mort per qualsevol causa (ajustat per edat, sexe, àrea residencial i índex de Charlson), segons Edat (A) Sexe (B) Àrea residencial (C) Índex comorbiditat de Charlson (D)</i>	42
<i>Figura 16. Representació gràfica (dendrograma) de les patologies incloses a l'anàlisi de clústers jeràrquic a l'estudi de Déruaz-Luyet et al.</i>	47
<i>Figura 17. Evolució de les persones que romanen a cada patró de multimorbiditat</i>	52
<i>Figura 18. Població inclosa articles de la tesi segons els criteris d'inclusió</i>	70
<i>Figura 19. Distribució en edat i sexe de la població inclosa a la base de dades SIDIAP i de la població general a Catalunya (juny 2021)</i>	72
<i>Figura 20. Agrupacions de patologies cròniques-fàrmacs incloses als articles</i>	76

1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. ENVELLIMENT	3
1.1.1. Visió general	3
1.1.2. Envel·liment i patologia crònica	6
a) Càrrega de malaltia	7
b) Patologia cardiovascular	10
c) Perspectiva de gènere	12
d) Funcionalitat renal i hepàtica	14
1.1.3. Envel·liment i fàrmacs	16
1.2. MULTIMORBIDITAT	19
1.2.1. Definició i prevalença	19
1.2.2. Determinants	23
a) Edat	23
b) Sexe	24
c) Estat socioeconòmic	26
d) Ètnia	29
1.2.3. Impacte de la multimorbiditat	29
1.3. POLIMEDICACIÓ	32
1.3.1. Definició	32
1.3.2. Prevalença	34
1.3.3. Causes	36
a) Causes relacionades amb el pacient	37
b) Causes relacionades amb la malaltia	37
c) Causes relacionades amb els prescriptors	38
d) Causes relacionades amb el sistema sanitari	39
1.3.4. Conseqüències	39
1.4. PATRONS DE MULTIMORBIDITAT I POLIMEDICACIÓ	44
1.4.1. Tècniques d'anàlisi de patrons	45
a) Diferències entre les tècniques d'anàlisi factorial i de clústers jeràrquics	45
b) Tècniques d'anàlisi de clústers	46
1.4.2. Patrons de multimorbiditat	49
1.4.3. Patrons de multimorbiditat longitudinals	51
1.4.4. Patrons de polimedicació	53
2. JUSTIFICACIÓ	55
3. HIPÒTESI	59
3.1. HIPÒTESI PRINCIPAL	61
3.2. HIPÒTESIS ESPECÍFIQUES	61
4. OBJECTIUS	63
4.1. OBJECTIU GLOBAL	65
4.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS	65
5. MATERIAL I MÈTODES	67

5.1. POBLACIÓ I ÀMBIT D'ESTUDI.....	69
5.2. DISSENY	71
5.3. BASE DE DADES.....	72
5.4. VARIABLES D'ESTUDI.....	73
5.4.1. Patologies cròniques i multimorbiditat	73
5.4.2. Mortalitat i trasllats.....	73
5.4.3. Fàrmacs i polimedicació	74
5.4.4. <i>Mapping</i> de malalties cròniques i grups de fàrmacs.....	75
5.4.5. Variables analítiques	76
a) Funció renal.....	77
b) Funció hepàtica	78
5.4.6. Variables demogràfiques i socioeconòmiques	78
5.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA	79
5.6. DECLARACIÓ ÈTICA.....	81
6. RESULTATS	83
6.1. RESUM DELS ARTICLES	87
6.1.1. Article 1	87
6.1.2. Article 2	88
6.1.3. Article 3	89
6.2. ARTICLES PUBLICATS QUE FORMEN EL COMPENDI DE LA TESI	91
6.2.1. Article 1	91
6.2.2. Article 2	107
6.2.3. Article 3	131
7. DISCUSSIÓ	153
7.1. TROBALLES PRINCIPALS.....	155
7.2. DISCUSSIÓ PER OBJECTIUS	157
7.3. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS DELS TRES ARTICLES.....	164
7.4. DISCUSSIÓ D'ASPECTES GENERALS	166
7.4.1. Població inclosa.....	166
7.4.2. Patologia crònica i multimorbiditat.....	167
7.4.3. Patologia cardiovascular	167
7.4.4. Medicació i polimedicació.....	168
7.5. FORTALESES	170
7.6. LIMITACIONS.....	171
7.7. APLICABILITAT	172
7.8. INVESTIGACIÓ FUTURA	173
8. CONCLUSIONS.....	175
9. BIBLIOGRAFIA.....	179
10. ANNEXES	201

10. 1. MATERIAL SUPLEMENTARI ARTICLE 1.....	203
10.2. MATERIAL SUPLEMENTARI ARTICLE 2.....	243
10.3. MATERIAL SUPLEMENTARI ARTICLE 3.....	279

1. INTRODUCCIÓ



1.1. ENVELLIMENT

1.1.1. Visió general

A escala mundial s'està experimentant un creixement de la població, especialment de les persones d'edat avançada. Actualment, la majoria de les persones poden arribar a viure fins als 60 anys o més [1].

L'increment en l'esperança de vida i la disminució de la natalitat estan conduint a un canvi, sostingut i sense precedents, en l'estructura de la població pel que fa a l'edat, desplaçant-se cap a edats més avançades. De tal manera, que l'envelliment de la població s'ha convertit en un repte emergent i creixent per als sistemes de salut a nivell mundial [2].

Aquest desplaçament en la distribució de la població es va iniciar a països amb altes rendes, com és el cas del Japó, on actualment el 30% de la població ja té més de 60 anys. En l'actualitat, s'està observant aquesta tendència a països amb nivell d'ingressos baixos i mitjans. S'estima que l'any 2050 dos terços de la població mundial d'edat superior a 60 anys viurà a aquests països [1].

L'any 2020, hi havia 1.000 milions de persones al món amb edat igual o superior a 60 anys a escala mundial. Es preveu que aquesta xifra augmenti fins als 1.400 milions en 2030, on una de cada sis persones tindrà 60 anys o més. L'any 2050, en canvi, s'estima que es dupliqui la població amb edats igual o superiors a 60 anys fins a un 22% (2.100 milions de persones) i que es tripliqui la de persones amb una edat igual o superior a 80 anys (arribant a una població de 426 milions) [1,2].

Segons l'informe Eurostat, la població a data 1 de gener de 2022 a la Unió Europea (UE) va ser de 446,7 milions de persones. A la taula 1 es pot observar el repartiment de la població segons tram d'edat, de tal manera que:

- 1) els joves (de 0 a 14 anys) representaven el 15,0% de la població de la UE,

- 2) les persones considerades en edat de treballar (de 15 a 64 anys) el 63,9%, i
- 3) el grup de persones amb més edat (de 65 anys en endavant) van ser el 21,1% de la població, que suposa un augment del 0,3% respecte a l'any anterior i un augment del 3,1% respecte a una dècada anterior) [3].

Taula 1. Estructura dels grups d'edat de població als països de la UE (2022)

	0-14 years old			15-64 years old			65 years old or over		
	2012	2021	2022	2012	2021	2022	2012	2021	2022
EU (*)	15.4	15.1	15.0	66.6	64.1	63.9	18.0	20.8	21.1
Belgium (*)	17.0	16.7	16.6	65.6	64.0	63.8	17.4	19.3	19.5
Bulgaria	13.4	14.4	14.5	67.8	63.8	63.8	18.8	21.7	21.7
Czechia (*)	14.7	16.1	16.1	69.1	63.8	63.3	16.2	20.2	20.6
Denmark	17.7	16.2	16.1	65.0	63.6	63.5	17.3	20.1	20.3
Germany (*)	13.4	13.8	13.9	65.9	64.2	63.9	20.7	22.0	22.1
Estonia (*)	15.5	16.4	16.4	66.8	63.2	63.2	17.7	20.3	20.4
Ireland	21.6	20.0	19.7	66.6	65.3	65.3	11.9	14.8	15.0
Greece	14.7	14.1	13.7	65.7	63.3	63.6	19.7	22.5	22.7
Spain	15.1	14.3	14.0	67.5	66.0	65.9	17.4	19.8	20.1
France (*)	18.6	17.7	17.5	64.3	61.6	61.5	17.1	20.7	21.0
Croatia (*)	15.1	14.2	14.3	67.0	64.3	63.2	17.9	21.4	22.5
Italy (*)	14.0	12.9	12.7	65.2	63.6	63.5	20.8	23.5	23.8
Cyprus	16.5	16.0	16.1	70.7	67.5	67.4	12.8	16.4	16.5
Latvia	14.3	16.0	16.0	67.2	63.2	63.1	18.6	20.8	20.9
Lithuania	14.8	15.1	14.9	67.1	65.0	65.1	18.1	19.9	20.0
Luxembourg (*)	17.1	16.0	15.9	68.9	69.4	69.3	14.0	14.6	14.8
Hungary (*)	14.5	14.6	14.6	68.6	65.1	64.9	16.9	20.3	20.5
Malta	14.8	13.4	13.4	68.8	67.7	67.4	16.4	18.9	19.2
Netherlands	17.3	15.5	15.4	66.5	64.7	64.5	16.2	19.8	20.0
Austria	14.6	14.4	14.4	67.6	66.4	66.2	17.8	19.2	19.4
Poland	15.1	15.5	15.4	70.9	65.8	65.4	14.0	18.7	19.1
Portugal (*)	14.9	13.4	12.8	66.0	64.1	63.5	19.0	22.4	23.7
Romania	15.8	15.8	16.2	68.0	64.9	64.3	16.1	19.3	19.5
Slovenia	14.3	15.1	15.1	68.9	64.3	63.8	16.8	20.7	21.1
Slovakia	15.4	15.9	16.1	71.8	67.0	66.6	12.8	17.1	17.4
Finland	16.5	15.6	15.4	65.4	61.7	61.6	18.1	22.7	23.1
Sweden	16.7	17.7	17.6	64.5	62.2	62.1	18.8	20.1	20.3
Iceland	20.7	18.7	18.6	66.6	66.6	66.5	12.6	14.7	15.0
Liechtenstein	15.8	14.6	14.6	69.8	66.8	66.3	14.4	18.6	19.2
Norway	18.5	17.1	16.9	66.1	65.0	64.9	15.4	17.9	18.2
Switzerland	15.0	15.1	15.1	67.8	66.1	65.9	17.2	18.8	19.0
Montenegro	19.0	17.9	17.9	68.1	66.2	66.1	12.9	15.9	16.0
North Macedonia	17.2	16.1	17.0	71.0	69.1	65.9	11.8	14.8	17.1
Albania	20.7	16.5	16.3	68.0	68.2	68.0	11.3	15.2	15.7
Serbia	14.4	14.3	14.3	68.3	64.5	64.4	17.3	21.3	21.3

(*) Break in time series in various years between 2012 and 2022
 Italic data: provisional/estimated
 Source: Eurostat (online data code: demo_pjanind)

eurostat

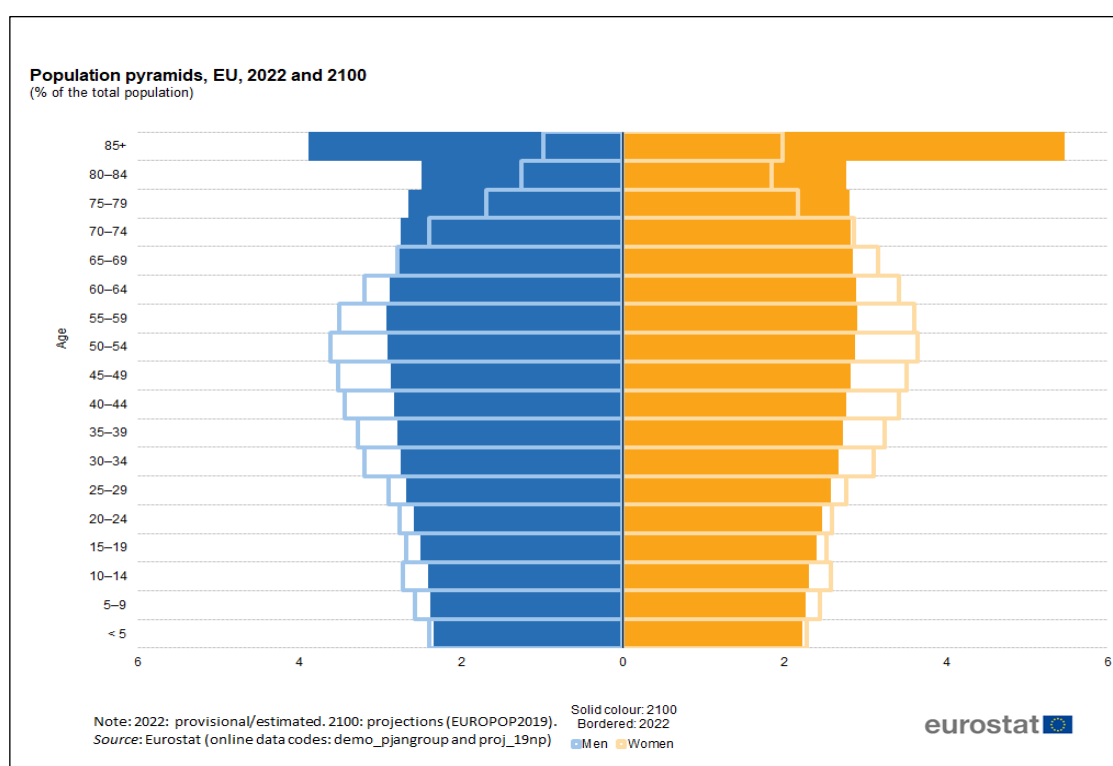
Population structure and ageing. Eurostat. Disponible: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population structure and ageing#The share of elderly people continues to increase](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increase)

D'entre els estats membres de la UE, els que van tenir unes taxes superiors de persones majors de 65 anys respecte a la seva població total l'any 2022 van ser Itàlia (23,8%), Portugal (23,7%), i Finlàndia (23,1%); mentre que Luxemburg i Irlanda van tenir les taxes més baixes (14,8% i 15,0% respectivament). Espanya es situa en una posició intermèdia (20,1%), lleugerament per sota de la mitjana europea (21,1%). L'any 2022, la proporció de persones majors de 65 anys va augmentar respecte a l'any 2021, en tots els estats membres de la UE, excepte a Bulgària [3].

El canvi en l'estructura de la piràmide d'edat de la població a la UE segueix el mateix patró que a nivell mundial, destacant una transició marcada del grup de població en edat

laboral cap al grup més envellit. En les pròximes dècades, s'espera que persisteixi aquesta tendència i que la proporció de persones grans augmenti significativament. A la figura 1 s'il·lustra el canvi en la distribució de la població per sexe i grups d'edat de cinc anys. La distribució de la població corresponent a data 1 de gener de 2022 (delimitada amb color) comparada amb la de 2100 (color sòlid). En 2022, destaca una base estreta, i forma de rombe resultat de l'alta natalitat a alguns països europeus després de la Segona Guerra Mundial que s'ha anat desplaçant amb els anys[3].

Figura 1. Piràmide de distribució de la població per edat i sexe l'any 2100 respecte a 2022



Population structure and ageing. Eurostat. Disponible: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increase

A la UE, com a la resta del món, s'estima que entre 2022 i 2100 continuï el creixement en el grup de persones més envellides de tal manera que en 2100, la forma de la piràmide de població per edat i sexe tindrà forma de T i la població amb 80 anys o més sigui el 14,6% de la població. Es preveu que la població de la UE augmenti fins als 449,3 milions (cap al 2026) i posteriorment vagi disminuint gradualment fins a arribar a 416,1 milions en 2100 [3].

Com a la majoria dels països europeus, a Catalunya també s'està observant un procés d'envelliment de la població, augmentant el pes de les persones amb edats més avançades i disminuint, de forma paral·lela, el de la població més jove [4].

Catalunya destaca per tenir una esperança de vida en néixer de les més altes del món, juntament amb Hong Kong, Japó, Itàlia i Espanya. En 2019, previ a la pandèmia per la COVID-19, es situava als 83,5 anys (1,1 anys més que a la zona euro que era de 82,4 anys). Com succeeix a nivell mundial, l'esperança de vida és superior en les dones, situant-se en 86,16 anys, mentre que la dels homes és de 80,62 anys. El 2020, degut a la crisi sanitària, l'esperança de vida es va reduir fins als 82,4 anys. L'any 2022, tot i que l'índex d'envelliment (% població de més de 64 anys respecte a la població de menys de 15 anys) de Catalunya era d'un 131,3% (inferior a la mitjana de la zona euro que és d'un 142,3%); el sobreenvelliment, que pondera les persones de més de 84 anys dins del grup de majors de 64 anys, va ser més alt a Catalunya que a la zona euro, en part pel fet de tenir una esperança de vida superior [4].

L'envelliment, a nivell biològic, és resultat de l'acumulació de danys cel·lulars i moleculars a l'organisme al llarg del temps, causant un risc creixent de patir malalties i una disminució gradual de la capacitat física i mental que va conduint cap a la mort [5,6]. Aquests canvis no són lineals i no hi ha concordança d'uns danys determinats amb una edat determinada, considerant que l'edat cronològica (en anys) no ha de ser coincident amb l'edat biològica que respon més a l'estat i reserva en salut de la persona [7]. A banda dels canvis biològics, amb l'envelliment també es produeixen transicions vitals que poden impactar en la qualitat de vida com la jubilació, el trasllat d'habitatge, o bé, la mort d'amics i/o familiars [1].

1.1.2. Envelliment i patologia crònica

Les accions preventives amb canvis en l'estil de vida, l'ús dels medicaments i les xarxes de suport contribueixen al fet que un gran nombre de persones amb edat avançada

presentin un bon estat de salut, independentment de l'edat cronològica, tot i patir una o diverses malalties cròniques. No obstant això, l'envelliment creixent de la població, planteja reptes importants en els sistemes de salut i en les polítiques sanitàries dels països, ja que poden presentar-se malalties cròniques de gran abast o diverses a l'hora, que poden interactuar entre elles, afectant la qualitat de vida i augmentant la complexitat, la polimediació, els problemes relacionats amb la medicació i el risc de mortalitat [8].

La patologia crònica es caracteritza per la seva durada i per la tendència d'acumular-se en una mateixa persona a mesura que va envellint. La prevalença de problemes de salut crònics és superior en dones i augmenta amb l'edat [9]. D'entre les malalties cròniques més prevalents a Catalunya i als països occidentals en la població d'edat avançada i que són responsables d'una mortalitat elevada, es troba el càncer, les malalties cardiovasculars, la diabetis, la hipertensió, els trastorns musculoesquelètics, les malalties mentals, neurològiques, bucals i respiratòries [10–13].

L'envelliment també s'associa a l'aparició de les síndromes geriàtriques d'origen multifactorial, com són la fragilitat, la incontinència urinària, les caigudes, el deliri o les nafres per pressió. Aquestes situacions afegeixen complexitat a l'estat de salut de les persones grans i al maneig de les seves patologies [1,7].

a) Càrrega de malaltia

Segons l'enquesta de salut de Catalunya, el 2021, vuit de cada deu persones amb una edat de 15 anys o superior, valoren positivament el seu estat de salut [9]. Els avanços en medicina i la millora dels recursos sanitaris han fet disminuir la mortalitat evitable aconseguint perllongar la vida de les persones; i si bé, les persones viuen més anys, no necessàriament han d'estar més sanes [14–16].

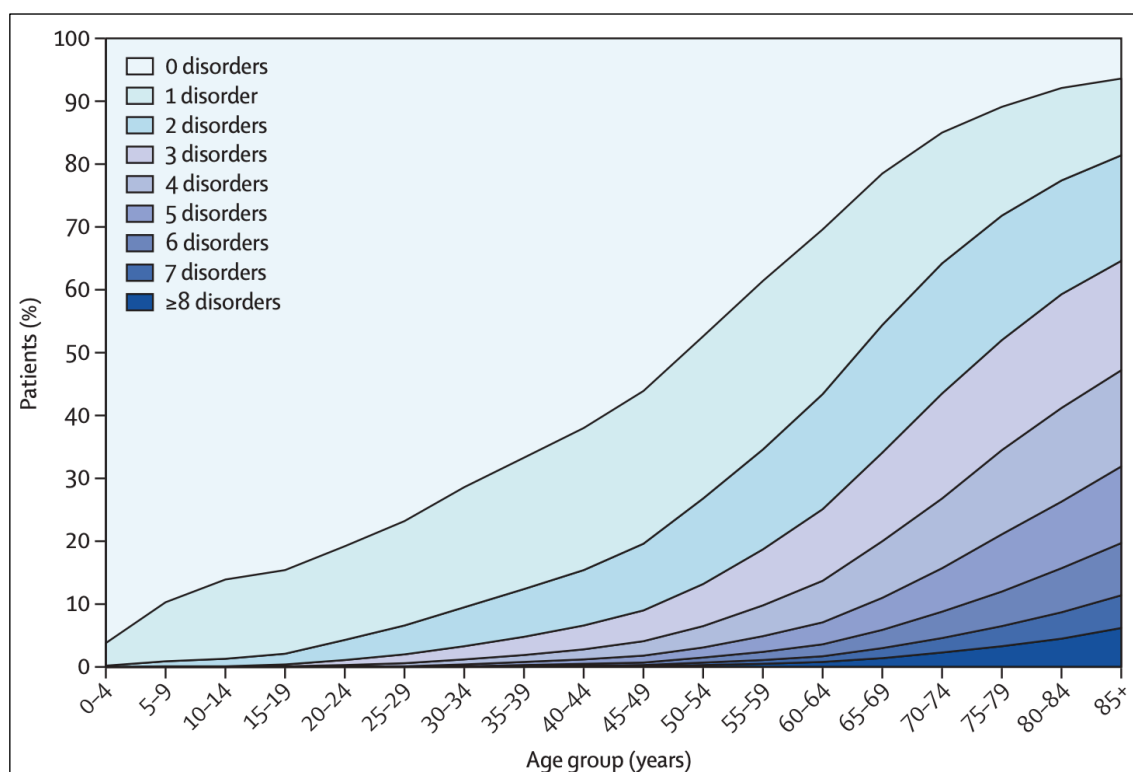
De fet, l'increment de l'esperança de vida fa que les persones vagin adquirint malalties cròniques al llarg de la seva vida, conduint a la multimorbiditat, la concurrència de diverses malalties alhora [17]. La multimorbiditat s'ha estudiat en diferents grups d'edat

[10,18–20]; però majoritàriament les publicacions l'estudien en persones d'edat superior als 65 anys, donat que a aquestes edats, hi ha una forta relació entre ambdues [18,21,22].

L'acumulació de patologia crònica i dèficits geriàtrics, també pot conduir a la fragilitat. La fragilitat es tracta d'una entitat clínica multidimensional definida com a una disminució de les reserves de capacitat intrínseca, la qual cosa confereix una vulnerabilitat extrema als estressors per limitació dels mecanismes compensadors, augmentant el risc de resultats adversos per a la salut, incloent-hi els relacionats amb els medicaments [23–25]. Tot i que existeixen controvèrsies sobre el seu abordatge operatiu, hi ha consens en la necessitat de cribratge i mesura per l'alta prevalença (sobre el 10% de la població > 65 anys) i l'estreta relació amb resultats negatius per a la salut i mortalitat [24].

Les patologies cròniques impacten de forma individual a la vida de les persones. Quan s'acumulen condueixen a una complexitat clínica i a un nombre creixent d'especialitats farmacèutiques prescrites, que poden causar polimedicació, que de per si també es relaciona amb conseqüències negatives en la salut de les persones [26]. A la present tesi, s'ha estudiat la població amb una edat de 65 anys o superior, donat que es tracta d'un grup de població que majoritàriament presenten multimorbiditat i conseqüentment polimedicació (figura 2) [27]. Aquesta població és més susceptible a presentar problemes relacionats amb la medicació com interaccions entre fàrmacs, toxicitat, cascades farmacològiques, increment de risc de caigudes, alteració cognitiva i increment de visites als serveis sanitaris, entre d'altres [26,28]. Aquestes persones poden obtenir més beneficis d'estratègies d'intervenció proactives i d'una atenció més individualitzada [29].

Figura 2. Nombre de patologies cròniques i càrrega de malaltia per grups d'edat



Barnett K, et al. Lancet 2012; 380: 37-43

La multimorbiditat i la polimediació, afecten de manera negativa el risc de mort i la qualitat de vida relacionada amb la salut i plantegen grans reptes a la prestació d'assistència als sistemes sanitaris, que estan centrats més en l'abordatge de les malalties aïllades i no en un holístic que impliqui una coordinació i continuïtat assistencials adequades entre els diferents àmbits assistencials [10].

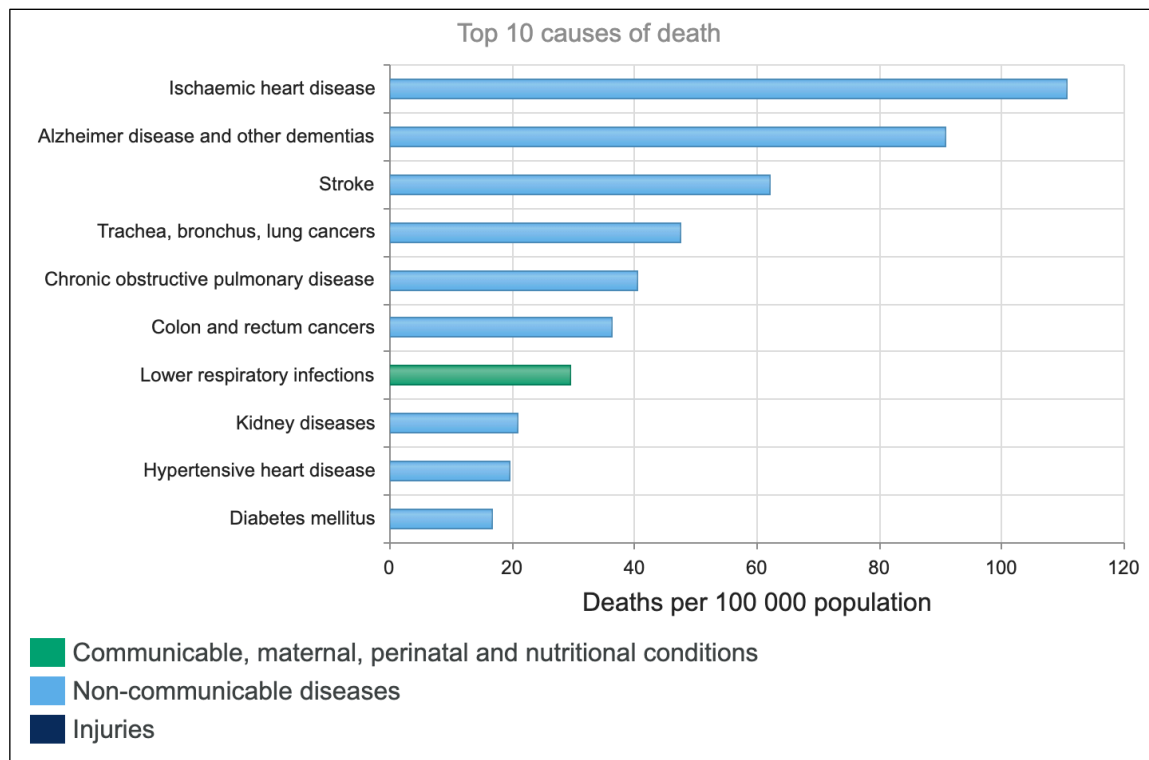
La càrrega de malaltia també s'associa amb un increment dels recursos econòmics necessaris per atendre a aquesta població. A Catalunya, un 51% del pressupost sanitari es va dedicar al 5% de la població que correspon a les que presenten més complexitat i càrrega de malaltia [9].

b) Patologia cardiovascular

Les malalties cardiovasculars i vasculars cerebrals són una de les principals causes de morbimortalitat i, principalment es produeixen en persones majors de 70 anys [13,30]. L'any 2019, van ser responsables de 17,9 milions de morts a tot el món (el 32% de la mortalitat mundial) segons les dades publicades per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), representant la primera causa de mort tant en homes com en dones [13,30,31]

En la mateixa línia, el mateix any a Espanya, entre les deu primeres causes de mort, destaquen les malalties cardiovasculars i vasculars cerebrals (isquèmia cardíaca, ictus), així com els factors de risc d'aquestes com la hipertensió arterial, la malaltia renal o la diabetis [13,32,33], tal com s'il·lustra a la figura 3 [13].

Figura 3. Principals causes de mort a Espanya l'any 2019 segons l'OMS



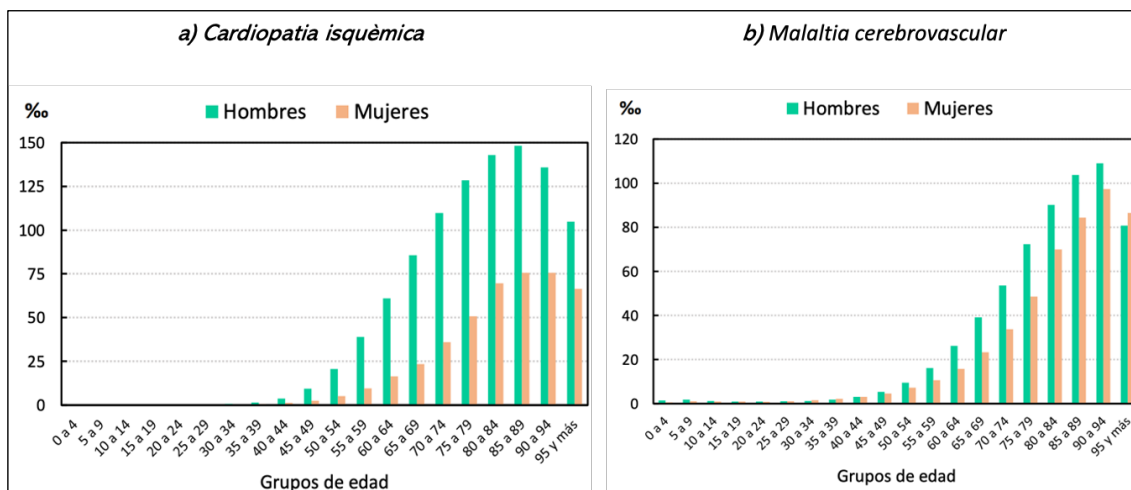
WHO. The Global Health Observatory: Global Health Estimates: Leading Causes of Death. Disponible:

<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>

A Espanya, l'any 2019, la cardiopatia isquèmica va tenir una prevalença de 20,9 casos per cada 1.000 habitants amb diferències importants segons edat i sexe (figura 4a) [34].

La de la malaltia cerebrovascular va ser de 15,1 casos per cada 1.000 habitants, sense diferències significatives entre sexes (figura 4b) [34].

Figura 4. Prevalença de cardiopatia isquèmica i malaltia cerebrovascular a Espanya l'any 2019 segons sexe



Ministerio de Sanidad 2022. Informe Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2020-2021. Disponible:

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFO

[RME ANUAL 2020_21.pdf](#)

Les persones amb malalties cardiovasculars i vasculars cerebrals sovint presenten multimorbiditat que condueix a la polimedicació, especialment en persones majors de 65 anys [26,32,35]. A aquesta polimedicació també contribueix el tractament dels principals factors de risc que generalment inclouen tractament farmacològic [32]. Per altra banda, també s'ha de tenir present que els tractaments per a aquestes patologies, sovint inclouen algun medicament catalogat com d'alt risc [36]. Aquestes situacions poden conduir a un increment del risc de presentar problemes relacionats amb la medicació, morbiditat, hospitalitzacions no programades, mortalitat i un augment de la despesa sanitària [26,35,37–40].

Les malalties cardiometabòliques com les cardiovasculars i vasculars cerebrals i la diabetis, suposen una alta càrrega econòmica per els sistemes sanitaris. També s'ha identificat que individualment, aquests pacients son visitats per un nombre més elevat de professionals que condueix a una prevalença superior de presentar polimedicació i un risc incrementat d'errors de medicació [41].

Nombrosos treballs que estudien com s'agrupen les persones amb multimorbiditat han identificat patrons de multimorbiditat (PM) cardiovascular, independentment de les característiques de la població estudiada, del país i de la tècnica de *clustering* utilitzada [10,21,42–47]. Aquests patrons inclouen les persones que presenten més malalties concomitants i un nombre superior de medicaments [45].

Les malalties cardiovasculars i vasculars cerebrals són cròniques, per la qual cosa seria recomanable analitzar-les longitudinalment, mitjançant la utilització de mesures contínues o repetides que ajudin a caracteritzar grups d'individus al llarg del temps, en funció de les malalties que presentin, i els fàrmacs indicats per al seu maneig. Els dissenys longitudinals són, per tant, especialment útils per avaluar la relació temporal que els factors de risc tenen en el desenvolupament d'aquestes malalties i els resultats del tractament [48].

c) Perspectiva de gènere

La prevalença de problemes de salut crònics és superior en dones que en homes (43,0% i 32,6%, respectivament), i augmenten amb l'edat, sobretot a partir dels 65 anys, quan el 68,9% de les dones i el 62,8% dels homes declaren com a mínim un trastorn crònic autopercebut [9].

A Catalunya destaca una prevalença superior de malalties cardiovasculars i vasculars cerebrals en els homes respecte a les dones, mentre que en les dones destaca una prevalença superior de diagnòstics com les malalties musculoesquelètiques, l'ansietat o la depressió segons l'Enquesta Nacional de Salut de Catalunya (ESCA) el 2021 (taula 2) [49].

Taula 2. Prevalença de patologies diagnosticades per un professional de medicina (2021)

PATOLOGIES DIAGNOSTICADES PER PROFESSIONAL DE MEDICINA	HOMES (%)		DONES (%)	
	≥ 15 anys	≥ 65 anys	≥ 15 anys	≥ 65 anys
Pressió alta	22,4	52,8	21,9	51,9
Colesterol elevat	19,4	34,5	19,8	39,0
Diabetis	8,2	25,4	7,2	18,7
Al·lèrgies cròniques	11,5	7,9	14,9	14,4
Asma	5,0	6,1	6,4	9,2
Bronquitis crònica i/o emfisema (MPOC)	3,7	8,5	4,7	9,4
Migranya o mal de cap freqüent	6,0	3,1	15,2	15,1
Mal d'esquena crònic cervical	9,5	15,3	21,3	32,1
Mal d'esquena crònic lumbar o dorsal	14,5	24,8	25,1	45,8
Malalties reumàtiques i de l'aparell locomotor	14,4	33,6	28,1	60,5
Artrosi	9,2	27,8	21,0	54,0
Artritis	2,2	3,7	5,7	14,1
Tendinitis	4,4	4,2	7,9	8,4
Fibromiàlgia	0,1	0,1	3,1	4,4
Reumatisme	2,2	6,8	5,0	14,2
Incontinència urinària	3,6	12,4	6,5	16,8
Depressió	5,6	8,2	15,8	22,9
Ansietat	7,8	7,9	17,5	16,5
Trastorn mental	2,0	1,3	2,4	1,7
Ictus	1,3	5,5	1,2	4,3
Infart de miocardi	3,1	8,1	0,8	2,2
Altres malalties del cor (angina de pit, etc.)	5,6	15,8	4,3	11,5
Insuficiència renal (problemes de ronyó)	3,5	9,8	4,5	11,1
Cirrosi, disfunció hepàtica (problemes de fetge)	2,0	2,2	1,8	3,7

Schiaffino A, Medina A. Enquesta de salut de Catalunya (ESCA), 2021. Disponible:

<https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/7854>

La patologia cardiovascular és un cas paradoxal i està descrit a la literatura que presenta un biaix de gènere, ja que es continua considerant com a una patologia més pròpia del sexe masculí i la població inclosa als estudis és majoritàriament masculina. S'ha subestimat el risc cardiovascular en les dones, tot i tractar-se de la primera causa de mort i presentar un pitjor pronòstic i una mortalitat més elevada davant d'un esdeveniment cardiovascular. S'ha estimat que el risc de mort després de patir un infart de miocardi és un 20% superior en una dona que en un home [50,51].

Entre les possibles causes, s'ha descrit un retard en el diagnòstic d'aquestes patologies d'entre 5 i 10 anys respecte als homes, que ve motivat principalment per la presència de símptomes inespecífics que es poden atribuir a altres patologies i per no considerar la patologia cardiovascular en les dones. No només s'han descrit diferències entre homes i dones relacionades amb l'orientació diagnòstica davant d'una situació clínica similar, sinó que també hi ha discordances en l'orientació terapèutica. Per exemple, en les dones s'observen unes dosis per habitant i dia (DHD) inferiors de betablocadors

adrenèrgics, inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) o d'antagonistes de receptor de l'aldosterona (ARAI), anticoagulants, antiagregants, estatines. Les DHD són superiors respecte a les consumides en els homes, en les dones majors de 80 anys i/o amb nivells de rendes molt baixes [50].

d) Funcionalitat renal i hepàtica

L'envelliment és un procés biològic i natural que causa canvis anatòmics i funcionals en diferents òrgans i sistemes. Augmenta la vulnerabilitat d'òrgans com el cor, els pulmons, el fetge i els ronyons causant lesions per isquèmia o reperfusió [52].

A nivell renal es produeixen canvis anatòmics amb l'edat com la disminució de la massa renal principalment del còrtex, increment del greix renal i fibrosi o nefroesclerosi [53]. Aquests canvis es tradueixen en una disminució de la funcionalitat renal per disminució del flux sanguini, de l'aclariment de creatinina, de l'extracció de potassi, de la capacitat de concentració i dilució, dels nivells sèrics de renina i aldosterona, de l'activació de vitamina D, s'observa una alteració en l'excreció de sodi i d'àcids; així com un increment de la dependència renal de prostaglandines per mantenir la perfusió intrarenal [53].

Es considera que la millor manera d'avaluar la funcionalitat renal és a través de la taxa de filtrat glomerular (FG). Existeixen diferents equacions que estimen el FG, es recomana la utilització d'aquelles que utilitzen la concentració de creatinina sèrica (CREA), l'edat, el sexe i l'ètnia com són la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) i la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*), sent preferent l'ús d'aquesta darrera per ser més precisa. La fórmula de Cockcroft-Gault (CG), tot i que és la que s'ha emprat històricament per les agències reguladores dels medicaments de referència per establir les recomanacions de dosificació de fàrmacs en funció de l'alteració renal, actualment no es recomana la seva utilització atès que sobreestima el FG i té en compte la CREA mesurada per mètodes no estandarditzats [54].

La pèrdua de la funcionalitat renal té conseqüències clíniques com un augment a la susceptibilitat de patir una lesió renal aguda, una malaltia més avançada en cas

d'aparició d'una nefropatia o també pot causar alteracions en la farmacodinàmica dels fàrmacs que fan servir la via renal com a principal òrgan excretor i causar toxicitat per acumulació [53].

També es presenten malalties renals de forma més prevalent en persones grans com és la nefropatia diabètica [53]

A nivell hepàtic, l'envelliment causa una disminució de la massa hepàtica (20-40%) i de la perfusió hepàtica i del flux sanguini (50%). Amb l'edat s'observen canvis cel·lulars com l'acumulació de lipofuscina i de macrohepatòcits, increment de poliploïdia i del nombre de mitocondries per cèl·lula. De tal manera que amb l'edat, el fetge és més susceptible a una isquèmia i a una disminució de la funcionalitat [55]. Mentre que hi ha funcions que disminueixen amb l'edat, altres com les transaminases i la fosfatasa alcalina no s'afecten en gran mesura amb l'edat i amb la síntesi d'albúmina hi ha resultats discordants [55].

La disminució del metabolisme del colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (cLDL) condueix a un increment dels valors sèrics de cLDL [55] que es pot traduir en una intensificació de tractament hipolipemiant si es marca com a objectiu una xifra determinada en lloc de centrar el tractament segons els objectius assistencials [32,56].

La síntesi de vitamina K es produeix al fetge i disminueix a mesura que augmenta l'edat. De tal manera que s'haurà de considerar en pacients que necessitin tractament anticoagulant amb antagonistes de la vitamina K com és l'acenocumarol, un fàrmac classificat d'alt risc per l'Institut de l'ús segur dels medicaments a Espanya [55,57].

S'ha observat una disminució del citocrom P450 del 32% en persones de 70 anys respecte a persones en la tercera dècada de la vida, que justifica que l'aclariment metabòlic d'alguns fàrmacs sigui del 20 al 40% més lent en persones d'edat avançada [55]. En tractar-se d'un dels principals sistemes d'eliminació de fàrmacs, la disminució del citocrom P450 amb l'edat afecta la farmacocinètica dels fàrmacs, com s'explica al següent apartat, i té implicacions importants en l'eficàcia i seguretat de l'ús dels fàrmacs que es metabolitzen per via hepàtica [58].

Finalment, tot i que la vesícula biliar està conservada amb l'edat, la bilis té una composició més litogènica, per la qual, les persones d'edat avançada, són més susceptibles de presentar càlculs biliars. Amb l'edat també disminueix la regeneració cel·lular a nivell hepàtic [55].

1.1.3. Envelliment i fàrmacs

A banda dels efectes comentats a l'apartat anterior, els canvis biològics i moleculars que es produeixen en l'envelliment, també tenen influència en la farmacocinètica i farmacodinàmica del metabolisme dels fàrmacs [59,60].

Els canvis que es produeixen en la farmacocinètica dels fàrmacs amb l'edat han estat estudiats i són predictibles. Es deuen a la pèrdua de la funcionalitat diferents òrgans i a la reducció de l'eficàcia dels mecanismes d'homeòstasi. Afecta en diferents fases del procés conegut com LADME que és l'acrònim d'alliberament, absorció, distribució, metabolisme i excreció. A la taula 3 s'indiquen els canvis que es produeixen principalment a cada fase i quin efecte poden exercir sobre els fàrmacs [60].

Taula 3. Canvis farmacocinètics causats per l'envelliment i efecte produït

PROCÉS FARMACOCINÈTIC	CANVIS RELACIONATS AMB L'EDAT	EFFECTE PRODUÏT
A bsorció	Increment pH àcid	Lleugera disminució de l'absorció
	Alentiment del buidatge gàstric	
	Reducció del flux sanguini esplàncnic	
	Reducció de la superfície d'absorció	
	Reducció de la motilitat gastrointestinal	
D istribució	Increment del greix corporal	Increment del volum de distribució i la semivida dels fàrmacs lipòfils
	Reducció de la massa magra	Increment de la concentració plasmàtica dels fàrmacs hidrosolubles
	Reducció de l'aigua corporal	Increment de la fracció lliure dels fàrmacs àcids
	Reducció de l'albumina sèrica	Disminució de la fracció lliure dels fàrmacs alcalins
	Increment de l'alfa-1-glicoproteïna	
M etabolisme	Reducció del flux sanguini i massa hepàtica	Disminució del primer pas hepàtic i primera fase del metabolisme
E xcreció	Reducció del flux sanguini renal	Disminució de l'eliminació renal de fàrmacs hidrosolubles
	Reducció de la taxa de filtrat glomerular	

Adaptada de Corsonello A, et al. Curr Med Chem. 2010;17(6):571–84

Aquests canvis generalment condueixen a un increment dels nivells plasmàtics de fàrmacs que es poden relacionar amb un risc incremental de patir efectes adversos als medicaments. Excepte en els processos que condueixen a una disminució de l'absorció i a una disminució de la fracció lliure de fàrmacs on l'exposició al fàrmac serà més discreta i poden tenir un efecte menor. En el cas dels fàrmacs que s'excreten per via hepàtica, la reducció del primer pas hepàtic i de la primera fase del metabolisme pot conduir a una concentració plasmàtica més elevada i possible toxicitat del fàrmac per acumulació del fàrmac, o també es pot produir una disminució de l'efecte del fàrmac en el cas dels profàrmacs, ja que són fàrmacs inactius, que requereixen el metabolisme hepàtic per transformar-se en la forma activa [58,60].

Pel que fa a l'absorció, també s'ha de tenir present que es pot veure alterada segons la forma farmacèutica administrada [60].

La farmacodinàmica no ha estat tan estudiada com la farmacocinètica ni és tan prevenible. Es defineix com els efectes biològics i fisiològics dels fàrmacs al lloc d'acció. Depèn de múltiples factors com són la biodisponibilitat del fàrmac (concentració al lloc d'acció), interaccions entre els fàrmacs i els receptors (es poden observar efectes agònics o antagònics), la regulació homeostàtica i factors específics com l'edat, sexe, ètnica, genètica, malalties i fàrmacs concomitants [60,61].

Els canvis farmacodinàmics que es produeixen amb l'edat poden donar-se en la transducció de receptors o senyals o ser el resultat de mecanismes homeostàtics alterats conduint a una afectació del nombre, l'activitat i l'expressió dels receptors [60,61]. Però l'envelliment no condueix únicament a un declivi funcional, sinó que s'associa a canvis en l'estructura i funció d'òrgans i sistemes que poden conduir a una alteració de l'homeòstasi i descompensació que davant d'efectes modestos pot tenir un efecte superior al que es produiria en una persona més jove [61]. Principalment, s'han documentat canvis farmacodinàmics relacionats amb l'edat en fàrmacs que actuen a nivell del sistema nerviós central i cardiovascular [60,61].

Els canvis de l'envelliment sobre la farmacocinètica i farmacodinàmica dels fàrmacs en pacients que presenten multimorbiditat i polimedicació, posen a les persones d'edat

avançada en una situació vulnerable de presentar més esdeveniments adversos a la medicació, implicant problemes de seguretat a la població, càrrega assistencial i costos sanitaris rellevants [60]. En un estudi previ, s'han analitzat els problemes relacionats amb la medicació en població major de 64 anys de forma longitudinal, posant de manifest que en els cinc anys de seguiment s'incrementa la prescripció de medicaments contraindicats en malaltia renal crònica o en malaltia hepàtica a mesura que la població va envellint [38]. És necessari establir mesures per a la detecció i prevenció d'aquests riscos.

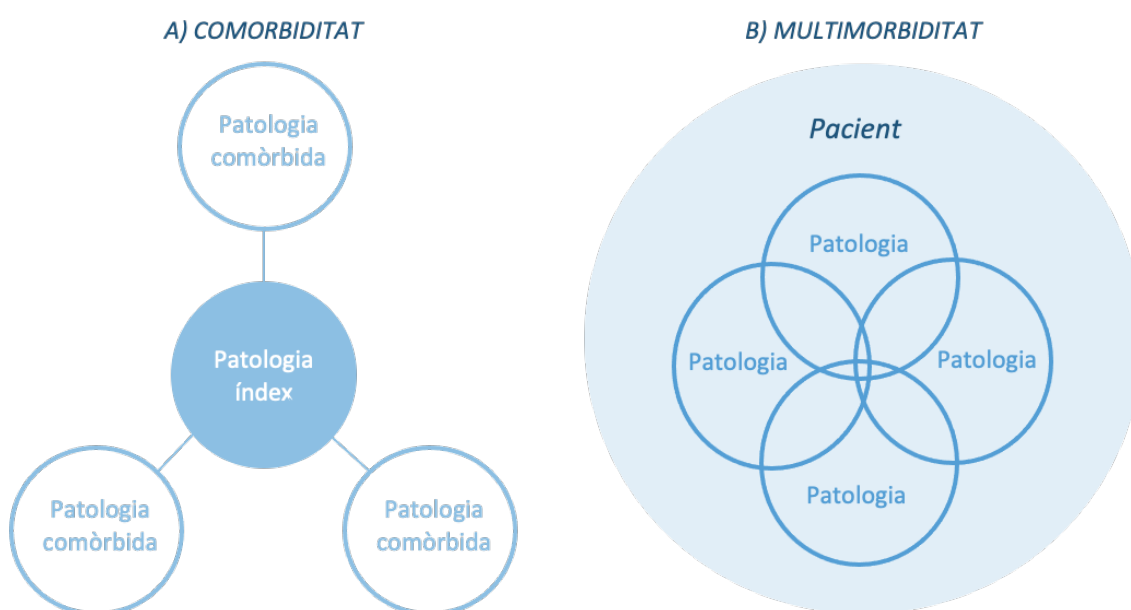
1.2. MULTIMORBIDITAT

1.2.1. Definició i prevalença

La definició de multimorbiditat no ha estat uniforme a la literatura mèdica. El terme més acceptat i que defineix l'OMS és la coexistència de dues o més malalties cròniques en un mateix individu [8,10,62]

Un concepte diferent és el de comorbiditat, definit com la presència de malalties addicionals en relació amb una malaltia índex o principal en una persona. Aquestes malalties poden afectar el curs i el tractament de la malaltia índex que és la dominant pel que fa a l'abordatge de la persona [62–64]. A diferència de la multimorbiditat, que és especialment útil en persones amb múltiples malalties, en què no ha d'haver-hi una malaltia principal sinó que es superposen. En la intersecció de les mateixes s'ha de contextualitzar tant l'estat biològic, fisiològic i psicològic de la persona, com factors culturals, socials, educacionals, econòmics o ambientals. A la figura 5 s'il·lustren les diferències entre comorbiditat i multimorbiditat [63].

Figura 5. Diferències conceptuais entre comorbiditat (A) i multimorbiditat (B)



Adaptada de Boyd, CM et al. Public Health Rev. 2010;32,451-474

També s'ha definit el concepte de multimorbiditat complexa com la coexistència de tres o més patologies cròniques. Tot i que no està clar si aquesta definició permet identificar a persones amb una major complexitat i necessitat d'atenció [62].

La controvèrsia relacionada amb el terme de multimorbiditat, no només ha estat discutit pel que fa al nombre de patologies, sinó en la manera de com mesurar aquestes, per exemple quines patologies es mesuren, si es dona un pes diferent segons la gravetat, o si s'inclou l'estat funcional o altres factors que no són clínics com l'estat socioeconòmic [10,18,65]. A continuació s'exposen diferents exemples de definició de multimorbiditat:

- *The Academy of Medical Sciences* del Regne Unit: coexistència de dues o més condicions de salut cròniques en un individu, qualsevol de les quals és qualsevol malaltia física no transmissible a llarg termini, una malaltia mental de llarga durada o una malaltia infecciosa a llarg termini [18,62].
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*: coexistència de dos o més malalties cròniques que poden incloure malalties físiques o mentals, condicions cròniques com la dificultat en l'aprenentatge, símptomes complexos com la fragilitat o el dolor crònic, alteració dels òrgans i sentits, abús de drogues i/o alcohol [62,66].
- *L'European General Practice Research Network (EGPRN)*: qualsevol combinació d'una malaltia crònica amb una o més malalties (aguda o crònica) o factor biopsicosocial o factor de risc somàtic [18].

Una altra barrera en la definició de multimorbiditat ha estat la qualificació de malaltia crònica, fet que ha marcat l'existència de manca de coherència entre diferents estudis en la definició i mesura de la multimorbiditat [10]. De tal manera que s'han estimat de forma heterogènia la prevalença i la càrrega de malaltia entre diferents autors [21,67,68].

Estudis recents han presentat definicions operatives amb divergències en el nombre i tipus de patologies incloses, pes de cada patologia o sistemes d'informació de recollida de dades [18,69,70]. Per exemple, l'estudi *Swedish National study of Ageing and Care in Kungsholmen (SNAC-K)*, ha categoritzat les patologies cròniques en els seixanta

agrupadors més prevalents segons criteris clínics per tal de poder operativitzar la definició [71]. Aquesta metodologia està basada en l'evidència, el judici clínic i el consens d'un equip multidisciplinari internacional; que va classificar els codis de totes les patologies (nivell d'agregació de quatre dígits de la Classificació Internacional de Malalties, 10a revisió (CIM-10)) com a crònics o no, consensuant que es considera malaltia crònica i posteriorment categoritzant-les en agrupadors. A la taula 4 es mostra un exemple de l'agrupació de patologies cròniques de l'SNAC-K [71]. El detall dels 60 agrupadors es troba a l'annex 1.

Taula 4. Mostra d'agrupació de patologies cròniques segons SNAC-K

COPD, EMPHYSEMA, CHRONIC BRONCHITIS	
Included ICD-10 codes and labels	
J41	Simple and mucopurulent chronic bronchitis
J42	Unspecified chronic bronchitis
J43	Emphysema
J44	Other chronic obstructive pulmonary disease
J47	Bronchiectasis
DEMENTIA	
Included ICD-10 codes and labels	
F00	Dementia in Alzheimer disease
F01	Vascular dementia
F02	Dementia in other diseases classified elsewhere
F03	Unspecified dementia
F051	Delirium superimposed on dementia
G30	Alzheimer disease
G31	Other degenerative diseases of nervous system, not elsewhere classified
DIABETES	
Included ICD-10 codes and labels	
E10	Insulin-dependent diabetes mellitus
E11	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
E13	Other specified diabetes mellitus
E14	Unspecified diabetes mellitus
E891	Postprocedural hypoinsulinaemia
HYPERTENSION	
Included ICD-10 codes and labels	

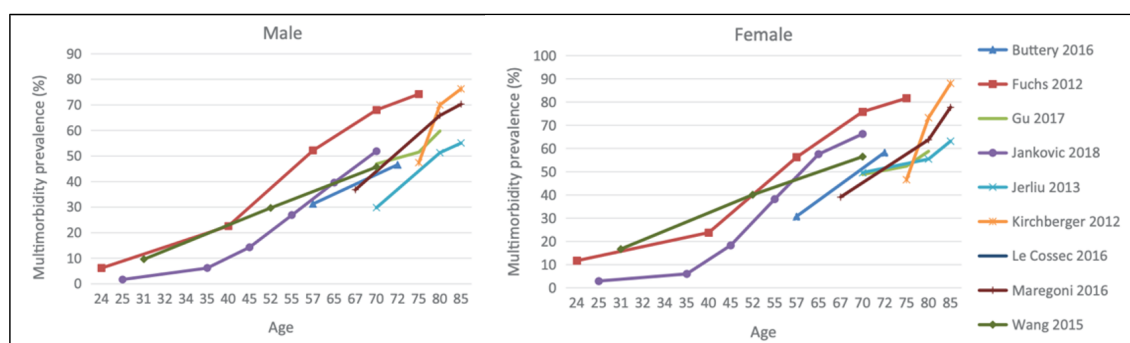
I10	Essential (primary) hypertension
I11	Hypertensive heart disease
I12	Hypertensive renal disease
I13	Hypertensive heart and renal disease
I15	Secondary hypertension

Adaptada de Calderón-Larrañaga A et al. Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci. 2017

Tot i que encara no existeix una classificació estandarditzada de les malalties cròniques i de la definició operativa de multimorbiditat, la classificació proposada per SNAC-K ha estat adoptada per diferents autors [38,72–74].

La manca de consens sobre la seva operativa fa que els resultats siguin heterogenis a la literatura i s'observen variacions pel que fa a la prevalença exacta de la multimorbiditat, que pot anar des d'un 13% fins a un 72% en la població general [18,21,75,76]. En qualsevol cas, la multimorbiditat té una prevalença alta i creixent, especialment a mesura que la població envellaix, tal com es mostra a la figura 6 [77]. Afecta a més de la meitat de la població d'edat avançada, podent afectar a un 82% de la població de 85 o més anys [18,28,77–79]. Tot i haver estat més estudiada i ser més freqüent en la població envellida, no és exclusiva de l'edat avançada i també es presenta en altres grups d'edats més joves, podent afectar a un 30% de la població d'entre 45 a 64 anys [28]. Actualment, a Europa s'estima que uns 50 milions d'habitants presenten multimorbiditat. Majoritàriament, es tracta de persones de 65 anys o més [28,78].

Figura 6. Prevalença de multimorbiditat segons edat i sexe



Nguyen H et al. J Comorb. 2019;22(9):2235042X19870934

Una revisió sistemàtica i metaanàlisi recent, va observar que la prevalença mitjana global era del 37,2%. Va ser superior Amèrica del Sud (45,7%), seguida d'Amèrica del Nord (43,1%), Europa (39,2%) i Àsia (35%) [79].

La incidència de multimorbiditat no ha estat tan estudiada, una revisió sistemàtica que engloba 36 estudis sobre població general estableix en 30,7 per 1.000 habitants-any (IQR 39.5 per 1.000 habitants-any). S'ha de dir, que en els estudis s'inclouen majoritàriament adults de mitjana edat [80].

1.2.2. Determinants

L'evidència dels determinants de multimorbiditat és escassa, contradictòria i es limita a estudis transversals [18,76]. Els principals determinants no modificables de la multimorbiditat inclouen l'edat avançada, el gènere femení i el baix estatus socioeconòmic [21,42]. També s'ha descrit determinants de la multimorbiditat modificables com són el consum de tabac, alcohol, activitat física o obesitat [18].

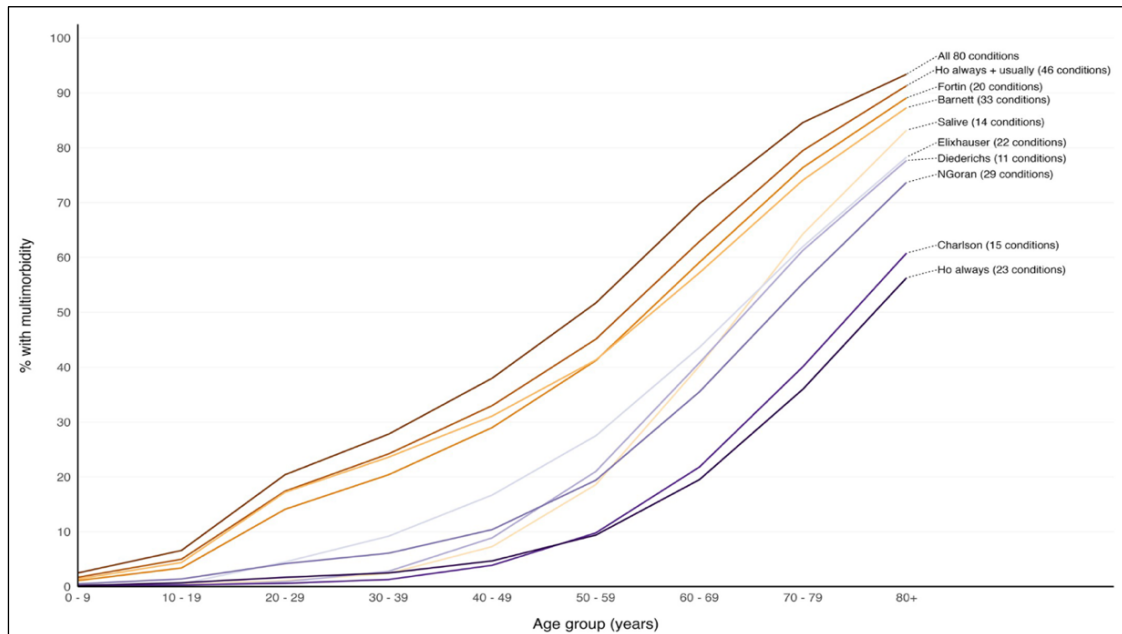
Són necessaris estudis longitudinals que permetin entendre la magnitud de la multimorbiditat i establir la causalitat i temporalitat. També és fonamental disposar d'una estandardització del concepte de multimorbiditat per disminuir l'heterogeneïtat entre estudis [18].

a) Edat

Com s'ha comentat anteriorment, els canvis a nivell molecular que es produeixen a l'envelliment tenen un impacte en els diferents òrgans i sistemes conduint a alteracions en la seva funció, per exemple, amb l'edat s'observa rigidesa vascular, reducció de l'elasticitat del cor, pèrdua de massa renal, i hepàtica, reducció de l'absorció intestinal, entre d'altres [14,52]. Aquests canvis condueixen a un augment de la vulnerabilitat dels

diferents òrgans i consegüentment la persona pot anar adquirint i acumulant malalties cròniques a mesura va envellint (figura 2,6 i 7) [14,52].

Figura 7. Prevalença de la multimorbiditat segons l'edat i condicions quan s'inclouen en la definició



MacRae C et al. PLoSMed 2023; 20(4):e1004208

Una conseqüència del declivi dels sistemes fisiològics i càrrega de malaltia que es presenta amb l'edat és un control deficient de l'homeòstasi causant fragilitat [23]. La fragilitat i la multimorbiditat estan íntimament relacionades; la majoria de les persones fràgils també presenten multimorbiditat, però no totes les persones amb multimorbiditat també presenten fragilitat [81].

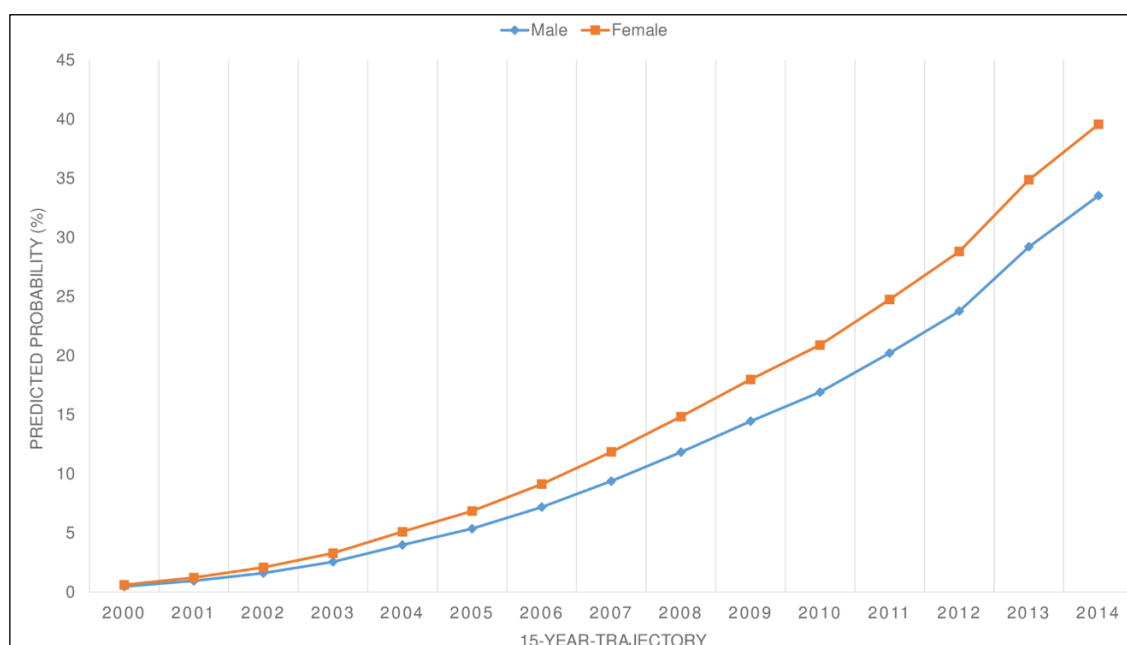
b) Sexe

Actualment no està clar si el sexe femení és un determinant de presentar més multimorbiditat. Es tracta d'una variable àmpliament estudiada a la literatura, però s'observen resultats discordants [18]. Majoritàriament, s'observa una relació positiva entre la mortalitat i el sexe femení [18,21,79]. Una revisió sistemàtica que inclou

població d'Europa, dels Estats Units d'Amèrica, del Canadà i d'Austràlia va trobar aquesta associació en nou estudis i no la va trobar en cinc [18,21].

Un estudi longitudinal ha demostrat que, a més de la prevalença, la incidència de multimorbiditat també va ser més alta en les dones que en els homes al llarg del temps (figura 8) [82].

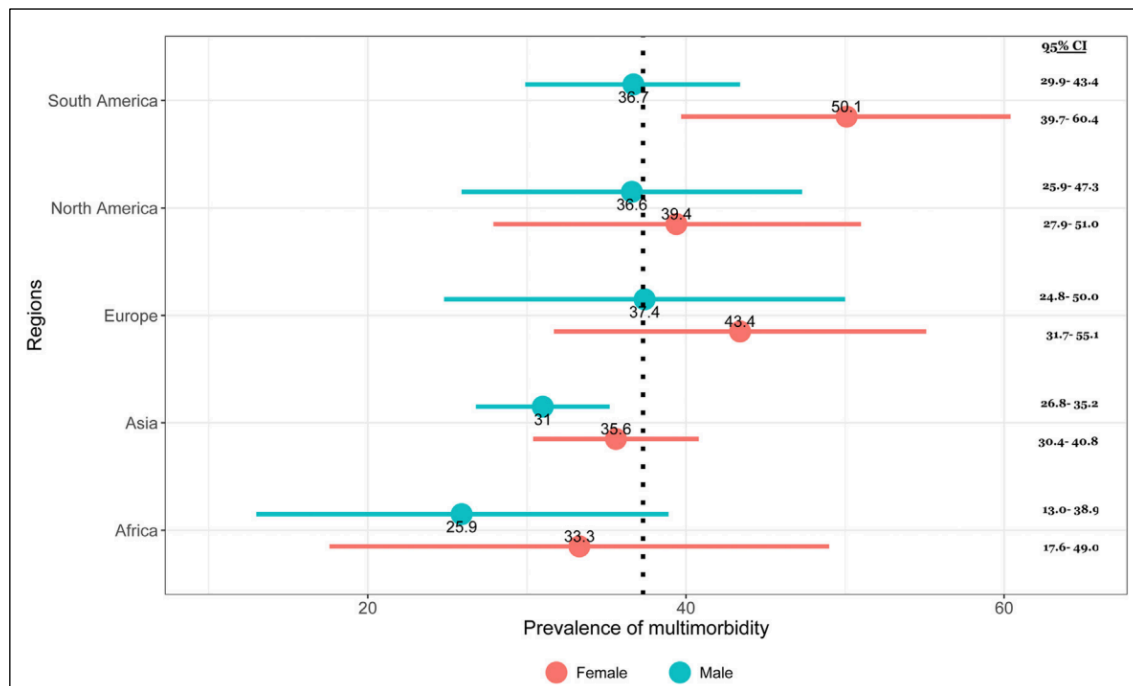
Figura 8. Incidència acumulada de la multimorbiditat segons sexe



Vos R, et al. PLoS ONE. 2022;17(2): e026443

La revisió sistemàtica i metaanàlisi de Chowdhury, també observa aquestes diferències en el sexe femení, independentment de la regió geogràfica (figura 9) [79].

Figura 9. Prevalença de multimorbiditat per sexe i regió geogràfica



Chowdhury SR, et al. *E Clinical Medicine* 2023;16(57):101860

Existeix incertesa en les causes que condueixen a aquestes diferències i no està clar si realment el sexe influeix en el risc de multimorbiditat per si, o si aquestes troballes són degudes a un biaix en els estudis com pot ser en els factors d'ajustament com l'edat entre altres possibles factors de confusió o per un baix poder estadístic per trobar diferències [18]. També seria plausible que el sexe tingui una implicació com a un factor intermediari depenent del context, més que a nivell biològic. Per exemple, factors específics i socials com el sexisme, la violència masclista, la desigualtat d'ingressos i pobresa entre sexes, el fet que les dones són més freqüentadores dels serveis sanitaris o que tenen una esperança de vida més elevada podrien ser les causes d'aquesta multimorbiditat més elevada que en el cas dels homes [18,21,83].

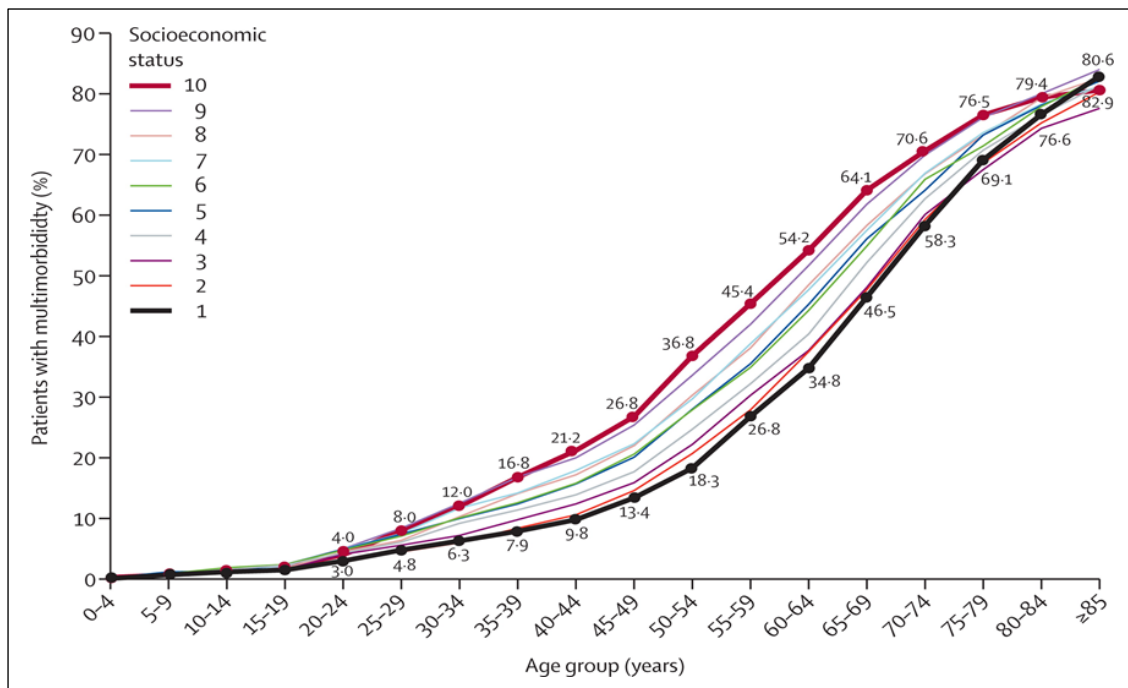
c) Estat socioeconòmic

S'ha mostrat una relació inversa entre l'estat socioeconòmic i la prevalença de multimorbiditat en estudis transversals realitzats en països amb ingressos mitjans-alts.

De tal manera que un baix estat socioeconòmic es tradueix en una multimorbiditat més elevada [18,21,27]. Una taxa superior de consum de tabac, una dieta no adequada, els problemes psicosocials, l'alt nivell d'estrès, alteracions en la són, la reducció de l'alfabetització sanitària i una educació més baixa individual o dels pares son situacions més prevalents en persones amb baix nivell d'ingressos que poden contribuir a l'increment de la multimorbiditat [18,84,85]. També es podria donar el cas a la inversa, que la presència de multimorbiditat pugui causar una reducció de rendes derivades d'una discapacitat o augment de la despesa sanitària, poc probable en el nostre àmbit [18].

Tot i que s'ha de tenir en compte que la població més desfavorida socioeconòmicament acostumen a tenir una edat mitjana més baixa, un estudi transversal realitzat a Escòcia va trobar que l'aparició de multimorbiditat es va produir entre 10 i 15 anys abans en els residents de zones més de privades en comparació amb les més riques (figura 10) [27] i que la seva prevalença (incloent patologies relacionades amb salut mental) era gairebé dues vegades més alta en les àrees més necessitades en comparació amb les àrees més riques [27,86]. Altres estudis en poblacions del Regne Unit han trobat una associació similar amb la multimorbiditat que inclou patologies com la depressió, l'ansietat, el mal ús de drogues o dolor [18].

Figura 10. Prevalença de multimorbiditat per edat i estat socioeconòmic



On socioeconomic status scale, 1=most affluent and 10=most deprived.

Barnett K, et al. *Lancet* 2012; 380: 37–43

Paradoxalment, altres estudis han posat de manifest que la multimorbiditat pot ser més freqüent en persones amb un nivell socioeconòmic més elevat en determinats contextos. Aquesta diferència pot ser explicada pels canvis en la demografia i epidemiologia que poden predisposar a malalties cròniques [18]. Podria ser degut al fet que aquestes persones podrien tenir més accés a aliments d'altres calories, tabac, alcohol, i altres factors d'estil de vida que condueixen a un increment de malalties cròniques. També podrien tenir accés a doble cobertura que doni lloc a un sobrediagnòstic i sobretractament [18,87], o que al tenir major esperança de vida, poden acumular més malalties cròniques [18].

Cal tenir cura a l'hora de fer inferències dels estudis per la seva naturalesa transversal. Són necessaris estudis longitudinals per avaluar millor la relació entre nivell socioeconòmic i multimorbiditat. I establir polítiques que disminueixin aquesta bretxa [18].

d) Ètnia

Queda per determinar si existeix relació entre l'ètnia i la multimorbiditat. Els estudis epidemiològics que l'han estudiat són de difícil interpretació per presentar diferències en la metodologia, en la terminologia utilitzada per descriure l'ètnia i perquè principalment estan realitzats en població caucàsica [18,86]. Molts dels estudis que troben una associació entre ètnia i multimorbiditat estan fets en diferents grups ètnics dins d'un sol país o d'una població geogràficament definida. Per tant, podria estar actuant com un indicador específic del context per a altres factors psicosocioeconòmics com la privació socioeconòmica, o fins i tot l'estatus de migrant [18].

Tanmateix, s'ha observat que l'ètnia influeix en la susceptibilitat a determinades patologies cròniques [86], com poden ser:

- patrons amb malalties cardiopulmonars i cerebrovasculars, així com dolor i patologia hepàtica en homes negres.
- patrons hepàtics i altres lesions físiques entre els nadius americans.
- patrons cerebrovasculars i càncer gastrointestinal en població asiàtica
- patrons mentals i musculoesquelètics en població caucàsica.

1.2.3. Impacte de la multimorbiditat

La multimorbiditat s'ha associat a efectes negatius en els pacients, els cuidadors, els professionals i el sistema sanitari [18].

A nivell individual, la multimorbiditat pot modificar els resultats de la salut i conduir a una major discapacitat o una disminució de la qualitat de vida o fragilitat. Les persones amb multimorbiditat tenen més risc de presentar alteració de la funcionalitat, més utilització i ingressos no programats als dispositius d'assistència sanitària, una atenció sanitària més fraccionada, polimedicació i inclús també s'ha relacionat amb un augment de la mortalitat [18,27,88–91].

Les persones amb multimorbiditat requereixen una atenció especial tant en l'àmbit sanitari com en el domicili [18], generant una càrrega de tractament amb un impacte negatiu en la vida del pacient i del cuidador a causa de l'increment de temps i d'energia dedicada a gestionar l'atenció, assistir a les cites i accedir als tractaments [18]. Diferents estudis han posat de manifest la frustració de pacients i cuidadors a conseqüència d'una coordinació ineficient entre professionals sanitaris i nivells assistencials, conduint a una continuïtat assistencial deficient [18,92,93]. També s'ha associat la sobrecàrrega del cuidador a un increment en patologies mentals, físiques i a un augment de la mortalitat [18].

L'atenció als pacients amb multimorbiditat també presenta reptes en els professionals sanitaris que sovint tenen limitacions de manca de temps i recursos per a la gestió de pacients que requereixen una atenció complexa i individualitzada. També presenten dificultats l'atenció fraccionada, voler aplicar múltiples guies clíniques o prioritzar una patologia davant de la multimorbiditat i de l'estat situacional del pacient [18,94,95].

La càrrega assistencial que suposa el tractament dels pacients amb multimorbiditat també impacta en el sistema sanitari, ja que genera un increment de visites a l'atenció primària i d'ingressos hospitalaris, independentment dels factors sociodemogràfics [18,96,97]. Cal destacar que els ingressos hospitalaris no planificats són especialment alts en pacients que presenten depressió, demència, esquizofrènia, dificultats en l'aprenentatge o que tenen problemes amb l'alcohol i/o substàncies psicoactives [18].

En última instància, la multimorbiditat també s'ha associat amb un augment de costos tant per al pacient com per al sistema sanitari, ja siguin recursos sanitaris totals, hospitalaris, de transició assistencial, d'atenció primària, d'atenció dental, als serveis d'urgències i hospitalitzacions [18,98]. Una revisió sistemàtica a Regne Unit estima que les persones amb multimorbiditat que presenten quatre o més patologies tenen 14,38 vegades més probabilitats de patir un ingrés hospitalari no planificat independentment de l'edat [98]. Per altra banda, els costos generats per la multimorbiditat es deuen més a combinacions específiques de patologies i de grups d'edat que no pas a la quantitat de malalties. Per exemple, la depressió associada a alguna altra patologia s'ha traduït en un increment de costos i d'utilització de recursos sanitaris de manera destacable [98].

A Catalunya, el 51% del pressupost sanitari es dedica al 5% de la població amb un risc més elevat de càrrega de morbiditat [9].

A nivell individual, especialment en determinats països on els usuaris paguen una part o la totalitat de l'assistència mèdica i dels medicaments, la multimorbiditat pot suposar una gran càrrega econòmica per als pacients que pot arribar a ser inabordable [18].

L'augment progressiu de la multimorbiditat planteja grans reptes a la prestació d'assistència als sistemes sanitaris i als governs, tant nacionals com internacionals. S'han evidenciat limitacions dels sistemes sanitaris actuals per a poder abordar situacions complexes de pacients amb multimorbiditat com són el tractament de malalties de forma aïllada, la manca de coordinació i d'una continuïtat assistencial inadequada entre els diferents nivells assistencials entre d'altres [42,99–101].

1.3. POLIMEDICACIÓ

La polimedicació és un problema creixent per als sistemes sanitaris a mesura que augmenta la longevitat de la població i la incidència de multimorbiditat. Igual que succeïa amb la multimorbiditat, no és exclusiva de persones d'edat avançada, però si presenta reptes particulars com la vulnerabilitat intrínseca o esquemes de tractament complexos. Per aquests motius, la polimedicació s'ha identificat com una prioritat per als sistemes sanitaris, especialment en persones d'edat avançada i existeixen documents marc, estratègies i eines enfocades a la disminució de la polimedicació i a garantir que les persones rebin els tractaments necessaris i adequats a les seves necessitats [28,102–104].

1.3.1. Definició

La polimedicació s'està convertint en un gran repte per als sistemes sanitaris a causa de l'increment de la seva prevalença en els darrers anys i en les conseqüències en termes de seguretat per als pacients i de costos econòmics associats [28,102–104].

De manera similar al que succeeix amb la multimorbiditat, tampoc existeix una definició operativa de polimedicació i existeix variabilitat en la literatura. Hi ha dues aproximacions utilitzades per a definir o mesurar polimedicació: 1) **quantitativa**, on es posa un llindar a partir de la qual es considera polimedicació, i 2) **qualitativa**, que mesura el nombre de fàrmacs inadequats segons uns criteris preestablerts.

A nivell quantitatiu, L'OMS defineix la polimedicació com a l'ús crònic concomitant de 5 o més medicaments incloent tota la medicació (de venda lliure, amb recepta, d'ús tradicional) [102]. Mentre que una revisió sistemàtica indica que un 46,4% dels articles analitzats defineix la polimedicació com a l'ús de cinc o més medicaments [105], no hi ha tant consens quin tipus de medicació s'hauria de considerar [102]. Establir un llindar

numèric té l'avantatge de ser relativament senzill, tot i que es tracta d'un valor arbitrari i variable amb el temps i entre els estudis (taula 5) [103,105].

Taula 5. Definicions numèriques de polimedicació als estudis

DEFINICIÓ POLIMEDIACIÓ	SEGONS NOMBRE DE FÀRMACS	SEGONS NOMBRE DE FÀRMACS I DURADA O CONTEXT
Polimedicació	≥ 2 fins a ≥ 11 Número de classe de fàrmac	≥ 2 fàrmacs durant més de 240 dies ≥ 5 fàrmacs en el mateix mes > 5 fàrmacs durant ≥ 90 dies ≥ 5 fàrmacs en un quadrimestre ≥ 5 fàrmacs a l'alta hospitalària 5-9 fàrmacs durant ≥ 90 dies 5-9 fàrmacs durant l'estada hospitalària 5-9 fàrmacs en un dia dintre del període d'estudi 10 fàrmacs durant l'estada hospitalària
Gran polimedicació	≥ 5 fins a ≥ 11	≥ 10 fàrmacs en un dia dintre del període d'estudi
Hiperpolimedicació	≥ 10	≥ 10 fàrmacs durant ≥ 90 dies
Polimedicació excessiva	≥ 10 ≥ 21	≥ 10 fàrmacs en un quadrimestre ≥ 10 fàrmacs durant l'estada hospitalària
Polimedicació persistent		≥ 5 fàrmacs durant 181 dies
Polimedicació crònica		≥ 5 fàrmacs en 1 mes durant ≥ 6 mesos (consecutius o no) en un any
Polimedicació moderada	Entre 4 i 5	
Hiperpolimedicació	De 0 a 4	

Adaptat de Masnoon N, et al. *BMC Geriatr.* 2017;17:230

Definir la polimedicació de manera quantitativa, no necessàriament correspon a què la medicació que pren el pacient sigui inadequada. Aquesta és la base per a les definicions qualitatives de la polimedicació, a on es pot diferenciar [28,102–104]:

- **Polimedicació adequada:** prescripció de múltiples fàrmacs en persones amb complexitat clínica o per múltiples patologies, on s'ha optimitzat el tractament i s'han prescrit els fàrmacs d'acord amb la millor evidència disponible.
- **Polimedicació inadequada:** prescripció de múltiples fàrmacs que no són adequats per al pacient o amb els que no s'assoleix l'objectiu terapèutic marcat com podia ser l'ús d'un fàrmac no basat en l'evidència, prescripció d'un fàrmac o dosi no adequat/da segons les característiques de la persona, quan el balanç benefici-risc és

desfavorable, quan es presenten interaccions que poden causar efectes indesitjables, o quan el pacient presenta càrrega terapèutica que condiciona l'adherència al tractament.

Al no disposar d'un enfocament universal per tal de quantificar la polimedicació, s'han suggerit criteris pragmàtics per tal de poder identificar als pacients amb polimedicació i consegüentment amb un risc superior de presentar problemes relacionats amb la medicació a la pràctica clínica [103,104]:

- Pacients amb 10 o més medicaments crònics
- Pacients que reben entre quatre i nou medicaments crònics i que també presentin:
 - prescripció d'algun fàrmac potencialment inadequat,
 - prescripció de fàrmacs amb evidència de presentar interaccions rellevants entre ells o contraindicacions,
 - problemes amb l'ús de la medicació com manca d'adherència o errors amb l'administració,
 - un únic registre de patologia a la història clínica (amb un nombre elevat de fàrmacs)
 - situació de final de vida o d'últims dies.

1.3.2. Prevalença

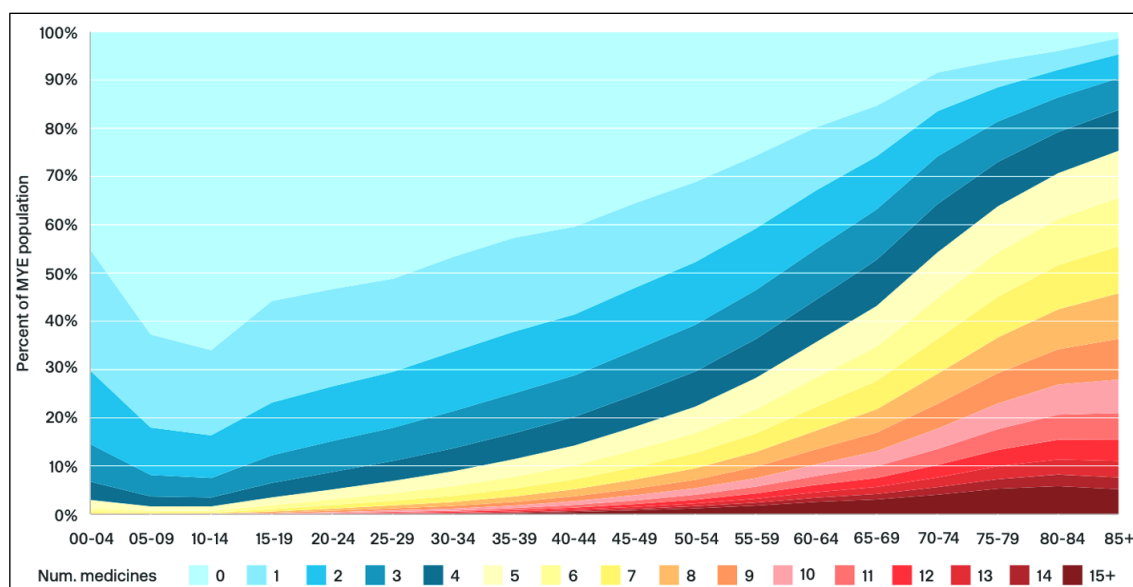
La polimedicació sovint és la conseqüència del tractament de múltiples malalties cròniques, per això està íntimament relacionada amb la multimorbiditat. S'ha estimat que un 20,8% de les persones amb multimorbiditat (≥ 2 patologies cròniques) prenen entre 4 i 9 medicaments, i que un 10,1% en prenen deu o més [28].

Igual que succeeix amb la multimorbiditat, al no haver-hi una definició estandarditzada, la seva prevalença també es variable segons la definició adoptada als diferents estudis i pel context de cada país.

La prevalença de polimedicació ha anat incrementant cada any. A Espanya, entre els anys 2005 i 2015 s'ha triplicat el nombre de persones amb ≥ 5 medicaments (2,5% vs. 8,9%), arribant al 28,2% en persones majors de 64 anys. En canvi, la polimedicació excessiva (≥ 10 medicaments) s'ha multiplicat per deu en el mateix període (0,1% vs. 1%), especialment s'ha observat aquesta tendència en la població major de 80 anys. Per altra banda, ha disminuït el nombre de persones sense tractament crònic (80,2% vs. 63,1%) [106].

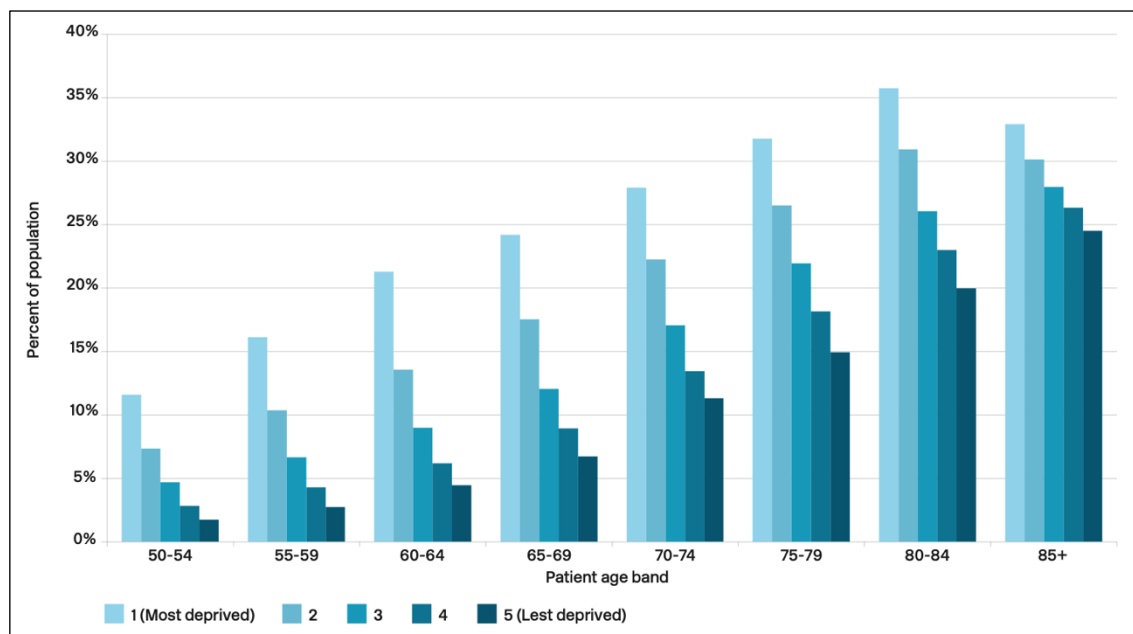
Entre els factors que contribueixen a aquest increment de polimedicació, es troba l'envelliment que condueix a una càrrega de malaltia, així com el nivell socioeconòmic. De tal manera que s'incrementa la polimedicació amb l'edat (figura 11) i amb rendes baixes (figura 12) [28].

Figura 11. Percentatge de persones amb polimedicació segons edat



Mair A, et al. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. 2017

Figura 12. Percentatge de persones amb polimediació segons nivell socioeconòmic



Mair A, et al. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. 2017

A Suècia, al 2018 es va estimar que un 44% de les persones prenen ≥ 5 medicaments i un 11,7% deu o més. Inclús, d'entre les persones que no presentaven polimediació a l'inici de l'estudi, un 20% la presentaven anualment, arribant al 33,2% en els majors de 94 anys [107].

En la mateixa línia, una revisió sistemàtica i metaanàlisi publicada l'any 2022 estima la prevalença de polimediació en 37% en la població global i del 45% en persones amb edat superior a 64 anys [108].

1.3.3. Causes

D'entre els determinants de la polimediació, hi ha causes relacionades amb el pacient, amb la malaltia, amb els prescriptors i amb l'accessibilitat al sistema sanitari.

a) Causes relacionades amb el pacient

L'edat i el sexe s'acostuma a relacionar amb la polimediació. Als estudis, majoritàriament s'ha trobat una relació positiva amb edats més avançades. No obstant algun article no ha observat aquesta relació, quan s'han ajustat per l'hospitalització o per l'índex de comorbiditats de Charlson, sí que s'ha observat aquesta associació. El sexe, en canvi, ha estat un determinant controvertit, tot i que majoritàriament es relaciona amb el sexe femení, algun article la relaciona amb el masculí. Aquestes diferències poden desaparèixer amb el temps i especialment en les persones grans [109].

Una revisió sistemàtica i metaanàlisi recent també ha establert que un baix nivell socioeconòmic, es relaciona amb un risc incrementat de presentar polimediació que pot arribar a ser del 21%, mesurat en nivell d'estudis, ocupació, ingressos o classe social [109].

Altres determinants relacionats amb la polimediació han estat l'hàbit tabàquic, l'obesitat, viure en parella, residir en àmbits urbans, o estar institucionalitzat en residències geriàtriques [109].

b) Causes relacionades amb la malaltia

Les patologies cardiovasculars i vasculars cerebrals, així com els seus principals factors de risc s'han relacionat amb un risc superior de presentar polimediació. S'han descrit taxes de prevalença de polimediació que oscil·len entre el 65 i el 85% en persones que presenten ictus, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca o malaltia renal [41].

Per altra banda, les persones amb multimorbiditat acostumen a tenir càrrega de malaltia i un estat general més complex que de forma general requerirà múltiples fàrmacs per al control de les seves patologies [28]. S'ha de tenir present que l'abordatge de certes malalties cròniques és no farmacològic i no necessitaran fàrmacs pel seu control (per exemple, cataractes o bradicàrdies), mentre que d'altres requeriran la prescripció de

diversos fàrmacs (per exemple, la prevenció secundària d'un esdeveniment cardiovascular que inclourà el tractament dels factors de risc cardiovascular com hipertensió, dislipèmia i diabetis).

Les guies de pràctica clínica (GPC) tot i ser d'utilitat pel maneig de les malalties cròniques, s'ha de tenir present que de forma general ofereixen un enfocament individual de la malaltia sense tenir present la multimorbiditat ni l'estat situacional del pacient. Marcant sovint recomanacions intensives sobre el tractament farmacològic que poden ser d'utilitat en persones amb una esperança de vida llarga, però que en determinats pacients com són els que presenten complexitat clínica, multimorbiditat, fragilitat o curta esperança de vida generalment no estan basades en evidència i poden no ser adequades [24]. L'aplicació d'aquestes guies sense contextualitzar i sense haver realitzat una valoració completa del pacient com a punt de partida per a establir els objectius assistencials i terapèutics dels pacients, pot conduir a la prescripció de fàrmacs inadequats o d'un nombre excessiu de medicaments que sovint el balanç benefici-risc és desfavorable [29,87].

c) Causes relacionades amb els prescriptors

S'ha relacionat amb la polimedicació els múltiples prescriptors i una comunicació deficient entre ells. Així com una falta de seguiment i d'educació sanitària [109].

Els hàbits dels prescriptors poden conduir al sobretractament, entès com el tractament per al maneig de patologies que mai no causaran símptomes ni la mort al pacient, i que té una baixa probabilitat d'obtenir benefici per al pacient, i podria causar perjudici. A la figura 13 s'il·lustren situacions que condueixen al sobretractament [87]. El terme anglosaxó *disease-mongering* fa referència quan l'abús de la medicina preventiva i la medicalització de la vida són promogudes per la indústria farmacèutica amb l'objectiu d'obtenir-ne beneficis econòmics [87].

Figura 13. Interrelació dels diferents conceptes que causen sobretractament



Lestón M, et al. Reptes en la prescripció de medicaments: El sobretractament. BIT 2020

d) Causes relacionades amb el sistema sanitari

L'accés al sistema sanitari s'ha relacionat amb un increment del nombre de fàrmacs prescrits. De tal manera que visitar a un especialista d'Atenció Primària quatre cops l'any s'ha relacionat amb quatre cops més de presentar polimedicació [109].

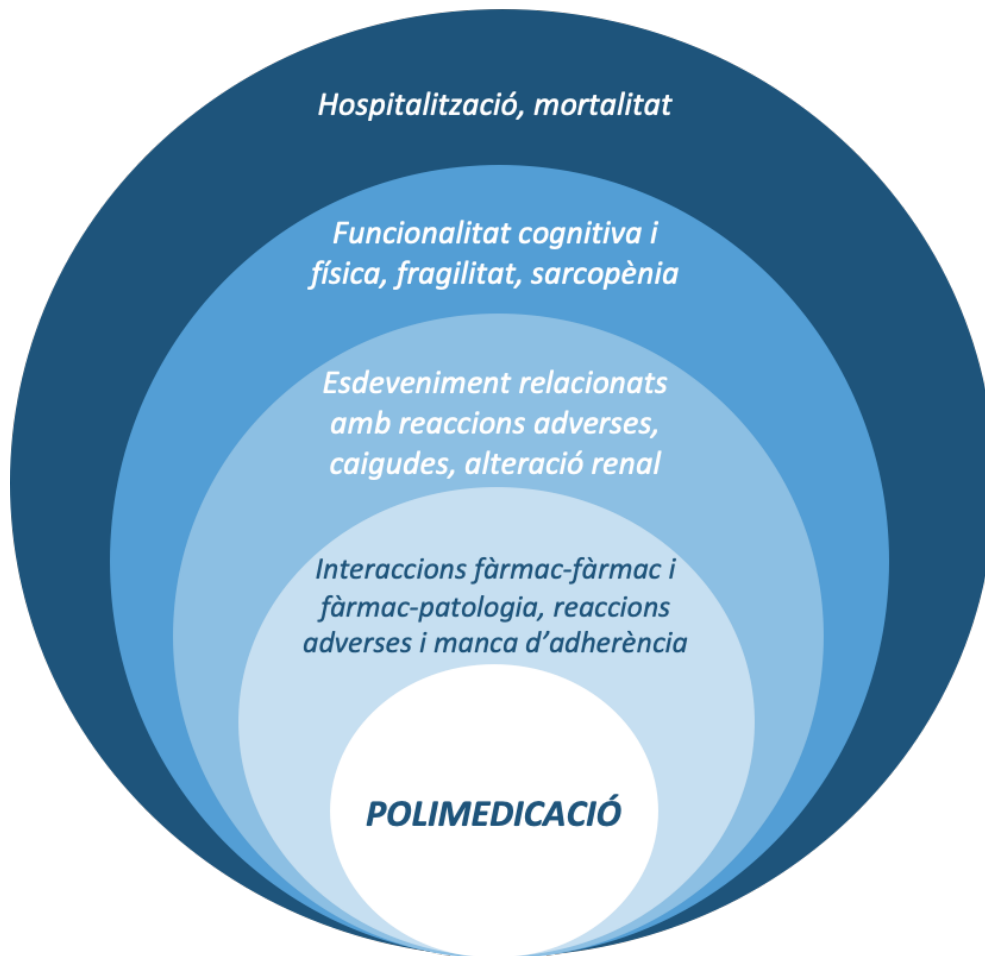
Aquest risc també incrementa en les persones que han estat hospitalitzades els darrers sis mesos o que presenten doble cobertura sanitària [109].

1.3.4. Conseqüències

La medicació necessària i adequada per a un pacient pot perllongar la supervivència, per contra, prescripcions de fàrmacs inadequades o un nombre elevat de fàrmacs, incrementa la probabilitat d'interaccions entre fàrmacs o amb malalties, o bé causar duplicitats terapèutiques. Aquestes situacions afavoreixen el risc de presentar esdeveniments adversos a la medicació, que poden no ser identificats com a tal i conduir a cascades farmacològica [110], o produir efectes adversos de diferent gravetat. Val la pena destacar els quadres confusionals i caigudes; freqüents i amb impacte negatiu en la salut de persones d'edat avançada i/o fràgil. L'adherència als tractaments també pot

estar disminuïda i conseqüentment condicionar els resultats en salut que poden conduir a un increment de la dosi diària o la intensificació de tractaments [111,112]. La polimedicació pot incrementar els ingressos hospitalaris no planificats i la mortalitat (figura 14) [28,102–104,111,113].

Figura 14. Marc conceptual dels esdeveniments adversos deguts a polimedicació



Wastesson JW, et al. Expert Opinion on Drug Safety, 17:12, 1185-1196

S'estima que un 11% dels ingressos hospitalaris no programats són atribuïbles a la medicació i que més d'un 70% són causats en persones d'edat igual o superior a 65 anys i que prenen cinc o més medicaments [28].

El consum de múltiples fàrmacs incrementa el risc de patir esdeveniments adversos de forma exponencial. Quan s'administren dos fàrmacs, el risc arriba al 13%; amb cinc al

58% i amb set o més fàrmacs pot arribar al 82% [114]. Aquest augment és més marcat quan s'administra un fàrmac inapropiat [115].

La interacció fàrmac-fàrmac pot ser la causa d'un esdeveniment advers en un 20-40% dels casos en les persones polimedicades [116].

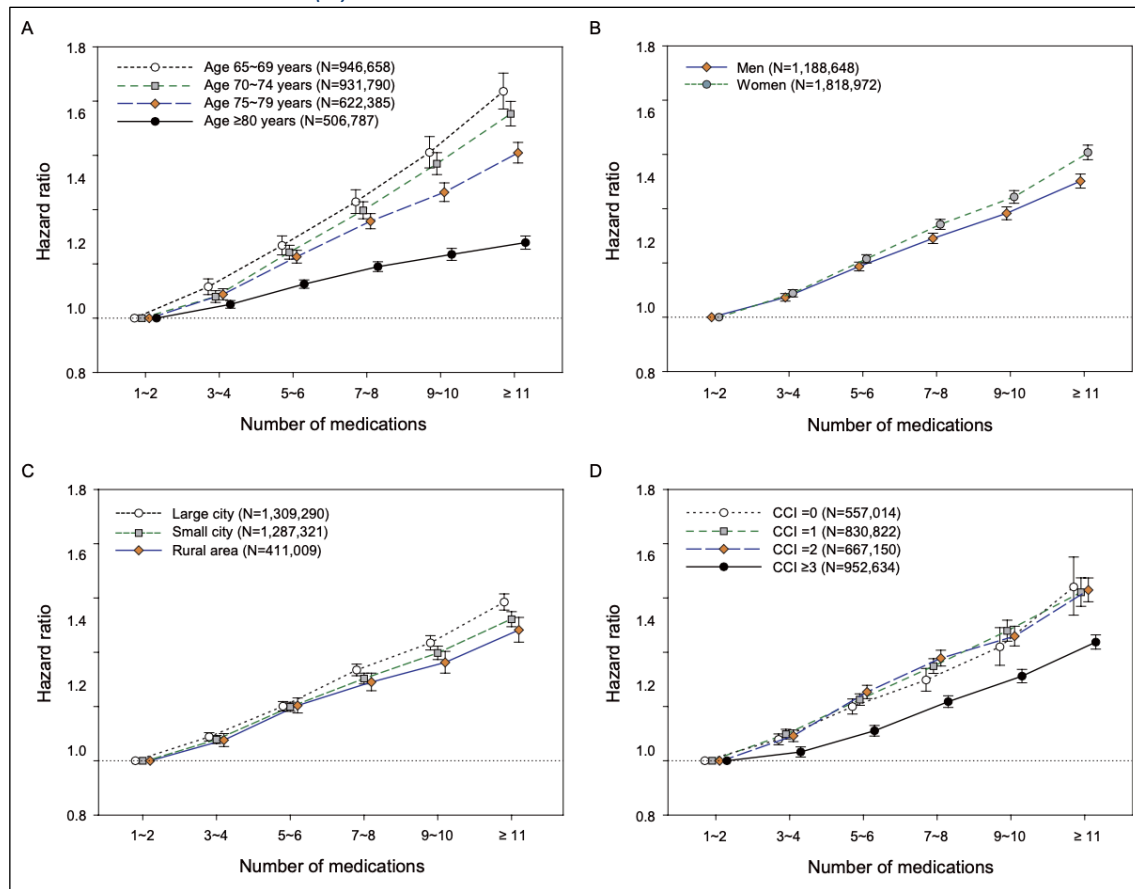
Es calcula que sobre un 30% dels esdeveniments adversos són potencialment prevenibles. Els grups de fàrmacs per al sistema cardiovascular, els analgèsics i els hipoglucemians, contribueixen al 86,5% dels esdeveniments adversos que es podrien prevenir[112,117].

La polimedicació en si també està vinculada a un deteriorament funcional i cognitiu. Les caigudes són una conseqüència del deteriorament funcional i tenen un impacte elevat donat que s'associen a un augment de la morbiditat i mortalitat [118,119]. El deteriorament cognitiu es manifesta en episodis de deliris i pot passar de presentar-se en el 22% dels pacients que prenen 5 o menys fàrmac fins al 33% dels que prenen entre 6 i 9 fàrmacs, o fins al 55% en els pacients que prenen 10 o més [120].

La polimedicació incrementa el risc de mort en un 31%. La mortalitat per qualsevol causa ajustada per edat, sexe, àrea residencial i comorbiditat ha mostrat ser superior en edats més joves, en el sexe femení, en persones que resideixen en àrees urbanes i amb un valor inferior en l'índex de comorbiditat de Charlson a mesura que incrementa el nombre de fàrmacs prescrits (figura 15) [40].

La polimedicació pot condicionar una falta d'adherència a la medicació que pot minvar el benefici potencial dels tractaments farmacològics i el control inadequat de les malalties per no prendre el fàrmac o bé pot incrementar el risc de presentar esdeveniments adversos o errors de medicació per la presa incorrecta [111,121]. S'estima que entre el 30 i el 50% de les persones no prenen els seus medicaments tal com han estat prescrits, i en les persones d'edat avançada el risc és superior a causa de la polimedicació, multimorbiditat, o de discapacitat sigui física, cognitiva o sensorial [121–123].

Figura 15. Anàlisi de subgrups de polimediació i mort per qualsevol causa (ajustat per edat, sexe, àrea residencial i índex de Charlson), segons Edat (A) Sexe (B) Àrea residencial (C) Índex comorbiditat de Charlson (D)



Chang TI, et al. *Expert Scientific reports*, 2020;10:18964

Finalment, la polimediació té conseqüències per al sistema sanitari en termes de costos. S'estima que pot contribuir al 4% dels costos totals evitables a nivell mundial i que amb una gestió adequada de la polimediació es podria evitar el 0,3% de la despesa total en salut global (uns 18.000 milions de dòlars americans) [28,102]. S'han fet recomanacions específiques per minimitzar l'impacte negatiu de la polimediació com són:

- Realitzar auditories mèdiques dirigides a pacients majors amb polimediació
- Donar suport al paper dels farmacèutics en la gestió dels medicaments i en estratègies de revisió de la medicació
- Identificació de pacients d'alt risc i elaborar plans de gestió de medicaments dirigits a aquest grup de persones

- Establir un sistema de notificació i informació d'errors de medicació.

El maneig farmacològic de la multimorbiditat en persones amb polimedicació representa un repte per als professionals de la salut i els sistemes sanitaris, especialment en persones d'edat avançada o amb fragilitat, atès que requereix un enfocament centrat en la persona [124]. Programes de desprescripció o de revisió de la medicació centrada en la persona contribueixen a la desmedicalització de la població i optimització de tractament farmacològic [29,37,103,124].

1.4. PATRONS DE MULTIMORBIDITAT I POLIMEDICACIÓ

La multimorbiditat pot ser analitzada de tres maneres: 1) observant quines són les malalties més comunes en la població, 2) establint les parelles o triades de malalties que són més freqüents, i 3) observant agrupacions de malalties aplicant mètodes d'anàlisi de clústers i obtenint PM (taula 6) [21,42,125–129].

Taula 6. Resum de les malalties cròniques, combinacions i patrons de malalties més freqüents

MALALTIES COMUNS	COMBINACIÓ DE MALALTIES	PATRONS DE MALALTIES
• Diabetis • Malaltia cardíaca • Càncer • Hipertensió • Depressió • Malalties pulmonar obstructiva crònica • Ictus • Artritis/artrosi • Osteoporosis • Asma • Problemes gastrointestinals • Insuficiència cardíaca • Demència • Problemes auditius • Problemes de visió • Patologia urinària • Malaltia tiroïdal	• Depressió combinada amb 8 malalties (per ex: hipertensió, artritis, diabetis) • Hipertensió combinada amb 6 malalties (per ex: artrosi, diabetis, càncer) • Diabetis combinada amb 6 malalties (per ex: hipertensió, infart de miocardi) • Artritis combinada amb hipertensió, malaltia cardiovascular, dislipèmia, diabetis i salut mental • Asma combinat amb artritis, malaltia cardiovascular i diabetis • Artrosi combinada amb malaltia cardiovascular i/o malaltia metabòlica	• Malalties cardiovasculars i metabòliques • Malalties salut mental o neurològiques • Malalties osteomusculars

Adaptada de Xu X et al. Ageing Res Rev. 2017;37:53-68. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.003

Els estudis de multimorbiditat es basen majoritàriament en les malalties cròniques per a definir els PM, donat l'impacte que tenen en la salut de les persones, la concomitància amb altres patologies i la seva progressió en el temps [8,130].

1.4.1. Tècniques d'anàlisi de patrons

Un patró és la combinació de variables que mostren un conjunt de característiques comunes. En el cas de la multimorbiditat, es defineix un patró de multimorbiditat com la combinació de malalties, generalment cròniques, que presenten un grup de població amb característiques similars. S'han utilitzat diferents tècniques d'anàlisi de PM que permeten estudiar l'associació de múltiples malalties [21,42,46]. A la taula 7 es mostren les tècniques d'anàlisi de PM emprats i el seu objectiu [126–129,131].

Taula 7. Tècniques d'anàlisi de patrons de multimorbiditat i objectiu

Anàlisi factorial	Identificar factors latents basats en la suposició que les variables associades amb el mateix factor comparteixen característiques comuns responsables de la correlació entre ells
Algorisme de clúster unificat	Identificar agrupacions de condicions de multimorbiditat mitjançant tres solucions estadístiques: ajust de la multimorbiditat per casualitat, la unicitat dels resultats d'agrupament i el control de la taxa de descobriment fals
Anàlisi de correspondència múltiple	Presentar dades categòriques multivariants en un espai de baixa dimensió (una contrapartida de l'anàlisi del component principal per a dades categòriques), mitjançant procediments gràfics per revelar l'associació entre variables categòriques
Anàlisi de xarxes	Identificar xarxes de condicions de salut relacionades
Anàlisi de clústers	Assignar entitats (problemes de salut) a grups (clústers) de manera que les entitats del mateix clúster siguin més semblants entre si que les entitats de diferents clústers

D'entre les tècniques més utilitzades a la literatura científica es troben l'anàlisi factorial i l'anàlisi de clústers jeràrquics [21,42,46].

a) Diferències entre les tècniques d'anàlisi factorial i de clústers jeràrquics

L'anàlisi factorial o *exploratory factor analysis*, en anglès, és una tècnica estadística multivariant que pretén descobrir les relacions entre grups de variables. Identifica

factors latents assumint que les variables que estiguin relacionades tenen en comú un factor F [131,132].

La tècnica d'anàlisi de clústers, de l'anglès *cluster analysis*, també anomenada anàlisi de conglomerats, és una tècnica estadística multivariant i exploratòria que fa servir algorismes d'aprenentatge automatitzats (de l'anglès *machine learning*) no supervisats (no hi ha informació a priori sobre l'estructura de grup subjacent) [131,132].

L'anàlisi factorial redueix el conjunt de diagnòstics observats a un nombre menor de factors latents que tenen en compte les correlacions entre ells i permet la inclusió de qualsevol diagnòstic en múltiples factors. Per contra, l'anàlisi de clústers jeràrquic assigna diagnòstics a grups o cúmuls, de manera que els diagnòstics en el mateix grup són més similars entre si (distància euclidiana), però diferents dels diagnòstics dels altres grups i no permet que s'incloguin els diagnòstics en més d'un grup [133,134].

Tant l'anàlisi factorial com l'anàlisi de clústers són mètodes que agrupen les patologies en patrons però, ofereixen aproximacions diferents i els patrons obtinguts amb les diferents tècniques són diferents [10,21,46]. Mentre que l'anàlisi factorial s'utilitza principalment per provar relacions hipotètiques entre mesures observades i construccions latents i pot ser d'utilitat en la descripció de les relacions de la comorbiditat; l'anàlisi de clústers jeràrquics, permet identificar i agrupar dades en subgrups per similitud de les seves variables (un grup es presentin característiques similars i que siguin diferents de la resta de grups) i podria ser d'utilitat per a l'estudi en profunditat dels PM [10,21,42,46,126,131,135].

b) Tècniques d'anàlisi de clústers

L'anàlisi de clústers permet caracteritzar i resumir les variables utilitzades en l'estudi trobant alguna característica inherent de cada grup, de tal manera que es puguin observar agrupacions existents entre les variables analitzades que no han estat detectades de manera explícita i directa a través de l'observació [136]. Posteriorment, una vegada establerta l'agrupació empírica, l'anàlisi de l'equip investigador tractarà

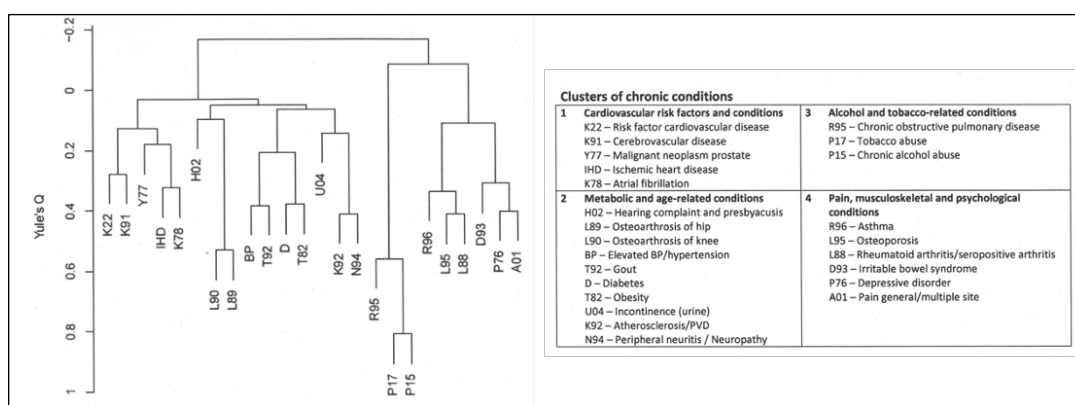
d'explicar aquesta ordenació a partir del coneixement de la matèria estudiada contribuint a l'aprenentatge dels aspectes de la població inclosa que haurien passat inadvertits i permetrien plantejar noves hipòtesis de treball.

Els resultats dels patrons obtinguts amb les tècniques d'anàlisi de clústers dependran del conjunt de dades disponibles, de la mesura de similitud per a comparar objectes i de l'algorisme d'agrupament de casos (jeràrquic o no jeràrquic) [132].

• Anàlisi de clústers jeràrquics

L'anàlisi de clústers jeràrquic està dissenyat per agrupar un conjunt de dades a diferents nivells jeràrquics, on es realitzen agrupacions successives de cada grup o clúster. Es du a terme mitjançant un algorisme sobre la matriu de similitud de distàncies o similitud entre variables característiques a agrupar. Els clústers jeràrquics i els diferents nivells d'agrupació s'obtenen dels possibles talls que es poden realitzar en un dendrograma, la representació gràfica de l'aplicació de l'algorisme (figura 16) [46,137].

Figura 16. Representació gràfica (dendrograma) de les patologies incloses en l'anàlisi de clústers jeràrquic a l'estudi de Déruaz-Luyet et al



Déruaz-Luyet A, et al. BMJ Open. 2017;7(6)

Al dendrograma, es representa a l'eix vertical l'índex de la jerarquia, on cada línia vertical correspon a una observació (malaltia). En funció del punt de tall al dendrograma (horitzontalment), s'obindrà un nivell d'agregació o un altre, això

dependrà del grau de similitud escollit. Les malalties cròniques es van considerar com a un clúster i es van unint entre elles segons la distància existent entre elles (definida per la Q de Yule). A la figura 16 s'observa que les agrupacions de malalties van ser quatre, anomenades segons les malalties classificades en els diferents grups [46,134].

L'anàlisi de clústers jeràrquic intenta identificar grups de casos relativament homogenis a partir de característiques seleccionades i està organitzat de tal manera que un determinat grup pot estar contingut únicament en un clúster i no permet solapaments entre grups. Entre els principals avantatges es troba que presenta diferents algorismes per a poder establir la similitud o no entre observacions (centroide, distància mínima o distància màxima).

Tot i que és una de les tècniques més utilitzada en biomedicina per l'agrupació de patologies, entre les seves principals limitacions es troben [132]:

- es centra en malalties i no en individus,
- la solució final depèn de la mesura de la distància escollida i presenta susceptibilitat als valors atípics
- no és una tècnica eficient per analitzar grans quantitats d'informació atès que requereixen una matriu de gran distància.

- **Anàlisi de clústers no jeràrquics**

A diferència dels mètodes jeràrquics, en els no jeràrquics els individus s'assignen als clústers un cop s'han especificat el nombre de clústers. Estan menys estudiats en biomedicina que l'anàlisi de clústers jeràrquic, però presenta potencials avantatges respecte a aquests ja que, són menys susceptibles als valors atípics, irrelevantes o no adequats, a la influència de l'elecció de la mesura de distància, i els algorismes permeten analitzar grans quantitats de dades.

El més utilitzat, és el mètode **K-means**, que genera agrupacions partint d'un nombre conegut d'agrupacions o clústers, on cada clúster té associat un centroide (centre

geomètric) i els objectes s'assignen al centroide més proper. **K-means** és un algorisme d'anàlisi de clústers d'agrupació rígida (de l'anglès “*hard clustering*”), aquestes tècniques (també s'inclou l'anàlisi de clústers jeràrquic) es caracteritzen perquè cada observació pertany únicament a un únic clúster i no podrà estar en cap altre [138].

Els algorismes d'anàlisi de clústers d'agrupació difusa (de l'anglès “*soft clustering*”) en canvi, que permeten que els individus puguin estar classificats alhora en diferents clústers. Altres avantatges dels algorismes d'agrupació difusa és que s'agrupen els individus i no les malalties, permetent que una determinada malaltia es pugui caracteritzar a més d'un clúster [138]. L'algorisme d'anàlisi de clústers difús més utilitzat és el **fuzzy c-means**. Aquest algorisme, és similar a *k-means*, en el sentit que estima els centres de clústers, però amb laxitud (*fuzzy*), de manera que els individus poden pertànyer a més d'un clúster. Aquestes característiques donen un enfocament més clínic explicant millor la naturalesa de les patologies cròniques i poden ser d'utilitat per a conèixer com s'agrupen les malalties cròniques en les persones d'edat avançada i amb multimorbiditat [138]. Per aquestes raons, en la present tesi, s'ha seleccionat la tècnica d'anàlisi de clústers difusa *fuzzy c-means* per a la caracterització de PMP.

1.4.2. Patrons de multimorbiditat

La multimorbiditat s'ha estudiat en diferents poblacions, entorns i països. D'entre els estudis que analitzen PM, generalment presenten un disseny transversal [10,20,21,42–47].

Els patrons obtinguts amb les diferents tècniques ofereixen solucions diferents tant pel que fa al nombre de clústers obtinguts com per la representació de les malalties incloses en cada patró [46]. En 2018, *Ng et al.* van publicar l'anàlisi comparativa dels PM identificats amb diferents mètodes analítics utilitzant les mateixes dades (Enquesta Nacional de Salut d'Austràlia 2007-08). Tot i observar variabilitat en els clústers identificats, amb les diferents tècniques es van caracteritzar tres clústers comuns: 1)

malalties cardiovascular i metabòliques, 2) patologia mental i 3) malalties al·lèrgiques [46].

Aquests resultats són coincidents amb els observats a diferents revisions sistemàtiques que analitzen PM:

- La revisió sistemàtica de *Violán et al.* el 2014 va incloure estudis realitzats exclusivament a l'Atenció Primària i va excloure els realitzats sobre poblacions específiques diferents que l'edat. Els PM van ser realitzats amb tècniques d'anàlisi de clústers i d'anàlisi factorial. De forma similar a l'estudi de *Ng et al.* els patrons més identificats incloïen: 1) malalties cardiovascular i metabòliques, 2) patologia mental i 3) artrosi i dolor [21].
- Al mateix any, *Prados-Torres et al.* van publicar una revisió sistemàtica amb resultats similars pel que fa als clústers identificats de forma predominant als estudis inclosos [42].
- Més recentment, la revisió sistemàtica de *Busija et al.* publicada l'any 2019, que inclou estudis realitzats amb anàlisi factorial, anàlisi de clústers de malalties i de persones i anàlisi de classes latent també, va identificar predominantment clústers cardiometabòlics i relacionats amb patologia mental [44].
- Inclús la revisió de *Rajoo et al.* el 2021, que inclou dades únicament de població asiàtica, va identificar com a principals patrons els observats a les altres revisions (cardiometabòlic i de patologia mental). També es van identificar tres patrons addicionals que incloïen malalties respiratòries, degeneratives i oncològiques [43].

D'entre els possibles motius que donin resposta a les troballes heterogènies entre estudis poden estar, per una banda, les diferències pel que fa a la metodologia, la definició operativa de multimorbiditat, les tècniques d'anàlisi de clústers utilitzades, la població i/o àmbit d'inclusió. Per una altra banda, la naturalesa dinàmica de les malalties i de les seves agrupacions, que no s'aprecia en els estudis amb disseny transversals, també ho podria explicar [21,42].

1.4.3. Patrons de multimorbiditat longitudinals

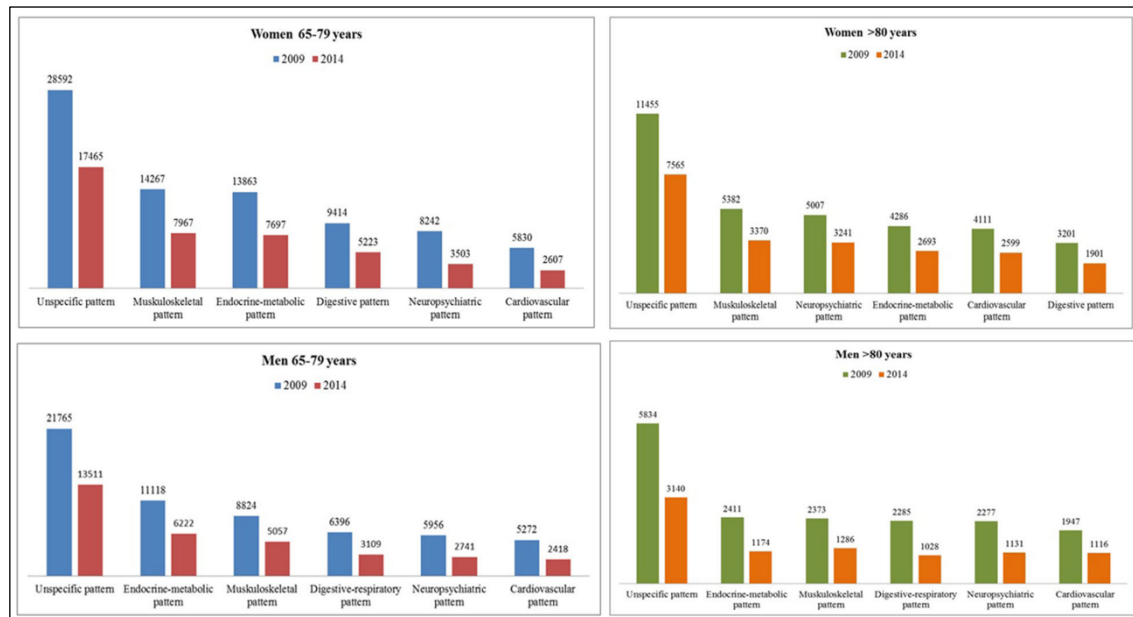
L'evolució de les malalties, especialment les cròniques, afecta la composició dels PM, que evolucionen en el temps [139]. Per tant, els PM s'han d'analitzar longitudinalment, valorant la seva evolució, estabilitat i/o transicions. A la darrera dècada s'han publicat estudis longitudinals, però l'evidència encara és escassa [20]. Conèixer les trajectòries longitudinals dels PM és una prioritat amb un alt impacte per als pacients, professionals i sistemes sanitaris.

S'han identificat diferents mètodes per analitzar els PM longitudinals (que poden anar des del recompte de malalties, o anàlisis basades en clústers, fins a modelar transicions entre malalties o seqüències de malalties) amb els que s'obtenen aproximacions diferents [20].

Els estudis longitudinals proporcionen un enfocament amb una visió més detallada sobre els factors de risc que no pas els estudis transversals. L'edat, un determinant conegut de multimorbiditat, s'ha pogut constatar que accelera la progressió de la multimorbiditat i que les trajectòries dels PM són variables segons l'ètnia, l'estat civil, el nivell d'educació [20]. Per altra banda, els patrons neuropsiquiàtrics s'han relacionat amb trajectòries que condueixen a un major deteriorament funcional i els patrons de patologia cardiovascular han estat els que més han fet transicions a la mort [140,141]. Per aquesta raó i per ser un dels patrons més identificats als diferents estudis, un dels objectius de la present tesi ha estat estudiar com s'agrupen les malalties i evolucionen els PM en persones amb patologia cardiovascular.

Guisado-Clavero et al. van detectar una estabilitat considerable d'alguns PM en sis anys i el patró que més va evolucionar cap a altres patrons, va ser el no específic (figura 17) [142].

Figura 17. Evolució de les persones que romanen a cada patró de multimorbiditat



Guisado-Clavero M, et al. BMC Geriatr. 2018;18(1):16

Un dels mètodes utilitzats en l'estudi de les trajectòries del PM són els Hidden Markov Models (HMM). Els HMM integren una xarxa bayesiana dinàmica que funciona amb la seqüència temporal de les dades del pacient estudiat sent les observacions variables aleatòries condicionades per un estat o clúster ocult [143,144]. Aquests models presenten avantatges respecte als models utilitzats prèviament, per exemple, que es té en compte la variabilitat existent en les interaccions de les malalties cròniques al llarg del temps, considerant les característiques de l'individu i la seva evolució al llarg del temps [145].

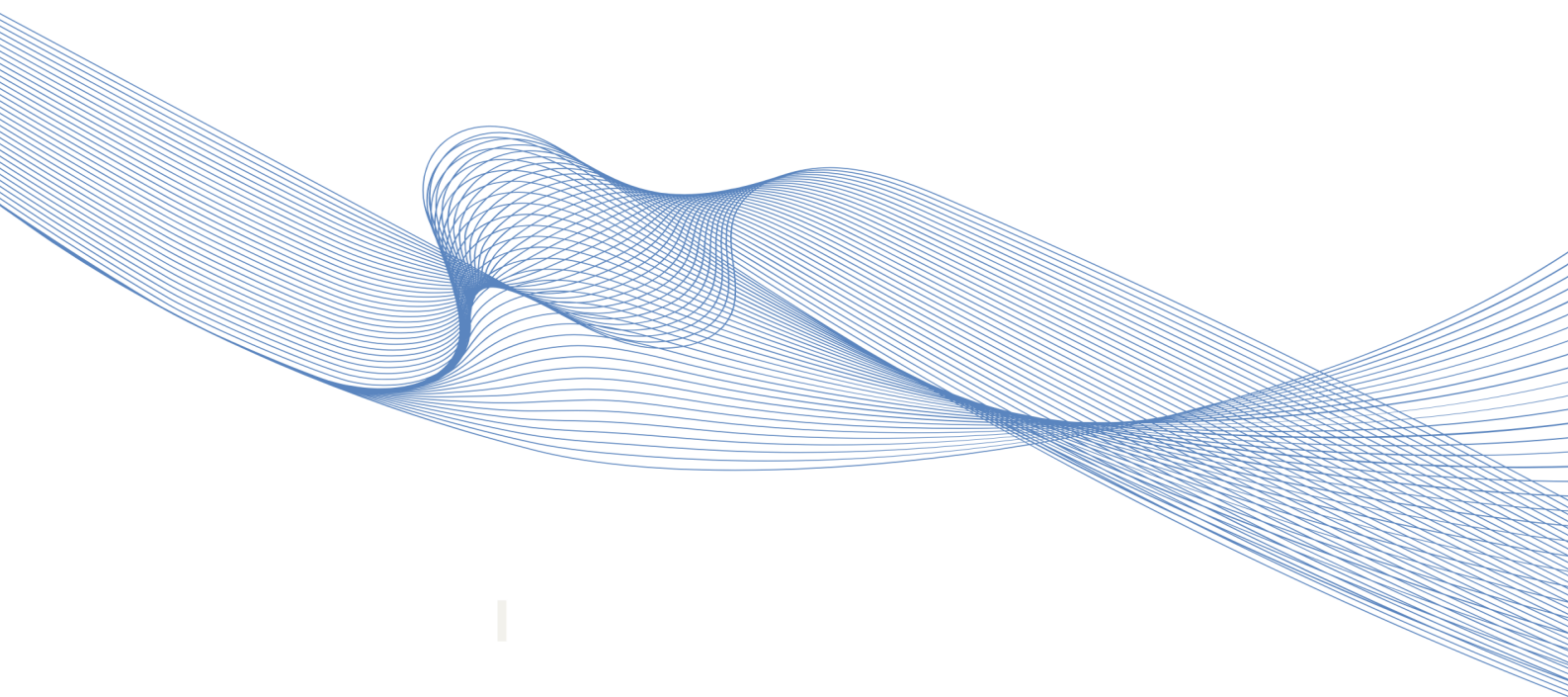
La càrrega de malalties cròniques que un individu va acumulant longitudinalment impacta en la transició de l'individu entre patrons, per tant, mitjançant els HMM es pot millorar la caracterització dels grups de població amb multimorbiditat obtenint un enfocament integral de l'evolució de la multimorbiditat al llarg de la vida d'un pacient que permetin el disseny d'estratègies preventives. Per aquestes raons, i per no estar molt representats a la literatura científica [91,145,146], els HMM han estat els mètodes utilitzats en l'estudi de les trajectòries dels patrons a aquesta tesi.

1.4.4. Patrons de polimedicació

S'ha descrit l'existència de PM sòlids des del punt de vista farmacològic i clínic a nivell poblacional [147]. Tot i això, la polimedicació ha estat analitzada principalment de manera descriptiva a la literatura científica, en termes de fàrmacs utilitzats en els diferents PM. Dels estudis publicats, els investigadors s'han centrat gairebé exclusivament en els PM o de polimedicació, però sense considerar tots dos de manera simultània. Per altra banda, tot i que hi ha algunes guies de pràctica clínica amb recomanacions sobre multimorbiditat i polimedicació, no consideren la medicació prèviament prescrita i com pot influir en els resultats en la salut de les persones [37,148–150].

La medicació es considera una variable *proxy* de la malaltia, sense que hagi d'haver-hi una relació directa amb esdeveniments adversos [40,151,152]. Aquest fet dificulta estimar l'efecte de la polimedicació sobre l'estat global de salut de les persones i si analitzem la multimorbiditat i la polimedicació en conjunt es poden produir errors de sobreestimació. Tanmateix, analitzar la multimorbiditat segons els fàrmacs indicats per al tractament de cada malaltia pot ajudar a identificar subgrups de pacients que necessiten una gestió clínica personalitzada. Per tant, un enfocament conjunt de les malalties i la polimedicació ajudarà a conèixer amb més precisió el comportament de les malalties i la medicació i poder definir estratègies individualitzades en funció del PMP.

2. JUSTIFICACIÓ



L'envelliment de la població s'ha convertit en un repte emergent i creixent per als sistemes de salut a nivell mundial [1]. Els canvis biològics i moleculars que es produeixen en l'envelliment causen canvis anatòmics i funcionals a diferents òrgans i sistemes, augmentant la seva vulnerabilitat [52,55]. El deteriorament dels principals òrgans eliminadors de fàrmacs com el ronyó i el fetge, pot condicionar la seguretat als fàrmacs atès que tenen influència en la farmacocinètica i farmacodinàmica del metabolisme dels fàrmacs [59,60]. En el cas d'òrgans com el cor incrementa el risc de patir esdeveniments cardiovasculars, una de les principals causes de mortalitat a nivell mundial, especialment en població envellida [13,30].

Les persones d'edat avançada presenten més polimedicació i tenen més risc de presentar multimorbiditat [140]. La multimorbiditat pot conduir a una major discapacitat, disminució de la qualitat de vida o presentar fragilitat. Les persones amb multimorbiditat utilitzen més recursos sanitaris i presenten més ingressos no programats als dispositius d'assistència sanitària, una atenció sanitària més fraccionada, polimedicació i inclús també s'ha relacionat amb un augment de la mortalitat [18,27,88–91]. S'ha de tenir present que la polimedicació incrementa el risc de presentar problemes de seguretat relacionats amb els medicaments [114,115]. Pot causar quadres confusionals i caigudes amb relativa freqüència que presenten un impacte negatiu en la salut, especialment en les persones d'edat avançada. També pot fer disminuir l'adherència als tractaments, condicionant els resultats en salut [111,112]. La polimedicació s'ha relacionat amb un increment d'ingressos hospitalaris no planificats i de mortalitat [28,102–104,111,113].

A Catalunya, el 51% del pressupost sanitari es dedica únicament al 5% de la població amb un risc més elevat de càrrega de morbiditat i més complexitat, que inclou persones que presenten polimedicació i multimorbiditat [9]. L'augment progressiu de la multimorbiditat i de la polimedicació, planteja grans reptes en la prestació d'assistència per als sistemes sanitaris i els governs a nivell nacional i internacional [10,18,28,102–104].

A la present tesi, es pretén estudiar com s'agrupen les persones d'edat avançada que presenten multimorbiditat i la seva relació amb la polimedicació. Donat que les malalties

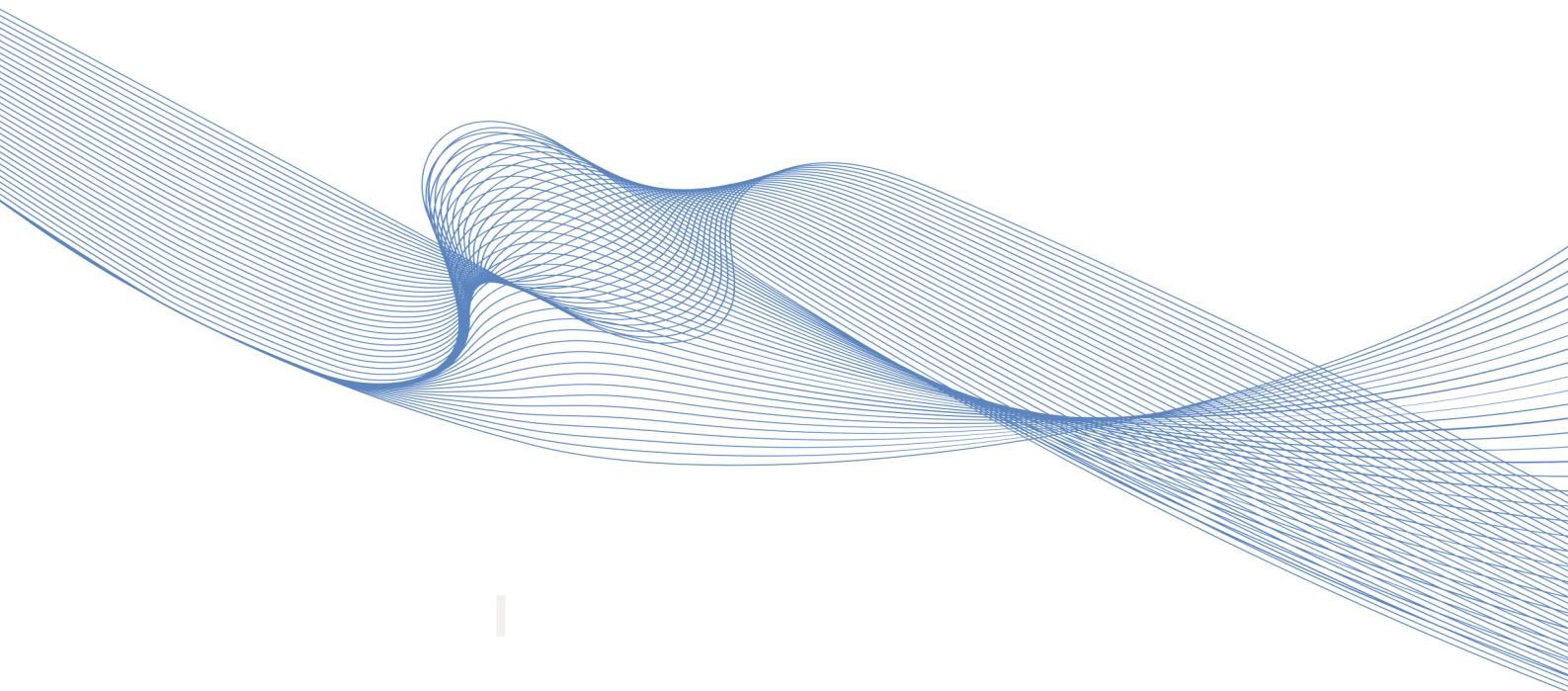
i els fàrmacs són dinàmics, és fonamental l'estudi amb un disseny longitudinal que permeti conèixer l'evolució d'aquestes agrupacions, així com quines agrupacions presenten més alteració renal i/o hepàtica.

En el primer article, pretenem caracteritzar els PM en persones d'edat avançada, descriure la medicació que prenen, i estudiar com evoluciona la funció renal i/o hepàtica, així com les trajectòries de cada PM.

En un segon article caracteritzarem PMP de forma conjunta. Considerarem la medicació com a una variable *proxy* de la multimorbiditat [40,151,152] i previ a l'aplicació de les tècniques de clústers, realitzarem un procés de *mapping* relacionant les patologies cròniques amb els medicaments indicats per al seu tractament. La creació d'una variable combinada de patologia-medicament farà que l'algoritme de *clustering fuzzy c-means* sigui menys susceptible als valors atípics de dades, l'elecció de la mesura de la distància i la inclusió de variables inadequades o irrellevants. L'anàlisi de la polimedicació conjuntament amb la multimorbiditat permetrà estudiar de forma més precisa l'agrupació de malalties i fàrmacs en la població polimedicada.

El tercer article es centrarà en la població amb patologia cardiovascular. Aquesta amb els seus factors de risc es troben entre les principals causes de mortalitat [13,30], diferents estudis han confirmat que els patrons que inclouen persones amb patologia cardiovascular són els que presenten més risc de mortalitat [140,141] i també es tracta d'una població més envellida i amb més risc de presentar polimedicació. Per altra banda, els fàrmacs per al sistema cardiovasculars són un dels grups de fàrmacs que generen més esdeveniments adversos prevenibles [112,117]. Conèixer com s'agrupen i evolucionen les malalties i els fàrmacs en població envellida, amb multimorbiditat i patologia cardiovascular permetrà establir estratègies individualitzades que puguin contribuir a una millor assistència sanitària i millorar els resultats en salut d'aquestes persones que presenten un risc incrementat de presentar esdeveniments adversos [42,99–101].

3. HIPÒTESI



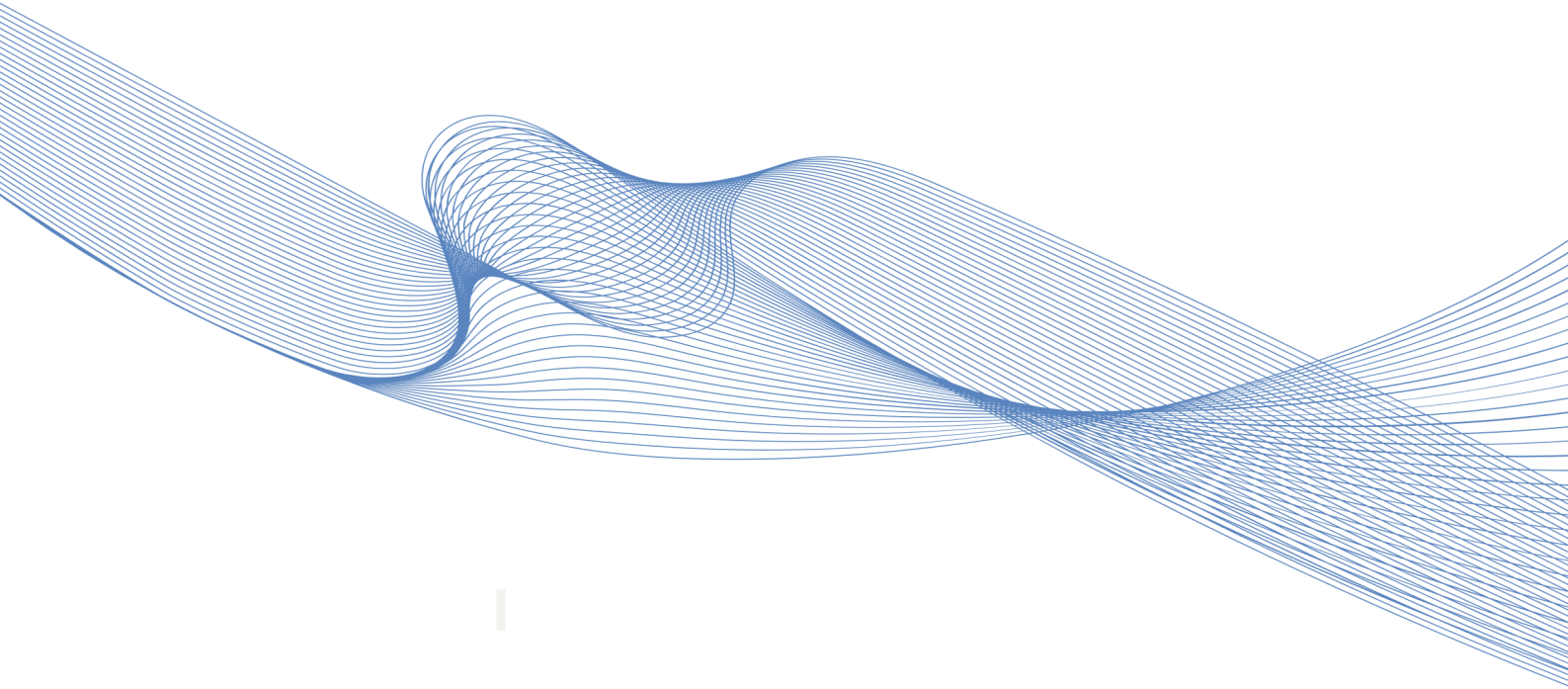
3.1. HIPÒTESI PRINCIPAL

Les malalties i la medicació s'agrupen segons les característiques individuals de les persones permetent identificar els PM i polimedicació de les persones majors de 65 anys a Catalunya.

3.2. HIPÒTESIS ESPECÍFIQUES

- a) Les patologies cròniques incloses en els PM longitudinals condicionen la medicació. La funcionalitat renal i hepàtica de les persones d'edat avançada amb multimorbiditat i polimedicació es deteriora durant el seguiment.
- b) Una anàlisi conjunta de les patologies cròniques i la medicació permet caracteritzar amb més precisió a les persones en PMP.
- c) Les malalties cròniques i la medicació que prenen s'agrupen en clústers longitudinals específics de multimorbiditat i polimedicació en persones amb patologia cardiovascular.

4. OBJECTIUS



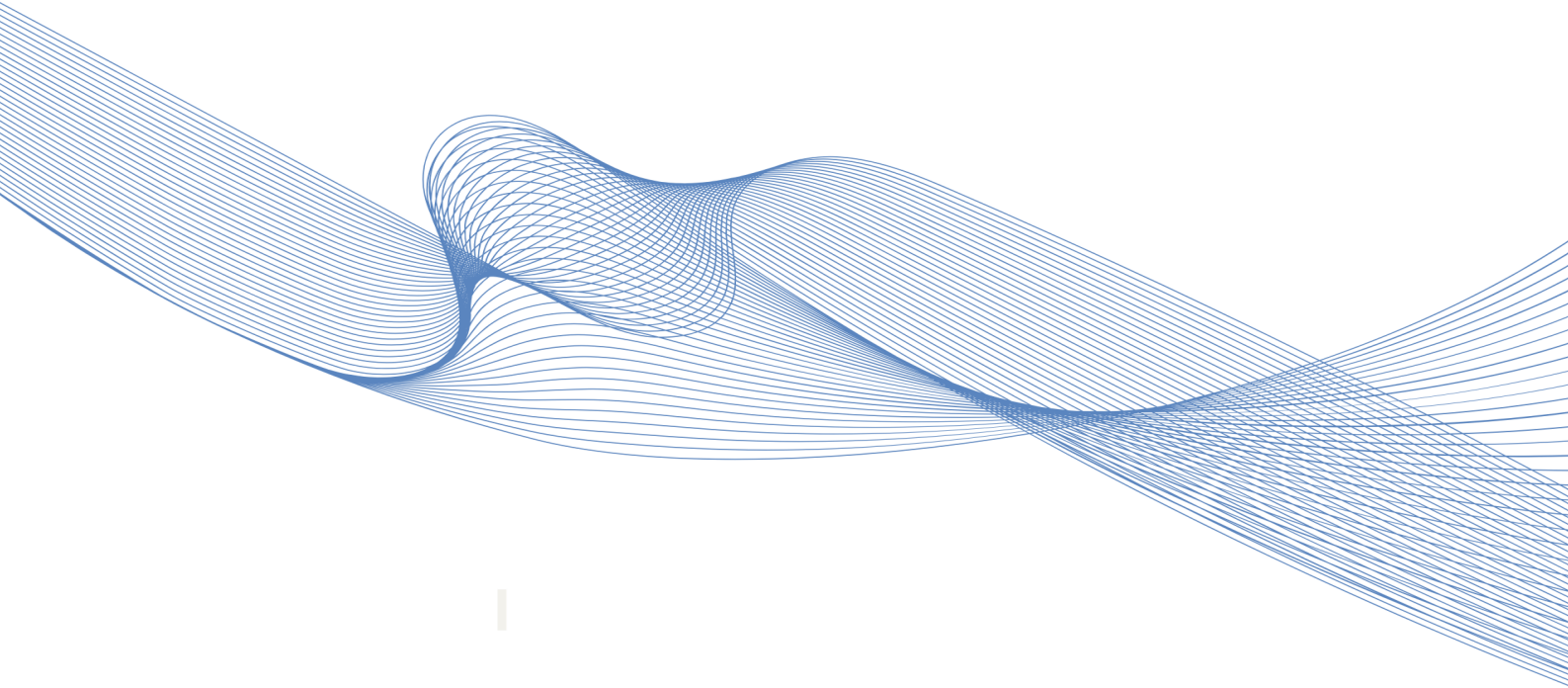
4.1. OBJECTIU GLOBAL

Conèixer com s'agrupen i evolucionen les malalties i la medicació segons les característiques individuals de les persones major de 65 anys que presenten multimorbiditat i són ateses a l'Atenció Primària de Catalunya.

4.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS

- a) Analitzar la utilització de medicaments segons PM longitudinals en població major de 65 anys a Catalunya i determinar quins patrons tenen més probabilitats de presentar alteracions en la funció renal i hepàtica durant el període de seguiment.
- b) Determinar PMP en la població major de 65 anys a Catalunya mitjançant tècniques de *self-clustering* combinades amb un procés de *mapping* de patologies cròniques i medicació.
- c) Identificar i analitzar els PMP longitudinals en població major de 65 anys amb patologia cardiovascular a Catalunya.

5. MATERIAL I MÈTODES



5.1. POBLACIÓ I ÀMBIT D'ESTUDI

Estudi realitzat a Catalunya entre gener de 2012 i desembre de 2016. En el moment basal de l'estudi (any 2012), hi havia censada una població de 7.515.398 habitants [153]. A Catalunya, el Sistema Nacional de Salut garanteix a les persones una cobertura sanitària universal finançada a través d'impostos fiscals. Els medicaments i productes sanitaris són finançats totalment o parcialment en funció de la renda, l'edat i les malalties de les persones [154].

L'Institut Català de la Salut (ICS) és el principal proveïdor de salut pública a Catalunya. A l'any inicial de l'estudi, donava cobertura a 5.501.784 persones (77,2% de la població catalana) i gestionava 288 Equips d'Atenció Primària (EAP), d'entre altres dispositius d'Atenció Primària [155].

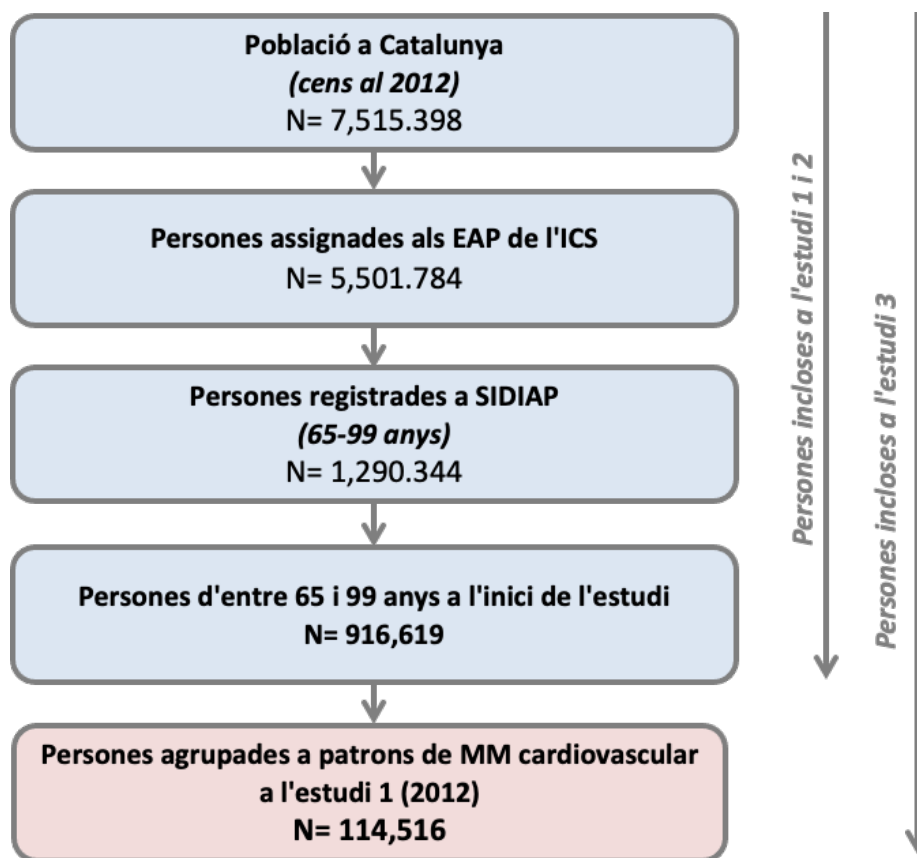
A l'estudi es van incloure les persones que complien els següents criteris:

- persones d'entre 65 i 99 anys assignades als EAP de l'ICS el desembre de 2011 i que estiguessin vives el desembre de 2012,
- persones ateses com a mínim un cop a un EAP de l'ICS durant el període de seguiment
- persones registrades a la base de dades SIDIAP.

Durant el seguiment, no es van permetre entrades de persones a la cohort de seguiment. Les pèrdues de seguiment van ser degudes a la mort de les persones o al seu trasllat i assignació a un altre proveïdor sanitari.

Als articles 1 i 2 van complir els criteris d'inclusió 916.619 persones. A l'estudi 3, la població inclosa va ser la subpoblació que es va agrupar en PM cardiovascular a l'estudi 1 (114.516 persones). A la figura 18, es representa el diagrama de flux de les persones que van ser incloses en cada article que compon la present tesi.

Figura 18. Població inclosa articles de la tesi segons els criteris d'inclusió



5.2. DISSENY

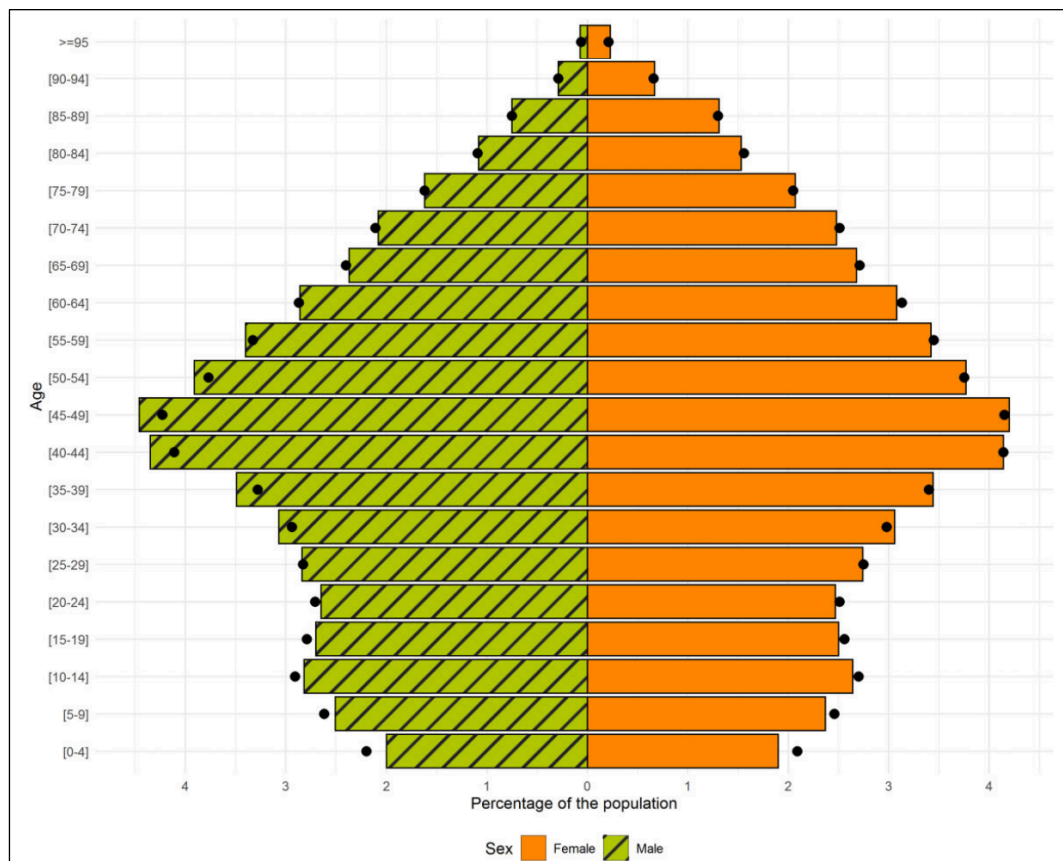
Es tracta de l'estudi d'una cohort de pacients tancada realitzat sobre una base de dades de la història clínica electrònica d'Atenció Primària (*Real World Data*). Es van realitzar dos dissenys diferents segons l'estudi publicat.

Els articles 1 i 3 corresponen a estudis longitudinals iniciats el gener de 2012 i finalitzats el desembre de 2016 [156]. Mentre que l'estudi 2 correspon a un tall transversal realitzat a l'inici de l'estudi (2012) [156].

5.3. BASE DE DADES

Totes les variables de l'estudi van ser obtingudes de la base de dades SIDIAP [157] que disposa de registres electrònics de salut anònims, validats i de qualitat des de 2006 de les persones assignades als EAPS de l'ICS. Inclou registres de salut de l'Atenció Primària i de l'Especialitzada, corresponents a dades demogràfiques, situació socioeconòmica, registres clínics de salut (variables analítiques, diagnòstics clínics, prescripció de fàrmacs i fàrmacs retirats de la farmàcia comunitària mitjançant recepta del sistema nacional de salut) entre altres variables. Un 50,7% de la població inclosa a SIDIAP és de sexe femení i l'edat mediana és de 44 anys (RIC: 25–60). Majoritàriament, la població és de nacionalitat espanyola (83,9%) i viu en zones urbanes (88,4%), principalment a la regió de Barcelona (75,3%). Es considera que la mostra de la població inclosa a SIDIAP és representativa de la població catalana en termes d'edat, sexe i distribució geogràfica (figura 19) [158].

Figura 19. Distribució en edat i sexe de la població inclosa en la base de dades SIDIAP i de la població general a Catalunya (juny 2021)



Recalde M., et al. *International Journal of Epidemiology*, 2022, e324–e336

5.4. VARIABLES D'ESTUDI

5.4.1. Patologies cròniques i multimorbiditat

Les patologies, a la base de dades SIDIAP, van ser codificades segons la desena versió de la Classificació Estadística Internacional de Malalties i Problemes Relacionats amb la Salut (CIM-10) [159].

Es va definir la multimorbiditat com la presència de dues o més patologies cròniques, incloses en un dels 60 grups de malalties determinades per *Calderón_Larranaga et al.* a l'estudi SNAC-K, tenint presents determinats paràmetres clínics, de laboratori i de medicació addicionals per a l'avaluació de determinades condicions [71]. A l'annex 1 es detallen les agrupacions de patologies cròniques determinades a SNAC-K.

A l'estudi es van incloure les categories de patologies cròniques que presentaven una prevalença del 2% en la població d'estudi en el moment basal. Es van incloure un total de 47 categories de patologies cròniques de SNAC-K. A l'annex 2 es detalla la prevalença de les 60 patologies cròniques determinades a SNAC-K [71].

5.4.2. Mortalitat i trasllats

La mortalitat es va mesurar a partir de la data de mort registrada a l'estació clínica de treball (ECAP) i SIDIAP, es va crear una variable indicadora d'aquest esdeveniment. Es va considerar la mortalitat per totes les causes, ja que no es disposava de la causa de mort. Si una persona era assignada a un EAP d'un proveïdor de salut diferent de l'ICS durant el període d'estudi, es va considerar com a una pèrdua de seguiment.

5.4.3. Fàrmacs i polimedicació

La informació sobre l'exposició a fàrmacs de la població es va obtenir dels envasos facturats a la farmàcia comunitària d'aquelles prescripcions realitzades pels professionals de l'Atenció Primària i Especialitzada finançats a càrrec del Sistema Nacional de Salut.

Es va excloure la medicació d'ús hospitalari, medicació hospitalària de dispensació ambulatoria per part dels Serveis de Farmàcia hospitalaris, i medicaments no finançats pel Sistema Nacional de Salut.

Els medicaments es van classificar segons el *Sistema de Classificació Química Terapèutica Anatòmica* (ATC) [160]. Es va utilitzar el 4t nivell d'agregació de l'ATC (grup químic, farmacèutic o terapèutic) per facilitar l'anàlisi i la interpretació dels resultats.

Es van incloure els medicaments que van presentar una prevalença $\geq 1\%$ al moment basal i que els pacients prenen de forma crònica. Es va considerar com a ús crònic quan la persona va recollir de la farmàcia comunitària tres o més envasos del fàrmac durant cada any del període d'estudi. Addicionalment, es va incloure en l'anàlisi el grup de medicaments *Altres preparats que influeixen sobre la mineralització* (M05BX) atès que s'inclou un medicament d'administració semestral. Finalment, es van incloure 89 grups de fàrmacs, la seva prevalença es detalla a l'annex 3.

Cada categoria de fàrmacs va ser inclosa com a una variable dicotòmica individual. La polimedicació es va definir com a l'ús crònic i concomitant de cinc o més grups de fàrmacs diferents (ATC de 4t nivell) dels 89 grups de fàrmacs inclosos, en una mateixa persona per a cada any de l'estudi [105].

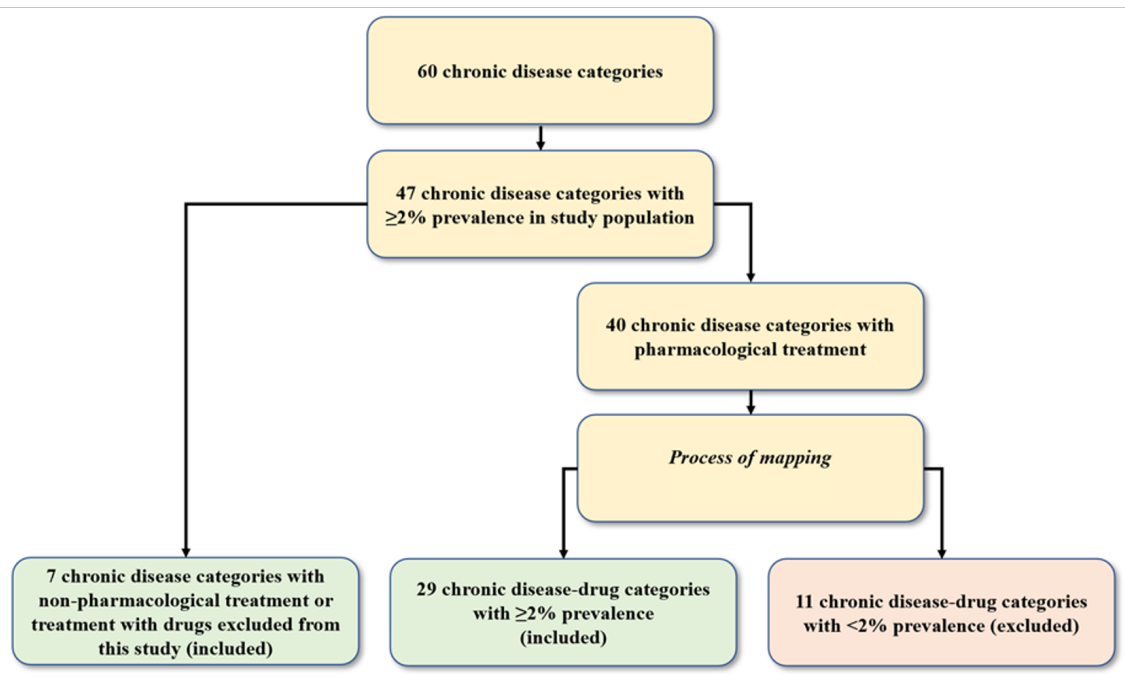
5.4.4. Mapping de malalties cròniques i grups de fàrmacs

Es va fer un *mapping* de les 60 categories de malalties cròniques SNAC-K [71] i els 89 grups de fàrmacs. L'associació es va fer mitjançant una revisió exhaustiva dels fàrmacs indicats per a les patologies incloses categories de malalties cròniques SNAC-K [71]. Com a referències bibliogràfiques es van fer servir bases de dades, monografies de productes autoritzats per l'*Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios* i guies de pràctica clínica internacionals rellevants [161–163].

Les associacions de patologia crònica-fàrmac es van crear en forma de variables dicotòmiques segons si les persones presentaven una de les patologies incloses en les agrupacions SNAC-K [71] estaven prenent zero, un o més d'un fàrmac inclòs en el grup de fàrmacs que es va relacionar. Per exemple, el grup de patologies cròniques *Al·lèrgies* es va relacionar amb 7 grups de fàrmacs (ATC amb nivell d'agregació de 4t nivell); una persona es classificaria en aquest grup si presenta una patologia crònica inclosa en el grup *Al·lèrgies* de l'SNAC-K i hagués recollit de la farmàcia com a mínim un fàrmac dels 7 grups associats amb aquestes patologies.

Dels 47 grups de patologies cròniques, a set d'elles no es va poder fer el procés de *mapping*, atès que el tractament per al seu maneig és no farmacològic o amb fàrmacs exclosos d'aquest estudi. Els 40 grups de patologies restants es van assignar als grups de fàrmacs. Es van incloure els grups de patologia crònica-fàrmac amb una prevalença $\geq 2\%$. A la figura 20 es representa el diagrama de flux de les 29 agrupacions de patologies cròniques-fàrmacs inclosos, i a l'annex 4 es presenta el mapping de patologies cròniques i fàrmacs.

Figura 20. Agrupacions de patologies cròniques-fàrmacs incloses en els articles



Adaptat Stafford, G et al. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 9216

5.4.5. Variables analítiques

Durant els cinc anys de seguiment, es van analitzar les variables analítiques anualment per identificar si estaven alterades o no.

Es van analitzar les variables següents:

- Relacionades amb la funció renal: creatinina sèrica (CREA) i filtrat glomerular estimat (FGe).
- Relacionades amb la funció hepàtica: aspartat aminotransferasa (AST), alanina transaminasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT) i fosfatasa alcalina (FA)
- Relacionades amb factors de risc cardiovasculars: colesterol total (COL), glucèmia (GLUC) i hemoglobina glicosilada (HbA1c)
- Proteïnes com l'alfa-1-antitripsina (AAT) i l'albumina
- Altres variables com l'hemoglobina (Hb).

Els valors de referència per a determinar si una variable analítica estava alterada o no van ser definits pels laboratoris d'anàlisis clíniques de l'ICS. A la taula 8 s'indiquen els valors de referència per a cada variable analitzada.

Taula 8. Valors de les variables analítiques analitzades considerades alterades

VARIABLE ANALÍTICA	VALOR ALTERAT	
	INFERIOR A	SUPERIOR A
AAT	<85 mg/dL	>213 mg/dL
Albúmina	<3.1 g/dL	>4.3 g/dL
COL	-	≥6.22 mmol/L
CREA	<0.6 mg/dL	>1.5 mg/dL
FA	<45 IU/L	>115 IU/L
GGT	<7 IU/L	>50 IU/L
AST	<4 IU/L	>40 IU/L
ALT	<0 IU/L	>40 IU/L
GLUC	<70 mg/dL	>100 mg/dL
HbA1c	-	≥6.5%
FGe	<60 ml/min/1.73m ²	-
Hb	<13g/dL (homes) <12 g/dL (dones)	-

a) Funció renal

La funció renal es va calcular utilitzant la fórmula d'eFG Modification of Diet in Renal Disease de quatre variables (MDRD-4) [164].

Es va considerar que una persona tenia alteració de la funció renal quan presentava una o més determinacions de l'eFG inferior a 60 ml/min/1.73 m² posterior a l'any basal.

b) Funció hepàtica

A l'estudi 1 es va analitzar la funció hepàtica i es va considerar que un pacient presentava alteració de la funció hepàtica quan en els anys posteriors al basal, presentava almenys un dels valors següent: ALP > 2 x 129 UI/L; ALT > 5 x 41 UI/L (homes) o ALT > 5 x 33 UI/L (dones); GGT > 61 UI/L [165].

5.4.6. Variables demogràfiques i socioeconòmiques

Les variables demogràfiques analitzades en l'any inicial i final de l'estudi van ser: edat (anys), sexe (variable dicotòmica com home o dona), nombre de visites als EAP i estatus socioeconòmic.

Aquesta última variable es va classificar segons l'índex de "*Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades Socioeconómicas y Ambientales*" (MEDEA) espanyol, que classifica les persones en quintils segons el nivell de privació socioeconòmica a les àrees urbanes de residència (una puntuació superior equival a més privació), amb una categoria específica per a les zones rurals [166].

5.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les característiques de la població inclosa en els tres estudis que formen part de la present tesi, es van analitzar al moment inicial, i cada any de seguiment. Les variables categòriques es van informar com freqüència i percentatge (%); les quantitatives amb distribució normal, com mitjana i desviació estàndard (SD) i les quantitatives que no mostraven una distribució normal, com mediana i rang interquartílic (RIC).

Per a la caracterització dels PM i dels PMP, en un primer pas es va aplicar una anàlisi de correspondència múltiple, mitjançant el mètode de PCAmix, amb l'objectiu de reduir la dimensionalitat de la base de dades mantenint la complexitat original de les dades longitudinals [167]. Per seleccionar el nombre òptim de dimensions a retenir, es va utilitzar la regla de Karlis-Saporta-Spinaki [168]. En un segon pas, es van agrupar les persones segons els fàrmacs o agrupacions de patologies cròniques-fàrmacs, edat i sexe mitjançant l'algorisme de clúster *fuzzy c-means* [169]. Els HMM es van aplicar per caracteritzar l'evolució temporal dels patrons i les transicions de les persones. El conjunt de paràmetres de HMM es van estimar mitjançant l'aplicació de l'algorisme de Baum-Welch i l'algorisme de Viterbi [143]. Finalment, l'equip investigador va decidir el nombre final de clústers tenint present el model amb la millor versemblança (log-likelihood) i la rellevància clínica dels clústers.

Els PM i els PMP es van descriure en termes de prevalença, ràtio observat/esperat (ràtio O/E) i exclusivitat de malalties cròniques i/o fàrmacs.

A l'estudi 1, es van calcular de la següent manera:

- **Ràtio O/E:** dividint la mitjana d'envasos de fàrmacs en el clúster per la mitjana d'envasos de fàrmacs de tota la població.
- **Exclusivitat:** dividint el nombre d'envasos de fàrmacs inclosos en la població del clúster, dividit entre el nombre total d'envasos de fàrmacs.

Als estudis 2 i 3, en canvi, es van calcular:

- **Ràtio O/E:** dividint prevalença de les patologies cròniques o els grups de patologia crònica-fàrmac en el clúster per la prevalença de les mateixes patologies cròniques o grups de patologia crònica-fàrmac a la població total de l'estudi.
- **Exclusivitat:** dividint el nombre de persones amb patologies cròniques o grups de patologia crònica-fàrmac en un clúster específic, dividit entre el nombre de persones amb les mateixes patologies o grups de patologia crònica-fàrmac de tota la població inclosa.

Es considerava que els fàrmacs (estudi 1) o els grups de patologia crònica-fàrmac (estudis 2 i 3) estaven sobrerrepresentats i caracteritzaven el clúster quan la ràtio O/E era superior a 2. Els valors d'exclusivitat ($\geq 30\%$) també es va considerar, però de manera complementària.

Els patrons es van comparar d'acord amb la distribució de variables sociodemogràfiques, clíniques i de serveis sanitaris l'any inicial i final de l'estudi. Les variables analítiques també es van comparar entre patrons, utilitzant la prova de chi-quadrat.

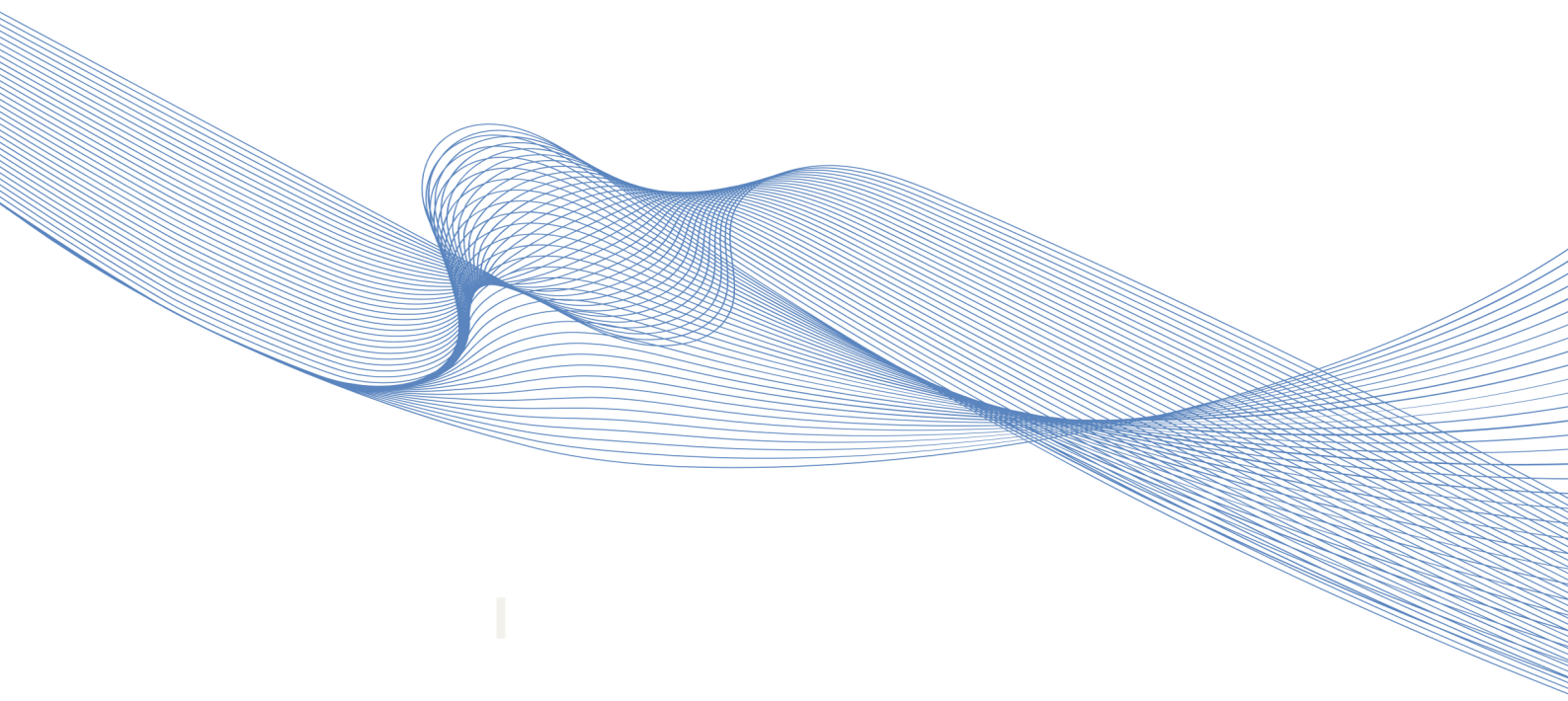
Les diferències de comportament de funció renal i hepàtica segons els PM es van estimar mitjançant models de regressió logística i es van calcular els Odds Ratio (OR) i intervals de confiança del 95% (IC95%) ajustats per edat, sexe, estatus socioeconòmic (MEDEA) i el nombre total d'envasos consumits l'any 2012.

Les anàlisis es va realitzar utilitzant *Stata* (versió 15) i *R* (versions 4.2.1 i anteriors). El nivell de significació estadística es va establir $\alpha=0,05$.

5.6. DECLARACIÓ ÈTICA

Els estudis s'han realitzat d'acord amb les directrius de la Declaració de Hèlsinki sobre aspectes ètics [170]. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de Recerca Clínica, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080). Totes les dades van ser anònimes, la confidencialitat de les persones incloses en l'estudi es va garantir en consonància amb la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal (3/2018 del 5 de desembre, LOPD) [171].

6. RESULTATS



La present tesi doctoral està basada en tres articles científics publicats a revistes indexades revisades per parelles i amb factor d'impacte:

Article 1:

Villén N, Guisado-Clavero M, Fernández-Bertolín S, Troncoso-Mariño A, Foguet-Boreu Q, Amado E, Pons-Vigués M, Roso-Llorach A, Violán C. Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: a longitudinal study. BMC Geriatr. 2020 Jun 12;20(1):206. doi: 10.1186/s12877-020-01580-1. Erratum in: BMC Geriatr. 2022 May 6;22(1):399. PMID: 32532213; PMCID: PMC7291454 [172].

Article 2:

Stafford G, **Villén N**, Roso-Llorach A, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Violán C. Combined Multimorbidity and Polypharmacy Patterns in the Elderly: A Cross-Sectional Study in Primary Health Care. Int J Environ Res Public Health. 2021 Sep 1;18(17):9216. doi: 10.3390/ijerph18179216. PMID: 34501805; PMCID: PMC8430667 [156].

Article 3:

Villén N, Roso-Llorach A, Gallego-Moll C, Danes-Castells M, Fernández-Bertolin S, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Amado E, Violán C. Polypharmacy Patterns in Multimorbid Older People with Cardiovascular Disease: Longitudinal Study. Geriatrics (Basel). 2022 Dec 13;7(6):141. doi: 10.3390/geriatrics7060141. PMID: 36547277; PMCID: PMC9777651 [173].

6.1. RESUM DELS ARTICLES

6.1.1. Article 1

Es van incloure 916.619 persones, majoritàriament dones (57,8%) d'una edat mitjana de 75,4 anys (SD 7,4) amb multimorbiditat (93,1%) i polimedicació (53,2%). Al final del seguiment, van completar el període d'estudi 743.827 persones.

La mitjana de les patologies cròniques registrades, dels medicaments recollits a la farmàcia comunitària i de les visites clíniques a l'Atenció Primària de salut van incrementar durant el seguiment. En el cas de les patologies va passar de 6 (RIC 4-8) a 7 (RIC 5-10), els fàrmacs van incrementar de 5 (RIC 2-8) fins a 8 (RIC 3-8) i les visites van passar de 9 (RIC 5-16 a 10 (RIC 5-17) respectivament.

Aquest estudi permet identificar un perfil de polimedicació específic per a cada PM. Els medicaments més prescrits en cada un dels deu patrons identificats, correspon a la medicació de les malalties sobrerrepresentades a cada PM específic: 1) **Non-Specific**; 2) **Eye Impairment and Mental**; 3) **Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory**; 4) **Cardio-Circulatory and Renal**; 5) **Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary**; 6) **Neurological, Digestive and Circulatory**; 7) **Respiratory and Ear**; 8) **Digestive**; 9) **Neurological, Musculoskeletal and Minor** i 10) **Multisystem**. Aquest perfil es manté estable durant els cinc anys de seguiment. La mediana del nombre de fàrmacs prescrits i recollits a la farmàcia comunitària és variable entre patrons i oscil·la dels 3 (patró **Non-Specific**) fins a 8 medicaments (patró **Multisystem**).

La funció renal anormal s'observa amb més freqüència en els PM **Cardio-Circulatory and Renal** i **Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory**. Mentre que es va observar un risc major de funció hepàtica anormal en els PM **Digestive** i en el **Cardio-Circulatory and Renal**.

Els patrons ***Cardio-Circulatory and Renal*** i el ***Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary*** agrupen a persones amb patologia cardiovascular. Les persones incloses en aquests dos patrons destaquen per presentar més polimedicació (86,9% i 80,75 de les persones en el moment inicial), un nombre elevat de patologies cròniques (mitjana de 9 (RIC 7-11) i 8 (RIC 7-10)) i de visites a l'Atenció Primària de salut (mitjana de 20 (RIC 11-32) i 14 (RIC 9-23)) respectivament.

6.1.2. Article 2

La població estudiada en aquest article, va ser la mateixa que a l'estudi 1 (916.619 persones). Presentaven una mitjana de 6 patologies cròniques 6 (RIC 4-8) i 5 medicaments 6 (RIC 2-8). Les malalties cròniques més freqüents que va presentar la població van ser la hipertensió (71%), dislipèmia (50,9%), artrosi i altres malalties articulars degeneratives (32,8%), obesitat (28,7%) i diabetis (25,1%). Els medicaments més utilitzats van ser els inhibidors de la bomba de protons (44,3%), els inhibidors de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa (38,2%), anilides (28,4%), els inhibidors de l'agregació de plaquetes, excloent l'heparina (35,6%), i els derivats de benzodiazepines (20,9%).

Es van identificar set patrons combinats de polimedicació i multimorbiditat: 1) ***Non-Specific***; 2) ***Diabetes***; 3) ***Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant***; 4) ***Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant***; 5) ***Cardio-cerebrovascular and Renal***; 6) ***Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory***; 7) ***Multisystem***.

Al patró ***Non-Specific*** no es van sobrerrepresentar cap associació de patologia crònica-medicament o patologia crònica. Va incloure el nombre més gran de persones (37,6% de la població de l'estudi) i corresponia les d'edat menor (74,20 anys, SD 7.47) i amb el percentatge més baix de multimorbiditat (81,74%) i polimedicació (15,38%). Van haver-hi dos patrons en els quals de forma predominant s'incloïen dones: el ***Neurological and Musculoskeletal*** (69,05% dones) i ***Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal*** (75,08%) i presentaven patologies més associades al sexe femení. També es van

observar dos patrons de patologia cardiovascular, el **Cardio-cerebrovascular and Renal** on destaquen la malaltia vascular perifèrica i les patologies isquèmiques tant a nivell cardiovasculars, com cerebrovasculars; i el **Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory**; on estan més sobrerrepresentades les patologies cardíques com la fibril·lació auricular, la insuficiència cardíaca i les bradicàrdies. En aquest patró s'inclouen un major nombre de persones amb diagnòstic de deu o més patologies cròniques (30,82%), que prenen deu o més medicaments (27,71%), i que s'han visitat deu o més cops a l'Atenció Primària de Salut (75,38%). Aquests dos patrons de patologia cardiovascular destaquen per presentar un major nombre de persones polimedicades (83,65% i 83,54% respectivament). Finalment, es va identificar el patró **Multisystem** que representa el grup més petit d'individus de la població d'estudi (5,41%) i conté diverses malalties sobrerrepresentades corresponent a múltiples sistemes.

6.1.3. Article 3

Aquest estudi va incloure 114.516 persones, les corresponents als PM *Cardio-Circulatory and Renal* i al PM *Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary* caracteritzats a l'estudi 1. Majoritàriament, eren homes (59,6%) amb una edat mitjana de 78,8 anys (DE 7,4) i una alta prevalença de la polimedicació (83,5%). Van completar el seguiment 72.091 persones (63%) i van morir durant el seguiment 39.365 persones (34%).

Es van identificar 8 PMP combinats. Els PMP on van predominar les dones van ser: Patró **Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular** (62,4% dones) que inclou les persones més envellides i de privades socioeconòmicament; el patró **Neuropathy, autoimmune and musculoskeletal** (61,1% dones) caracteritzat per ser el que inclou a més persones que presenten polimedicació i el segon amb la població més jove; i el patró **Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatological** (58,6% dones) on les persones incloses presenten un nombre elevat de malalties i de fàrmacs. En els homes van predominar els patrons **Non-specific** (57,6% homes), caracteritzat per incloure una població jove i amb menys polimedicació. El patró

Multisystemic (67,7% homes) on la població va presentar una major alteració de la funció renal. El patró **Respiratory, cardiovascular, behavioural and genitourinary** era pràcticament exclusiu d'homes (99,2%) i incloïa la població més jove. Finalment, el patró **Diabetes and ischemic cardiopathy** (66,1% homes) és el que va presentar més alteració de la GLUC i de l'HbA1c. El vuitè patró, **Cardiac**, va ser paritari i el que va generar més visites a l'Atenció Primària de salut.

Durant el període de seguiment, les malalties i tractaments farmacològics que caracteritzen les persones agrupades en cada patró es van mantenir estables.

Majoritàriament, les persones es van mantenir en el patró on es van agrupar a l'inici de l'estudi. La permanència en el mateix patró va ser més alta en el patró **Cardiac** (67,27%). Els patrons que van presentar la mortalitat més alta van ser el **Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular** (60,2%) i el **Multisystemic** (42,08%). La majoria de les trajectòries consistien en una única transició entre dos grups, principalment cap a la mort i els trasllats. Les transicions més freqüents van ser des del patró **Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatological** cap al **Non-specific** (4,5%) i del **Non-specific** al **Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular**.

6.2. ARTICLES PUBLICATS QUE FORMEN EL COMPENDI DE LA TESI

6.2.1. Article 1

Villén N, Guisado-Clavero M, Fernández-Bertolín S, Troncoso-Mariño A, Foguet-Boreu Q, Amado E, Pons-Vigués M, Roso-Llorach A, Violán C. Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: a longitudinal study. BMC Geriatr. 2020 Jun 12;20(1):206. doi: 10.1186/s12877-020-01580-1. Erratum in: BMC Geriatr. 2022 May 6;22(1):399. PMID: 32532213; PMCID: PMC7291454 [172].

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: a longitudinal study



Noemí Villén^{1,2}, Marina Guisado-Clavero^{3,4}, Sergio Fernández-Bertolín^{3,4}, Amelia Troncoso-Mariño¹, Quintí Foguet-Boreu^{3,4,5}, Ester Amado¹, Mariona Pons-Vigués^{3,4,6}, Albert Roso-Llorach^{3,4*†} and Concepción Violán^{3,4*†} 

Abstract

Background: The implementation of individual clinical practice guidelines in patients with multimorbidity often results in polypharmacy. Our aim was to analyse medication use according to longitudinal multimorbidity patterns (MP) and determine during a 5-year period (2012–16) which MP are associated with abnormal liver and kidney function in primary care patients over 65 years of age living in Catalonia.

Methods: *Design:* Longitudinal study (years 2012 to 2016) based on the electronic health records contained in Information System for Research in Primary Care database of the Catalan Institute of Health (SIDIAP). *Variables:* age, sex, MP, medication and polypharmacy (drug exposure obtained from the Pharmacy Invoice Registry). Medicines were classified in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). Glomerular filtration rate was used to determine abnormal kidney function, and serum levels of alkaline phosphatase, alanine transaminase and gamma-glutamyl transpeptidase were used to diagnose abnormal liver function. *Statistics:* For medication use in MP, we calculated annual mean packages of each drug in each MP, and observed/expected ratios were obtained by dividing mean packages in the cluster by mean packages of the same drug in the overall population. Logistic regression models were fitted to estimate the association between MP at baseline and abnormal kidney and liver function tests during follow up.

(Continued on next page)

* Correspondence: aroso@idiapjgol.org; cviolan@idiapjgol.org

† Albert Roso-Llorach and Concepción Violán contributed equally to this work.

³Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

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



© The Author(s). 2020, corrected publication 2022 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Results: Nine hundred sixteen thousand six hundred nineteen patients were included, and 743,827 completed the follow up. We identified one polypharmacy profile per MP, and concluded that the most prescribed drugs in each pattern corresponded to the diseases overrepresented in that specific MP. The median of drugs ranged from 3 (Cluster 1 - Non-Specific) to 8 (Cluster 10 - Multisystem Pattern). Abnormal kidney function was most commonly observed in the Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal (Odds Ratio [OR] 2.19; Confidence interval [CI] 95% 2.15–2.23) and Cluster 3 - Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory (OR 2.16; CI 95% 2.12–2.20) MP. A higher risk of abnormal liver function was observed in the Cluster 8 - Digestive (OR 3.39; CI 95% 3.30–3.49), and Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal (OR 1.96; CI 95% 1.91–2.02) MP.

Conclusions: A higher risk of abnormal kidney and liver function was observed in specific MP. The long-term characterisation of MP and polypharmacy illustrates the burden of chronic multimorbidity and polypharmacy in the elderly population.

Keywords: Multimorbidity, Epidemiology, Polypharmacy, Primary health care, Ageing, Longitudinal study

Background

Multimorbidity generally refers to the co-occurrence of multiple chronic medical conditions in a single individual [1]. Globally, multimorbidity is growing into a major concern due to the longer lifespan of the population, the complexity of their health status and its relation to greater use of healthcare services [2, 3]. Additionally, living with multiple chronic diseases is commonly associated with the use of numerous drugs, function decline, lower of quality of life and increased mortality [4, 5].

Generally, prescription in patients with multimorbidity is based on the recommendations of individual disease-specific clinical practice guidelines. This frequently results in polypharmacy [6], commonly defined as the concomitant consumption of 5 or more drugs [7]. Polypharmacy is closely related to drug-drug and drug-disease interactions, therapeutic redundancies and adverse drug reactions that can cause hospital admission, worsen chronic conditions and increase morbidity and mortality, especially in the elderly and frail population [8–10]. Moreover, many drugs used to treat chronic diseases have a modest benefit at most and an increased risk of adverse reactions in this population.

The dynamic changes in cellular biological processes associated with aging [11] influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug metabolism [12]. Importantly, the mitochondrial function decline linked to the aging process increases the vulnerability of organs such as heart, lungs, liver and kidney to ischemia/reperfusion injury [13]. Consequently, understanding the link between polypharmacy and specific multimorbidity patterns (MP) and their interrelation with liver and kidney function decline is crucial for the design of strategies that prevent adverse effects of medication among the elderly. Additionally, there is a lack of longitudinal information about the effects of polypharmacy on adverse drug reactions and dynamic cellular changes associated with aging.

The pharmacological management of multimorbidity represents a challenge for health professionals, especially in elderly or frail patients, since it requires a person-centred approach as opposed to treating multiple diseases as independent entities [14]. Few publications address medication use according to MP, and to our knowledge this is the first study which includes long-term data on this issue [15–19].

In another article, we described MP in people over 65 years of age and followed their trajectories during 5 years. We used soft clustering techniques, which enabled us to study MP considering as the unit of analysis the patient plus all their diagnosed chronic diseases. We identified multimorbidity trajectories which were mostly stable [20]. In addition, we observed that nine over ten patterns involved a large number of chronic diseases and drugs. However, that study did not analyse the characteristics and use of medicines associated with MP over time, and their association with liver and kidney function abnormalities.

The main aim of this study was to analyse medication use according to longitudinal MP and characterize them annually in primary care patients over 65 years of age during the 2012–16 period in Catalonia. The secondary aim was to determine which patterns are more likely to present an abnormal liver and kidney function during follow-up.

Methods

Design, setting, and study population

A longitudinal study was carried out in Catalonia (Spain), a Mediterranean region of 7,515,398 inhabitants (2012) [21]. The Spanish National Health Service provides universal coverage, financed mainly by tax revenue. The Catalan Health Institute (CHI) manages 285 primary health care centres (PHCCs) in Catalonia that serve 5,501,784 people, corresponding to the 77.2% of the population [22].

Inclusion criteria were individuals aged 65–99 years on 31 December 2011 that survived until 31st of December 2012 (index date), with at least one PHCC visit during the 5-year study period (2012–2016). No new entries were allowed in the cohort. Attrition was caused by mortality or transfer to another healthcare provider. We included 916,619 people at baseline and 743,827 completed all follow-up (Fig. 1).

Data sources

The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) contains the clinical information from the electronic health records (EHR) of the CHI PHCCs since 2006 [23]. The SIDIAP database includes anonymized longitudinal EHR from primary and secondary care that collect information on demographics, symptoms, diagnoses, prescriptions, socio-economic status and the Pharmacy Invoice Registry.

Variables

All variables were obtained directly from the SIDIAP database [23].

Chronic diseases and multimorbidity

In the SIDIAP, diseases are coded in accordance with the International Classification of Diseases, version 10 (ICD-10). An operational definition of multimorbidity was used, i.e., the presence of two or more chronic diseases, based on the selected 60 groups of chronic diseases determined by the Swedish National study of Aging and Care in Kungsholmen [24], with additional clinical, laboratory and medication related parameters for the assessment of certain conditions.

Death and drop out

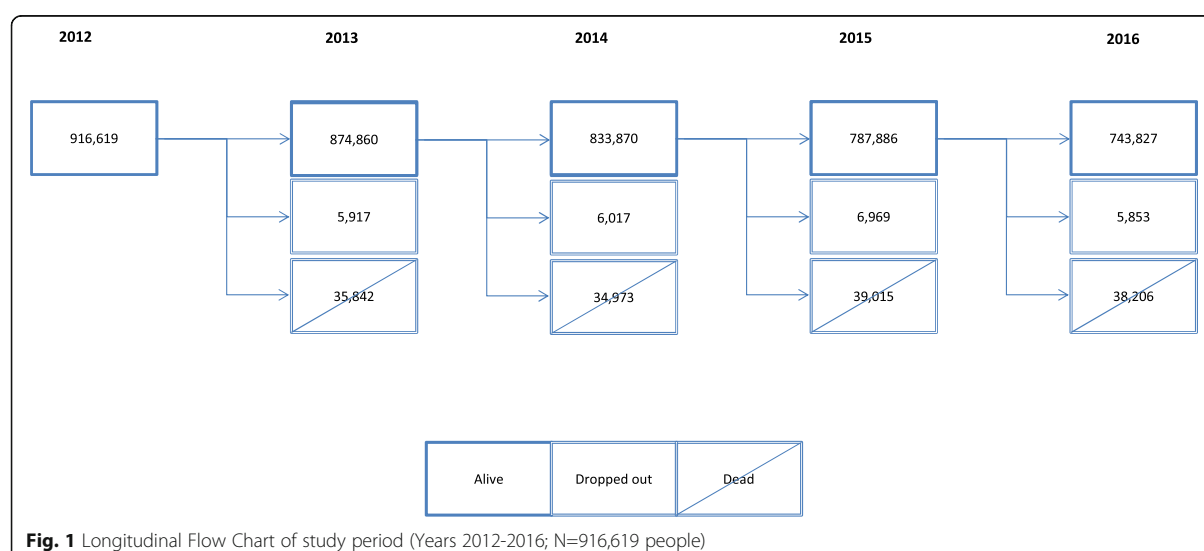
Death was measured as the occurrence of this event, regardless of cause. If a person transferred out of the CHI healthcare provider during the study period, they were considered lost to follow-up (drop-outs).

Drugs and polypharmacy

Information on drug exposure was obtained from the Pharmacy Invoice Registry, which includes drugs prescribed by primary care and hospital physicians and subsidized by the national health system. The study included only systemic drugs, and excluded hospital medication, drugs dispensed by hospital pharmacies, drugs not subsidized by public health services and topical medication (e.g. ointments and lotions). Drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) [25]. We used the 4th level (Chemical, Pharmacological or Therapeutic subgroup) to facilitate analysis and interpretation. Chronic use was considered when the person used three packages of the drug during each year of the study period. Each drug was coded into a dichotomous variable. Polypharmacy was defined as the concurrent use of 5 or more drugs in the same individual for each year of the study [7].

Kidney function

Kidney function was calculated each follow up year using the four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4) creatinine calibrated to isotope dilution mass spectrometry (IDMS10) equation to estimate glomerular filtration rate (eGFR) [26]. When one or more eGFR was < 60 ml/min/1.73 m² after the baseline year, we classified it as abnormal kidney function.



Liver function

Liver function was determined each follow up year by analysing serum levels of alkaline phosphatase (ALP), alanine transaminase (ALT) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). Liver function was considered abnormal when after baseline, at least one of the values was as follows: ALP $> 2 \times 129$ IU/L; ALT $> 5 \times 41$ IU/L (men) or ALT $> 5 \times 33$ IU/L (women); GGT > 61 IU/L [27].

Other variables

Demographic variables analysed at baseline and at the end of study were: age at baseline (years), sex (men, women), socio-economic status (Mortality in Spanish small areas and Socioeconomic and Environmental Inequalities [MEDEA] index); quintiles from least to most deprived) [28] and number of total visits to PHCCs.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize overall information. Participants' characteristics and prevalence of chronic diseases and medication use were measured at baseline and final year, and during the follow-up period.

MP were identified using two steps: 1) the dataset was pre-processed by applying a mixture of Principal Component Analysis and Multiple Correspondence Analysis (PCAmix). For the grouping of participants, it was assumed that the patient population was initially distributed into a fuzzy set of clusters, corresponding to the different MP [29]; 2) In order to model the temporal evolution of individuals and clusters, the sequential individual observations were assumed to follow a dynamic random process represented by a Hidden Markov Model (HMM). The set of HMM parameters was fitted to the observation data by applying the Baum-Welch algorithm. Afterwards, a validation process was applied in order to obtain the optimal parameters and longitudinal clusters. The best cluster trajectory is computed by maximizing the probability of the observed sequence, conditioned to the best computed model parameters (Viterbi Algorithm). Next, we associated each cluster with a hidden state or MP to characterize it.

The final clusters were defined as MP by the research team based on the clinical significance. We eventually obtained ten MP, and also drop out and mortality clusters. To describe the MP, prevalences of diseases in each cluster were calculated. Observed/expected ratios (O/E-ratios) were obtained by dividing disease prevalence in the cluster by disease prevalence in the overall population. Exclusivity, defined as the proportion of patients with the disease included in the cluster over the total number of patients with the disease, was also calculated. A disease was considered to be part of a MP when the O/E-ratio was ≥ 2 . A more detailed description of the

applied machine learning technique can be found elsewhere [30].

Medication use in multimorbidity patterns

To describe chronic medication use in each multimorbidity pattern (MP), we calculated annual mean packages for each drug in each cluster. Next, we defined O/E-ratios, obtained by dividing mean packages in the cluster by mean packages in the overall population. We also defined exclusivity as the number of medication packages included in the cluster over the total number of medication packages. A medication was considered part of a MP when the O/E-ratio was ≥ 2 . As a complementary approach, we also investigated medicines that presented an exclusivity value higher than the percentage frequency of each cluster.

Logistic regression models were fitted to estimate the association between MP at baseline and abnormal kidney and liver function values during follow up. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were adjusted for age, sex, socioeconomic status (MEDEA variable) and total number of packages in 2012. We used multiple imputation to minimize the selection bias resulting from the presence of missing values for MEDEA (7%). We used multiple imputation by chained equations to obtain seven imputed datasets [31]. The final models were fitted with multiple imputed datasets using Rubin's rules to combine effect estimates and standard errors to allow for the uncertainty related to missing data.

The analyses were carried out using R version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The significance level was set at $\alpha = 0.05$.

Results

A total of 916,619 people over 65 years of age living in Catalonia were included at baseline (women: 57.8%; mean age: 75.4; standard deviation [SD]: 7.4), 853,085 (93.1%) met multimorbidity criteria, and 487,502 (53.2%) criteria for polypharmacy. At the end of the study period, 743,827 participants had completed follow-up (Fig. 1). The mean number of chronic diseases was 6 (interquartile range [IQR] 4.0–8.0) at baseline and 7 (IQR 5.0–10.0) in the final year, whereas mean number of medicines during follow-up was 5 (IQR baseline 2.0–8.0 and IQR at final year 3.0–8.0). The proportion of patients with multimorbidity and polypharmacy was higher at the end of the study period than at baseline (93.1 and 53.3% vs 97.2 and 56.8%, respectively) (Table 1).

The most prevalent invoiced drugs, from highest to lowest, were proton pump inhibitors (PPI), 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductase (HMGCoA-reductase) inhibitors and anilides. During follow-up, the most common drugs remained unchanged, but the prescription

Table 1 Variables characterizing each cluster in the study at baseline and at the end of the study (N = 916,619)

Variables	Cluster 1 - Non-Specific	Cluster 2 - Eye Impairment and Mental	Cluster 3 - Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal	Cluster 5 - Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	Cluster 6 - Neurological, Digestive and Circulatory	Cluster 7 - Respiratory and Ear	Cluster 8 - Digestive	Cluster 9 - Neurological, Musculoskeletal and minor	Cluster 10 - Multisystem Pattern	Overall (patients alive)
	N ₂₀₁₂ =384787 (42.0%) - N ₂₀₁₆ =258700 (34.8%)	N ₂₀₁₂ =177087 (19.3%) - N ₂₀₁₆ =155008 (20.8%)	N ₂₀₁₂ =72190 (7.9%) - N ₂₀₁₆ =73237 (9.8%)	N ₂₀₁₂ =60192 (6.6%) - N ₂₀₁₆ =46244 (6.2%)	N ₂₀₁₂ =54324 (5.9%) - N ₂₀₁₆ =45463 (6.1%)	N ₂₀₁₂ =42422 (4.6%) - N ₂₀₁₆ =41120 (5.5%)	N ₂₀₁₂ =41644 (4.5%) - N ₂₀₁₆ =38961 (5.2%)	N ₂₀₁₂ =35692 (3.9%) - N ₂₀₁₆ =31744 (4.3%)	N ₂₀₁₂ =33283 (3.6%) - N ₂₀₁₆ =36522 (4.9%)	N ₂₀₁₂ =14998 (1.6%) - N ₂₀₁₆ =16828 (2.3%)	N ₂₀₁₂ =916619 - N ₂₀₁₆ =743827
Sex:											
Female	201958 (52.5%) - 137931 (53.3%)	130572 (73.7%) - 113574 (73.3%)	31395 (43.5%) - 31490 (43.0%)	42638 (70.8%) - 32786 (70.9%)	3618 (6.7%) - 2902 (6.4%)	23577 (55.6%) - 22601 (55.0%)	31143 (74.8%) - 28838 (74.0%)	19915 (55.8%) - 17846 (56.2%)	30830 (92.6%) - 33718 (92.3%)	13485 (89.9%) - 15005 (89.2%)	529131 (57.8%) - 436691 (58.7%)
Male	182829 (47.5%) - 120769 (46.7%)	46515 (26.3%) - 41434 (26.7%)	40795 (56.5%) - 41747 (57.0%)	17554 (29.2%) - 13458 (29.1%)	50706 (93.3%) - 42561 (93.6%)	18845 (44.4%) - 18519 (45.0%)	10501 (25.2%) - 10123 (26.0%)	15777 (44.2%) - 13898 (43.8%)	2453 (7.4%) - 2804 (7.7%)	1513 (10.1%) - 1823 (10.8%)	387488 (42.2%) - 307136 (41.3%)
Patients with Multimorbidity:	323153 (84.0%) - 238466 (92.2%)	176734 (99.8%) - 154922 (99.9%)	71562 (99.1%) - 73039 (99.7%)	60192 (100.0%) - 46243 (100.0%)	54318 (100.0%) - 45463 (100.0%)	42126 (99.3%) - 41020 (99.8%)	41413 (99.4%) - 38885 (99.8%)	35306 (98.9%) - 31628 (99.6%)	33283 (100.0%) - 36522 (100.0%)	14998 (100.0%) - 16828 (100.0%)	853085 (93.1%) - 723016 (97.2%)
Patients with Polypharmacy:	122956 (32.0%) - 84206 (32.5%)	110504 (62.4%) - 99185 (64.0%)	43115 (59.7%) - 44500 (60.8%)	51759 (86.0%) - 40528 (87.6%)	43829 (80.7%) - 38159 (83.9%)	30644 (72.2%) - 29788 (72.4%)	29416 (70.6%) - 28254 (72.5%)	20336 (57.0%) - 18717 (59.0%)	22739 (68.3%) - 25338 (69.4%)	12204 (81.4%) - 13710 (81.5%)	487502 (53.2%) - 422385 (56.8%)
Age (Mean):	74.8 - 73.3	74.2 - 73.5	75.9 - 74.5	80.6 - 78.3	76.7 - 75.0	78.7 - 76.3	75.3 - 74.0	74.8 - 73.6	72.8 - 72.5	76.9 - 75.8	75.5 - 74.1
Age (n %):											
[65,70]	121226 (31.5%) - 96106 (37.1%)	55687 (31.4%) - 52749 (34.0%)	17825 (24.7%) - 21292 (29.1%)	4711 (7.8%) - 5461 (11.8%)	10906 (20.1%) - 11395 (25.1%)	5578 (13.1%) - 7904 (19.2%)	10981 (26.4%) - 12061 (31.0%)	10135 (28.4%) - 10472 (33.0%)	12210 (36.7%) - 13773 (37.7%)	2919 (19.5%) - 3788 (22.5%)	252178 (27.5%) - 235001 (31.6%)
[70,80]	162009 (42.1%) - 113532 (43.9%)	81567 (46.1%) - 72827 (47.0%)	31466 (43.6%) - 34163 (46.6%)	20490 (34.0%) - 20320 (43.9%)	24074 (44.3%) - 22198 (48.8%)	16968 (40.0%) - 19730 (48.0%)	19002 (45.6%) - 18753 (48.1%)	16359 (45.8%) - 15101 (47.6%)	16152 (48.5%) - 17933 (49.1%)	6499 (43.3%) - 7863 (46.7%)	394586 (43.1%) - 342420 (46%)
[80,90]	86495 (22.5%) - 44749 (17.3%)	36744 (20.7%) - 27946 (18.0%)	20059 (27.8%) - 16495 (22.5%)	29143 (48.4%) - 18693 (40.4%)	17052 (31.4%) - 11113 (24.4%)	16937 (39.9%) - 12481 (30.4%)	10335 (24.8%) - 7616 (19.5%)	8316 (23.3%) - 5851 (18.4%)	4747 (14.3%) - 4682 (12.8%)	4916 (32.8%) - 4798 (28.5%)	234744 (25.6%) - 154424 (20.8%)
[90,99]	15057 (3.9%) - 4313 (1.7%)	3089 (1.7%) - 1486 (1.0%)	2840 (3.9%) - 1287 (1.8%)	5848 (9.7%) - 1770 (3.8%)	2292 (4.2%) - 757 (1.7%)	2939 (6.9%) - 1005 (2.4%)	1326 (3.2%) - 531 (1.4%)	882 (2.5%) - 320 (1.0%)	174 (0.5%) - 134 (0.4%)	664 (4.4%) - 379 (2.3%)	35111 (3.8%) - 11982 (1.6%)
MEDEA:											
R	82025 (22.7%) - 54244 (21.6%)	33553 (20.0%) - 29758 (19.8%)	15314 (22.7%) - 15667 (22.0%)	12276 (23.5%) - 9279 (20.7%)	9282 (19.1%) - 7490 (17.1%)	8888 (23.7%) - 8089 (20.4%)	7512 (19.4%) - 7006 (18.6%)	6396 (19.8%) - 5650 (18.4%)	4888 (15.4%) - 5456 (15.4%)	2115 (15.3%) - 2350 (14.5%)	182249 (21.4%) - 144989 (20.1%)
U1	67060 (18.6%) - 47089 (18.8%)	26625 (15.9%) - 23782 (15.8%)	10987 (16.3%) - 11839 (16.6%)	8247 (15.8%) - 7255 (16.2%)	7144 (14.7%) - 6673 (15.2%)	6691 (17.8%) - 7247 (18.3%)	5657 (14.6%) - 5535 (14.7%)	5534 (17.1%) - 5400 (17.6%)	4306 (13.5%) - 4983 (14.1%)	2540 (18.4%) - 2975 (18.3%)	144791 (17.0%) - 122778 (17.0%)
U2	58542 (16.2%) - 41383 (16.5%)	27027 (16.1%) - 24586 (16.3%)	10976 (16.3%) - 11809 (16.6%)	8048 (15.4%) - 7160 (16.0%)	7442 (15.3%) - 7043 (16.0%)	5862 (15.6%) - 6555 (16.6%)	6062 (15.6%) - 5999 (15.9%)	5202 (16.1%) - 5056 (16.4%)	4964 (15.6%) - 5641 (15.9%)	2306 (16.7%) - 2806 (17.3%)	136431 (16.0%) - 118038 (16.4%)
U3	57967 (16.0%) - 40622 (16.2%)	27628 (16.5%) - 25111 (16.7%)	10665 (15.8%) - 11607 (16.3%)	8076 (15.5%) - 7179 (16.0%)	8077 (16.6%) - 7486 (17.1%)	6116 (16.3%) - 6568 (16.6%)	6409 (16.5%) - 6301 (16.7%)	5192 (16.1%) - 5090 (16.6%)	5745 (18.1%) - 6362 (18.0%)	2347 (17.0%) - 2796 (17.2%)	138222 (16.2%) - 119122 (16.5%)
U4	52828 (14.6%) - 37452 (14.9%)	27931 (16.6%) - 25006 (16.6%)	10526 (15.6%) - 10980 (15.4%)	7832 (15.0%) - 6990 (15.6%)	8361 (17.2%) - 7777 (17.7%)	5329 (14.2%) - 5952 (15.0%)	6730 (17.4%) - 6644 (17.6%)	5194 (16.1%) - 4974 (16.2%)	6003 (18.9%) - 6580 (18.6%)	2254 (16.3%) - 2724 (16.8%)	132988 (15.6%) - 115079 (16.0%)
U5	42956 (11.9%) - 30178 (12.0%)	25050 (14.9%) - 22140 (14.7%)	8855 (13.2%) - 9253 (13.0%)	7775 (14.9%) - 6880 (15.4%)	8236 (17.0%) - 7432 (16.9%)	4686 (12.5%) - 5164 (13.0%)	6378 (16.5%) - 6282 (16.6%)	4805 (14.9%) - 4572 (14.9%)	5894 (18.5%) - 6379 (18.0%)	2248 (16.3%) - 2593 (16.0%)	116883 (13.7%) - 100873 (14.0%)

Table 1 Variables characterizing each cluster in the study at baseline and at the end of the study (N = 916,619) (Continued)

Variables	Cluster 1 - Non-Specific	Cluster 2 - Eye Impairment and Mental	Cluster 3 - Metabolic and Autoimmune-Inflammatory	Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal	Cluster 5 - Cardio-Circulatory, Respiratory and Genitourinary	Cluster 6 - Neurological, Digestive and Circulatory	Cluster 7 - Respiratory and Ear	Cluster 8 - Digestive	Cluster 9 - Neurological, Musculoskeletal and minor	Cluster 10 - Multisystem Pattern	Overall (patients alive)
	N ₂₀₁₂ =384787 (42.0%) - N ₂₀₁₆ = 258700 (34.8%)	N ₂₀₁₂ =177087 (19.3%) - N ₂₀₁₆ = 155008 (20.8%)	N ₂₀₁₂ =72190 (7.9%) - N ₂₀₁₆ =73237 (9.8%)	N ₂₀₁₂ =60192 (6.6%) - N ₂₀₁₆ = 46244 (6.2%)	N ₂₀₁₂ =54324 (5.9%) - N ₂₀₁₆ = 45463 (6.1%)	N ₂₀₁₂ =42422 (4.6%) - N ₂₀₁₆ = 41120 (5.5%)	N ₂₀₁₂ =41644 (4.5%) - N ₂₀₁₆ = 38961 (5.2%)	N ₂₀₁₂ =35692 (3.9%) - N ₂₀₁₆ = 31744 (4.3%)	N ₂₀₁₂ =33283 (3.6%) - N ₂₀₁₆ = 36522 (4.9%)	N ₂₀₁₂ =14998 (1.6%) - N ₂₀₁₆ = 16828 (2.3%)	N ₂₀₁₂ =916619 - N ₂₀₁₆ = 743827
N. Chronic diseases, median [IQR]:	4.0 [2.0;5.0] - 5.0 [3.0;6.0]	6.0 [5.0;8.0] - [6.0;9.0]	7.0 [5.0;8.0] - 8.0 [6.0;10.0]	9.0 [7.0;11.0] - 10.0 [8.0;12.0]	8.0 [7.0;10.0] - 10.0 [8.0;12.0]	7.0 [5.0;9.0] - [6.0;11.0]	7.0 [5.0;9.0] - 9.0 [7.0;11.0]	7.0 [5.0;9.0] - 8.0 [6.0;11.0]	9.0 [7.0;10.0] - 10.0 [9.0;12.0]	11.0 [10.0;13.0] - 13.0 [11.0;15.0]	6.0 [4.0;8.0] - [5.0;10.0]
N. Chronic diseases (n, %):											
0	25380 (6.6%) - 6584 (2.5%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	25380 (2.8%) - 6584 (0.9%)
1	36254 (9.4%) - 13650 (5.3%)	353 (0.2%) - 0.1%	628 (0.9%) - 198 (0.3%)	0 (0.0%) - (0.0%)	6 (0.0%) - (0.0%)	296 (0.7%) - 0.2%	231 (0.6%) - 76 (0.2%)	386 (1.1%) - 116 (0.4%)	0 (0.0%) - (0.0%)	0 (0.0%) - (0.0%)	38154 (4.2%) - 14227 (1.9%)
[2, 5]	201282 (52.3%) - 108605 (42.0%)	30742 (17.4%) - 11516 (7.4%)	13785 (19.1%) - 7640 (10.4%)	1809 (3.0%) - 549 (1.2%)	1974 (3.6%) - 506 (1.1%)	6032 (14.2%) - 3276 (8.0%)	5751 (13.8%) - 2428 (6.2%)	6751 (18.9%) - 3105 (9.8%)	698 (2.1%) - 173 (0.5%)	12 (0.1%) - (0.0%)	268836 (29.3%) - 137799 (18.5%)
[5, 10]	120673 (31.4%) - 126309 (48.8%)	132238 (74.7%) - 111530 (72.0%)	47338 (65.6%) - 44773 (61.1%)	32584 (54.1%) - 17095 (37.0%)	34571 (63.6%) - 19151 (42.1%)	25615 (60.4%) - 21911 (53.3%)	25450 (61.1%) - 20204 (51.9%)	21261 (59.6%) - 17305 (54.5%)	20365 (61.2%) - 13811 (37.8%)	3614 (24.1%) - 1583 (9.4%)	463709 (50.6%) - 393672 (52.9%)
≥10	1198 (0.3%) - 3552 (1.4%)	13754 (7.8%) - 31876 (20.6%)	10439 (14.5%) - 20626 (28.2%)	25799 (42.9%) - 28599 (61.8%)	17773 (32.7%) - 25806 (56.8%)	10479 (24.7%) - 15833 (38.5%)	10212 (24.5%) - 16253 (41.7%)	7294 (20.4%) - 11218 (35.3%)	12220 (36.7%) - 22538 (61.7%)	11372 (75.8%) - 15244 (90.6%)	120540 (13.2%) - 191545 (25.8%)
N. of drugs, median [IQR]:	3.0 [1.0;5.0] - 3.0 [1.0;5.0]	6.0 [3.0;8.0] - 6.0 [4.0;8.0]	5.0 [3.0;8.0] - 5.0 [3.0;8.0]	8.0 [6.0;11.0] - 8.0 [6.0;11.0]	8.0 [5.0;10.0] - 6.0 [8.0;10.0]	7.0 [4.0;10.0] - 7.0 [4.0;9.0]	7.0 [4.0;10.0] - 7.0 [4.0;10.0]	5.0 [3.0;8.0] - 5.0 [3.0;8.0]	6.0 [4.0;9.0] - 6.0 [4.0;9.0]	8.0 [5.0;11.0] - 8.0 [5.0;10.0]	5.0 [2.0;8.0] - [3.0;8.0]
N. of drugs (n, %):											
0	82698 (21.5%) - 41989 (16.2%)	9688 (5.5%) - 5355 (3.5%)	5408 (7.5%) - 3759 (5.1%)	2540 (4.2%) - 761 (1.6%)	2186 (4.0%) - 800 (1.8%)	2815 (6.6%) - 1463 (3.6%)	2366 (5.7%) - 1293 (3.3%)	3597 (10.1%) - 2199 (6.9%)	1473 (4.4%) - 1068 (2.9%)	597 (4.0%) - 265 (1.6%)	113368 (12.4%) - 58952 (7.9%)
1	39683 (10.3%) - 28971 (11.2%)	6639 (3.7%) - 5728 (3.7%)	3467 (4.8%) - 3626 (5.0%)	505 (0.8%) - (0.8%)	929 (1.7%) - 624 (1.4%)	1161 (2.7%) - 1257 (3.1%)	1246 (3.0%) - 1222 (3.1%)	2083 (5.8%) - 1822 (5.7%)	1159 (3.5%) - 1305 (3.6%)	210 (1.4%) - 283 (1.7%)	57082 (6.2%) - 45191 (6.1%)
[2, 5]	139450 (36.2%) - 103534 (40.0%)	50256 (28.4%) - 44740 (28.9%)	20200 (28.0%) - 21352 (29.2%)	5388 (9.0%) - 4602 (10.0%)	7380 (13.6%) - 5880 (12.9%)	7802 (18.4%) - 8612 (20.9%)	8616 (20.7%) - 8192 (21.0%)	9676 (27.1%) - 9006 (28.4%)	7912 (23.8%) - 8811 (24.1%)	1987 (13.2%) - 2570 (15.3%)	258667 (28.2%) - 217299 (29.2%)
[5, 10]	108886 (28.3%) - 76263 (29.5%)	88542 (50.0%) - 79758 (51.5%)	32682 (45.3%) - 34143 (46.6%)	28606 (47.5%) - 23462 (50.7%)	26833 (49.4%) - 23058 (50.7%)	19941 (47.0%) - 20083 (48.8%)	18623 (44.7%) - 18442 (47.3%)	14879 (41.7%) - 13799 (43.5%)	16599 (49.9%) - 18510 (50.7%)	7090 (47.3%) - 8278 (49.2%)	362681 (39.6%) - 315796 (42.5%)
≥10	14070 (3.7%) - 7943 (3.1%)	21962 (12.4%) - 19427 (12.5%)	10433 (14.5%) - 10357 (14.1%)	23153 (38.5%) - 17066 (36.9%)	16996 (31.3%) - 15101 (33.2%)	10703 (25.2%) - 9705 (23.6%)	10793 (25.9%) - 9812 (25.2%)	5457 (15.3%) - 4918 (15.5%)	6140 (18.4%) - 6828 (18.7%)	5114 (34.1%) - 5432 (32.3%)	124821 (13.6%) - 106589 (14.3%)
N. of visits, median [IQR]:	7.0 [3.0;12.0] - 7.0 [3.0;12.0]	10.0 [6.0;16.0] - 10.0 [6.0;16.0]	10.0 [6.0;17.0] - 10.0 [6.0;18.0]	20.0 [11.0;32.0] - 22.0 [11.0;34.0]	14.0 [9.0;23.0] - 15.0 [9.0;25.0]	12.0 [7.0;20.0] - 12.0 [7.0;21.0]	12.0 [7.0;20.0] - 12.0 [7.0;20.0]	11.0 [6.0;19.0] - 11.0 [6.0;19.0]	12.0 [8.0;19.0] - 12.0 [8.0;19.0]	15.0 [9.0;23.0] - 15.0 [9.0;24.0]	9.0 [5.0;16.0] - 10.0 [5.0;17.0]
N. of visits (n, %):											
0	36975 (9.6%) - 17397 (6.7%)	3722 (2.1%) - 2380 (1.5%)	1839 (2.5%) - 1335 (1.8%)	863 (1.4%) - (0.8%)	763 (1.4%) - 395 (0.9%)	1147 (2.7%) - 780 (1.9%)	779 (1.9%) - 544 (1.4%)	1205 (3.4%) - 749 (2.4%)	390 (1.2%) - 311 (0.9%)	262 (1.7%) - 131 (0.8%)	47945 (5.2%) - 24412 (3.3%)

Table 1 Variables characterizing each cluster in the study at baseline and at the end of the study (N = 916,619) (Continued)

Variables	Cluster 1 - Non-Specific	Cluster 2 - Eye Impairment and Mental	Cluster 3 - Metabolic Autoimmune-Inflammatory	Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal	Cluster 5 - Cardio-Circulatory, Respiratory and Genitourinary	Cluster 6 - Neurological, Digestive and Circulatory	Cluster 7 - Respiratory and Ear	Cluster 8 - Digestive	Cluster 9 - Neurological, Musculoskeletal and minor	Cluster 10 - Multisystem Pattern	Overall (patients alive)
	N ₂₀₁₂ =384,787 (42.0%) - N ₂₀₁₆ =258,700 (34.8%)	N ₂₀₁₂ =177,087 (19.3%) - N ₂₀₁₆ =155,008 (20.8%)	N ₂₀₁₂ =721,90 (7.9%) - N ₂₀₁₆ =732,37 (9.8%)	N ₂₀₁₂ =60,192 (6.6%) - N ₂₀₁₆ =46,244 (6.2%)	N ₂₀₁₂ =54,324 (5.9%) - N ₂₀₁₆ =45,463 (6.1%)	N ₂₀₁₂ =42,422 (4.6%) - N ₂₀₁₆ =41,120 (5.5%)	N ₂₀₁₂ =41,644 (4.5%) - N ₂₀₁₆ =38,961 (5.2%)	N ₂₀₁₂ =35,692 (3.9%) - N ₂₀₁₆ =31,744 (4.3%)	N ₂₀₁₂ =33,283 (3.6%) - N ₂₀₁₆ =36,522 (4.9%)	N ₂₀₁₂ =14,998 (1.6%) - N ₂₀₁₆ =16,828 (2.3%)	N ₂₀₁₂ =91,661 (9.1%) - N ₂₀₁₆ =74,382 (7.4%)
1	23812 (6.2%) - 14629 (5.7%)	3649 (2.1%) - 3624 (2.3%)	1830 (2.5%) - 1922 (2.6%)	649 (1.1%) - 498 (1.1%)	629 (1.2%) - 568 (1.2%)	1051 (2.5%) - 1013 (2.5%)	749 (1.8%) - 672 (1.7%)	1043 (2.9%) - 866 (2.7%)	315 (0.9%) - 417 (1.1%)	157 (1.0%) - 187 (1.1%)	33884 (3.7%) - 24396 (3.3%)
[2, 5]	77936 (20.3%) - 54464 (21.1%)	20693 (11.7%) - 18928 (12.2%)	9076 (12.6%) - 9669 (13.2%)	3064 (5.1%) - 2534 (5.5%)	3739 (6.9%) - 3050 (6.7%)	4606 (10.9%) - 4510 (11.0%)	3793 (9.1%) - 3558 (9.1%)	4310 (12.1%) - 3938 (12.4%)	2386 (7.2%) - 2866 (7.8%)	836 (5.6%) - 1104 (6.6%)	130439 (14.2%) - 104621 (14.1%)
[5, 10]	117379 (30.5%) - 82678 (32.0%)	52731 (29.8%) - 46906 (30.3%)	20119 (27.9%) - 20721 (28.3%)	8287 (13.8%) - 5948 (12.9%)	10988 (20.2%) - 9136 (20.1%)	9698 (22.9%) - 9891 (24.1%)	10028 (24.1%) - 9391 (24.1%)	9029 (25.3%) - 8329 (26.2%)	8278 (24.9%) - 8991 (24.6%)	2812 (18.7%) - 3234 (19.2%)	249349 (27.2%) - 205225 (27.6%)
≥ 10	128685 (33.4%) - 89532 (34.6%)	96292 (54.4%) - 83170 (53.7%)	39326 (54.5%) - 39590 (54.1%)	47329 (78.6%) - 36874 (79.7%)	38205 (70.3%) - 32314 (71.1%)	25920 (61.1%) - 24926 (60.6%)	26295 (63.1%) - 24796 (63.6%)	20105 (56.3%) - 17862 (56.3%)	21914 (65.8%) - 23937 (65.5%)	10931 (72.9%) - 12172 (72.3%)	455002 (49.7%) - 385173 (51.8%)

had expanded to include more patients (Supplementary File 1).

Ten MP were identified at baseline (see characteristics of each MP in Table 1). Except for Cluster 1 (C1) and Cluster 4 (C4), the number of people included in all clusters increased during the study period. Most people remain in the same cluster during follow up. For all MP, the most common shift is dying. The probability of dying varies significantly depending on which MP the patient was classified.

Characteristics of medication use in relation to multimorbidity patterns

Overall, we observed that overrepresented (O/E-ratio > 2) drugs (measured as mean packages) in each MP were associated with the overrepresented diseases in that same MP. Naturally, these drugs are intended to treat specific chronic diseases overrepresented in their corresponding MP (Supplementary File 2). For example, in:

Cluster2 (C2)-Eye Impairment and Mental: The most used drugs at baseline were ophthalmologic beta blockers. It should be noted that more than half of the general population with glaucoma and under treatment with ophthalmic beta blockers are included in this cluster (Exclusivity 50.59 and 48.75% at baseline, respectively).

Cluster3 (C3)-Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory: At baseline, the most overrepresented drugs were glucocorticoids, uric acid lowering agents, and Vitamin D and analogues.

Cluster4 (C4)-Cardio-Circulatory and Renal: At baseline, people included in this pattern had 17 different drug groups overrepresented, mainly to treat ischemic cardiovascular

disease, heart failure, valvular heart disease, cardiac arrhythmias, diabetes, kidney failure and anaemia (Fig. 2).

Cluster5 (C5)-Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary: At baseline, people included in this pattern had 20 different drug groups overrepresented: peripheral vasodilators, bronchodilators, drugs for ischemic cardiomyopathy, heart failure, prostate diseases and diabetes.

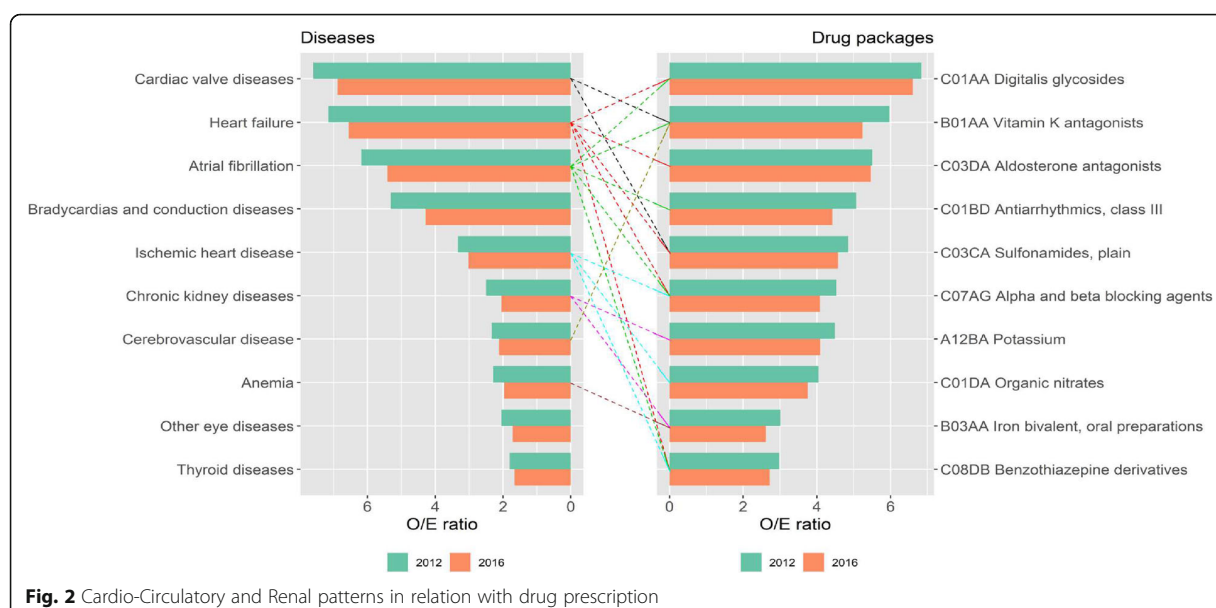
Cluster6 (C6)-Neurological, Digestive and Circulatory: Overrepresentation in this cluster is mostly constituted by patients with Parkinson's disease and corresponding treatment, mainly dopamine, dopamine derivatives and other medicines used in neurological disorders. These diseases and related medications are practically exclusive to this cluster (more than 90.0% at the beginning of the study).

Cluster7 (C7)-Respiratory and Ear: Drugs included in this cluster were glucocorticoids, adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs excluding anticholinergics, selective beta-2-adrenoreceptor agonists, anticholinergics, corticosteroids, and antihistamines for systemic use.

Cluster8 (C8)-Digestive: The most prescribed medication corresponds to drugs used for the treatment of chronic liver diseases.

Cluster9 (C9)-Neurological, Musculoskeletal and Minor: In this group the most overrepresented drugs are anti-inflammatory and analgesics, in agreement with the MP.

Cluster10 (C10)-Multisystem: The least common pattern, it has multiple overrepresented disorders from different systems, and the corresponding medications used to treat these disorders.



As an example, Fig. 3 represents the evolution during follow up of the O/E-ratio and mean number of medication packages for the ten most used drugs in *C4-Cardio-Circulatory and Renal* and *C5-Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary*. In these two MP, both the O/E-ratio and mean number of medication packages increase or remain stable over time.

Considering *C1-Non-Specific* as a reference, an increase in abnormal kidney function was observed in the different MP over the study period. The highest proportion of abnormal kidney function was observed in the *C4-Cardio-Circulatory and Renal* (OR 2.19; CI 95% 2.15–2.23) and *C3-Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory MP* (OR 2.16; CI 95% 2.12–2.20) (Table 2 and Supplementary file 3). The MP with a higher risk of

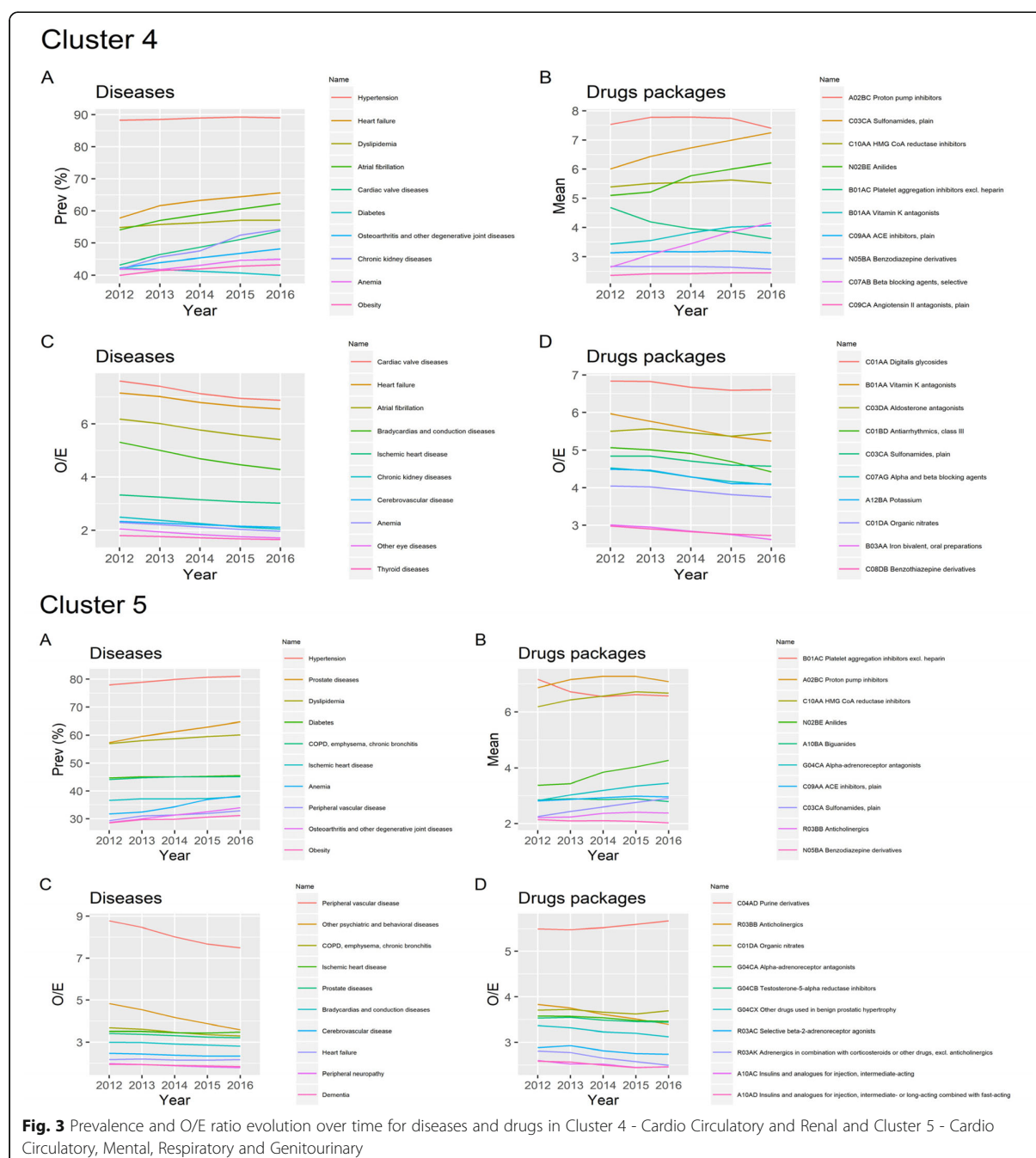


Table 2 Logistic regression models for Kidney and Liver function by cluster.

Cluster 1 - Non-Specific	Renal function										
	Normal (n)	Abnormal (n)	Unadjusted			Adjusted*			Adjusted**		
	300752	84035	OR	2.50%	97.50%	OR	2.50%	97.50%	OR	2.50%	97.50%
Cluster 2 - Eye Impairment and Mental	113793	63294	1.991	1.966	2.015	1.701	1.678	1.725	1.714	1.692	1.737
Cluster 3 - Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	41494	30696	2.648	2.604	2.692	2.158	2.120	2.198	2.158	2.120	2.196
Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal	27876	32316	4.149	4.076	4.223	2.260	2.214	2.307	2.191	2.149	2.234
Cluster 5 - Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	33303	21021	2.259	2.217	2.302	1.561	1.527	1.596	1.550	1.518	1.583
Cluster 6 - Neurological, Digestive and Circulatory	29584	12838	1.553	1.519	1.588	0.991	0.967	1.015	0.982	0.959	1.005
Cluster 7 - Respiratory and Ear	28696	12948	1.615	1.580	1.651	1.210	1.181	1.240	1.220	1.191	1.249
Cluster 8 - Digestive	24959	10733	1.539	1.503	1.576	1.307	1.273	1.341	1.292	1.260	1.325
Cluster 9 - Neurological, Musculoskeletal and minor	24108	9175	1.362	1.328	1.397	1.157	1.126	1.189	1.173	1.142	1.204
Cluster 10 - Multisystem Pattern	9262	5736	2.216	2.143	2.293	1.389	1.338	1.441	1.395	1.346	1.445

*Sex, Age, MEDEA, N° packages 2012, N° eGFR 2012 (Complete Cases)
 **Sex, Age, MEDEA, N° packages 2012, N° eGFR 2012 (Multiple Imputation)

Cluster 1 - Non-Specific	Liver function										
	Normal (n)	Abnormal (n)	Unadjusted			Adjusted*			Adjusted**		
	353379	31408	OR	2.50%	97.50%	OR	2.50%	97.50%	OR	2.50%	97.50%
Cluster 2 - Eye Impairment and Mental	158951	18136	1.284	1.259	1.309	1.206	1.181	1.231	1.207	1.183	1.232
Cluster 3 - Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	62867	9323	1.669	1.628	1.710	1.361	1.325	1.397	1.356	1.322	1.391
Cluster 4 - Cardio-Circulatory and Renal	50604	9588	2.132	2.080	2.185	2.001	1.945	2.060	1.961	1.908	2.015
Cluster 5 - Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	46498	7826	1.894	1.844	1.945	1.250	1.213	1.288	1.240	1.204	1.276
Cluster 6 - Neurological, Digestive and Circulatory	38518	3904	1.140	1.101	1.181	1.038	1.000	1.078	1.022	0.986	1.060
Cluster 7 - Respiratory and Ear	37542	4102	1.229	1.188	1.272	1.140	1.099	1.183	1.142	1.103	1.183
Cluster 8 - Digestive	26314	9378	4.010	3.906	4.116	3.422	3.327	3.521	3.391	3.300	3.485
Cluster 9 - Neurological, Musculoskeletal and minor	30058	3225	1.207	1.162	1.254	1.179	1.132	1.227	1.176	1.131	1.224
Cluster 10 - Multisystem Pattern	13049	1949	1.680	1.600	1.765	1.562	1.482	1.647	1.588	1.509	1.671

*Sex, Age, MEDEA, N° packages 2012, N° liver function lab 2012 (Complete Cases)
 **Sex, Age, MEDEA, N° packages 2012, N° liver function lab 2012 (Multiple Imputation)

abnormal liver function were C8-Digestive (OR 3.39; CI 95% 3.30–3.49), followed by C4-Cardio-Circulatory and Renal (OR 1.96; CI 95% 1.91–2.02) (Table 2 and Supplementary File 4).

Discussion

Key results

This study informs on the use of medication by the elderly population during 5 years of follow up, according to the ten most common MP. Predictably, the most overrepresented drugs in each MP coincide with the most overrepresented disorders in that same MP. Also, the medicines most prescribed in the study population remain unchanged throughout the follow up period. The analysis of polypharmacy based on specific MP and their association with abnormal liver and kidney function has revealed that the patients included in the various MP present high rates of abnormal liver and kidney function when compared to the MP *C1-Non-Specific*, underlining the need for new safety criteria in these patients [32, 33].

Polypharmacy and their evolution

In *C2-Eye Impairment and Mental*, the medicines most frequently prescribed correspond to the ocular disorders diagnosed. However, in other groups of diseases of this MP, for instance the *Neurotic, stress-related and somatoform diseases*, which correspond mainly to cigarette consumption, the pharmacological treatment is not subsidised by the public health system and consequently does not appear in the Pharmacy Invoice Registry.

In *C3-Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory*, over 50% of diseases are exclusive of this cluster. However, even if the medication is associated with overrepresented conditions, it does not have high exclusivity since these medicines have different authorised indications, for instance glucocorticoids and Vitamin D and analogues, which are even indicated off-label [34, 35].

The MP *C4-Cardio-Circulatory and Renal* and *C5-Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary*, illustrate the patients with multimorbidity who are prescribed polypharmacy to treat overrepresented diseases. In addition, some diseases as diabetes that are not overrepresented might need various medicines to control the condition. Moreover, recent intensification of treatments has translated into an increase in drug prescription [36, 37].

In *C9-Neurological, Musculoskeletal and Minor*, metamizole has replaced traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), probably due to emerging safety concerns of NSAIDs regarding the kidney [38], cardiovascular [39, 40], and digestive systems [39].

Abnormal kidney and liver failure function

This study shows that most patients with multimorbidity receiving polypharmacy present abnormal kidney and liver function. While the design of this study cannot explain the causes of the abnormal kidney and liver function observed, we hypothesise that they probably originate from the baseline disorders of the patients, adverse effects from the medication, inappropriate prescribing and lack of adjustment to the kidney and liver function of each patient,

which are usually affected by old age [11–13, 41–43]. This study, based on medication packages dispensed in pharmacies, underlines the importance of stringent monitoring of prescriptions, particularly in patients that might have abnormal kidney and liver function. We recommend the use of prompts in the EHR to adjust medication dosage in accordance with liver function and eGFR.

Abnormal kidney function is highest in patients from MP C4 and C3. In MP C4 -*Cardio-Circulatory and Renal*, in addition to the baseline kidney and cardiovascular disorders of these patients, abnormal kidney function has been attributed to the hemodynamic effects of diuretics causing nephrotoxicity [41]. The MP C3-*Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory* includes patients with hypothyroidism [44] and overrepresentation of allopurinol, both causes of abnormal kidney function.

Abnormal liver function is highest in patients from clusters C8 and C4. The risk is highest in patients in C8 - *Digestive*, since this pattern represents patients with liver disease. C4- *Cardio-Circulatory and Renal* has the oldest patients and the highest prescription of vitamin K antagonists, which can cause cholestasis [42].

Comparison with the literature

Most studies on MP use a cross-sectional design. Some publications include longitudinal data, but to our knowledge no data on the association of MP and abnormal kidney and liver function have been published [45]. In the literature, European articles underscore medication for depression and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the elderly [18], which we included in clusters C9 and C5, respectively. In contrast, Japanese authors observe the highest risk of polypharmacy in malignant, digestive and urologic patterns [17]. While we excluded drugs for the treatment of malignancies in our study, we did not observe overrepresentation of drugs for the gastrointestinal system, since they are the type of medication most consumed in the general population, nor for urological diseases, which are highly prevalent in the population over 65 years. Interestingly, in the Japanese study only 25% of patients were over 65 years of age. Ultimately, if we analysed the drugs overrepresented in specific patterns such as the cardiovascular (C4 and C5), these medicines would practically replicate polypharmacy patterns described in other publications [18], i.e., drugs for cardiovascular diseases, for diabetes and for gout. However, our medication patterns included also the treatments for other diseases in MP C4 and C5, for instance anaemia, pain, glaucoma, COPD and benign prostatic hyperplasia.

Strengths and limitations

One of the major strengths of this study is the use of a large, high-quality database that originates from the

primary care EHR, which includes a large proportion of the population with multimorbidity and with polypharmacy [23]. Furthermore, we have used a classification for chronic diseases previously validated by a clinically driven methodology, which allows a homogeneous assessment of chronic diseases and polypharmacy in a manageable number of categories, and also the uniform evaluation of chronicity in the European Union [24].

This study also presents some limitations. Firstly, we only considered the medications for which at least three packages during each year of the study period had been dispensed. While this could underestimate some medicines, it is extremely unusual to dispense less than 3 packages per year of drugs treating chronic diseases. Similarly, we excluded the medication for acute conditions, some of which can cause temporary abnormalities in kidney and liver function. Secondly, the SIDIAP only collects information on drugs prescribed by primary care and hospital physicians which are dispensed by community pharmacies. Consequently, our analysis cannot rule out active ingredients included in hospital drug regimes, over-the-counter medicines and para-pharmacy products, which might also impair kidney and liver function. Thirdly and finally, censoring of people who died and people who transferred might have influenced estimations of risk associations in a competing-risk scenario, which was not an objective of this study.

Our research shows that while prescription of polypharmacy might be justified with regard to clinical guidelines, it increases the risk of adverse drug reactions and might negatively affect kidney and liver function. Crucially, the risk of overtreatment, which occurs when the prescribed medications have no clinically significant benefit and when the risk of adverse effects associated with an additional medication outweighs the overall benefit of the treatment, is high in polypharmacy [46, 47].

Conclusions

Polypharmacy is highly prevalent in older adults. The most frequently prescribed medicines were related to MP and their consumption was maintained throughout the follow-up period.

Finally, this study provides real-world data on the evolution of polypharmacy and multimorbidity among older adults and describes the association between polypharmacy and abnormal liver and kidney function in this population.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01580-1>.

Additional file 1. Prevalence of Top 30 Drugs during the follow up period in people over 65 years in Catalonia.

Additional file 2. Multimorbidity patterns with Hidden Markov models at baseline (year 2012) and final year (2016) of the study. Drug use

Additional file 3. Evolution of kidney function during follow up by clusters.

Additional file 4. Evolution of liver function during follow up by clusters.

Abbreviations

ALP: Alkaline phosphatase; ALT: Alanine transaminase; ATC: Anatomical therapeutic chemical classification system; C1: Cluster 1; C2: Cluster 2; C3: Cluster 3; C4: Cluster 4; C5: Cluster 5; C6: Cluster 6; C7: Cluster 7; C8: Cluster 8; C9: Cluster 9; C10: Cluster 10; CHI: Catalan health institute; CI: Confidence interval; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; eGFR: Estimate glomerular filtration rate; EHR: Electronic health records; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase; HMGCoA-reductase : 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductase; HMM: Hidden markov model; ICD-10: International classification of diseases, version 10; IDMS10: Creatinine calibrated to isotope dilution mass spectrometry; IQR: Interquartile range; MEDEA: Mortality in Spanish small areas and socioeconomic and environmental inequalities; MDRD-4: Four-variable modification of diet in renal disease; MP: Multimorbidity pattern; NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; O/E-ratios: Observed/expected ratios; OR: Odds ratio; PCAmix: Principal component analysis and multiple correspondence analysis; PHCCs : Primary health care centres; PPI: Proton pump inhibitors; SD: Standard deviation; SIDIAP: Information system for research in primary care

Acknowledgements

We thank the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, which provided the database for the study. The authors are also grateful to Carmen Ibáñez for the administrative work.

Authors' contributions

All authors contributed to the design of the study, revised the article and approved the final version. CV, ARL, MGC, EA and SFB obtained the funding. CV, MGC, QFB, ARL, AT, MPV and NVV drafted the article. NV, AT, MG, AR, CV and SFB proposed the methodology, programmed the tests, and contributed to the analysis and interpretation of data. NV, CV, MGC, and MCB wrote the first draft of the manuscript. NV, AT, ARL and SFB wrote the first draft of the supplementary file, and all authors contributed ideas, interpreted the findings and reviewed rough drafts of the manuscript.

Funding

This work was supported by a research grant from the the Instituto de Salud Carlos III, under the auspices of the Ministry of Science, Innovation and Universities, awarded in the 2016 call under the Health Strategy Action 2013–2016, within the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013–2016 [grant number P116/00639], co-funded with European Union ERDF funds (European Regional Development Fund) and the Department of Health of the Catalan Government, in the 2017 call that awarded subsidies for the Strategic Plan for Research in Health (*Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut*, PERIS) 2016–2020, modality research oriented to Primary care [grant number SLT002/16/00058] and by the Catalan Government [grant number AGAUR 2017 SGR 578].

Availability of data and materials

The datasets are not available, as researchers have signed an agreement with the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) concerning confidentiality and security of the dataset, which forbids providing data to third parties. The SIDIAP is subject to periodic audits.

Ethics approval and consent to participate

The protocol of the study was approved by the Clinical Research Ethics Committee, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (P16/151). All data were anonymized in agreement with national and international law.

Consent for publication

Not Applicable.

Competing interests

All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could have influenced the submitted work.

Author details

¹Àrea del Medicament i Servei de Farmàcia, Gerència Territorial de Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ²Methodology of Biomedical Research and Public Health, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, and Preventive Medicine and Public Health, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona Spain. ³Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Bellaterra, Spain. ⁵Department of Psychiatry, Vic University Hospital, Vic, Spain. ⁶Àrea de Serveis Assistencials, Servei Català de la Salut, Barcelona, Spain.

Received: 11 December 2019 Accepted: 7 May 2020

Published online: 12 June 2020

References

- Valderas JM, Starfi B, Sibbald B. Understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357–63.
- Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel J-P, et al. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–54.
- Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery A. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2011;61(582):e12–21.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–9.
- Viola C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3–11.
- Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012;345:e6341.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Elett L, Caughey GE. What is polypharmacy? systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17:230.
- Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(12):1415–27.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57–65.
- Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345–51.
- Ren R, Deng L, Xue Y, Suzuki K, Zhang W, Yu Y, et al. Visualization of aging-associated chromatin alterations with an engineered TALE system. *Cell Res*. 2017;27(4):483–504.
- Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-related pharmacokinetic and Pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17(6):571–84.
- Poulose N, Raju R. Aging and injury: alterations in cellular energetics and organ function. *Ageing Dis*. 2014;5(2):101–8.
- Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD008165.
- Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancoco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254–66.
- Guisado-Clavero M, Violán C, López-Jiménez T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Muñoz MA, et al. Medication patterns in older adults with multimorbidity: a cluster analysis of primary care patients. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):1–12.
- Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, Onishi Y, Fukuhara S. Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep*. 2018;8(1):3806.
- Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling

- systematic associations between prescribed medications. *PLoS One*. 2013; 8(12):e84967.
19. Kostev K, Jacob L. Multimorbidity and polypharmacy among elderly people followed in general practices in Germany. *Eur J Intern Med*. 2018;55:66–8.
 20. Violán C, Fernández-Bertolin S, Guisado-Clavero M, Foguet-Boreu Q, Valderas JM, Vidal J, et al. Longitudinal multimorbidity patterns in elderly population using hidden Markov models: a cohort study of Mediterranean elderly population. *Sci Rep*.
 21. Statistical Institute of Catalonia. Idescat. Statistical Yearbook of Catalonia [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&lang=en>.
 22. Memòria d'activitats 2012. Institut Català de la Salut [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 18]. Available from: http://ics.gencat.cat/ca/detall/publicacio/memoria_2012-00007.
 23. García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135–45.
 24. 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 - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1417–23.
 25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th ed. Oslo: 2013. https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf.
 26. Elorza-Ricart JM, Tovillas-Morán FJ, Oliveras-Puig A, Galcerán JM, Fina F, Dalfo-Baqué A. Estudio transversal comparativo de las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria de Barcelona. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2012;29(4):118–29.
 27. Forns J, Cainzos-Achirica M, Hellfritsch M, Morros R, Poblador-Plou B, Hallas J, et al. Validity of ICD-9 and ICD-10 codes used to identify acute liver injury: a study in three European data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019; 28(7):965–75.
 28. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008; 22(3):179–87.
 29. Bezdek JC. Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms. 1st ed. New York: Springer; Plenum Press; 1981.
 30. Rabinier LR. A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proc IEEE*. 1989;77(2):257–86.
 31. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377–99.
 32. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation making it safe and sound [internet]. London: The King's Fund; 2013. Available from: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf.
 33. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open*. 2015;5:e009235.
 34. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2018 update on medical overuse. *JAMA Intern Med*. 2019;179(2):240–6.
 35. Woodford HJ, Barrett S, Pattman S. Vitamin D: too much testing and treating? *Clin Med (Northfield Il)*. 2018;18(3):196–200.
 36. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007–2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6(10):4–11.
 37. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care*. 2017;40(4):468–75.
 38. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88(2):396–403.
 39. Baigent C, Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–79.
 40. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857.
 41. Bosch JA, Calbè JJ, Calero F, Díaz JM, Diego L, Esmatjes E, et al. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
 42. Morales ML, Vélez LN, Muñoz M. OG. Hepatotoxicidad: Patrón colestásico inducido por fármacos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2016;31(1):36–47.
 43. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clínica Med Fam*. 2010;3(3): 177–91.
 44. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503–15.
 45. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:289–98.
 46. Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017; 390:156–68.
 47. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, Joly L, Grodzicki T, Rajkumar C, et al. Polypharmacy in the aging patient: Management of Hypertension in octogenarians. *J Am Med Assoc*. 2015;314(2):170–80.

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



6.2.2. Article 2

Stafford G, **Villén N**, Roso-Llorach A, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Violán C. Combined Multimorbidity and Polypharmacy Patterns in the Elderly: A Cross-Sectional Study in Primary Health Care. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 1;18(17):9216. doi: 10.3390/ijerph18179216. PMID: 34501805; PMCID: PMC8430667 [156].



Article

Combined Multimorbidity and Polypharmacy Patterns in the Elderly: A Cross-Sectional Study in Primary Health Care

Grant Stafford ^{1,2}, Noemí Villén ^{3,4}, Albert Roso-Llorach ^{2,4,5}, Amelia Troncoso-Mariño ^{3,6}, Mònica Monteagudo ^{2,5} and Concepción Violán ^{5,7,*}

- ¹ Programa de Máster en Salud Pública, Universitat Pompeu Fabra, 08003 Barcelona, Spain; grant.stafford95@gmail.com
 - ² Unitat Transversal de Recerca (UTR), Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 08007 Barcelona, Spain; aroso@idiapjgol.org (A.R.-L.); mmonteagudo@idiapjgol.org (M.M.)
 - ³ Àrea del Medicament i Servei de Farmàcia, Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut (ICS), 08015 Barcelona, Spain; nvillenr.bcn.ics@gencat.cat (N.V.); atroncoso@gencat.cat (A.T.-M.)
 - ⁴ Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 08193 Barcelona, Spain
 - ⁵ Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 08193 Barcelona, Spain
 - ⁶ Department of Clinical Sciences, University of Barcelona and IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain
 - ⁷ Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitaria per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 08303 Mataró, Spain
- * Correspondence: cviolanf.mn.ics@gencat.cat



Citation: Stafford, G.; Villén, N.; Roso-Llorach, A.; Troncoso-Mariño, A.; Monteagudo, M.; Violán, C. Combined Multimorbidity and Polypharmacy Patterns in the Elderly: A Cross-Sectional Study in Primary Health Care. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9216. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179216>

Academic Editors: Belchin Kostov, Luis González-de Paz and Antoni Sisó-Almirall

Received: 22 June 2021
Accepted: 26 August 2021
Published: 1 September 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: The acquisition of multiple chronic diseases, known as multimorbidity, is common in the elderly population, and it is often treated with the simultaneous consumption of several prescription drugs, known as polypharmacy. These two concepts are inherently related and cause an undue burden on the individual. The aim of this study was to identify combined multimorbidity and polypharmacy patterns for the elderly population in Catalonia. (2) Methods: A cross-sectional study using electronic health records from 2012 was conducted. A mapping process was performed linking chronic disease categories to the drug categories indicated for their treatment. A soft clustering technique was then carried out on the final mapped categories. (3) Results: 916,619 individuals were included, with 93.1% meeting the authors' criteria for multimorbidity and 49.9% for polypharmacy. A seven-cluster solution was identified: one non-specific (Cluster 1) and six specific, corresponding to diabetes (Cluster 2), neurological and musculoskeletal, female dominant (Clusters 3 and 4) and cardiovascular, cerebrovascular and renal diseases (Clusters 5 and 6), and multi-system diseases (Cluster 7). (4) Conclusions: This study utilized a mapping process combined with a soft clustering technique to determine combined patterns of multimorbidity and polypharmacy in the elderly population, identifying overrepresentation in six of the seven clusters with chronic disease and chronic disease-drug categories. These results could be applied to clinical practice guidelines in order to better attend to patient needs. This study can serve as the foundation for future longitudinal regarding relationships between multimorbidity and polypharmacy.

Keywords: multimorbidity; polypharmacy; elderly; primary healthcare; chronic disease; clustering; combined patterns; machine learning

1. Introduction

The global life expectancy at birth has increased from 52.6 years in 1960 to 72.6 years in 2018 [1]. While it is certain that people are living longer on average, this does not necessarily mean they are living healthier lives, as an increase in life expectancy anticipates an increase in morbidity [2,3]. As individuals age, the body changes and experiences a state of physical decline, resulting in weaker defenses and easier acquisition of chronic

illnesses in the later years of life [2,4]. The diagnosis of two or more chronic diseases in the same individual is referred to as multimorbidity [5].

Multimorbid individuals tend to be prescribed a high number of medications in order to combat their diagnosed chronic illnesses. Consumption of prescribed drugs holds a higher prevalence and relevance in older adults, and complications could include potentially inappropriate prescribing [6]. While a homogeneous operational definition is lacking throughout the field, literature supports the definition of polypharmacy as the consumption of five or more drugs daily in the same individual [7]. Polypharmacy is considered a critical public health problem that is related to drug-drug and drug-disease interactions, adverse drug events [8–12], falls, hospital admissions and mortality [13,14]. Polypharmacy has been on the rise over the past several decades [11] and is highly associated to multimorbidity [8].

In a world with an ageing population, the burdens of multimorbidity and polypharmacy have undue individual and system-wide impacts on health. While there exists a growing amount of literature regarding multimorbidity and polypharmacy, the vast majority of studies analyze polypharmacy as descriptive drugs in multimorbidity patterns, focus almost exclusively on one topic or the other without meaningfully connecting the two, or examine the disease rather than the individual as the unit of analysis [15–17]. Furthermore, medication is considered a proxy variable to disease [15,18,19], and, for this reason, jointly analyzing multimorbidity and polypharmacy can produce an overestimation error due to the fact that people with prevalent diseases such as diabetes or cardiovascular diseases are treated with many medications for both clinical conditions and risk factors and, for this reason, are overestimated. To avoid this, drug groups can be analyzed according to their associated disease, thereby preventing prevalent diseases from being overestimated. This type of approach would permit a better understanding of the patient groups and, at the same time, facilitate strategies aimed at prevention, diagnosis, and treatment because it includes diseases with or without drug treatment.

As far as we understand, little research has been completed regarding methods that simultaneously analyze the combined patterns of multimorbidity and polypharmacy at an individual level. Machine-learning soft clustering models are a robust tool capable of performing such an analysis. Cluster analysis involves assigning individuals to a certain cluster so that the items (i.e., units of analysis—diseases and drugs) are as similar as possible, while individuals in different clusters are as least similar as possible. Cluster identification is based on similarity measures, and their choice is reliant upon the data and/or the reason for analysis [20]. Hard clustering forces each individual to belong to only one cluster, while soft clustering (also called fuzzy clustering) grants varying degrees of membership, thus allowing for the individual to pertain to multiple clusters [20]. The aim of this study was to determine combined patterns of multimorbidity and polypharmacy in the Catalan population 65–99 years of age through a machine-learning soft clustering technique that incorporates the research team's mapping of chronic disease and drug associations.

2. Materials and Methods

2.1. Setting, Design, and Population

Catalonia, an autonomous community of Spain, is a Mediterranean region with 7,515,398 reported inhabitants for the year 2012 [21]. Universal health coverage is established for residents in Spain by the National Health Service and is implemented in a decentralized fashion through each of the seventeen autonomous communities [22]. In Catalonia, the Catalan Health Institute (CHI) manages over 283 primary care centers, offering health services to over six million residents [23].

A cross-sectional study was performed on the baseline year (2012) of a longitudinal study (2012–2016) using electronic health records (EHRs) in Catalonia. Inclusion criteria for the cross-sectional study population allowed for individuals 65–99 years of age on 31 December 2011, who survived until 31 December 2012, and had at least one visit to

a CHI-managed primary care center during the longitudinal study period (2012–2016). No new entries were permitted in the study, and dropouts were due to either death or transfer to another primary care center outside of CHI governance. A total of 916,619 eligible individuals were included at the baseline year (Figure 1).

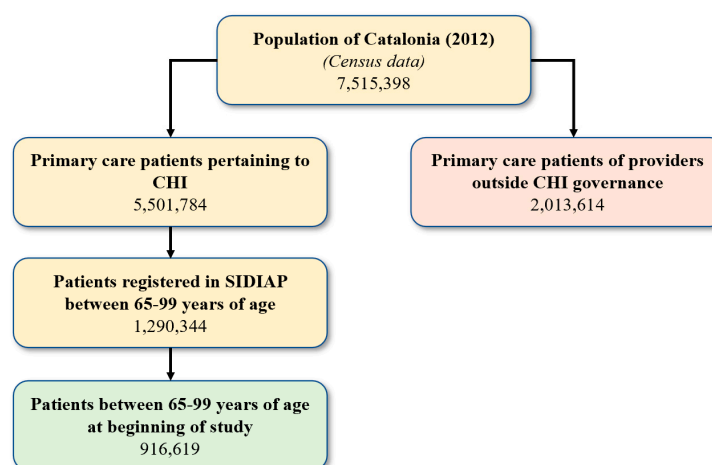


Figure 1. Estimated population study according to selection criteria.

2.2. Data Source

The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) contains EHRs from the primary care centers managed by the CHI [24]. The SIDIAP database, in addition to clinical information, contains demographic, laboratory, and invoiced drug information, with every datapoint linked to the individual via an anonymous and unique personal identifier.

2.3. Variables

The SIDIAP database was the single source of information for all variables. All variables were analyzed exclusively within the study period (2012).

2.3.1. Chronic Diseases and Multimorbidity

All diseases in the SIDIAP database were coded according to the International Classification of Diseases, Version 10 (ICD-10). An operational definition for multimorbidity was based on the 60 chronic disease categories determined by Calderón-Larrañaga et al. in the Swedish National study of Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) [25]. Each chronic disease category was included as an individual binary variable, and multimorbidity was defined via a dichotomous variable as the presence of two or more diagnoses from the 60 chronic disease categories. However, only chronic disease categories with $\geq 2\%$ prevalence in the study population were included for final analysis, thus leaving 47 SNAC-K chronic disease categories in total (Appendix A Table A1).

2.3.2. Drugs and Classification

Invoiced drugs recorded in the SIDIAP database included drugs dispensed in pharmacies. Drugs received in hospital and/or dispensed by a hospital pharmacy and all other drugs not subsidized through the national health system were excluded from this study. Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System, which categorizes drugs through various levels of specificity into groups (hereafter referred to as “drug categories”) according to the targeted organ/system and their chemical, pharmacological, and therapeutic properties [26]. Drug categories with $\geq 1\%$ prevalence in the study population were included for final analysis. Chronic use for invoiced drugs

was determined for individuals who were invoiced three or more packages of the same drug categories during the study period. While not meeting the prevalence or chronic use criteria, the drug category *Other Drugs Affecting Bone Structure and Mineralization* (ATC 4th level code “M05BX”) was added to the study due to its twice-a-year treatment regimen for chronic diseases. Each drug category was included as an individual binary variable, and polypharmacy was defined via a dichotomous variable as chronic use in the same individual for five or more different drug categories (ATC 4th level) from the eighty-nine drug categories outlined in the following section.

2.3.3. Grouping of Drugs and Mapping to Chronic Diseases

The research team identified 89 different drug categories (ATC 4th level) (Appendix A Table A2) associated to the 60 chronic disease categories mentioned prior via a thorough revision of several databases that are well-known international clinical guidelines for each disease [27–29]. A mapping was done of all 60 SNAC-K chronic disease categories [25] and 89 drug categories. Drug categories were mapped to the SNAC-K chronic disease categories for which they are prescribed to treat. Chronic disease-drug categories were then created in the form of dichotomous variables for individuals who were diagnosed with a SNAC-K chronic disease category and, depending on disease management criteria, invoiced 0, 1, or 1+ of the mapped drug categories. (For example, the Allergy disease category was mapped with seven drug categories. An individual would qualify in this category if diagnosed with a disease pertaining to the Allergy disease category and invoiced at least one of the seven drug categories). A total of seven of the final 47 SNAC-K chronic diseases categories require non-pharmacological treatments or treatment with drugs excluded from this study and, therefore, could not be mapped. The remaining 40 SNAC-K chronic disease categories were mapped to drug categories, resulting in 29 chronic disease-drug categories containing $\geq 2\%$ prevalence in the study population (see Appendix A Table A3 for mapping example; see Supplementary Materials Table S1 for complete mapping process). The seven chronic disease categories requiring non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study and the 29 chronic disease-drug categories, all with prevalence $\geq 2\%$, were included to determine combined patterns of multimorbidity and polypharmacy (Figure 2).

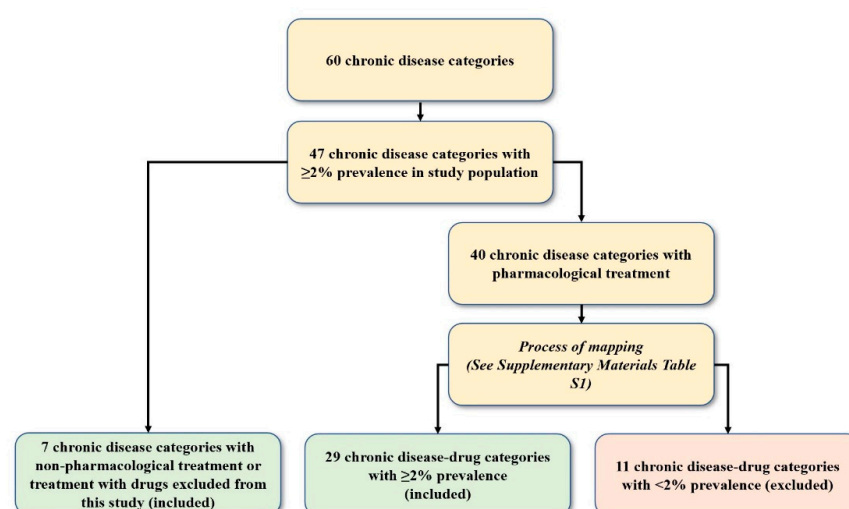


Figure 2. Number of significant chronic disease or chronic disease-drug categories after mapping.

2.3.4. Other Variables

Pertinent demographic data analyzed in the study includes age (measured in years), sex (female or male), and socioeconomic status (measured by the MEDEA [Mortality

in Spanish Small Areas and Socioeconomic and Environmental Inequalities] Index via quintiles from least deprived to most deprived for urban areas, while rural areas were sorted into an independent category [30]).

2.4. Statistical Analysis

Descriptive statistics were applied to summarize preliminary findings.

Due to the high dimensionality of the SIDIAP database, dimension-reduction techniques were exercised through PCA Mix, an application of principal component analysis (PCA) for numeric original variables and multiple correspondence analysis (MCA) for binary variables. This method reduced the size of the database while maintaining the complexity of the original data. The Karlis–Saporta–Spinaki rule was applied in order to select the appropriate number of dimensions to preserve [31].

Using the reduced database, the combined multimorbidity and polypharmacy patterns were determined through a fuzzy c-means (FCM) clustering algorithm [32], incorporating the twenty-nine chronic disease-drug categories and the seven chronic disease categories with non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study, all of which satisfied the prevalence threshold of $\geq 2\%$ in the study population. To obtain a range with the ideal number of clusters, validation indices [33] were calculated (Supplementary Materials Figure S1). The outcome of the FCM clustering algorithm was a determined number of models with different numbers of clusters in each model, as calculated by the validation indices. Each model contained varying degrees of disease-medication association, and the final model of clusters was determined by the research team according to clinical relevance.

The clusters were described in two parts: (1) observed/expected ratios (O/E ratios) were calculated by dividing the prevalence of a chronic disease or chronic disease-drug category in a specific cluster by the prevalence of the same chronic disease or chronic disease-drug category in the entire study population; (2) exclusivity was determined by dividing the number of individuals with a chronic disease or chronic disease-drug category in a specific cluster by the amount of all individuals with the same chronic disease or chronic disease-drug category in the entire study population. A threshold of two for the O/E ratio was set in order for a disease/medication to be considered a relevant part of a cluster [34,35]. An exclusivity threshold of 30% was a secondary, but not determining, factor when evaluating the chronic disease or chronic disease-drug categories association with a cluster.

All analyses were performed in R version 4.0.3 and Stata version 15. Specifically, R was used to run the PCA mix and FCM clustering algorithm; Stata was used for data management.

3. Results

Of the 916,619 eligible individuals 65 years and over (women: 57.8%; mean age: 75.4; standard deviation; 7.4), 853,085 (93.1%) satisfied the criteria for multimorbidity, and 457,576 (49.9%) for polypharmacy (Figure 3). The most frequent chronic disease categories in the population were hypertension (71%), dyslipidemia (50.9%), osteoarthritis and other degenerative joint diseases (32.8%), obesity (28.7%), and diabetes (25.1%) [Appendix A Table A1], with a median of six chronic diseases (interquartile range [IQR] 4.0–8.0) per person. The most prevalent drug categories included proton pump inhibitors (44.3%), HMG CoA reductase inhibitors (38.2%), anilides (28.4%), platelet aggregation inhibitors, excluding heparin (35.6%), and benzodiazepine derivatives (20.9%) [Appendix A Table A2], with a median of 5 drugs (IQR 2.0–8.0) per person.

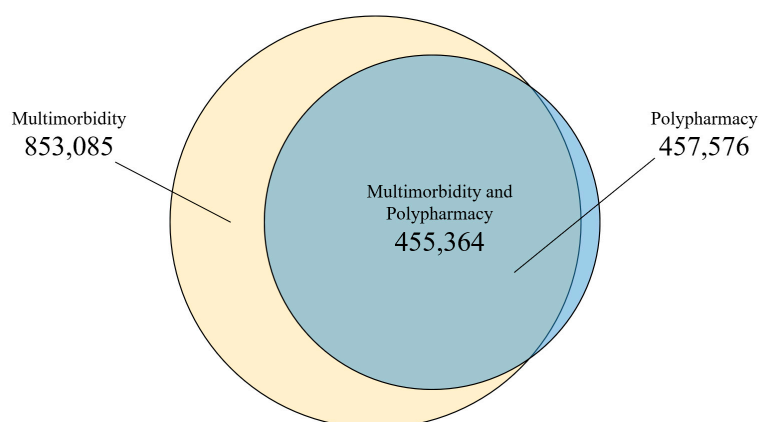


Figure 3. Multimorbid and polymedicated individuals in the study aged 65–99 years ($n = 916,619$, Catalonia, 2012).

The authors identified a seven-cluster solution for combined patterns of multimorbidity and polypharmacy. Cluster 2 to Cluster 7 contained over 99% multimorbidity in each cluster and reported higher overrepresentation values (O/E ratio > 2) for at least one of the chronic disease or chronic disease-drug categories. Characteristics of the study participants in each cluster are detailed in Appendix A Table A4. Principal results and the most frequent chronic disease and chronic disease-drug categories by cluster (Table 1) are highlighted below:

Table 1. Most frequent 15 chronic disease or chronic disease-drug categories in individuals aged 65–99 years by cluster ($n = 916,619$, Catalonia, 2012).

Pattern	Disease or Disease-Medication Category	O	O/E Ratio	EX
1 Non-Specific ($n = 344,958$: 37.63%)	Chronic disease group for solid neoplasms	12.86	0.86	32.37
	Chronic disease-drug group for prostate diseases	7.82	0.77	29.11
	Chronic disease-drug group for osteoporosis	7.74	0.74	27.74
	Chronic disease group for deafness and hearing loss	5.91	0.60	22.58
	Chronic disease-drug group for COPD, emphysema, and chronic bronchitis	4.26	0.53	20.03
	Chronic disease-drug group for esophagus, stomach, and duodenum diseases	3.77	0.52	19.54
	Chronic disease-drug group for thyroid diseases	2.84	0.51	19.34
	Chronic disease group for cataract and lens diseases	8.47	0.50	18.65
	Chronic disease-drug group for dementia	1.56	0.47	17.61
	Chronic disease-drug group for hypertension	26.41	0.46	17.48
	Chronic disease group for bradycardias and conduction diseases	1.12	0.40	15.13
	Chronic disease-drug group for sleep disorders	2.22	0.39	14.64
	Chronic disease group for obesity	11.29	0.39	14.82
	Chronic disease-drug group for dyslipidemia	12.32	0.38	14.40
	Chronic disease group for chronic pancreas, biliary tract, and gallbladder diseases	1.09	0.37	13.78

Table 1. Cont.

Pattern	Disease or Disease-Medication Category	O	O/E Ratio	EX
2 Diabetes (n = 178,457: 19.47%)	Chronic disease-drug group for diabetes	39.52	2.15	41.93
	Chronic disease-drug group for glaucoma	10.75	1.78	34.65
	Chronic disease group for obesity	49.61	1.73	33.68
	Chronic disease-drug group for dyslipidemia	55.12	1.71	33.33
	Chronic disease-drug group for hypertension	84.37	1.48	28.89
	Chronic disease-drug group for thyroid diseases	7.44	1.34	26.17
	Chronic disease-drug group for chronic kidney diseases	13.92	1.32	25.69
	Chronic disease-drug group for ischemic heart disease	8.52	1.11	21.61
	Chronic disease-drug group for cerebrovascular diseases	6.54	1.01	19.69
	Chronic disease group for cataract and lens diseases	17.15	1.00	19.54
	Chronic disease-drug group for peripheral vascular disease	2.55	1.00	19.47
	Chronic disease-drug group for prostate diseases	9.58	0.95	18.46
	Chronic disease group for solid neoplasms	14.06	0.94	18.31
	Chronic disease group for deafness and hearing loss	8.42	0.85	16.64
	Chronic disease group for chronic pancreas, biliary tract, and gallbladder diseases	2.40	0.80	15.67
3 Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant (n = 102,750: 11.21%)	Chronic disease-drug group for peripheral neuropathy	9.73	3.08	34.56
	Chronic disease-drug group for dorsopathies	24.05	2.88	32.24
	Chronic disease-drug group for other musculoskeletal and joint diseases	22.42	2.73	30.64
	Chronic disease-drug group for other genitourinary diseases	8.68	2.44	27.32
	Chronic disease-drug group for glaucoma	14.68	2.43	27.25
	Chronic disease-drug group for osteoarthritis and other degenerative joint diseases	41.87	2.16	24.19
	Chronic disease group for deafness and hearing loss	19.68	2.00	22.40
	Chronic disease-drug group for neurotic, stress-related, and somatoform diseases	20.38	1.99	22.36
	Chronic disease group for cataract and lens diseases	33.75	1.98	22.14
	Chronic disease-drug group for depression and mood diseases	23.16	1.86	20.90
	Chronic disease-drug group for osteoporosis	18.91	1.80	20.17
	Chronic disease-drug group for colitis and related diseases	18.22	1.79	20.09
	Chronic disease-drug group for sleep disorders	9.93	1.74	19.51
	Chronic disease-drug group for other psychiatric and behavioral diseases	3.18	1.58	17.71
	Chronic disease-drug group for esophagus, stomach, and duodenum diseases	11.29	1.55	17.41

Table 1. Cont.

Pattern	Disease or Disease-Medication Category	O	O/E Ratio	EX
4 Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant (<i>n</i> = 90,287: 9.85%)	Chronic disease-drug group for other psychiatric and behavioral diseases	7.42	3.69	36.34
	Chronic disease-drug group for neurotic, stress-related, and somatoform diseases	37.33	3.65	36.00
	Chronic disease-drug group for peripheral neuropathy	10.93	3.46	34.09
	Chronic disease-drug group for depression and mood diseases	41.75	3.36	33.10
	Chronic disease-drug group for dorsopathies	27.22	3.25	32.06
	Chronic disease-drug group for other musculoskeletal and joint diseases	26.65	3.25	32.00
	Chronic disease-drug group for other genitourinary diseases	9.81	2.76	27.14
	Chronic disease-drug group for sleep disorders	15.07	2.64	26.02
	Chronic disease-drug group for osteoarthritis and other degenerative joint diseases	47.21	2.43	23.97
	Chronic disease-drug group for colitis and related diseases	22.46	2.21	21.76
	Chronic disease-drug group for osteoporosis	20.89	1.99	19.58
	Chronic disease-drug group for esophagus, stomach, and duodenum diseases	13.80	1.90	18.70
	Chronic disease-drug group for thyroid diseases	8.76	1.58	15.60
	Chronic disease-drug group for autoimmune diseases	3.12	1.43	14.13
	Chronic disease group for deafness and hearing loss	13.77	1.40	13.77
5 Cardio-cerebrovascular and Renal (<i>n</i> = 80,855: 8.82%)	Chronic disease-drug group for peripheral vascular disease	12.02	4.71	41.57
	Chronic disease-drug group for ischemic heart disease	29.85	3.89	34.32
	Chronic disease-drug group for cerebrovascular diseases	19.34	2.99	26.37
	Chronic disease-drug group for heart failure	21.10	2.83	24.94
	Chronic disease group for bradycardias and conduction diseases	7.04	2.53	22.33
	Chronic disease-drug group for atrial fibrillation	15.98	2.39	21.06
	Chronic disease-drug group for other psychiatric and behavioral diseases	4.63	2.30	20.33
	Chronic disease-drug group for chronic kidney diseases	21.85	2.07	18.27
	Chronic disease-drug group for COPD, emphysema, chronic bronchitis	15.85	1.98	17.45
	Chronic disease-drug group for colitis and related diseases	19.64	1.93	17.04
	Chronic disease-drug group for anemia	11.32	1.93	17.00
	Chronic disease-drug group for neurotic, stress-related, and somatoform diseases	18.28	1.79	15.79
	Chronic disease-drug group for prostate diseases	17.96	1.78	15.67
	Chronic disease-drug group for depression and mood diseases	21.75	1.75	15.45
	Chronic disease-drug group for sleep disorders	9.50	1.67	14.69

Table 1. Cont.

Pattern	Disease or Disease-Medication Category	O	O/E Ratio	EX
6 Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory (<i>n</i> = 69,720: 7.61%)	Chronic disease-drug group for atrial fibrillation	40.07	5.99	45.54
	Chronic disease-drug group for heart failure	42.57	5.70	43.38
	Chronic disease group for bradycardias and conduction diseases	11.50	4.14	31.48
	Chronic disease-drug group for inflammatory arthropathies	11.16	3.34	25.41
	Chronic disease-drug group for autoimmune diseases	7.07	3.25	24.69
	Chronic disease-drug group for anemia	17.61	3.00	22.81
	Chronic disease-drug group for chronic kidney diseases	31.24	2.96	22.52
	Chronic disease-drug group for COPD, emphysema, chronic bronchitis	20.53	2.56	19.49
	Chronic disease-drug group for ischemic heart disease	17.01	2.22	16.86
	Chronic disease-drug group for peripheral vascular disease	5.36	2.10	15.97
	Chronic disease group for chronic pancreas, biliary tract, and gallbladder diseases	4.88	1.64	12.45
	Chronic disease-drug group for cerebrovascular diseases	10.29	1.59	12.10
	Chronic disease-drug group for colitis and related diseases	15.91	1.56	11.90
	Chronic disease-drug group for prostate diseases	14.98	1.48	11.27
	Chronic disease-drug group for hypertension	83.43	1.47	11.16
7 Multisystem (<i>n</i> = 49,592: 5.41%)	Chronic disease group for other digestive diseases	23.29	9.70	52.46
	Chronic disease-drug group for dementia	21.63	6.48	35.07
	Chronic disease group for chronic pancreas, biliary tract, and gallbladder diseases	16.95	5.69	30.77
	Chronic disease-drug group for autoimmune diseases	10.95	5.03	27.19
	Chronic disease-drug group for inflammatory arthropathies	14.80	4.43	23.97
	Chronic disease-drug group for anemia	19.82	3.37	18.25
	Chronic disease-drug group for atrial fibrillation	14.80	2.21	11.96
	Chronic disease-drug group for heart failure	16.37	2.19	11.87
	Chronic disease-drug group for colitis and related diseases	19.34	1.90	10.29
	Chronic disease-drug group for chronic kidney diseases	19.73	1.87	10.12
	Chronic disease group for bradycardias and conduction diseases	4.49	1.61	8.73
	Chronic disease-drug group for COPD, emphysema, chronic bronchitis	12.50	1.56	8.44
	Chronic disease-drug group for cerebrovascular diseases	10.06	1.55	8.41
	Chronic disease-drug group for esophagus, stomach, and duodenum diseases	9.95	1.37	7.41
	Chronic disease-drug group for osteoarthritis and other degenerative joint diseases	25.47	1.31	7.10

Categories highlighted in gray are chronic disease categories; those in white are chronic disease-drug categories. Categories in bold reach the O/E ratio threshold of two. Abbreviations: O: disease prevalence in the cluster; O/E ratio: observed/expected ratio; Ex: exclusivity; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Cluster 1 (non-specific) included a substantial number of individuals that do not present any overrepresented chronic disease or chronic disease-drug category (O/E ratios are below two and exclusivity values are below 30%). Cluster 1 was also the cluster with the lowest average age (74.20 years, SD 7.47) and the lowest percentage of individuals with multimorbidity (81.74%) and polypharmacy (15.38%).

Diabetes (Cluster 2): The only category that surpassed the O/E ratio threshold was chronic disease-drug group for “diabetes” (O/E ratio 2.15), with exclusivity of 41.93%.

Neurological and musculoskeletal, female dominant (Cluster 3): 69.05% of the individuals in this cluster were female, with exclusivity for the chronic disease-drug groups for “peripheral neuropathy”, “dorsopathies”, and “other musculoskeletal and joint diseases” all surpassing 30%. Similar to Cluster 3 is behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant (Cluster 4), which also has a high proportion of females (75.08%) and contains many of the chronic disease-drug groups from the neurological and musculoskeletal categories. However, the differentiating factor is the emphasis on behavioral chronic disease-drug groups, with several groups pertaining to this category as well.

Cardio-cerebrovascular and renal (Cluster 5): The vast majority (six out of eight) of the significant groups in this cluster are cardiovascular related, with exclusivity of chronic disease-drug groups for “peripheral vascular disease” and “ischemic heart disease” both exceeding 30%. This cluster contained the highest proportion of polypharmacy (83.65%).

Cardiovascular, renal, inflammatory, and respiratory (Cluster 6): Cardiovascular categories occupy the top three spots, with chronic disease-drug categories for “atrial fibrillation” (O/E ratio 5.99) and “heart failure” (O/E ratio 5.70), and chronic disease category “bradycardias and conduction disorders” (O/E ratio 4.14), all exceeding an exclusivity of 30%. This cluster contained the highest proportions for individuals diagnosed with 10 or more chronic diseases (30.82%), individuals prescribed 10 or more chronic drugs (27.71%), and individuals with 10 or more primary care visits (75.38%). Polypharmacy was nearly that of Cluster 5 (83.54%).

The multisystem pattern identified in Cluster 7 represents the smallest group of individuals from the study population (5.41%) and contains several overrepresented diseases corresponding to multiple systems, in which individuals with digestive disease dominate the cluster.

Socioeconomic status (measured by MEDEA index) between categories appears to remain relatively stable in Cluster 2 to Cluster 7, with most deprived fluctuating between 13.63–15.79% and least deprived between 14.90–16.57%. Those in rural health settings fluctuate between 19.34–23.83% in Cluster 2 to Cluster 7.

4. Discussion

4.1. Key Results

In this article, patterns for multimorbidity and polypharmacy were analyzed in a joint manner by means of creating a variable relating each drug to one or more diseases for which they are indicated. Such patterns were obtained via specified criteria that allowed for the identification of multimorbid individuals that also qualified as polymedicated (those who were invoiced more than five distinct drugs in one year). This study ultimately identified distinct patterns with singular characteristics, with some more profound in women than in men. This is a key point in order to carry out a stricter follow up of the individuals who have a higher risk of presenting secondary effects caused by drugs or drug interaction.

Cluster 1 (non-specific) did not overrepresent any disease and Cluster 7 (multisystemic) overrepresented diseases from many systems are less specific than Clusters 2 to 6. These cluster types have been identified in other studies [35,36]. In our study, we were able to identify overrepresented diseases that do not have any prescribed drug in primary healthcare, such as neoplastic disease, deafness and hearing loss, and bradycardias and conduction diseases. These data suggest that diseases and drugs should be considered in combination to more efficiently identify multimorbidity patterns [37].

It was observed that the chronic disease-drug categories “hypertension” and “dyslipidemia” are distributed throughout the seven obtained clusters. Individuals with these common pathologies are therefore not grouped together in any one specific cluster; rather, they are spread throughout all seven. The fuzzy c-means method is a technique that classifies individuals based on cluster probability membership, and, given that there were

many individuals with these chronic diseases and associated drugs in the study, the results are homogeneously distributed throughout the study population [37].

The patterns from Cluster 2 to Cluster 6 group individuals who share similar chronic disease-drug categories. Cluster 2 is classified as diabetes because 41.93% of individuals included in the cluster are diabetic. Although not reaching the O/E threshold of two, associations are still observed between diabetes and obesity, cataracts, and neoplasms, all diseases that are frequently presented in diabetic individuals [38–40].

Cluster 3 (neurological and musculoskeletal) and Cluster 4 (behavioral, neurological, and musculoskeletal) include patterns predominantly in women. The clustering model identified these two groups of individuals that present similar health problems with singular characteristics. The patterns within behavioral, neurological, and musculoskeletal show an association with autoimmune diseases that are also more frequent in women [41].

Cluster 5 (cardio-cerebrovascular and renal) and Cluster 6 (cardiovascular, renal, inflammatory, and respiratory) include chronic disease-drug patterns that primarily treat cardiac, cardiovascular, cerebrovascular, and renal pathologies. This association, which has been observed in a previous study that indicated a pattern of increased mortality [16], concerns closely related pathologies that also share risk factors and even treatments. This study allows for the grouping of individuals with similar chronic disease and chronic disease-drug categories into two differentiated and specific clusters, given that Cluster 6 (cardiovascular, renal, inflammatory, and respiratory) includes a chronic disease-drug category for inflammatory pathologies as well as a chronic disease-drug group for respiratory diseases. Chronic inflammation as a mechanism in atherosclerosis carries a higher risk for cardiovascular and cerebrovascular events [42]. Autoimmune diseases and arthrosis have also been linked to an increase in cardiovascular disease, although this could be due to adverse effects of the treatments for these diseases, such as corticoids [43,44].

A small group of individuals who presented polypharmacy did not satisfy the condition for multimorbidity. This could be due to the individuals having received multiple treatments during the study period without them coinciding. On the other hand, there is also the possibility that some pathologies could be treated with five or more drugs simultaneously for certain patients, with neuropathy being a prime example.

The inclusion of the same study variable for chronic diseases and drugs indicated for their respective diseases' treatment is an advantage that allows for a better identification of the individuals and, thereby, allows to better orient the clinical management of these groups of individuals.

The methodology used for mapping drugs and chronic diseases permitted the identification of a new chronic diseases-drug category. This new variable applied to fuzzy clustering methods is less susceptible to outliers in the data, choice of distance measure, and the inclusion of inappropriate or irrelevant variables [35,45,46].

This mapping process between chronic diseases and drugs, together with the application of the fuzzy method, will be very useful for multimorbidity studies where drugs are used as a proxy variable.

Soft clustering methods offer a new methodological approach towards understanding the relationships between specific diseases or drugs in individuals. This is an essential step in improving the care of patients and the quality of health systems. Analyzing multimorbidity patterns based on drugs permits the identification of patient subgroups with different clinical approaches and attention. Our analysis focuses on groups of patients with specific diseases and drugs as opposed to other studies centered in diseases.

This methodology can be applied in a large variety of studies using electronic health records to study polypharmacy and multimorbidity.

4.2. Comparison to the Literature

Studies performed with clustering methods concerning multimorbidity and polypharmacy are novel but becoming more frequent [47]; however, these studies generally approach multimorbidity with a polypharmacy perspective or vice versa. To the authors' knowledge,

this study is the first in conveying a combined approach to multimorbidity and polypharmacy by combining both topics into one inclusive variable to determine joint outcomes. Although, as previously mentioned, some of the patterns obtained (neurological and musculoskeletal, female dominant; behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant; and cardio-cerebrovascular and renal) coincide with the literature [17,37,48].

4.3. Strengths and Limitations

The sample size, with nearly one million individuals, is a clear advantage of the study. Considering individuals as the primary variable for analysis rather than diseases [34], the study employs a large, high-quality database composed of primary health care records representative of the Catalan population aged ≥ 65 years [24], an age group that is more susceptible to present health problems related to drugs. The inclusion of all drugs that are indicated for different diseases with a minimum number of packages facilitates the identification of those individuals who should be more thoroughly monitored. Regarding the method, soft clustering offers a methodologic focus in understanding the relations between specific diseases and individuals. The analysis of multimorbidity and polypharmacy patterns can identify subgroups of patients with different associated diseases and drugs. The extensive mapping process of drug categories to their respective SNAC-K chronic disease categories provides a further level of detail than most other clustering techniques within the literature. This can ultimately serve as a framework for future studies that wish to map diseases and drugs under certain conditions to determine combined patterns.

Some limitations of this study should be considered. Individuals who met initial selection criteria but sought care outside of CHI governance were ineligible, possibly introducing selection bias for individuals who chose to seek care in a private healthcare facility. However, this is a small group of the population, and the results of this study can be applied to the general population. Drugs were recorded via invoices, and hospital drugs were not included, which could have influenced the calculation for polypharmacy. Concerning the clusters, the results obtained in this study are similar to those obtained in other studies without prior mapping; nevertheless, we consider that this methodology more precisely determines which pathologies and drugs are overrepresented in each cluster, thus more adequately defining patient profiles. Finally, while the fuzzy c-means clustering technique used in this study is an unsupervised, exploratory method, the authors believe that, combined with a vigorous internal validation system, this technique produces robust results and minimizes potential pitfalls.

5. Conclusions

This study utilized a mapping process combined with a soft clustering technique to determine combined patterns of multimorbidity and polypharmacy in the elderly Catalan population in 2012, identifying overrepresentation in 6 of the 7 clusters with chronic disease and chronic disease-drug categories. Cluster 2 to Cluster 6 provided recognizable patterns, predominantly in diabetes; neurological and musculoskeletal, female dominant and behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant; and cardio-cerebrovascular and renal and cardiovascular, renal, inflammatory, and respiratory. These patterns further highlight the differences between sexes, specifically within neurological and musculoskeletal, female dominant and behavioral, neurological, and musculoskeletal, female dominant.

The combined patterns of multimorbidity and polypharmacy identified in this study will contribute key information to the evaluation of multimorbid and polymedicated individuals, facilitating the identification of these subgroups of individuals that require specific attention. The obtained results could be applied to clinical practice guidelines differentiating distinct population groups, such as multimorbid individuals with and without associated diseases and/or polypharmacy. Due to the relationship between multimorbidity and polypharmacy over long periods of time, this analysis could serve as the base to deepen this relationship in further longitudinal studies. The patterns obtained in this research will

allow for an in-depth study of the prescription of multiple medications in elderly people in relation to medication-related problems.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph18179216/s1>, Figure S1: validation indices, Table S1: mapping of SNAC-K chronic disease categories and their associated ATC drugs categories.

Author Contributions: Conceptualization, A.R.-L. and C.V.; methodology, G.S., N.V., A.R.-L., A.T.-M., and C.V.; software, G.S. and A.R.-L.; validation, N.V. and A.T.-M.; formal analysis, G.S. and A.R.-L.; investigation, G.S., N.V., A.R.-L., A.T.-M., and C.V.; resources, A.R.-L. and C.V.; data curation, G.S. and A.R.-L.; writing—original draft preparation, G.S., N.V., and C.V.; writing—review and editing, G.S., N.V., A.R.-L., A.T.-M., M.M., and C.V.; visualization, G.S. and A.R.-L.; supervision, A.R.-L. and C.V.; project administration, C.V.; funding acquisition, C.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by a research grant from the Instituto de Salud Carlos III, under the auspices of the Ministry of Science, Innovation and Universities, awarded in the 2016 call under the Health Strategy Action 2013–2016, within the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013–2016 (Grant Number PI16/00639), co-funded with the EU European Regional Development Fund and the Department of Health of the Catalan Government, in the 2017 call that awarded subsidies for the Strategic Plan for Research in Health (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut, PERIS) 2016–2020, modality research oriented to primary care (Grant Number SLT002/16/00058) and by the Catalan Government (Grant Number AGAUR 2017 SGR 578). This project has been partially funded by the Carlos III Health Institute (Ministry of Economy and Competitiveness, Spain) through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (redIAPP, RD16/0007/0001) and by European Union European Regional Development Fund (ERDF) funds (European Regional Development Fund).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Research Ethics Committee, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080). All data were anonymized in agreement with national and international law.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The datasets are not available, since researchers signed an agreement with the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) concerning confidentiality and security of the dataset, which forbids providing data to third parties. The SIDIAP is subject to periodic audits.

Acknowledgments: We thank the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, which provided the database for the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

Table A1. Prevalence of the 60 chronic diseases included in the study in individuals aged 65–99 years ($n = 916,619$, Catalonia, 2012). In the last column, list of diseases included by prevalence cut off of 2%.

Rank	Chronic Conditions	Frequency	Percentage (%)	Cut Off of 2%
1	Hypertension	650,899	71.0	
2	Dyslipidemia	466,585	50.9	
3	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	300,803	32.8	
4	Obesity	262,888	28.7	
5	Diabetes	230,460	25.1	
6	Anemia	167,577	18.3	
7	Cataract and other lens diseases	156,622	17.1	

Table A1. Cont.

Rank	Chronic Conditions	Frequency	Percentage (%)	Cut Off of 2%
8	Chronic kidney diseases	153,756	16.8	
9	Prostate diseases	153,635	16.8	
10	Osteoporosis	151,847	16.6	
11	Depression and mood diseases	148,751	16.2	
12	Solid neoplasms	137,045	15.0	
13	Colitis and related diseases	131,512	14.4	
14	Venous and lymphatic diseases	126,997	13.9	
15	Other musculoskeletal and joint diseases	124,765	13.6	
16	Dorsopathies	124,603	13.6	
17	Neurotic, stress-related and somatoform diseases	123,395	13.5	
18	COPD, emphysema, chronic bronchitis	109,603	12.0	
19	Ischemic heart disease	95,434	10.4	
20	Deafness, hearing impairment	90,261	9.9	
21	Sleep disorders	88,739	9.7	
22	Thyroid diseases	88,445	9.7	
23	Other genitourinary diseases	85,468	9.3	
24	Cerebrovascular disease	80,264	8.8	
25	Atrial fibrillation	80,247	8.8	
26	Esophagus, stomach and duodenum diseases	80,043	8.7	
27	Heart failure	74,077	8.1	
28	Other eye diseases	68,939	7.5	
29	Glaucoma	66,162	7.2	
30	Inflammatory arthropathies	62,450	6.8	
31	Dementia	59,213	6.5	
32	Cardiac valve diseases	52,100	5.7	
33	Peripheral neuropathy	49,127	5.4	
34	Other psychiatric and behavioral diseases	46,841	5.1	
35	Asthma	43,663	4.8	
36	Allergy	40,394	4.4	
37	Autoimmune diseases	39,350	4.3	
38	Ear, nose, throat diseases	38,752	4.2	
39	Peripheral vascular disease	30,674	3.4	
40	Other neurological diseases	28,541	3.1	
41	Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	27,321	3.0	
42	Migraine and facial pain syndromes	25,999	2.8	
43	Bradycardias and conduction diseases	25,476	2.8	
44	Chronic liver diseases	22,633	2.5	
45	Other digestive diseases	22,022	2.4	
46	Parkinson and parkinsonism	20,833	2.3	
47	Other metabolic diseases	18,997	2.1	

Table A1. Cont.

Rank	Chronic Conditions	Frequency	Percentage (%)	Cut Off of 2%
48	Other cardiovascular diseases	16,833	1.8	
49	Other skin diseases	15,363	1.7	
50	Chronic ulcer of the skin	13,869	1.5	
51	Blood and blood forming organ diseases	13,575	1.5	
52	Other respiratory diseases	9974	1.1	
53	Epilepsy	8981	1.0	
54	Hematological neoplasms	8174	0.9	
55	Chronic infectious diseases	6647	0.7	
56	Inflammatory bowel diseases	5549	0.6	
57	Schizophrenia and delusional diseases	4792	0.5	
58	Blindness, visual impairment	4772	0.5	
59	Multiple sclerosis	576	0.1	
60	Chromosomal abnormalities	77	0.0	

Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease. The black shading in the lower part of the table is necessary, as it indicates a cut off of 2%, as defined in the first line.

Table A2. Prevalence of the 89 medication categories diseases included in the study in individuals aged 65–99 years (*n* = 916,619, Catalonia, 2012).

Rank	ATC-5 Code	Medication Categories	Frequency	Percentage (%)
1	A02BC	Proton pump inhibitors	405,942	44.29
2	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	349,676	38.15
3	N02BE	Anilides	260,018	28.37
4	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	234,306	25.56
5	N05BA	Benzodiazepine derivatives	191,870	20.93
6	C09AA	ACE inhibitors, plain	182,906	19.95
7	A10BA	Biguanides	119,955	13.09
8	C08CA	Dihydropyridine derivatives	116,713	12.73
9	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	116,497	12.71
10	C07AB	Beta blocking agents, selective	102,442	11.18
11	C03CA	Sulfonamides, plain	101,933	11.12
12	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	99,742	10.88
13	A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	93,581	10.21
14	C03AA	Thiazides, plain	86,414	9.43
15	C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics	80,115	8.74
16	M01AE	Propionic acid derivatives	79,393	8.66
17	C09BA	ACE inhibitors and diuretics	74,494	8.13
18	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	71,028	7.75
19	B01AA	Vitamin K antagonists	62,331	6.80
20	M05BA	Bisphosphonates	62,313	6.80
21	R03BB	Anticholinergics	53,159	5.80
22	N05CD	Benzodiazepine derivatives	52,859	5.77
23	A10BB	Sulfonylureas	50,812	5.54
24	H03AA	Thyroid hormones	50,699	5.53
25	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	50,644	5.53

Table A2. Cont.

Rank	ATC-5 Code	Medication Categories	Frequency	Percentage (%)
26	N02AX	Other opioids	48,388	5.28
27	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	47,629	5.20
28	N06AX	Other antidepressants	45,357	4.95
29	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	43,972	4.80
30	S01ED	Beta blocking agents	42,513	4.64
31	C01DA	Organic nitrates	41,674	4.55
32	S01EE	Prostaglandin analogues	40,643	4.43
33	N03AX	Other antiepileptics	37,873	4.13
34	B03AA	Iron bivalent, oral preparations	35,13	3.83
35	M01AX	Other anti-inflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	34,490	3.76
36	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	30,848	3.37
37	N02BB	Pyrazolones	30,600	3.34
38	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	26,333	2.87
39	N07CA	Antivertigo preparations	25,290	2.76
40	C01EB	Other cardiac preparations	24,272	2.65
41	G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	23,646	2.58
42	D01AC	Imidazole and triazole derivatives	23,459	2.56
43	A03FA	Propulsives	22,461	2.45
44	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	21,678	2.36
45	H02AB	Glucocorticoids	21,493	2.34
46	C01AA	Digitalis glycosides	21,190	2.31
47	D07AC	Corticosteroids, potent (Group III)	20,599	2.25
48	G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	19,379	2.11
49	N06DA	Anticholinesterases	19,366	2.11
50	C08DB	Benzothiazepine derivatives	19,211	2.10
51	R03BA	Glucocorticoids	19,143	2.09
52	R06AX	Other antihistamines for systemic use	18,609	2.03
53	C07AG	Alpha and beta blocking agents	18,198	1.99
54	A02BA	H2-receptor antagonists	18,158	1.98
55	C03BA	Sulfonamides, plain	17,998	1.96
56	C10AB	Fibrates	17,874	1.95
57	N05CF	Benzodiazepine related drugs	17,914	1.95
58	G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	16,513	1.80
59	C03DA	Aldosterone antagonists	16,367	1.79
60	N06DX	Other anti-dementia drugs	16,292	1.78
61	A10BD	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	15,397	1.68
62	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	15,364	1.68
63	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	14,249	1.55
64	R01AD	Corticosteroids	13,880	1.51
65	G04CX	Other drugs used in benign prostatic hypertrophy	13,684	1.49

Table A2. Cont.

Rank	ATC-5 Code	Medication Categories	Frequency	Percentage (%)
66	J01MA	Fluoroquinolones	13,610	1.48
67	C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	13,179	1.44
68	A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	12,933	1.41
69	A12AA	Calcium	12,809	1.40
70	C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	12,698	1.39
71	A12BA	Potassium	12,625	1.38
72	J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	12,658	1.38
73	C04AD	Purine derivatives	12,589	1.37
74	C10AX	Other lipid modifying agents	12,579	1.37
75	M01AH	Coxibs	12,537	1.37
76	N04BA	Dopa and dopa derivatives	12,280	1.34
77	D01AE	Other antifungals for topical use	11,514	1.26
78	A11CC	Vitamin D and analogues	11,262	1.23
79	A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting	11,056	1.21
80	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	10,925	1.19
81	N02AB	Phenylpiperidine derivatives	10,802	1.18
82	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	10,613	1.16
83	C01BD	Antiarrhythmics, class III	10,511	1.15
84	N05AX	Other antipsychotics	10,404	1.14
85	C07AA	Beta blocking agents, non-selective	10,231	1.12
86	S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	9737	1.06
87	B03AB	Iron trivalent, oral preparations	9504	1.04
88	N03AE	Benzodiazepine derivatives	9211	1.00
89	M05BX	Other drugs affecting bone structure and mineralization	7652	0.83

Abbreviations: HMGCoA-reductase: 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductase; ACE inhibitors: angiotensin converting enzyme inhibitors.

Table A3. Mapping of SNAC-K chronic disease categories and their associated ATC drugs categories (first two categories).

ALLERGY			
ICD-10 codes and labels included in chronic disease category		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
J301	Allergic rhinitis due to pollen	R01AD	Corticosteroids (nasal use)
J302	Other seasonal allergic rhinitis	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
J303	Other allergic rhinitis	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics
J304	Allergic rhinitis, unspecified	R03BA	Glucocorticoids (inhalation)
J450	Predominantly allergic asthma	R03BB	Anticholinergics
K522	Allergic and dietetic gastroenteritis and colitis	R06AX	Other antihistamines for systemic use
L20	Atopic dermatitis	D07AC	Corticosteroids, potent (Group III) (topical use)
L23	Allergic contact dermatitis		
L500	Allergic urticaria		
Z516	Desensitization to allergens		

Table A3. Cont.

ANEMIA			
ICD-10 codes and labels included in chronic disease category		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
D50	Iron deficiency anaemia	B03AA	Iron bivalent, oral preparations
D51	Vitamin B12 deficiency anaemia	B03AB	Iron trivalent, oral preparations
D52	Folate deficiency anaemia	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
D53	Other nutritional anaemias	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
D55	Anaemia due to enzyme disorders		
D56	Thalassaemia		
D57	Sickle-cell disorders		
D58	Other hereditary haemolytic anaemias		
D59	Acquired haemolytic anaemia		
D60	Acquired pure red cell aplasia [erythroblastopenia]		
D61	Other aplastic anaemias		
D63	Anaemia in chronic diseases classified elsewhere		
D64	Other anaemias		

Only chronic diseases and their associated ATC drug categories resulting in chronic disease or chronic disease-drug categories $\geq 2\%$ prevalence are included in this table. For the sake of brevity, only the first two mapped categories are shown. The complete mapping table can be found in Supplementary Materials Table S1. Remaining categories with $<2\%$ prevalence can be sent to readers upon request.

Table A4. Variables characterizing each cluster for chronic disease or chronic disease–drug category threshold of 2% ($n = 916,619$).

	1. Non-Specific	2. Diabetes	3. Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant	4. Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant	5. Cardio-Cerebrovascular and Renal	6. Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory	7. Multisystem	Study Population (All)
Number of people, n	344,958	178,457	102,750	90,287	80,855	69,720	49,592	916,619
Multimorbidity, n (%)	281,952 (81.74)	178,412 (99.97)	102,629 (99.88)	90,245 (99.95)	80,819 (99.96)	69,680 (99.94)	49,347 (99.51)	853,084 (93.07)
Polyparmacy, n (%)	53,070 (15.38)	105,323 (59.02)	69,503 (67.64)	68,276 (75.62)	67,635 (83.65)	58,245 (83.54)	35,523 (71.63)	457,575 (49.92)
Women, n (%)	187,691 (54.41)	98,251 (55.06)	70,946 (69.05)	67,785 (75.08)	39,649 (49.04)	35,130 (50.39)	29,679 (59.85)	529,131 (57.73)
Men, n (%)	157,267 (45.59)	80,206 (44.94)	31,803 (30.95)	22,502 (24.92)	41,207 (50.96)	34,590 (49.61)	19,913 (40.15)	387,488 (42.27)
Age, mean (SD)	74.28 (7.47)	74.61 (6.86)	75.82 (7.07)	75.43 (7.06)	77.06 (7.34)	78.47 (7.30)	78.27 (7.52)	75.41 (7.39)
Age (categories), n (%)								
[65,70)	119,921 (34.76)	51,741 (28.99)	24,050 (23.41)	23,121 (25.61)	15,649 (19.35)	9796 (14.05)	7901 (15.93)	252,178 (27.51)
[70,80)	140,724 (40.79)	83,142 (46.59)	47,314 (46.05)	41,082 (45.5)	34,708 (42.93)	28,197 (40.44)	19,419 (39.16)	394,586 (43.05)
[80,90)	71,317 (20.67)	39,345 (22.05)	27,970 (27.22)	23,398 (25.92)	26,574 (32.87)	27,204 (39.02)	18,936 (38.18)	234,744 (25.61)
[90,99]	12,997 (3.77)	4229 (2.37)	3416 (3.32)	2686 (2.97)	3924 (4.85)	4524 (6.49)	3336 (6.73)	35,111 (3.83)
MEDEA * index, n (%)								
R	71,007 (21.98)	35,761 (21.22)	18,739 (19.54)	16,239 (19.34)	15,426 (21.01)	14,514 (23.28)	10,563 (23.83)	182,249 (19.88)
U1	63,526 (19.67)	25,114 (14.90)	14,580 (15.20)	13,131 (15.64)	11,684 (15.91)	9413 (15.10)	7344 (16.57)	144,792 (15.80)
U2	53,337 (16.51)	26,606 (15.79)	15,239 (15.89)	13,307 (15.85)	11,546 (15.72)	9563 (15.34)	6832 (15.41)	136,430 (14.88)
U3	51,420 (15.92)	28,004 (16.62)	15,988 (16.67)	13,976 (16.64)	11,928 (16.24)	9839 (15.78)	7068 (15.94)	138,223 (15.08)
U4	46,598 (14.43)	28,059 (16.65)	16,264 (16.96)	14,066 (16.75)	11,795 (16.06)	9726 (15.60)	6480 (14.62)	132,988 (14.51)
U5	37,128 (11.49)	24,998 (14.83)	15,109 (15.75)	13,264 (15.79)	11,050 (15.05)	9290 (14.90)	6043 (13.63)	116,882 (12.75)
Number of chronic diseases, median [IQR]	3 [2–5]	6 [4–7]	7 [5–9]	8 [6–10]	8 [6–10]	8 [6–10]	7 [6–10]	6 [4–8]
Number of chronic diseases (categories), n (%)								
0	25,380 (7.36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25,380 (2.77)
1	37,626 (10.91)	45 (0.03)	121 (0.12)	42 (0.05)	36 (0.04)	40 (0.06)	244 (0.49)	38,154 (4.16)
[2,5]	176,529 (51.17)	50,912 (28.53)	12,934 (12.59)	7896 (8.75)	7990 (9.88)	6133 (8.8)	6441 (12.99)	268,836 (29.33)
[5,10]	99,930 (28.97)	114,840 (64.35)	67,586 (65.78)	58,154 (64.41)	51,082 (63.18)	42,058 (60.32)	30,059 (60.61)	463,709 (50.59)
≥ 10	5493 (1.59)	12,660 (7.09)	22,109 (21.52)	24,195 (26.8)	21,747 (26.9)	21,489 (30.82)	12,847 (25.91)	120,540 (13.15)

Table A4. *Cont.*

	1. Non-Specific	2. Diabetes	3. Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant	4. Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant	5. Cardio-Cerebrovascular and Renal	6. Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory	7. Multisystem	Study Population (All)
Number of medications, median [IQR]	2 [0–3]	5 [3–7]	6 [4–8]	6 [5–9]	7 [5–9]	7 [5–10]	6 [4–9]	4 [2–7]
Number of medications, (categories), <i>n</i> (%)								
0	113,702 (32.96)	536 (0.3)	1414 (1.38)	132 (0.15)	24 (0.03)	180 (0.26)	1801 (3.63)	117,789 (12.85)
1	50,694 (14.7)	5232 (2.93)	3057 (2.97)	1282 (1.42)	581 (0.72)	602 (0.86)	1364 (2.75)	62,812 (6.85)
[2,5]	127,492 (36.96)	67,366 (37.75)	28,777 (28.01)	20,597 (22.81)	12,615 (15.6)	10,692 (15.34)	10,904 (21.99)	278,442 (30.38)
[5,10]	50,510 (14.64)	90,914 (50.94)	55,102 (53.63)	52,401 (58.04)	47,710 (59.01)	38,927 (55.83)	25,494 (51.41)	361,058 (39.39)
≥10	2560 (0.74)	14,410 (8.07)	14,401 (14.02)	15,875 (17.58)	19,924 (24.64)	19,318 (27.71)	10,029 (20.22)	96,518 (10.53)
Number of visits 2012, median [IQR]	6 [2–10]	10 [6–16]	12 [7–18]	12 [7–19]	14 [8–23]	18 [10–29]	13 [7–23]	9 [5–16]
Number of visits 2012 (categories), <i>n</i> (%)								
0	44,954 (13.03)	825 (0.46)	637 (0.62)	317 (0.35)	242 (0.3)	204 (0.29)	766 (1.54)	47,945 (5.23)
1	25,389 (7.36)	3155 (1.77)	1463 (1.42)	1213 (1.34)	1026 (1.27)	683 (0.98)	954 (1.92)	33,884 (3.7)
[2,5]	75,895 (22)	20,685 (11.59)	9889 (9.62)	8168 (9.05)	6708 (8.3)	4336 (6.22)	4759 (9.6)	130,439 (14.23)
[5,10]	101,438 (29.41)	56,518 (31.67)	27,564 (26.83)	22,805 (25.26)	18,077 (22.36)	11,938 (17.12)	11,008 (22.2)	249,349 (27.2)
≥10	97,283 (28.2)	97,274 (54.51)	63,197 (61.51)	57,783 (64)	54,802 (67.78)	52,558 (75.38)	32,105 (64.74)	455,002 (49.64)

For the sake of simplicity, all numbers in the table were rounded to its closest natural number. * MEDEA index starts with U1 (urban setting, least deprived) and ends with U5 (urban setting, most deprived). Individuals in rural settings are classified in the variable R. MEDEA index *n* = 851,564.

References

1. The World Bank. Life Expectancy at Birth, Total (Years). Available online: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN> (accessed on 10 March 2021).
2. Partridge, L.; Deelen, J.; Slagboom, P.E. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* **2018**, *561*, 45–56. [CrossRef] [PubMed]
3. Murray, C.J.L.; Barber, R.M.; Foreman, K.J.; Ozgoren, A.A.; Abd-Allah, F.; Abera, S.F.; Aboyans, V.; Abraham, J.P.; Abubakar, I.; Abu-Raddad, L.J.; et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet* **2015**, *386*, 2145–2191. [CrossRef]
4. Strom, B.L.; Kimmel, S.E.; Hennessy, S. (Eds.) Basic principles of clinical pharmacology relevant to pharmacoepidemiologic studies. In *Pharmacoepidemiology*, 5th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2011; pp. 23–37.
5. MacMahon, S.; Calverley, P.; Chaturvedi, N.; Chen, Z.; Corner, L.; Davies, M.; Ezzati, M.; Guthrie, B.; Hanson, K.; Jha, V.; et al. *Multimorbidity: A Priority for Global Health Research*; The Academy of Medical Sciences: London, UK, 2018; p. 6.
6. Cahir, C.; Fahey, T.; Teeling, M.; Teljeur, C.; Feely, J.; Bennett, K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A national population study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2010**, *69*, 543–552. [CrossRef] [PubMed]
7. Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E.; Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* **2017**, *17*, 1–10. [CrossRef]
8. Khezrian, M.; McNeil, C.J.; Murray, A.; Myint, P.K. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther. Adv. Drug Saf.* **2020**, *11*. [CrossRef]
9. Thorell, K.; Midlöv, P.; Fastbom, J.; Halling, A. Use of potentially inappropriate medication and polypharmacy in older adults: A repeated cross-sectional study. *BMC Geriatr.* **2020**, *20*, 1–9. [CrossRef]
10. Maher, R.L.; Hanlon, J.; Hajjar, E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin. Drug Saf.* **2013**, *13*, 57–65. [CrossRef] [PubMed]
11. Wastesson, J.W.; Morin, L.; Tan, E.; Johnell, K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review. *Expert Opin. Drug Saf.* **2018**, *17*, 1185–1196. [CrossRef] [PubMed]
12. Cullinan, S.; O'Mahony, D.; O'Sullivan, D.; Byrne, S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing* **2015**, *45*, 115–120. [CrossRef]
13. Leelakanok, N.; Holcombe, A.L.; Lund, B.C.; Gu, X.; Schweizer, M. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2017**, *57*, 729–738. [CrossRef]
14. Gutiérrez-Valencia, M.; Herce, P.A.; Lacalle-Fabo, E.; Escámez, B.C.; Veloz, B.A.C.; Martínez-Velilla, N. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en España: Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017. *Med. Clin.* **2019**, *153*, 141–150. [CrossRef]
15. Forslund, T.; Carlsson, A.C.; Ljunggren, G.; Ärnlov, J.; Wachtler, C. Patterns of multimorbidity and pharmacotherapy: A total population cross-sectional study. *Fam. Pr.* **2020**, *38*, 132–139. [CrossRef] [PubMed]
16. Villén, N.; Guisado-Clavero, M.; Fernández-Bertolín, S.; Troncoso-Mariño, A.; Foguet-Boreu, Q.; Amado, E.; Pons-Vigués, M.; Roso-Llorach, A.; Violán, C. Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: A longitudinal study. *BMC Geriatr.* **2020**, *20*, 1–13. [CrossRef]
17. Prados-Torres, A.; Calderón-Larrañaga, A.; Hancoco-Saavedra, J.; Poblador-Plou, B.; Akker, M.V.D. Multimorbidity patterns: A systematic review. *J. Clin. Epidemiol.* **2014**, *67*, 254–266. [CrossRef]
18. McCarthy, C.; Moriarty, F.; Wallace, E.; Smith, S.M.; Barbara Clyne for the SPPIRE Study Team. The evolution of an evidence based intervention designed to improve prescribing and reduce polypharmacy in older people with multimorbidity and significant polypharmacy in primary care (SPPIRE). *J. Comorb.* **2020**, *10*, 32974211. [CrossRef]
19. Chang, T.I.; Park, H.; Kim, D.W.; Jeon, E.K.; Rhee, C.M.; Kalantar-Zadeh, K.; Kang, E.W.; Kang, S.-W.; Han, S.H. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: A nationwide cohort study. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–9. [CrossRef]
20. Wolfram. Fuzzy Clustering. Available online: <https://reference.wolfram.com/legacy/applications/fuzzylogic/Manual/12.html> (accessed on 31 July 2021).
21. Statistical Institute of Catalonia. Population on 1 January. Provinces. Available online: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=245&lang=en> (accessed on 3 March 2021).
22. Royal Decree-Law 16/2012, of April 20th, Regarding Urgent Measures to Guarantee the Sustainability of the National Health System and to Improve the Quality and Security of its Provisions. Available online: <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2012/04/20/16> (accessed on 4 March 2021).
23. Catalan Health Institute. The CHI. Available online: <http://ics.gencat.cat/es/lics/> (accessed on 4 March 2021).
24. García-Gil, M.D.M.; Hermosilla, E.; Prieto-Alhambra, D.; Fina, F.; Rosell, M.; Ramos, R.; Rodríguez, J.; Williams, T.; van Staa, T.; Bolibar, B. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *J. Innov. Health Inform.* **2011**, *19*, 135–145. [CrossRef]
25. Calderón-Larrañaga, A.; Vetrano, D.L.; Onder, G.; Feliu, L.A.G.; Coscollar-Santaliestra, C.; Carfí, A.; Pisciotto, M.S.; Angleman, S.; Melis, R.J.; Santoni, G.; et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: A proposal for its operationalization. *J. Gerontol. Ser. A* **2016**, *72*, 1417–1423. [CrossRef]

26. World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Available online: <https://www.who.int/classifications/atcddd/en/> (accessed on 9 March 2021).
27. UpToDate. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/search> (accessed on 15 March 2021).
28. BOT PLUS. Available online: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx> (accessed on 2 March 2021).
29. CIMA. Available online: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed on 3 March 2021).
30. Borrell, C.; Cano-Serral, G.; Esnaola, S.; Nolasco, A.; Pasarín, M.I.; Ramis, R.; Saurina, C.; Escolar-Pujolar, A. Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish Cities. *Gac. Sanit.* **2008**, *22*, 179–187.
31. Karlis, D.; Saporta, G.; Spinakis, A. A simple rule for the selection of principal components. *Commun. Stat. Theory Methods* **2003**, *32*, 643–666. [\[CrossRef\]](#)
32. Bezdek, J.C.; Ehrlich, R.; Full, W. FCM: The fuzzy c-means clustering algorithm. *Comput. Geosci.* **1984**, *10*, 191–203. [\[CrossRef\]](#)
33. Zhao, Q. Cluster Validity in Clustering Methods. Ph.D. Thesis, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland, 25 June 2012.
34. Violán, C.; Roso-Llorach, A.; Foguet-Boreu, Q.; Guisado-Clavero, M.; Pons-Vigués, M.; Pujol-Ribera, E.; Valderas, J.M. Multimorbidity patterns with K-means nonhierarchical cluster analysis. *BMC Fam. Pr.* **2018**, *19*, 1–11. [\[CrossRef\]](#)
35. Violán, C.; Foguet-Boreu, Q.; Fernández-Bertolin, S.; Guisado-Clavero, M.; Cabrera-Bean, M.; Formiga, F.; Valderas, J.M.; Roso-Llorach, A. Soft clustering using real-world data for the identification of multimorbidity patterns in an elderly population: Cross-sectional study in a Mediterranean population. *BMJ Open* **2019**, *9*, e029594. [\[CrossRef\]](#)
36. Vetrano, D.L.; Roso-Llorach, A.; Fernández, S.; Guisado-Clavero, M.; Violán, C.; Onder, G.; Fratiglioni, L.; Calderón-Larrañaga, A.; Marengoni, A. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
37. Violán, C.; Foguet-Boreu, Q.; Flores-Mateo, G.; Salisbury, C.; Blom, J.; Freitag, M.; Glynn, L.; Muth, C.; Valderas, J.M. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e102149. [\[CrossRef\]](#)
38. Chobot, A.; Górowska-Kowolik, K.; Sokołowska, M.; Jarosz-Chobot, P. Obesity and diabetes—Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2018**, *34*, e3042. [\[CrossRef\]](#)
39. Becker, C.; Schneider, C.; Aballéa, S.; Bailey, C.; Bourne, R.; Jick, S.; Meier, C. Cataract in patients with diabetes mellitus—Incidence rates in the UK and risk factors. *Eye* **2018**, *32*, 1028–1035. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Giovannucci, E.; Harlan, D.M.; Archer, M.C.; Bergenstal, R.M.; Gapstur, S.M.; Habel, L.; Pollak, M.; Regensteiner, J.G.; Yee, D. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 1674–1685. [\[CrossRef\]](#)
41. Angum, F.; Khan, T.; Kaler, J.; Siddiqui, L.; Hussain, A. The prevalence of autoimmune disorders in women: A narrative review. *Cureus* **2020**, *12*, e8094. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Chen, W.; Thomas, J.; Sadatsafavi, M.; FitzGerald, J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* **2015**, *3*, 631–639. [\[CrossRef\]](#)
43. Iseme, R.; McEvoy, M.; Kelly, B.; Agnew, L.; Walker, F.R.; Handley, T.; Oldmeadow, C.; Attia, J.; Boyle, M. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc. Res.* **2017**, *113*, 1102–1112. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Mathieu, S.; Couderc, M.; Tournadre, A.; Soubrier, M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: A meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Jt. Bone Spine* **2019**, *86*, 679–684. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Bora, D.J.; Gupta, A.K. A Comparative study between fuzzy clustering algorithm and hard clustering algorithm. *Int. J. Comput. Trends Technol.* **2014**, *10*, 108–113. [\[CrossRef\]](#)
46. Everitt, B.; Landau, S.; Leese, M. *Cluster Analysis*, 5th ed.; Balding, D.J., Cressie, N.A., Fitzmaurice, G.M., Goldstein, H., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2011.
47. Muth, C.; Blom, J.W.; Smith, S.; Johnell, K.; Gonzalez-Gonzalez, A.I.; Nguyen, T.S.; Brueckle, M.; Cesari, M.; Tinetti, M.E.; Valderas, J.M. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: A systematic guideline review and expert consensus. *J. Intern. Med.* **2018**, *285*, 272–288. [\[CrossRef\]](#)
48. Ng, S.K.; Tawiah, R.; Sawyer, M.; Scuffham, P. Patterns of multimorbid health conditions: A systematic review of analytical methods and comparison analysis. *Int. J. Epidemiol.* **2018**, *47*, 1687–1704. [\[CrossRef\]](#)

6.2.3. Article 3

Villén N, Roso-Llorach A, Gallego-Moll C, Danes-Castells M, Fernández-Bertolin S, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Amado E, Violán C. Polypharmacy Patterns in Multimorbid Older People with Cardiovascular Disease: Longitudinal Study. *Geriatrics* (Basel). 2022 Dec 13;7(6):141. doi: 10.3390/geriatrics7060141. PMID: 36547277; PMCID: PMC9777651 [173].



Article

Polypharmacy Patterns in Multimorbid Older People with Cardiovascular Disease: Longitudinal Study

Noemí Villén ^{1,2}, Albert Roso-Llorach ^{2,3}, Carlos Gallego-Moll ³ , Marc Danes-Castells ^{4,5} , Sergio Fernández-Bertolin ³, Amelia Troncoso-Mariño ¹, Monica Monteagudo ³, Ester Amado ¹ and Concepción Violán ^{2,4,6,7,*}

- ¹ Medicines Area and Pharmacy Service, Barcelona Territorial Management, Institut Català de la Salut, 08015 Barcelona, Spain
 - ² Department of Pediatrics, Obstetrics, Gynecology, and Preventive Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 08193 Cerdanyola del Vallès, Spain
 - ³ IDIAP Research Institute, 08007 Barcelona, Spain
 - ⁴ Germans Trias i Pujol Research Institute (IGTP), Camí de les Escoles, s/n, 08916 Badalona, Spain
 - ⁵ Sant Quirze del Vallès Primary Health Care Center Av. d'Ègara, s/n, Sant Quirze del Vallès, 08192 Barcelona, Spain
 - ⁶ North Metropolitan Research Support Unit, IDIAP Research Institute, Mataró, 08303 Barcelona, Spain
 - ⁷ North Metropolitan Primary Health Care Administration, Institut Català de Salut, Ctra. de Barcelona, 473, Sabadell, 08204 Barcelona, Spain
- * Correspondence: cviolanf.mn.ics@gencat.cat



Citation: Villén, N.; Roso-Llorach, A.; Gallego-Moll, C.; Danes-Castells, M.; Fernández-Bertolin, S.; Troncoso-Mariño, A.; Monteagudo, M.; Amado, E.; Violán, C. Polypharmacy Patterns in Multimorbid Older People with Cardiovascular Disease: Longitudinal Study. *Geriatrics* **2022**, *7*, 141. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7060141>

Academic Editor: Phyo Kyaw Myint

Received: 10 November 2022

Accepted: 9 December 2022

Published: 13 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Introduction: Cardiovascular disease is associated with high mortality, especially in older people. This study aimed to characterize the evolution of combined multimorbidity and polypharmacy patterns in older people with different cardiovascular disease profiles. (2) Material and methods: This longitudinal study drew data from the Information System for Research in Primary Care in people aged 65 to 99 years with profiles of cardiovascular multimorbidity. Combined patterns of multimorbidity and polypharmacy were analysed using fuzzy c-means clustering techniques and hidden Markov models. The prevalence, observed/expected ratio, and exclusivity of chronic diseases and/or groups of these with the corresponding medication were described. (3) Results: The study included 114,516 people, mostly men (59.6%) with a mean age of 78.8 years and a high prevalence of polypharmacy (83.5%). The following patterns were identified: *Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular; Neuropathy, autoimmune and musculoskeletal; Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatological; Non-specific; Multisystemic; Respiratory, cardiovascular, behavioural and genitourinary; Diabetes and ischemic cardiopathy; and Cardiac*. The prevalence of overrepresented health problems and drugs remained stable over the years, although by study end, cohort survivors had more polypharmacy and multimorbidity. Most people followed the same pattern over time; the most frequent transitions were from *Non-specific to Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular* and from *Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatological to Non-specific*. (4) Conclusions: Eight combined multimorbidity and polypharmacy patterns, differentiated by sex, remained stable over follow-up. Understanding the behaviour of different diseases and drugs can help design individualised interventions in populations with clinical complexity.

Keywords: polypharmacy; multimorbidity; elderly; cardiovascular disease; chronic disease; combined patterns; clustering; primary healthcare

1. Introduction

The ageing population has emerged as a major and growing challenge for public healthcare systems, with the population aged over 60 years expected to double between 2020 and 2050, and the population over 80 years of age expected to triple [1].

Cardiovascular disease (CVD) is one of the primary causes of morbidity and mortality and mainly affects people over 70 years of age [2,3]. It was responsible for 17.9 million

deaths worldwide in 2019 (32% of global mortality), representing the number one cause of death in both men and women [2–4]. CVD is associated with multimorbidity that leads to polypharmacy (that is, actively using five or more prescription drugs), especially in people over 65 years of age, who are also more susceptible to drug-related safety problems [5–7]. The increased use of medication has an impact on medication-related outcomes [8] as well as on morbidity, hospitalizations, mortality, and health system expenditure [6,9–11]. In addition, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs are different in older compared to younger adults due to the accumulation of cellular and molecular damage, which can make organs such as the kidneys, liver, heart, or lungs more vulnerable [12,13]. Thus, polypharmacy has been identified as a priority for health systems, especially in older people [14].

At the same time, numerous studies have identified consistent patterns of cardiovascular multimorbidity, regardless of population characteristics and the analytical technique used [15–23]. Our group previously found that among the main patterns of multimorbidity, those dominated by CVD were associated with more advanced age along with greater mortality, polypharmacy, comorbidity, and alterations in kidney and liver function [19]. The cases that fit into these patterns were also the ones associated with the most visits to primary health care (PHC) [19,20]. Therefore, substantial health system resources are required to meet the needs of people with patterns of cardiovascular multimorbidity.

Interventions for preventing and treating the main cardiovascular risk factors have contributed to a decrease in cardiovascular mortality in Europe, although this is still considered insufficient [5,24]. However, people with CVD also have other comorbidities requiring pharmacological management. The joint prescription of drugs indicated for CVD and other comorbidities hinders optimal disease management in these people and favors side effects produced by polypharmacy [25].

The literature mainly analyses polypharmacy descriptively, in terms of drugs used in different multimorbidity patterns, and researchers focus almost exclusively on either multimorbidity or polypharmacy patterns, without simultaneously considering both. Medication is considered a proxy variable for the disease, so analysing multimorbidity and polypharmacy together can lead to overestimation errors. However, analysing multimorbidity according to the drugs indicated for treating each disease can help identify subgroups of patients who need personalized clinical management. Therefore, a joint approach to managing both disease and polypharmacy is needed; this must be personalized and appropriate for each multimorbidity and polypharmacy pattern in the subgroup of older people with CVD.

CVDs are chronic diseases, so they need to be analysed longitudinally, using continuous or repeated measurements that help characterize groups of individuals over time, according to the diseases they have, and the drugs indicated for their management. Longitudinal designs are thus especially useful for evaluating the temporal relationship that risk factors have with disease development and treatment outcomes [26], including, for example, the relationship(s) between different diseases and drugs in people with CVD.

Although there are some clinical practice guidelines with recommendations on multimorbidity and polypharmacy, they do not consider the previous medication prescribed over time and how it can influence patient management [10,25,27]. Knowing how diseases cluster in this population and the specific medications that are used continuously and together can contribute to better health care.

This study aims to identify and analyse the evolution of combined multimorbidity and polypharmacy patterns in people aged 65 years and older with CVD in Catalonia (Spain), between 2012 and 2016.

2. Materials and Methods

2.1. Design, Setting, and Population

This longitudinal study was performed in Catalonia (Spain), a Mediterranean region with an estimated population of 7,515,398 inhabitants in 2012 (study baseline) [28]. Univer-

sal health coverage is organized through the Spanish National Health Service and financed primarily by tax revenue. In Catalonia, the Catalan Health Institute is the main public healthcare provider and manages 285 PHC centres, which covered around 5,501,784 people (77.2% of Catalan population) at study baseline [29].

Inclusion criteria were people aged 65 to 99 years in December 2011 who were alive in December 2012, had at least one visit to public PHC during the five-year study period (2012–2016), were registered in the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP), and had been identified as belonging to two baseline cardiovascular multimorbidity patterns in a previous study [19]. No new entries were allowed in the study. Dropouts were due to mortality or transfer to another healthcare provider. A total of 114,516 individuals were included at baseline, and 72,091 completed follow-up (Figure 1).

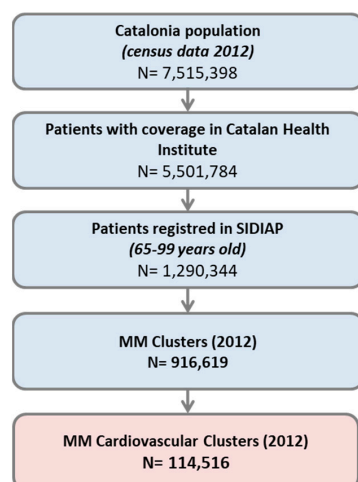


Figure 1. Estimated population study according to selection criteria.

2.2. Data Source

The SIDIAP database has held anonymized electronic health records (EHR), including from public PHC centres, since 2006 and was the source for all study variables. The database includes EHRs from primary and secondary health care, with data on demographics, socioeconomic status, symptoms, diagnoses, blood test results, drug prescriptions, and drug invoice information [30].

2.3. Variables

2.3.1. Chronic Diseases and Multimorbidity

Diseases in the SIDIAP database are coded according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). An operational definition of multimorbidity was adopted, as described by the Swedish National study of Ageing and Care in Kungsholmen (SNAC-K) [31]. Multimorbidity was defined as the presence of two or more chronic diseases included in the 60 selected chronic disease categories.

2.3.2. Drugs and Classification

Drugs registered in the SIDIAP database included medicines dispensed in community pharmacies and invoiced through the National Health Service. Drugs received in hospital and/or dispensed by a hospital pharmacy, together with all other drugs not publicly subsidized, were excluded from the study. Drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System [32], which categorizes drugs into increasingly specific groups according to the targeted organ/system and their chemical, pharmacological, and therapeutic properties. Altogether, 89 drug categories used in at least 1% of the study population at baseline were included. Chronic use was defined

as recorded invoices for three or more packages of the same drug category during the study period. Each drug category was included as an individual dichotomous variable, and polypharmacy was likewise defined via a dichotomous variable as chronic use by the same individual of five or more different drug categories (ATC 4th level) out of the 89 drug categories.

2.3.3. Drug Groups and Chronic Disease Mapping

All 89 drug categories were mapped onto the 60 SNAC-K chronic disease categories for which they are prescribed to treat. Chronic disease-drug categories were then created in the form of dichotomous variables for individuals who were diagnosed with SNAC-K chronic disease categories [33]. Fourteen categories of chronic disease require non-pharmacological treatments or treatment with drugs excluded from this study, so these could not be mapped, leaving 46 SNAC-K chronic disease categories mapped to drug categories, plus 14 chronic disease groups. Only 41 of these with a median prevalence of at least 2% over follow-up were analysed (see Supplementary Table S1).

2.3.4. Analytical Variables

Over the five years of follow-up, EHRs were reviewed to identify alterations in blood test results, based on the reference values defined by Catalan Health Institute laboratories. The variables analysed were related to: kidney function—creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR); liver function—aspartate aminotransferase (AST or GOT), alanine aminotransferase (ALT or GPT), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (AP); cardiovascular risk factors—total cholesterol, blood glucose, glycosylated haemoglobin (HbA1c); proteins such as alpha-1-antitrypsin (AAT) or albumin; and variables such as haemoglobin (Supplementary Table S2).

2.3.5. Demographic and Socioeconomic Variables

Demographic data, such as data on chronic drugs and diseases, were collected at baseline and monitored over follow-up. The following variables were analysed: mean age, sex (dichotomized as men or women), number of visits to PHC, and socioeconomic status. This last variable was categorized according to the Spanish MEDEA index, which classifies people into quintiles according to the level of socioeconomic deprivation in their urban area of residence (higher score = more deprivation), with a specific category for rural areas [34].

2.4. Statistical Analysis

The characteristics of included people were described at baseline and at each year of follow-up. Quantitative variables were described as means (standard deviation, SD) or medians (interquartile range, IQR), as appropriate, and categorical variables as frequency and percentage.

The combined multimorbidity and polypharmacy patterns were identified using a two-step approach. First, the dataset was pre-processed through a principal component analysis for categorical and continuous data (PCAmix), reducing the size and maintaining the original longitudinal data complexity [35]. To prevent statistical noise and spurious findings, only groups of diseases/drugs that achieved a median prevalence of 2% across all follow-up waves were included (Supplementary Table S1).

To select the optimal number of dimensions, the Karlis-Saporta-Spinaki rule was used [36]. For the initial clustering of participants, combined patterns based on disease/drug groups, age and sex were initially characterized through fuzzy c-means clustering [37].

Next, a hidden Markov model (HMM) was applied to characterize the temporal evolution of individuals and clusters. Sequential individual observations were assumed to follow a dynamic random process, and each cluster was associated with a hidden state. The set of HMM parameters was estimated by applying the Baum-Welch algorithm, and the best cluster was defined by means of the Viterbi algorithm [38]. The best mathematical

model was selected after 100 iterations with different initializations for each number of clusters. The research team decided on the final number of clusters by making a compromise between the best log likelihood and the clinical significance.

Patterns were described in terms of prevalence, observed/expected ratios (O/E ratios) and exclusivity of chronic diseases. O/E ratios were calculated by dividing disease/drug group prevalence in the specific cluster by the disease prevalence in the total study population. Exclusivity was determined by dividing the number of patients with a disease/drug group in a specific cluster by the overall population with the same disease. Disease/drug groups were overrepresented and characterizing the cluster when the O/E-ratio was over 2. Exclusivity values were considered to be a complementary approach [19].

Patterns were compared according to the distribution of sociodemographic, clinical, and health services variables at baseline and study end. Furthermore, laboratory test values were also compared by patterns, using the chi-square test.

Analyses were carried out using R (version 4.2.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The significance level was set at $\alpha = 0.05$.

3. Results

A total of 72,091 people (63%) completed follow-up, and 39,365 people (34%) died (Figure 2).

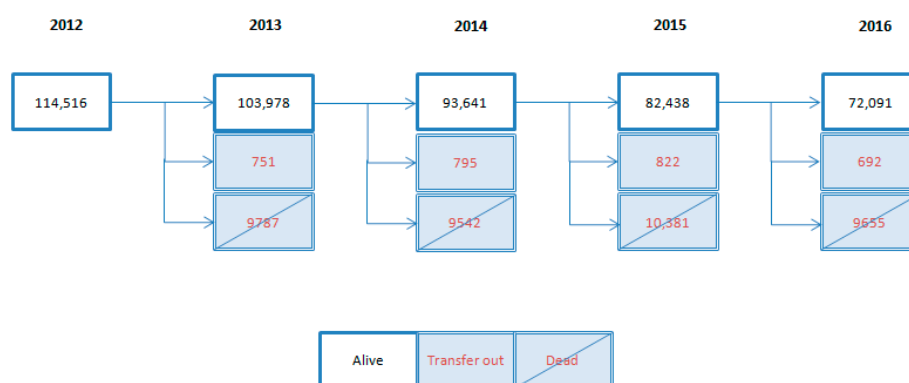


Figure 2. Longitudinal flow chart of study period (year 2012–2016; N = 114,516 persons).

At baseline, the people included were mostly men (59.6%), with a mean age of 78.8 years (SD 7.4) and a high prevalence (83.5%) of polypharmacy. At baseline versus study end, respectively, participants had a median of 9 (IQR 7–11) versus 10 (IQR 9–13) chronic diseases, were taking a median of 8 (IQR 6–11) medications (stable over the study period) and visited PHC annually a median of 17 (IQR 9–28) versus 18 (IQR 10–30) times (Table 1).

The chronic disease groups with the highest prevalence were those related to risk factors and CVD itself, such as hypertension, dyslipidaemia, obesity, diabetes, and heart failure. The prevalence of these diseases increased each year (Supplementary Table S1).

With respect to laboratory variables, the ones most frequently requested by physicians were total cholesterol, creatinine, and glycaemia. The percentage of people showing alterations in these indicators increased over follow-up, with glycaemia standing out as the variable with the highest number of people with one or more altered results (Table 2).

Included patients were grouped into 8 combined multimorbidity and polypharmacy patterns. The prevalence, O/E-ratio and exclusivity of the diseases, drugs and patterns for each study year are presented in Supplementary Table S3.

Patterns dominated by women included *Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular* (62.4% women). Mental disorders, including dementia (almost exclusive to this pattern) were overrepresented (O/E-ratio > 2). Patients in this group were older and somewhat

deprived. Likewise, 61.1% of the patients in the *Neuropathy, autoimmune and musculoskeletal* pattern were women. This pattern was characterized by a high prevalence of obesity and musculoskeletal disease, autoimmune diseases, and peripheral neuropathy. It was the pattern with the most polymedicated people and the second-youngest population. Finally, the *Musculoskeletal, mental, behavioural, genitourinary, digestive and dermatological* pattern comprised 58.6% women. This group was made up of patients with mainly rheumatic and psychiatric disorders and was characterized by a high number of diseases and medications (Tables 1 and 3; Supplementary Table S4).

Most patients belonging to other patterns were men. In the *Non-specific* pattern (57.6% men), no disease, drug, or association was overrepresented with respect to the other patterns; it mainly includes chronic diseases that do not require pharmacological treatment, such as diseases related to the organs and senses, associated with senility and a slow disease course. This pattern was characterized by younger participants with less polypharmacy. The *Multisystemic* pattern was made up of 67.7% men. This group contained people with very varied diseases, especially digestive and chronic inflammatory diseases, and showed the highest levels of eGFR alterations. The *Respiratory, cardiovascular, behavioural and genitourinary* pattern was almost exclusively (99.2%) made up of men. It presents a high O/E-ratio and exclusivity of respiratory disease, tobacco use, and prostate disease, with the youngest population out of all the patterns. In addition, the *Diabetes and ischemic cardiopathy* pattern (66.1% men) is characterized by diabetes and ischemic heart disease. Key features include a high prevalence of obesity as well as blood glucose and Hb1A1c abnormalities (Table 2).

Finally, the *Cardiac* pattern, made up of people mostly affected by CVD, showed a similar distribution between sexes. Vascular diseases were found almost exclusively in this group, which generated the most visits to PHC out of all the patterns.

Over follow-up, the diseases and drug treatments characterizing the people grouped in each pattern remained stable, with a similar or slightly lower O/E-ratio value.

Supplementary Table S4 shows the transition probability matrix between patterns. The transition matrix diagonal shows that a high proportion of patients remained in their baseline pattern throughout the follow-up period. Permanence in the same pattern was highest in the *Cardiac* pattern (67.27%) and lowest in the *Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular* pattern (33.3%). The highest mortality was observed in *Mental, behavioural, digestive, and cerebrovascular* (60.2%) and *Multisystemic* (42.08%). Figure 3 shows transitions and trajectories in the individual longitudinal sequences, sorted according to the initial pattern and the number of patients in each. Most trajectories consisted of a single transition between two clusters. The most frequent transitions were to the death and dropout clusters (Supplementary Table S4). The most frequent transitions were from *Musculoskeletal, mental, behaviour, genitourinary, digestive and dermatological* to *Non-specific* (4.5%) and from *Non-specific* to *Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular* (3.9%) (Supplementary Table S4).

Table 1. Variables characterizing each cluster in the study at baseline and at the end of the study (N = 114,516).

Variables	Cardiac	Non-Specific	Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular	Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal	Multisystemic	Respiratory, Cardiovascular, Behavioural and Genitourinary	Diabetes and Ischemic Cardiopathy	Musculoskeletal, Mental, Behavioural, Genitourinary, Digestive and Dermatological	Overall
Sex:									
Female	N ₂₀₁₂ = 14,533 (12.7%)–N ₂₀₁₆ = 11,145 (15.5%)	N ₂₀₁₂ = 39,530 (34.5%)–N ₂₀₁₆ = 17,749 (24.6%)	N ₂₀₁₂ = 8937 (7.8%)–N ₂₀₁₆ = 4757 (6.6%)	N ₂₀₁₂ = 5002 (4.4%)–N ₂₀₁₆ = 4393 (6.1%)	N ₂₀₁₂ = 5929 (5.2%)–N ₂₀₁₆ = 5031 (7.0%)	N ₂₀₁₂ = 12,270 (10.7%)–N ₂₀₁₆ = 10,024 (13.9%)	N ₂₀₁₂ = 19,601 (17.1%)–N ₂₀₁₆ = 12,122 (16.8%)	N ₂₀₁₂ = 8714 (7.6%)–N ₂₀₁₆ = 6870 (9.5%)	N ₂₀₁₂ = 114,516–N ₂₀₁₆ = 72,091
Male	7116 (49.0%)–5524 (49.6%)	16,751 (42.4%)–6917 (39.0%)	5574 (62.4%)–2925 (61.5%)	3054 (61.1%)–2548 (58.0%)	1914 (32.3%)–1554 (30.9%)	95 (0.77%)–96 (0.96%)	6644 (33.9%)–3637 (30.0%)	5108 (58.6%)–3896 (56.7%)	46,256 (40.4%)–27,097 (37.6%)
Patients with Multimorbidity:	14,533 (100%)–11,145 (100%)	39,524 (100.0%)–17,734 (99.9%)	8937 (100%)–4757 (100%)	5002 (100%)–4393 (100%)	5929 (100%)–5031 (100%)	122,70 (100%)–10,024 (100%)	19,601 (100%)–12,122 (100%)	8714 (100%)–6870 (100%)	114,510 (100.0%)–72,076 (100.0%)
Chronic diseases number (median, IQR):	8.00 [7.00; 10.0]–10.0 [8.00; 12.0]	7.00 [6.00; 9.00]–9.00 [7.00; 10.0]	10.0 [8.00; 11.0]–11.0 [9.00; 13.0]	11.0 [9.00; 13.0]–13.0 [11.0; 15.0]	11.0 [9.00; 13.0]–13.0 [11.0; 15.0]	9.00 [7.00; 11.0]–11.0 [9.00; 13.0]	9.00 [8.00; 11.0]–11.0 [9.00; 12.0]	11.0 [9.00; 12.0]–12.0 [10.0; 14.0]	9.00 [7.00; 11.0]–10.0 [9.00; 13.0]
Patients with Polypharmacy:	12,961 (89.2%)–10,003 (89.8%)	25,588 (64.7%)–11,785 (66.4%)	8546 (95.6%)–4516 (94.9%)	4877 (97.5%)–4284 (97.5%)	5646 (95.2%)–4848 (96.4%)	10,840 (88.3%)–9043 (90.2%)	19,013 (97.0%)–11,812 (97.4%)	8117 (93.1%)–6425 (93.5%)	95,588 (83.5%)–62,716 (87.0%)
Drugs number (median, IQR):	8.00 [6.00; 10.0]–8.00 [6.00; 10.0]	6.00 [3.00; 8.00]–6.00 [4.00; 8.00]	10.0 [7.00; 12.0]–9.00 [7.00; 11.0]	11.0 [8.00; 13.0]–11.0 [9.00; 13.0]	10.0 [8.00; 13.0]–10.0 [8.00; 13.0]	8.00 [6.00; 11.0]–9.00 [6.00; 11.0]	9.00 [7.00; 12.0]–10.0 [8.00; 12.0]	9.00 [7.00; 12.0]–12.0 [10.0; 12.0]	8.00 [6.00; 11.0]–8.00 [6.00; 11.0]
Age (Mean, SD):	76.3 (6.4)–75.2 (6.0)	80.6 (7.5)–78.4 (7.2)	84.3 (6.1)–82.1 (5.8)	76.0 (6.2)–75.1 (5.9)	80.6 (6.4)–78.8 (6.1)	74.5 (6.5)–73.5 (6.0)	77.0 (6.8)–75.6 (6.36)	79.2 (6.7)–77.8 (6.4)	78.8 (7.4)–76.8 (6.8)
Age (n, %):									
[65;70)	2678 (18.4%)–2417 (21.7%)	3931 (9.94%)–2615 (14.7%)	150 (1.68%)–127 (2.67%)	935 (18.7%)–983 (22.4%)	352 (5.94%)–429 (8.55%)	3408 (27.8%)–3165 (31.6%)	3304 (16.9%)–2571 (21.2%)	859 (9.86%)–845 (12.3%)	15,617 (13.6%)–13,152 (18.2%)
[70;80)	7123 (49.0%)–5945 (53.3%)	12,539 (31.7%)–6947 (39.1%)	1714 (19.2%)–1382 (29.1%)	2540 (50.8%)–2319 (52.8%)	2138 (36.1%)–2237 (44.5%)	6000 (48.9%)–5097 (50.8%)	9046 (46.2%)–6113 (50.4%)	3464 (39.8%)–3171 (46.2%)	44,564 (38.9%)–33,211 (46.1%)

Table 1. Cont.

Variables	Cardiac	Non-Specific	Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular	Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal	Multisystemic	Respiratory, Cardiovascular, Behavioural and Genitourinary	Diabetes and Ischemic Cardiopathy	Musculoskeletal, Mental, Behavioural, Genitourinary, Digestive and Dermatological	Overall
	N ₂₀₁₂ = 14,533 (12.7%)–N ₂₀₁₆ = 11,145 (15.5%)	N ₂₀₁₂ = 39,530 (34.5%)–N ₂₀₁₆ = 17,749 (24.6%)	N ₂₀₁₂ = 8937 (7.8%)–N ₂₀₁₆ = 4757 (6.6%)	N ₂₀₁₂ = 5002 (4.4%)–N ₂₀₁₆ = 4393 (6.1%)	N ₂₀₁₂ = 5929 (5.2%)–N ₂₀₁₆ = 5031 (7.0%)	N ₂₀₁₂ = 12,270 (10.7%)–N ₂₀₁₆ = 10,024 (13.9%)	N ₂₀₁₂ = 19,601 (17.1%)–N ₂₀₁₆ = 12,122 (16.8%)	N ₂₀₁₂ = 8714 (7.6%)–N ₂₀₁₆ = 6870 (9.5%)	N ₂₀₁₂ = 114,516–N ₂₀₁₆ = 72,091
[80,90]	4498 (31.0%)–2710 (24.3%)	18,578 (47.0%)–7212 (40.6%)	5356 (59.9%)–2830 (59.5%)	1480 (29.6%)–1073 (24.4%)	3011 (50.8%)–2195 (43.6%)	2685 (21.9%)–1713 (17.1%)	6690 (34.1%)–3289 (27.1%)	3897 (44.7%)–2671 (38.9%)	46,195 (40.3%)–23,693 (32.9%)
[90,99]	234 (1.61%)–73 (0.66%)	4482 (11.3%)–975 (5.49%)	1717 (19.2%)–418 (8.79%)	47 (0.94%)–18 (0.41%)	428 (7.22%)–170 (3.38%)	177 (1.44%)–49 (0.49%)	561 (2.86%)–149 (1.23%)	494 (5.67%)–183 (2.66%)	8140 (7.11%)–2035 (2.82%)
MEDEA *:									
R	2961 (22.6%)–2228 (20.6%)	7996 (23.0%)–3406 (19.9%)	1955 (27.3%)–980 (21.6%)	764 (17.0%)–636 (15.0%)	1141 (22.7%)–946 (19.3%)	1866 (16.9%)–1461 (15.1%)	3368 (19.1%)–2035 (17.3%)	1507 (19.7%)–1164 (17.5%)	21,558 (21.4%)–12,856 (18.4%)
U1	1974 (15.1%)–1706 (15.8%)	5718 (16.5%)–2786 (16.3%)	1255 (17.5%)–824 (18.2%)	489 (10.9%)–490 (11.5%)	722 (14.4%)–744 (15.2%)	1558 (14.1%)–1409 (14.5%)	2487 (14.1%)–1690 (14.3%)	1188 (15.5%)–1066 (16.1%)	15,391 (15.3%)–10,715 (15.4%)
U2	2100 (16.0%)–1797 (16.6%)	5412 (15.6%)–2793 (16.3%)	1093 (15.3%)–710 (15.7%)	656 (14.6%)–633 (14.9%)	701 (13.9%)–761 (15.6%)	1714 (15.5%)–1565 (16.1%)	2638 (15.0%)–1811 (15.4%)	1176 (15.4%)–1089 (16.4%)	15,490 (15.4%)–11,159 (16.0%)
U3	1983 (15.1%)–1668 (15.4%)	5638 (16.2%)–2879 (16.8%)	1048 (14.6%)–727 (16.1%)	748 (16.7%)–738 (17.4%)	761 (15.1%)–818 (16.7%)	1797 (16.3%)–1609 (16.6%)	2953 (16.8%)–2009 (17.0%)	1225 (16.0%)–1092 (16.5%)	16,153 (16.0%)–11,540 (16.6%)
U4	2087 (15.9%)–1772 (16.4%)	5203 (15.0%)–2774 (16.2%)	948 (13.2%)–657 (14.5%)	846 (18.8%)–797 (18.8%)	833 (16.6%)–801 (16.4%)	1978 (17.9%)–1783 (18.4%)	3050 (17.3%)–2113 (17.9%)	1248 (16.3%)–1105 (16.6%)	16,193 (16.1%)–11,802 (16.9%)
U5	1999 (15.3%)–1631 (15.1%)	4751 (13.7%)–2471 (14.4%)	866 (12.1%)–631 (13.9%)	989 (22.0%)–955 (22.5%)	871 (17.3%)–823 (16.8%)	2117 (19.2%)–1871 (19.3%)	3107 (17.7%)–2133 (18.1%)	1311 (17.1%)–1121 (16.9%)	16,011 (15.9%)–11,636 (16.7%)
N. of visits (median, IQR):	25.0 [15.0; 35.0]–27.0 [18.0; 36.0]	13.0 [7.00; 23.0]–13.0 [7.00; 23.0]	17.0 [10.0; 29.0]–17.0 [8.00; 29.0]	21.0 [13.0; 35.0]–22.0 [13.0; 35.0]	24.0 [14.0; 39.0]–25.0 [14.0; 39.0]	14.0 [9.00; 22.0]–15.0 [9.00; 23.0]	16.0 [10.0; 26.0]–16.0 [10.0; 26.0]	19.0 [11.0; 31.8]–20.0 [12.0; 33.0]	17.0 [9.00; 28.0]–18.0 [10.0; 30.0]

* MEDEA index starts with U1 (urban setting, least deprived) and ends with U5 (urban setting, most deprived). Individuals in rural settings are classified in the variable R.

Table 2. Average of analytical determinations and patients by pattern with at least one adverse result.

Year of Follow-up	Analytical Variables	Clinical Outcomes											
		Cardiac (N = 14,533)	Non-Specific (N = 39,530)	Mental, Behavioral, Digestive and Cerebrovascular (N = 8937)	Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal (N = 5002)	Multisystemic (N = 5929)	Respiratory, Cardiovascular, Behavioral and Genitourinary (N = 12,270)	Diabetes and Ischemic Cardiopathy (N = 19,601)	Musculoskeletal, Mental, Behavioral, Genitourinary, Digestive and Dermatological (N = 8714)	All Population (N = 114,516)			
		Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (N, %)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (%)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (N, %)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (%)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (N, %)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (%)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (N, %)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (%)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (N, %)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (%)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (N, %)	Patients with ≥1 A-Deter-mina-tion (%)
2012	ALB_ser	549 (3.78%)	10.9% (3.26%)	1288 (3.80%)	19.3% (3.80%)	222 (4.44%)	16.1% (4.98%)	295 (4.98%)	10.3% (4.16%)	511 (4.16%)	12.4% (4.37%)	315 (3.61%)	12.2% (3.82%)
	TCHOL	841 (5.79%)	64.8% (5.73%)	2267 (5.73%)	74.2% (6.51%)	582 (6.51%)	81.1% (7.62%)	381 (7.62%)	74.6% (5.31%)	315 (5.31%)	73.0% (4.63%)	80.4% (8.16%)	71 (8.16%)
	CREAT	1557 (10.7%)	66.0% (9.73%)	3848 (9.73%)	75.3% (17.5%)	1562 (17.5%)	81.3% (14.0%)	699 (14.0%)	76.9% (21.4%)	1268 (21.4%)	73.7% (8.52%)	80.5% (9.56%)	833 (9.56%)
	ALP	1034 (7.11%)	21.1% (4.97%)	1963 (4.97%)	24.3% (6.51%)	582 (6.51%)	26.7% (6.00%)	300 (6.00%)	29.0% (8.42%)	499 (8.42%)	24.1% (4.55%)	24.4% (5.73%)	25.5% (5.83%)
	GGT	2070 (14.2%)	43.3% (7.72%)	3053 (7.72%)	49.2% (7.82%)	699 (7.82%)	51.4% (11.0%)	550 (11.0%)	51.9% (15.0%)	887 (15.0%)	49.2% (9.57%)	1174 (9.57%)	51.0% (9.38%)
	GLYC	6000 (41.3%)	66.5% (34.2%)	13,501 (34.2%)	75.9% (41.6%)	3718 (41.6%)	82.6% (60.4%)	3023 (60.4%)	76.9% (45.7%)	2711 (45.7%)	74.6% (44.8%)	82.0% (64.8%)	74.3% (33.9%)
	AST (or SGOT)	323 (2.22%)	23.6% (1.52%)	599 (1.52%)	26.1% (1.70%)	152 (1.70%)	29.1% (1.58%)	79 (1.58%)	30.2% (2.65%)	157 (2.65%)	27.0% (2.02%)	248 (2.02%)	27.7% (1.94%)
	ALT (or SGPT)	631 (4.34%)	59.3% (3.17%)	1254 (3.17%)	67.9% (2.63%)	235 (2.63%)	72.3% (4.38%)	219 (4.38%)	68.6% (4.96%)	294 (4.96%)	67.4% (5.17%)	634 (5.17%)	70.8% (4.85%)
	HbA1c	2745 (18.9%)	29.1% (15.9%)	6298 (15.9%)	42.6% (25.8%)	2304 (25.8%)	59.6% (44.0%)	2200 (44.0%)	40.9% (24.0%)	1422 (24.0%)	39.2% (23.9%)	2936 (23.9%)	64.8% (40.1%)
	eGFR	3536 (24.3%)	52.9% (21.1%)	8358 (21.1%)	64.0% (39.5%)	3530 (39.5%)	69.5% (32.2%)	1613 (32.2%)	64.8% (40.1%)	2377 (40.1%)	62.2% (15.3%)	1874 (15.3%)	68.1% (35.9%)

Table 2. Cont.

Year of Follow- up	Analy- tical Var- iables	Cardiac (N = 14,533) Non-Specific (N = 39,530) Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular (N = 8937) Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal (N = 5002) Multisystemic (N = 5929) Respiratory, Cardiovascular, Behavioural and Genitourinary (N = 12,270) Diabetes and Ischemic Cardiopathy (N = 19,601) Musculoskeletal, Mental, Behavioural, Genitourinary, Digestive and Dermatological (N = 8714) All Population (N = 114,516)									
		Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)	Patients with Deter- mina- tion (%)
2016	ALB_ser	18.6% (6.40%)	15.7% (4.37%)	25.9% (4.50%)	23.3% (7.35%)	24.2% (6.94%)	19.4% (7.06%)	21.3% (6.72%)	19.4% (5.75%)	19.7% (5.95%)	4293 (5.95%)
	TCHOL	75.0% (4.05%)	68.7% (4.63%)	73.8% (5.49%)	82.7% (5.17%)	77.1% (3.86%)	77.0% (3.20%)	81.0% (3.24%)	75.9% (6.00%)	75.4% (4.27%)	3080 (4.27%)
	CREAT	77.7% (14.0%)	71.3% (10.7%)	77.0% (17.4%)	84.5% (18.7%)	80.5% (25.9%)	79.7% (12.4%)	82.8% (22.5%)	78.9% (11.5%)	77.9% (15.5%)	11,178 (15.5%)
	ALP	30.0% (7.73%)	23.2% (4.95%)	23.8% (6.64%)	32.6% (8.47%)	33.9% (10.7%)	29.9% (5.81%)	29.5% (6.97%)	28.1% (6.23%)	28.1% (6.69%)	4820 (6.69%)
	GGT	53.6% (16.9%)	47.1% (8.59%)	49.2% (9.14%)	56.8% (14.0%)	56.9% (18.0%)	56.3% (11.1%)	55.0% (10.7%)	53.1% (11.7%)	52.7% (11.9%)	8579 (11.9%)
	GLYC	77.4% (43.2%)	71.3% (36.8%)	77.0% (41.8%)	84.8% (61.8%)	80.1% (49.6%)	80.1% (49.6%)	83.5% (66.7%)	78.6% (38.1%)	78.0% (47.5%)	34,224 (47.5%)
	AST (or SGOT)	26.8% (2.64%)	22.5% (1.67%)	24.0% (1.79%)	28.8% (2.55%)	30.5% (3.04%)	28.6% (2.51%)	28.5% (2.25%)	25.8% (1.75%)	26.4% (2.20%)	1586 (2.20%)
	ALT (or SGPT)	69.1% (3.29%)	63.9% (2.42%)	68.4% (2.46%)	74.8% (3.60%)	72.3% (3.70%)	72.3% (4.09%)	72.9% (3.79%)	71.1% (2.42%)	69.6% (3.18%)	2294 (3.18%)
	HbA1c	36.3% (17.6%)	30.4% (14.5%)	42.1% (24.3%)	60.1% (39.7%)	42.8% (23.5%)	43.5% (25.0%)	66.7% (47.0%)	30.5% (12.7%)	42.7% (24.5%)	17,682 (24.5%)
	eGFR	71.9% (35.5%)	65.3% (29.8%)	72.5% (48.4%)	80.3% (45.0%)	76.3% (53.8%)	74.0% (26.3%)	78.4% (48.6%)	73.3% (34.1%)	72.6% (37.6%)	27,090 (37.6%)

All results have $p < 0.05$. Analytical variables with $\geq 30\%$ altered determinations are shaded in blue. Abbreviations: ALP: Alkaline Phosphatase, ALT (or SGOT): Aspartate Aminotransferase (serum glutamic-oxaloacetic), ALT (or SGPT): Alanine Transaminase (serum glutamic-pyruvic transaminase), HbA1c: Glycosylated Haemoglobin, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate.

Table 3. Evolution of combined multimorbidity and polypharmacy patterns associated with more mortality.

Baseline (2012)					End of Follow-Up (2016)				
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular	Dementia	48.96	8.67	67.69	Dementia	57.70	8.02	52.95	
	Depression mood	48.20	3.54	27.64	Other digestive (D)	17.87	4.10	27.07	
	Other digestive (D)	10.43	3.42	26.66	Depression mood	49.91	3.12	20.61	
	Other psychiatric and behavioural	14.05	2.71	21.17	Other psychiatric and behavioural	24.24	2.73	18.03	
	Neurotic, stress and somatoform	28.43	2.64	20.61	Neurotic, stress and somatoform	29.58	2.07	13.66	
	Anaemia	33.21	2.54	19.85	Anaemia	30.29	2.07	13.65	
	Cerebrovascular	30.18	2.04	15.92	Cerebrovascular	27.50	2.00	13.18	
	Colitis related diseases	30.97	1.83	14.31	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	8.66	1.54	10.16	
	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	6.99	1.83	14.25	Colitis related diseases	23.50	1.32	8.71	
	Autoimmune	3.70	1.66	12.98	Chronic kidney	48.48	1.27	8.37	
Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular	Chronic kidney	39.45	1.51	11.79	Glaucoma	10.51	1.26	8.30	
	Sleep	10.53	1.45	11.30	Autoimmune	3.51	1.17	7.71	
	Glaucoma	10.09	1.37	10.68	Sleep	14.23	1.13	7.45	
	Diabetes	39.52	1.19	9.25	Diabetes	38.28	1.09	7.21	
	Osteoarthritis, degenerative joint	23.93	1.08	8.42	Thyroid	7.21	1.03	6.83	
	Hypertension	80.13	1.08	8.40	Hypertension	79.40	1.01	6.68	
	Osteoporosis	7.65	1.07	8.36	Osteoarthritis, degenerative joint	27.10	1.01	6.67	
	Thyroid	5.96	1.06	8.25	Solid neoplasms (D)	23.10	0.97	6.39	
	Solid neoplasms (D)	19.66	1.04	8.09	Osteoporosis	4.88	0.93	6.15	
	Cataract lens (D)	25.09	1.02	7.93	Cataract lens (D)	29.68	0.92	6.09	

Table 3. Cont.

Baseline (2012)					End of Follow-Up (2016)				
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev CI	OE CI	Exc CI	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev CI	OE CI	Exc CI
Multisystemic	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	27.74	7.24	37.50	Multisystemic	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	31.01	5.51	38.45
	Inflammatory arthropathies	25.48	6.71	34.75		Inflammatory arthropathies	27.83	4.94	34.47
	Other respiratory (D)	11.01	4.76	24.63		Other respiratory (D)	13.52	3.37	23.51
	Other cardiovascular diseases (D)	17.22	3.94	20.39		Autoimmune diseases (D)	8.75	2.91	20.31
	Autoimmune	8.58	3.85	19.95		Other cardiovascular diseases (D)	17.21	2.89	20.17
	Other digestive (D)	9.36	3.07	15.88		Other digestive (D)	12.03	2.76	19.27
	Bradycardias conduction (D)	31.57	2.69	13.95		Bradycardias conduction (D)	38.54	2.33	16.27
	Peripheral neuropathy	10.58	2.19	11.32		Dorsopathies	23.63	1.79	12.47
	Dorsopathies	19.67	2.12	10.98		Osteoarthritis, degenerative joint	46.95	1.75	12.22
	Other genitourinary	6.53	2.03	10.48		Peripheral neuropathy	12.72	1.74	12.16
	Osteoarthritis, degenerative joint	43.11	1.94	10.06		Other genitourinary	6.98	1.73	12.05
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	38.66	1.86	9.64		COPD, emphysema, chronic bronchitis	38.96	1.65	11.53
	Other musculoskeletal joint	15.37	1.85	9.59		Heart failure	68.79	1.63	11.35
	Chronic kidney	47.06	1.80	9.33		Anaemia	23.79	1.62	11.34
	Allergy	2.78	1.76	9.13		Other musculoskeletal joint	18.64	1.62	11.31
	Anaemia	22.43	1.72	8.89		Allergy	4.75	1.61	11.22
	Heart failure	62.35	1.71	8.83		Chronic kidney	61.30	1.60	11.20
	Other skin (D)	3.17	1.61	8.33		Sleep	18.58	1.47	10.28
	Sleep	11.62	1.60	8.28		Colitis related diseases	26.24	1.47	10.28
	Colitis related diseases	25.22	1.49	7.73		Atrial fibrillation	47.31	1.34	9.37

Categories highlighted reach the O/E-ratio threshold of two or exclusivity $\geq 30\%$. Abbreviations: Prev: disease prevalence in the cluster; O/E-ratio: observed/expected ratio; Exc: exclusivity; COPD: chronic obstructive pulmonary; D: Disease category (all other groups correspond to disease-drug).



Figure 3. Patterns longitudinal sequences of individuals sorted by initial pattern.

4. Discussion

This study describes how diseases and medication are grouped in people identified in previous patterns of cardiovascular multimorbidity. Medication indicated for each disease was used as a proxy indicator for the presence of that disease, as detailed in a previous study [19]. Fuzzy c-means clustering techniques and hidden Markov models were applied in a Mediterranean population over a period of five years.

The main results of this study, which had a baseline cohort of 72,091 people aged 65 years or older, are as follows: (1) Eight multimorbidity and polypharmacy patterns were identified; (2) people with a history of CVD are subgrouped into different patterns of polypharmacy, depending on the other diseases they have; (3) multimorbidity and polypharmacy patterns are stable over time; most people remained in their baseline cluster, although some patterns were more likely to lead to death.

The multimorbidity and polypharmacy patterns identified reflect the medication most frequently administered, remaining stable over five years of follow-up. Chronic diseases such as obesity, kidney disease, hypertension, or dyslipidaemia were highly prevalent among all patterns, but they were not overrepresented in any of them. This is because all the included patients presented cardiovascular risk factors [5].

The most prevalent patterns were those mainly comprising CVDs, with a low prevalence of other diseases. These patterns were *Non-specific*, *Cardiac*, and *Diabetes and ischemic cardiopathy*.

The *Cardiac* pattern brings together two closely related diseases: atrial fibrillation and heart valve disease. Valve involvement increases the risk of thromboembolism and stroke, especially in older people and in those with associated comorbidities. The medication associated with people who have both diseases is vitamin K antagonist anticoagulants [39], which requires frequent visits to health care services to monitor medication use.

The high mortality observed in the *Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular* pattern may be due to patients' older age and greater multimorbidity and polypharmacy. These factors are interrelated, but also independently increase medication-related problems, worsen health outcomes, and increase mortality [6,9,10,40]. The results obtained can be interpreted in different ways. First, anaemia occurs as a complication of chronic kidney disease, caused by inadequate production of erythropoietin, associated with increased morbidity and mortality [41]. Second, chronic kidney disease has been related to an increase in dementia [42], although the exact mechanism of this relationship is unknown. Third, the overrepresented groups of diseases and medications in this cluster expose its members to various medication groups that act at the level of the central nervous system, such as antidepressants, anxiolytics, hypnotics, antipsychotics, gabapentinoids, and opioid analgesics. The concomitant use of these drugs, especially in older people, increases the

risk of safety problems such as falls, respiratory depression, and death, so it is necessary to identify these people and periodically review their prescriptions to reduce their exposure to these drugs [43,44].

The *Neuropathy, autoimmune and musculoskeletal* pattern reflects the association between osteoporosis, osteoarthritis, and obesity. Specifically, obesity produces metabolic and inflammatory alterations that contribute to the development of osteoarthritis and osteoporosis, although these mechanisms are complex and not fully understood. Whether osteoporosis is associated with low or high body mass index is still under debate, but it is quite clear that the latter condition increases the risk of developing osteoarthritis. Bone marrow adipocytes have the same precursors as osteoblasts, which are the primary cells involved in bone formation, and the number of bone marrow adipocytes appears to be inversely related to bone mineral density. Although adipokines released by these adipocytes influence the progression of bone loss, their exact role remains controversial [45]. Pharmacological treatment for autoimmune and musculoskeletal diseases includes systemic corticosteroids, whose side effects include an increase in diabetes, especially in older and obese people [46]. This pattern, together with *Diabetes and ischemic cardiopathy*, are the ones in which more people present glycaemic alterations. Diabetes secondary to corticosteroids explains why one of the most frequent transitions is from *Neuropathy, autoimmune and musculoskeletal* to *Diabetes and ischemic cardiopathy*.

Diabetes is associated with more atheroma and increased macrophage infiltration and intraplaque thrombi [47]. It doubles the risk of cardiovascular disease and increases chronic kidney disease [5] helping explain the diseases overrepresented in the *Diabetes and ischemic cardiopathy* pattern.

In the *Respiratory, cardiovascular, behavioural and genitourinary* pattern, tobacco use is overrepresented (Other psychiatric and behavioural disorders). This risk factor provokes an inflammatory response and causes dysfunction in the cilia and oxidative injury in the pulmonary alveoli. It is responsible for 40% to 70% of cases of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is more prevalent in men, and its association with increased prostate-specific antigen values and prostatic hyperplasia has been studied [48].

The laboratory parameters presenting the most alterations were those related to diabetes and kidney disease, two cardiovascular risk factors that figure among the 10 main causes of death [3,5,24]. Among the causes of impaired kidney function are ageing [13], diabetes [5] and the use of anti-inflammatory drugs used for musculoskeletal and inflammatory diseases. When these are administered together with drugs targeting the renin angiotensin system and diuretics used for hypertension and other CVDs, they can cause acute kidney injury (triple whammy) [49]. Consequently, we observed that the patterns in which these diseases or drugs are overrepresented (*Mental, behavioural, digestive and cerebrovascular*; *Diabetes and ischemic cardiopathy*; and *Multisystemic*) show more alterations in kidney function and higher mortality.

The trajectory of the *Non-specific* pattern presented the most changes over the study period. This result can be explained by the patient profile for this pattern, with younger individuals and fewer overrepresented diseases. As the people included in this cluster age, they acquire a greater burden of disease and more polypharmacy, moving on to more complex patterns. This results in an increase in drugs and diseases.

To the best of our knowledge, there are no similar studies to ours, as multimorbidity patterns are mainly studied independently of polypharmacy, so it is not possible to compare our results with those in the literature. Moreover, we did not find any longitudinal studies analysing polypharmacy [50]. Despite the novel approach, the same non-specific and multisystemic patterns identified by other authors, who used different clustering techniques, were replicated here [16,51,52].

This paper analysed people with high mortality who had previously been grouped into multimorbidity patterns dominated by different CVDs, unlike other studies focusing on one cardiovascular disease or type of disease, precluding comparison [53].

This study has both strengths and limitations. Among the strengths is the use of a large, high-quality database containing primary care records that are representative of the population with multimorbidity and polypharmacy in Catalonia [54]. In addition, we used a clinically oriented and validated methodology to measure chronic diseases, which allows a standardized assessment of chronic diseases in the European Union [31]. The pre-selection of people clustered in CVD patterns with a high mortality risk is a novel aspect that enables a better characterization of disease and polypharmacy subclusters. Finally, the longitudinal design was apt for evaluating the relationship between cardiovascular risk factors, the development of disease, and treatment outcomes over time [26].

Regarding the statistical analysis, different initializations can be considered in the HMM, and there is no guarantee of reaching a global optimal solution, since the HMM obtains a local optimum instead. To minimize this effect and ultimately use the model with the highest probability, we performed 100 Baum-Welch iterations with different initializations. In addition, the HMM performs better over longer periods of time. To address this limitation and increase the reliability of the model, data from all patients for each time interval were used [55].

Among the limitations, the SIDIAP database contains billing information for drugs prescribed in primary and specialized care, but not drugs used or dispensed in hospital, nor those not financed by the public healthcare system. There is also no information on people who transferred to private healthcare providers, although these would represent a minority of patients, and moreover, people receiving private healthcare services often also receive care through the public system. Furthermore, relatively few variables could be analysed, although those of the most interest for studying CVD were available. It is understood that when doctors do not request certain laboratory tests, it is because the patient's clinical situation does not demand it, so the absence of laboratory data should not be considered a bias. The results of the study are applicable to the study period. However, recent studies carried out in Catalonia [56,57] and other countries [58] have shown that the incidence in the diagnosis of chronic diseases and cancer has decreased after the pandemic.

Knowing how diseases and medications are grouped and evolve in older people with cardiovascular pathology has implications for clinical practice. The results of the study will allow the design of more specific clinical practice guidelines and prevention strategies, leading to a more individualised management of pathologies and safer and more appropriate use of medications.

Our work exposes some topics that would be worth to investigate further in the future, suggesting that using fuzzy c-means clustering techniques and Hidden Markov models identified multimorbidity patterns and phenotypes of certain subgroups of patients that were more consistent with clinical practice. First, these results open the door to further research in subgroups of women and in younger patients. Second, our method can be applied to other prevalent diseases to find out how multimorbidity and polypharmacy patterns evolve.

5. Conclusions

Using HMM to obtain longitudinal patterns of multimorbidity in people with CVD allowed a characterization of this population according to their diseases and pharmacological treatments. This approach was useful for classifying patients into specific subgroups with both CVD and other prevalent diseases. Altogether, eight clinically meaningful clusters were identified based on the diseases and medications included in each. The trajectories of these multimorbidity and polypharmacy patterns were stable over time, with most people remaining in their baseline pattern, although some patterns presented a more frequent evolution towards death.

An understanding of the characteristics of these patterns and how they evolve can inform the development and implementation of strategies that contribute to providing these patients with better and more personalized health care. This study opens the door to further research in subgroups of people with high mortality. Moreover, it contributes to

a deeper clinical understanding of multimorbid older people with CVD. The complexity in these patients entails a higher risk of hospital admissions, functional impairments, and mortality, and they could benefit from tailored health and social care [59]. If the associations between diseases and drugs described in this study are considered in clinical practice guidelines and in the management of older patients, its results can contribute to planning and individualising interventions in this population group.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/geriatrics7060141/s1>, Table S1: Disease or disease-drug group prevalence in all population; Table S2: Values of laboratory variables determination considered altered; Table S3: Evolution of combined multimorbidity and polypharmacy patterns identified, people included and diseases or diseases-drug group; Table S4: Transition probabilities for Viterbi decoding from start to end of study between patterns.

Author Contributions: Conceptualization, N.V. and C.V.; methodology, A.R.-L., S.F.-B., C.G.-M., N.V., A.T.-M. and C.V.; software, S.F.-B., C.G.-M. and A.R.-L.; validation, N.V., A.T.-M., A.R.-L. and C.V.; formal analysis, S.F.-B., C.G.-M. and A.R.-L.; investigation, N.V., A.R.-L., A.T.-M., M.D.-C., M.M., E.A. and C.V.; resources, A.R.-L. and C.V.; data curation, S.F.-B., C.G.-M. and A.R.-L.; writing—original draft preparation, N.V., A.R.-L., M.D.-C. and C.V.; writing—review and editing, N.V., A.R.-L., M.D.-C., A.T.-M., M.M., E.A. and C.V.; visualization, S.F.-B., C.G.-M. and A.R.-L.; supervision, A.R.-L. and C.V.; project administration, C.V.; funding acquisition, C.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by a research grant from the Instituto de Salud Carlos III, under the auspices of the Ministry of Science, Innovation and Universities, awarded in the 2016 call under the Health Strategy Action 2013–2016, within the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013–2016 (Grant Number PI16/00639), co-funded with the EU European Regional Development Fund and the Department of Health of the Catalan Government, in the 2017 call that awarded subsidies for the Strategic Plan for Research in Health (Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut, PERIS) 2016–2020, modality research oriented to primary care (Grant Number SLT002/16/00058) and by the Catalan Government (Grant Number AGAUR 2017 SGR 578). This project has been partially funded by the Carlos III Health Institute (Ministry of Economy and Competitiveness, Spain) through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (redIAPP, RD16/0007/0001) and by European Union European Regional Development Fund (ERDF) funds (European Regional Development Fund).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Clinical Research Ethics Committee, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) (Protocol No: P17/080). All data were anonymized in agreement with national and international law.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The datasets are not available, since researchers signed an agreement with the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) concerning confidentiality and security of the dataset, which forbids providing data to third parties. The SIDIAP is subject to periodic audits.

Acknowledgments: We thank the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, which provided the database for the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

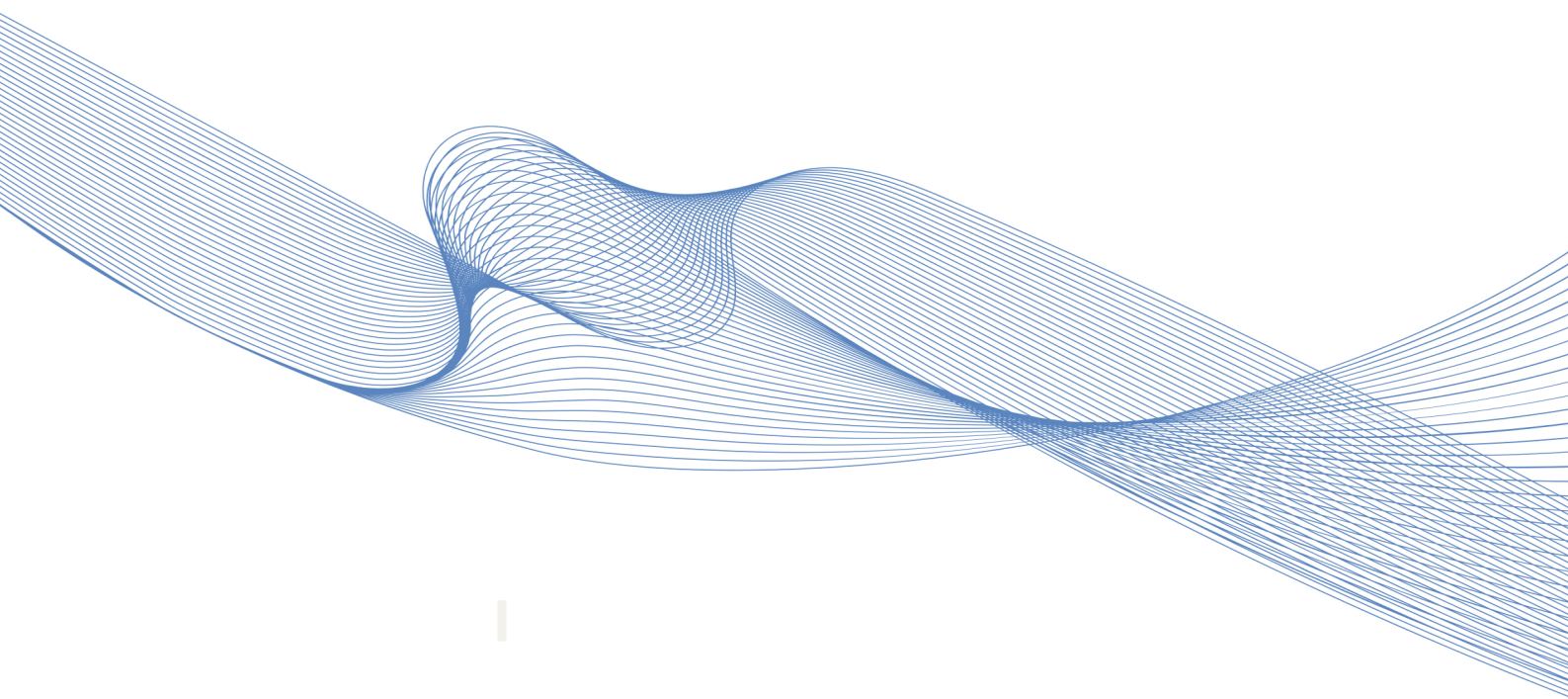
1. World Health Organization. Ageing and Health. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (accessed on 15 September 2022).
2. Khan, T. *WHO Health Topics: Cardiovascular Diseases*; World Health Organization: Geneva, Switzerland. Available online: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (accessed on 15 September 2022).
3. World Health Organization. *The Global Health Observatory: Global Health Estimates: Leading Causes of Death*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022; pp. 1–4.

4. Bots, S.H.; Peters, S.A.E.; Woodward, M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: A global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob. Health* **2017**, *2*, e000298. [CrossRef] [PubMed]
5. Visseren, F.L.J.; Mach, F.; Smulders, Y.M.; Carballo, D.; Koskinas, K.C.; Bäck, M.; Benetos, A.; Biffi, A.; Boavida, J.-M.; Capodanno, D.; et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3227–3337. [CrossRef]
6. World Health Organization. *Medication Safety in Polypharmacy*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019.
7. Hoel, R.W.; Connolly, R.M.G.; Takahashi, P.Y. Polypharmacy management in older patients. *Mayo Clin. Proc.* **2021**, *96*, 242–256. [CrossRef] [PubMed]
8. Troncoso-Mariño, A.; Roso-Llorach, A.; López-Jiménez, T.; Villen, N.; Amado-Guirado, E.; Fernández-Bertolin, S.; Carrasco-Ribelles, L.A.; Borrás, J.M.; Violán, C.; Vetrano, L. Medication-related problems in older people with multimorbidity in catalonia: A real-world data study with 5 years' follow-up. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 709. [CrossRef] [PubMed]
9. Chang, I.T.; Park, H.; Kim, D.W.; Jeon, E.K.; Rhee, C.M.; Kalantar-Zadeh, K.; Kang, E.W.; Kang, S.-W.; Han, S.H. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: A nationwide cohort study. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 18964. [CrossRef]
10. Tamargo, J.; Kjeldsen, K.P.; Delpón, E.; Semb, A.G.; Cerbai, E.; Dobrev, D.; Savarese, G.; Sulzgruber, P.; Rosano, G.; Borghi, C.; et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European society of cardiology working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharm.* **2022**, *8*, 406–419. [CrossRef]
11. Leelakanok, N.; Holcombe, A.L.; Lund, B.C.; Gu, X.; Schweizer, M.L. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2017**, *57*, 729.e10–738.e10. [CrossRef]
12. Corsonello, A.; Pedone, C.; Incalzi, R. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 571–584. [CrossRef]
13. Poulou, N.; Raju, R. Aging and injury: Alterations in cellular energetics and organ function. *Aging Dis.* **2014**, *5*, 101–108. [CrossRef]
14. Mair, A.; Fernandez-Llimos, F.; Alonso, A.; Harrison, C.; Hurding, S.; Kempen, T.; Kinnear, M.; Michael, N.; McIntosh, J.; Wilson, M. *Polypharmacy a Patient Safety by 2030: Management Challenge*; SIMPATHY Consortium: New Delhi, India, 2017.
15. Violan, C.; Foguet-Boreu, Q.; Flores-Mateo, G.; Salisbury, C.; Blom, J.; Freitag, M.; Glynn, L.; Muth, C.; Valderas, J.M. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e102149. [CrossRef] [PubMed]
16. Prados-Torres, A.; Calderón-Larrañaga, A.; Hanco-Saavedra, J.; Poblador-Plou, B.; van den Akker, M. Multimorbidity patterns: A systematic review. *J. Clin. Epidemiol.* **2014**, *67*, 254–266. [CrossRef] [PubMed]
17. Rajoo, S.S.; Wee, Z.J.; Lee, P.S.S.; Wong, F.Y.; Lee, E.S. A systematic review of the patterns of associative multimorbidity in Asia. *Biomed. Res. Int.* **2021**, *2021*, 6621785. [CrossRef]
18. Busija, L.; Lim, K.; Szoek, C.; Sanders, K.M.; McCabe, M.P. Do replicable profiles of multimorbidity exist? Systematic review and synthesis. *Eur. J. Epidemiol.* **2019**, *34*, 1025–1053. [CrossRef]
19. Villén, N.; Guisado-Clavero, M.; Guisado-Clavero, M.; Fernández-Bertolin, S.; Fernández-Bertolin, S.; Troncoso-Mariño, A.; Foguet-Boreu, Q.; Foguet-Boreu, Q.; Foguet-Boreu, Q.; Amado, E.; et al. Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: A longitudinal study. *BMC Geriatr.* **2020**, *20*, 206. [CrossRef]
20. Marengoni, A.; Roso-Llorach, A.; Vetrano, D.L.; Fernández-Bertolin, S.; Guisado-Clavero, M.; Violán, C.; Calderón-Larrañaga, A. Patterns of multimorbidity in a population-based cohort of older people: Sociodemographic, lifestyle, clinical, and functional differences. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2020**, *75*, 798–805. [CrossRef]
21. Ho, I.S.S.; Azcoaga-Lorenzo, A.; Akbari, A.; Black, C.; Davies, J.; Hodgins, P.; Khunti, K.; Kadam, U.; Lyons, R.A.; McCowan, C.; et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: A systematic review of 566 studies. *Lancet Public Health* **2021**, *6*, e587–e597. [CrossRef]
22. Ng, S.K.; Tawiah, R.; Sawyer, M.; Scuffham, P. Patterns of multimorbid health conditions: A systematic review of analytical methods and comparison analysis. *Int. J. Epidemiol.* **2018**, *47*, 1687–1704. [CrossRef]
23. Asogwa, O.A.; Boateng, D.; Marzà-Florensa, A.; Peters, S.; Levitt, N.; van Olmen, J.; Klipstein-Grobusch, K. Multimorbidity of non-communicable diseases in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **2022**, *12*, 49133. [CrossRef] [PubMed]
24. Wilson, P.W.; Elmore, J.G.; Cannon, C.P.; Givens, J.; Parikh, N. *Overview of Established Risk Factors for Cardiovascular Disease*; UpToDate: Waltham, MA, USA. Available online: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=OverviewofRiskFactorsforCardiovascularDisease&source=search_result&selectedTitle=1~{}150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed on 15 September 2022).
25. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. *Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing*; Scottish Government: Edinburgh, Scotland, 2018.
26. Caruana, E.J.; Roman, M.; Hernández-Sánchez, J.; Solli, P. Longitudinal studies. *J. Thorac. Dis.* **2015**, *7*, E537–E540. [CrossRef] [PubMed]
27. Onder, G.; Vetrano, D.L.; Palmer, K.; Trevisan, C.; Amato, L.; Berti, F.; Campomori, A.; Catalano, L.; Corsonello, A.; Kruger, P.; et al. Italian guidelines on management of persons with multimorbidity and polypharmacy. *Aging Clin. Exp. Res.* **2022**, *34*, 989–996. [CrossRef] [PubMed]

28. Statistical Institute of Catalonia. Idescat. Statistical Yearbook of Catalonia. Available online: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&lang=en> (accessed on 15 September 2022).
29. Institut Català de la Salut. Memòria d'activitats 2012. Available online: http://ics.gencat.cat/ca/detall/publicacio/memoria_2012-00007 (accessed on 17 October 2022).
30. García-Gil, M.M.; Hermosilla, E.; Prieto-Alhambra, D.; Fina, F.; Rosell, M.; Ramos, R.; Rodriguez, J.; Williams, T.; van Staa, T.; Bolibar, B. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform. Prim. Care* **2011**, *19*, 135–145.
31. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 2022. Available online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (accessed on 17 October 2022).
32. Stafford, G.; Villén, N.; Roso-Llorach, A.; Troncoso-Mariño, A.; Monteagudo, M.; Violán, C. Combined multimorbidity and polypharmacy patterns in the elderly: A cross-sectional study in primary health care. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9216. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Domínguez-Berjón, M.F.; Borrell, C.; Cano-Serral, G.; Esnaola, S.; Nolasco, A.; Pasarín, M.I.; Ramis, R.; Saurina, C.; Escolar-Pujolar, A. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (proyecto MEDEA). *Gac Sanit* **2008**, *22*, 179–187. [\[CrossRef\]](#)
34. Chavent, M.; Kuentz-Simonet, V.; Labenne, A.; Saracco, J. Multivariate analysis of mixed data: The R package PCAmixdata. *arXiv* **2017**, arXiv:1411.4911.
35. Karlis, D.; Saporta, G.; Spinakis, A. A simple rule for the selection of principal components. *Commun. Stat. Theory Methods* **2003**, *32*, 643–666. [\[CrossRef\]](#)
36. Bezdek, J.C. *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*, 1st ed.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1981.
37. Rabinier, L.R. A tutorial on hidden markov models and selected applications in speech recognition. *Proc. IEEE* **1989**, *77*, 257–286. [\[CrossRef\]](#)
38. Arbelo, E.; Bax, J.J.; Blomström-Lundqvist, C.; Boriani, G.; Castella, M.; Dan, G.-A.; Dilaveris, P.E.; Fauchier, L.; Filippatos, G.; Kalman, J.M.; et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 373–498. [\[CrossRef\]](#)
39. Nunes, B.P.; Flores, T.R.; Mielke, G.I.; Thumé, E.; Facchini, L.A. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2016**, *67*, 130–138. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Shiferaw, W.S.; Akalu, T.Y.; Aynalem, Y.A. Risk factors for anemia in patients with chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Ethiop. J. Health Sci.* **2020**, *30*, 829–842. [\[CrossRef\]](#)
41. Kung, W.-M.; Yuan, S.-P.; Lin, M.-S.; Wu, C.-C.; Atique, S.; Touray, M.; Huang, C.-Y.; Wang, Y.-C. Anemia and the risk of cognitive impairment: An updated systematic review and meta-analysis. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 777. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Gomes, T.; Greaves, S.; van den Brink, W.; Antoniou, T.; Mamdani, M.M.; Paterson, J.M.; Martins, D.; Juurlink, D.N. Pregabalin and the risk for opioid-related death: A nested case-control study. *Ann. Intern. Med.* **2018**, *169*, 732–734. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Portenoy, R.K.; Mehta, Z.; Ahmed, E. *Prevention and Management of Side Effects in Patients Receiving Opioids for Chronic Pain*; UpToDate: Waltham, MA, USA. Available online: www.uptodate.com (accessed on 15 September 2022).
44. Oliveira, M.C.; Vullings, J.; van de Loo, F.A.J. Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition* **2020**, *70*, 110486. [\[CrossRef\]](#)
45. Suh, S.; Park, M.K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: An important but overlooked problem. *Endocrinol. Metab.* **2017**, *32*, 180–189. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Grant, P.J.; Cosentino, F.; Marx, N. Diabetes and coronary artery disease: Not just a risk factor. *Heart* **2020**, *106*, 1357–1364. [\[CrossRef\]](#)
47. BMJ Publishing Group. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In *BMJ Best Practice*; BMJ Publishing Group: London, UK, 2022.
48. Harežlak, T.; Religioni, U.; Szymański, F.M.; Hering, D.; Barańska, A.; Neumann-Podczaska, A.; Allan, M.; Merks, P. Drug interactions affecting kidney function: Beware of health threats from triple whammy. *Adv. Ther.* **2022**, *39*, 140–147. [\[CrossRef\]](#)
49. Nguyen, H.; Manolova, G.; Daskalopoulou, C.; Vitoratou, S.; Prince, M.; Prina, A.M. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Comorb.* **2019**, *9*, 2235042X19870934. [\[CrossRef\]](#)
50. Guisado-Clavero, M.; Roso-Llorach, A.; López-Jimenez, T.; Pons-Vigués, M.; Foguet-Boreu, Q.; Angel Muñoz, M.; Violán, C. Multimorbidity patterns in the elderly: A prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr.* **2019**, *18*, 16. [\[CrossRef\]](#)
51. Violán, C.; Foguet-Boreu, Q.; Fernández-Bertolin, S.; Guisado-Clavero, M.; Cabrera-Bean, M.; Formiga, F.; Valderas, J.M.; Roso-Llorach, A. Soft clustering using real-world data for the identification of multimorbidity patterns in an elderly population: Cross-sectional study in a mediterranean population. *BMJ Open* **2019**, *9*, e029594. [\[CrossRef\]](#)
52. Gimeno-Miguel, A.; Gracia Gutiérrez, A.; Poblador-Plou, B.; Coscollar-Santaliestra, C.; Pérez-Calvo, I.; Divo, M.J.; Calderón-Larrañaga, A.; Prados-Torres, A.; Ruiz-Laiglesia, F.J. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: An observational spanish study based on electronic health records. *BMJ Open* **2019**, *9*, e033174. [\[CrossRef\]](#)
53. Recalde, M.; Manzano-Salgado, C.B.; Díaz, Y.; Puente, D.; García-Gil, M.D.M.; Marcos-Gragera, R.; Ribes-Puig, J.; Galceran, J.; Posso, M.; Macià, F.; et al. Validation of cancer diagnoses in electronic health records: Results from the information system for research in primary care (SIDIAP) in Northeast Spain. *Clin. Epidemiol.* **2019**, *11*, 1015–1024. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

54. Calderón-Larrañaga, A.; Vetrano, D.L.; Onder, G.; Gimeno-Feliu, L.A.; Coscollar-Santaliestra, C.; Carfi, A.; Pisciotta, M.S.; Angleman, S.; Melis, R.J.F.; Santoni, G.; et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: A proposal for its operationalization. *J. Gerontol.-Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2017**, *72*, 1417–1423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R.; Deaton, C.; Cuisset, T.; et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 407–477. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Amador, M.; Matias-Guiu, X.; Sancho-Pardo, G.; Contreras Martinez, J.; de la Torre-Montero, J.C.; Peñuelas Saiz, A.; Garrido, P.; García-Sanz, R.; Rodríguez-Lescure; Paz-Ares, L. Impact of the COVID-19 pandemic on the care of cancer patients in Spain. *ESMO Open* **2021**, *6*, 100157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Mora, N.; Fina, F.; Méndez-Boo, L.; Cantenys, R.; Benítez, M.; Moreno, N.; Balló, E.; Hermosilla, E.; Fàbregas, M.; Guiriguat, C.C.X.; et al. Decline and uneven recovery from 7 common long-term conditions managed in the catalan primary care after two pandemic years: An observational retrospective population-based study using primary care electronic health records. *Res. Sq. Preprint* **2022**. [[CrossRef](#)]
58. Duffy, E.; Chilazi, M.; Cainzos-Achirica, M.; Michos, E.D. Cardiovascular disease prevention during the COVID-19 pandemic: Lessons learned and future opportunities. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* **2021**, *17*, 68–78. [[CrossRef](#)]
59. Feachem, R.G.A.; Sekhri, N.K.; White, K.L. Papers getting more for their dollar: A comparison of the NHS with California's kaiser permanente. *BMJ* **2002**, *324*, 135–143. [[CrossRef](#)]

7. DISCUSSIÓ



7.1. TROBALLES PRINCIPALS

Aquesta tesi doctoral aporta coneixement de com s'agrupen i evolucionen les malalties cròniques i la medicació relacionada, segons les característiques individuals de les persones major de 65 anys que presenten multimorbiditat ateses a l'Atenció Primària de Salut a Catalunya.

Els resultats queden exposats als articles que la componen i que han estat adjuntats a l'apartat anterior. A continuació s'indiquen les troballes principals.

- a) L'anàlisi de clústers va permetre identificar 10 PM, cadascun amb un perfil de polimedicació específic, concordant amb les patologies cròniques sobrerrepresentades a cada PM. S'identifiquen dos patrons inespecífics: el **Non-Specific** (no es sobrerrepresenta cap malaltia i engloba a un 42% de la població) i el **Multisystem** (es sobrerrepresenten múltiples patologies, s'inclouen un 1,6% de les persones i un 89,9% eren dones). També s'identifiquen vuit patrons específics: patró **Eye Impairment and Mental** (19,3% població i 73,7% dones); patró **Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory** (7,9% població); dos patrons de patologia cardiovascular (Patró **Cardio-Circulatory and Renal** i Patró **Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary** que engloben al 6,6% (70,8% dones) i 5,9% (93,3% homes) de la població respectivament); patró **Neurological, Digestive and Circulatory** (4,6% població); patró **Respiratory and Ear** (4,5% població i 74,8% dones); patró **Digestive** (3,9% població); i patró **Neurological, Musculoskeletal and minor** (3,6% població i 92,6% dones). Aquest perfil es manté durant els 5 anys de seguiment. La polimedicació va ser característica de cada patró i va ser més freqüents en els PM específics, especialment els dos patrons que inclouen patologia cardiovascular i al **Multisystem**. La incidència d'alteració de la funcionalitat renal i hepàtica també va ser superior en els pacients que estan agrupats en patrons específics, especialment en el patró **Cardio-Circulatory and Renal** i en el patró **Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory** (alteració renal); i en els patrons **Digestive** i en el **Cardio-Circulatory and Renal** (alteració hepàtica).

- b) L'anàlisi de la multimorbiditat i la polimedicació de manera conjunta mitjançant la creació prèvia d'una variable que relaciona cada malaltia amb el/s fàrmac/s indicat/s per al seu tractament permet la identificació de PMP. Es van identificar set PMP: dos inespecífics (**Non-Specific** i **Multisystem**, que representen el 37,6% i el 5,41% de la població) i cinc específics. D'entre els específics destaquen dos patrons predominants en dones: **Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant** (11,2% població) i el patró **Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant** (9,8% població). Els altres tres patrons específics estan íntimament relacionats amb la patologia cardiovascular i cerebrovascular: patró **Diabetes** (19,5% població), patró **Cardio-cerebrovascular and Renal** (8,8% població), i patró **Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory** (7,6% població). Els PMP cardiovasculars i cerebrovasculars destaquen per incloure un major nombre de persones amb polimedicació.
- c) L'anàlisi dels PMP en el subgrup de població identificats a l'estudi 1 en els patrons cardiovasculars (**Cardio-Circulatory and Renal** i **Cardio- Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary**) ha permès caracteritzar a aquestes persones en vuit patrons: 1) **Cardiac**; 2) **Non-Specific**; 3) **Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular**; 4) **Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal**; 5) **Multisystemic**; 6) **Respiratory, Cardiovascular, Behavioural and Genitourinary**; 7) **Diabetes and Ischemic Cardiopathy**; 8) **Musculoskeletal, Mental, Behavioural, Genitourinary, Digestive and Dermatological**. Els PMP es van mantenir estables durant els cinc anys de seguiment. La transició majoritària va ser mantenir-se en el mateix patró seguida de la mort.

7.2. DISCUSSIÓ PER OBJECTIUS

En aquest apartat, es presenta la discussió per a cada un dels objectius plantejats a aquesta tesi doctoral (apartat 4).

Objectiu 1:

Analitzar la utilització de medicaments segons PM longitudinals en població major de 65 anys a Catalunya i determinar quins patrons tenen més probabilitats de presentar alteracions en la funció renal i hepàtica durant el període de seguiment.

L'article 1, dona resposta a aquest objectiu i permet acceptar la hipòtesi "Les patologies cròniques incloses en els PM longitudinals condicionen la medicació. La funcionalitat renal i hepàtica de les persones d'edat avançada amb multimorbiditat i polimedicació es deteriora durant el seguiment".

Existeixen poques publicacions que analitzin l'ús dels medicaments segons el PM i la majoria dels estudis utilitzen un disseny transversal [42,147,174–176]. Algunes publicacions inclouen dades longitudinals [177], però al nostre coneixement, no s'han publicat dades sobre l'associació de PM amb l'anomalia de la funció renal i/o hepàtica [107].

Un estudi europeu analitza de forma transversal els PM en població a partir de 15 anys. Els patrons obtinguts amb més freqüència en el grup de població de 65 anys o més són concordants amb els nostres resultats i destaquen els patrons que inclouen patologia cardiovascular; depressió i/o ansietat; i malaltia pulmonar obstructiva crònica (COPD) amb diferències segons el sexe [147]. En canvi, autors japonesos observen un risc més alt de polimedicació en patrons de malalties oncològiques, digestives i urològiques [175]. En el nostre article, si bé hem exclòs els medicaments per al tractament de patologies oncològiques, i per tant no queden sobrerrepresentades; tampoc observem sobrerrepresentació dels medicaments per al sistema gastrointestinal, ja que es tracta d'un dels grups de fàrmacs amb un elevat consum al nostre país en la població general [178]. A l'estudi japonès es destaca un

patró urològic, curiosament només el 25% dels pacients tenien més de 65 anys. En el nostre article, en canvi, la medicació urològica, queda englobada en el patró **Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary** (predominant d'homes) on es sobrerepresenten medicaments per al tractament de la hiperplàsia benigna de pròstata (inhibidors de la 5-alfa-reductasa i antagonistes- α -adrenèrgics), en consonància amb la literatura que indica la patologia prostàtica més freqüent en homes d'edat avançada [179].

L'anàlisi dels medicaments sobrerepresentats en patrons específics com els cardiovasculars, pràcticament replicarien els patrons de polimedicació descrits en altres publicacions, on s'inclouen fàrmacs tant per al tractament de les malalties cardiovascular com per al dels factors de risc cardiovascular, incloent-hi tractament per a la diabetis i la gota [147]. No obstant això, els patrons de polimedicació de patologies cardiovasculars observats al nostre grup, també inclouen els tractaments per a altres malalties com l'anèmia, el dolor, el glaucoma, la MPOC i la hiperplàsia benigna de pròstata.

En relació a l'alteració de la funció renal, es va observar amb més freqüència en els patrons

Cardio-Circulatory and Renal, en el que a més dels trastorns renals i cardiovasculars que presenten aquests pacients, també es pot atribuir als efectes hemodinàmics dels diürètics que poden causar nefrotoxicitat [54] i; al patró **Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory** que inclou pacients amb hipotiroïdisme [180] i amb tractament amb al·lopurinol, ambdues causes de possible alteració de la funció renal anormal [54].

Pel que fa a l'alteració de la funció hepàtica, es va observar especialment en els pacients agrupats als patrons **Digestive** i **Cardio-Circulatory and Renal**. El patró **Digestive**, representa pacients amb malaltia hepàtica; i el **Cardio-Circulatory and Renal** inclou la població d'edat més avançada i amb la prescripció més alta d'antagonistes de vitamina K, que poden causar colèstasi [181].

Objectiu 2:

Determinar PMP combinats en la població major de 65 anys a Catalunya mitjançant tècniques de *self-clustering* combinades amb un procés de *mapping* de patologies cròniques i medicació.

L'article 2, dona resposta a aquest objectiu i permet acceptar la hipòtesi "Una anàlisi conjunta de les patologies cròniques i la medicació permet caracteritzar amb més precisió a les persones en PMP".

Els estudis realitzats amb tècniques de *clustering* per a estudiar la multimorbiditat i la polimediació són recents, tot i que cada cop s'estan publicant més estudis amb aquesta metodologia [150], aquests estudis generalment aproximen la multimorbiditat amb una perspectiva de polimediació o de multimorbiditat. Segons el nostre coneixement, aquest és el primer article que estudia de forma combinada la multimorbiditat i la polimediació a través d'una variable combinada que analitza alhora les dues variables. Alguns patrons obtinguts han estat coincidents amb altres publicacions disponibles, com són els patrons ***Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant; Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant*** i el patró ***Cardio-cerebrovascular and Renal*** [21,42,46].

Al nostre article, vam identificar dos patrons poc específics: el ***Non-Specific*** (no sobrerrepresenta cap patologia crònica-fàrmac) i el ***Multisystem*** (sobrerrepresenta patologies cròniques i/o fàrmacs corresponents a molts òrgans i/o sistemes). Aquests dos patrons han estat identificats en altres estudis [91,138]. En el nostre article, vam ser capaços d'identificar malalties sobrerrepresentades que no tenen cap medicament prescrit a l'Atenció Primària, com ara malalties neoplàstiques, sordesa i pèrdua d'audició, o bradicàrdies i patologies relacionades amb la conducció cardíaca. Aquestes troballes suggereixen que les malalties i els medicaments haurien de ser considerats de manera combinada per identificar de forma més eficient els patrons com s'agrupen les persones amb multimorbiditat [21].

Es va observar que les associacions de patologia crònica-fàrmac corresponents a la hipertensió i a les dislipèmies es distribueixen entre els 7 patrons obtinguts sense

agrupar-se de forma específica en cap patró. Una possible explicació és que es tracta de patologies freqüents en persones d'edat avançada i els principals factors de risc de patologia cardiovascular també són altament prevalent en aquesta població [32]. Altre raonament és que les tècniques *fuzzy c-means* classifiquen els individus basant-se en la probabilitat de pertànyer a un clúster i, hi havia molts individus amb aquestes associacions de patologia-fàrmac, aquests van quedar distribuïts de manera homogènia en la població de l'estudi [21].

En el patró combinat ***Diabetes***, un 41,93% dels individus inclosos són diabètics. També destaquen altres associacions de patologia-fàrmac com l'obesitat, les cataractes i les neoplàsies, que tot i no s'arriba al llindar O/E de dos, es presenten amb freqüència en individus diabètics [182–184].

Els PMP ***Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant*** i el ***Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant*** inclouen predominantment a dones. El model d'agrupació va identificar aquestes dues agrupacions de persones. Aquest segon PMP, s'ha associat amb malalties autoimmunitàries que també són més freqüents en les dones [185].

Els PMP que agrupen a persones amb patologia cardiovascular i cerebrovascular (patró ***Cardio-cerebrovascular and Renal*** i patró ***Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory***) han estat identificats en altres estudis, independentment de les característiques de la població i la tècnica analítica utilitzada [10,21,42–47,172]. La inflamació crònica com a mecanisme en l'aterosclerosi comporta un risc més alt per als esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars [186]. Per altra banda, les malalties autoimmunitàries i l'artrosi també s'han vinculat a un augment de les malalties cardiovasculars, encara que això podria ser degut als efectes adversos dels tractaments per a aquestes malalties, com els corticoides [187,188].

Un petit grup de persones que presentaven polimedicació no presentaven multimorbiditat; això podria ser degut al fet que hagin rebut múltiples tractaments durant el període d'estudi sense que coincideixin en el mateix moment. D'altra

banda, també existeix la possibilitat que hi hagi persones amb patologies que siguin tractades amb un nombre elevat de fàrmacs de forma concomitant. L'anàlisi combinada de les patologies cròniques i els fàrmacs indicats per al seu tractament en una mateixa variable permet obviar aquestes situacions i caracteritzar millor a les persones i, per tant, permet un abordatge clínic més aproximat a les seves necessitats.

Objectiu 3:

Identificar i analitzar els PMP longitudinals en població major de 65 anys amb patologia cardiovascular a Catalunya.

L'article 3, dona resposta a aquest objectiu i permet acceptar la hipòtesi "Les malalties cròniques i la medicació que prenen s'agrupen en clústers longitudinals específics de multimorbiditat i polimedicació en persones amb patologia cardiovascular".

Aquest article analitza a persones amb alta mortalitat que anteriorment s'havien agrupat en PM cardiovasculars. Al nostre coneixement, no hi ha estudis similars als nostres, ja que els PM s'han estudiat principalment independentment de la polimedicació com s'indica al punt anterior, de manera que no és possible comparar els nostres resultats amb els de la literatura. Addicionalment, no s'ha trobat cap estudi longitudinal que analitzés la polimedicació i les patologies cròniques en un subgrup de persones amb patologia cardiovascular i cerebrovascular. Malgrat tractar-se d'un nou enfocament, en aquest article també s'han identificat els patrons ***Non-Specific*** i ***Multisystem***, com als anteriors articles que componen aquesta tesi i igual que en altres publicacions, tot i utilitzar diferents tècniques d'anàlisi de clústers i poblacions [42,138,189].

Al nostre article, les patologies cròniques com l'obesitat, la malaltia renal, la hipertensió o la dislipèmia, com ja havíem observar als articles 1 i 2, no estaven sobrerrepresentades en cap patró [32].

El patró **Cardiac** agrupa principalment a persones amb fibril·lació auricular i malaltia valvular cardíaca. Aquestes patologies augmenten el risc de tromboembolisme i vessament cerebral, especialment en persones d'edat avançada i amb comorbiditats associades. L'abordatge farmacològic d'ambdues patologies es fa amb anticoagulants antagonistes de vitamina K [190], que necessiten un monitoratge estret i condueixen a visites freqüents als serveis d'Atenció Primària.

L'alta mortalitat observada en el patró **Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular** pot ser deguda al fet que aquest PMP incloïa als pacients de major edat, i en el que hi havia més persones amb multimorbiditat i polimedicació. Aquests factors tot i estar interrelacionats, també poden augmenten de manera independent els problemes relacionats amb la medicació, empitjorar els resultats en salut i augmentar la mortalitat [26,40,148,191]. L'anèmia present en aquestes persones, es produeix com a complicació de la malaltia renal crònica, associada amb l'augment de la morbiditat i la mortalitat [192], per altra banda, ha estat relacionada amb un augment de la demència tot i que es desconeix el mecanisme exacte d'aquesta relació [193]. Una altra explicació ve donada perquè el tractament farmacològic dels grups sobrerrepresentats de patologies-fàrmacs engloben a diferents fàrmacs que actuen en el sistema nerviós central, com antidepressius, ansiolítics, hipnòtics, antipsicòtics, gabapentinoides i analgèsics opioides. L'ús concomitant d'aquests fàrmacs, especialment en persones grans, augmenta el risc de problemes de seguretat com caigudes, depressió respiratòria i mort [194,195].

El patró **Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal** reflecteix l'associació entre l'osteoporosi, l'artritis i l'obesitat. L'obesitat produeix alteracions metabòliques i inflamatòries que contribueixen al desenvolupament de l'artrosi i l'osteoporosi, encara que aquests mecanismes són complexos i no s'entenen completament [196]. El tractament farmacològic per a malalties autoimmunitàries i musculoesquelètiques inclou corticoesteroides sistèmics, els efectes secundaris dels quals inclouen un augment de la diabetis, especialment en persones majors i obeses [197]. Aquest patró, juntament amb les diabetis i la cardiopatia isquèmica, són els que presenten alteracions glucèmiques. La diabetis secundària a la utilització de

glucocorticoides explica per què una de les transicions més freqüents és des del patró **Neuropathy, Autoimmune and Musculoskeletal** cap al patró **Diabetes and Ischemic Cardiopathy**. La diabetis s'associa amb més formació d'ateroma i augment de la infiltració de macròfags i trombus intraplaquetaris, duplicant el risc de malaltia cardiovascular i augmentant la malaltia renal crònica [198]. Aquests fets, expliquen les malalties sobrerrepresentades al patró **Diabetes and Ischemic Cardiopathy**.

En el patró **Respiratory, Cardiovascular, Behavioural and Genitourinary**, l'ús del tabac està sobrerrepresentat (altres trastorns psiquiàtrics i conductuals). Aquest factor de risc provoca una resposta inflamatòria i causa disfunció en els cilis i lesions oxidatives en els alvèols pulmonars. És responsable del 40% al 70% dels casos de COPD, que és més freqüent en els homes, i s'ha estudiat la seva associació amb l'augment de l'antigen específic de la pròstata i de la hiperplàsia prostàtica [199].

Les variables analítiques que van presentar més alteracions durant el període de l'estudi van ser les relacionades amb la diabetis i la malaltia renal, dos factors de risc cardiovascular que es troben entre les 10 causes principals de la mort [13,32,200]. La funció renal alterada es pot explicar per l'envelliment [32] la diabetis [32] i l'ús de medicaments antiinflamatoris, utilitzats per a les malalties musculoesquelètiques i inflamatòries, que administrats de forma concomitant amb fàrmacs del sistema renina-angiotensina i diürètics utilitzats per a la hipertensió arterial i altres patologies cardiovasculars, poden causar una *triple whammy* [201]. Els patrons on es presenta més alteració de la funció renal i més mortalitat són en els que aquestes patologies i/o fàrmacs estan sobrerrepresentats: **Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular; Diabetes and Ischemic Cardiopathy; i Multisystem**.

La trajectòria que va presentar la majoria dels canvis durant el període d'estudi correspon a la del patró **Non-Specific**. Aquest PMP inclou les persones més joves i amb menys patologies-fàrmacs sobrerrepresentats. A mesura que les persones agrupades en aquest patró adquireixen una major càrrega de malaltia i més polimedicació, van passant a patrons més complexos.

7.3. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS DELS TRES ARTICLES

A la present tesi, s'ha volgut estudiar la relació entre els medicaments i les patologies cròniques i si aquestes associacions, es mantenen en el temps. A partir del primer article, en el que es va fer un estudi descriptiu de com s'agrupaven els medicaments i les patologies cròniques en persones d'edat avançada, es van buscar dues vies diferents per aprofundir en el seu estudi. Per una banda, a l'article 2, es va crear una mesura *proxy* que relacionés cada fàrmac amb les patologies per a les quals tenen indicació, de tal manera que permetés mesurar-les de manera combinada disminuint la confusió entre ambdós factors. En canvi, a l'article 3, es va estudiar la relació entre medicaments i patologies de manera transversal, específicament en un subgrup de persones amb complexitat clínica, com són les que presenten malalties cardiovasculars i cerebrovasculars.

Als tres articles s'han identificat els patrons **Non-Specific** i **Multisystem**, igual que s'ha observat a altres estudis publicats, tal com s'ha esmentat prèviament [91,138]. Als tres articles, els patrons **Non-Specific** són els que agrupen a més població (34,5% - 42,0%) i els **Multisystem** dels que agrupen a menys (1,6% - 5,4%).

D'entre els patrons identificats, destaquen les patologies prevalents en població d'edat avançada. Als tres articles s'han observat dos patrons diferenciats que agrupen a persones amb patologia cardiovascular i cerebrovascular amb diferents característiques. També destaquen patrons amb sobrerepresentació de patologies relacionades com la diabetis i la malaltia renal. Als tres estudis també destaquen patologies que pertanyen a altres òrgans i sistemes com el musculoesquelètic, neurològic, conductual-mental i respiratori principalment. Aquestes patologies han estat sobrerepresentades en PM a publicacions realitzades sobre diferents poblacions i realitzats amb tècniques d'anàlisi de clústers variables [21,42–44].

Els articles 2 i 3, mitjançant l'estudi dels PMP, han permès fer una aproximació més acurada de com s'agrupen les persones estudiades, i han permès conèixer les trajectòries que segueixen en el temps. Com s'ha comentat al punt anterior, majoritàriament els estudis analitzen la multimorbiditat de forma independent a la

polimedicació. Al nostre coneixement no hi ha estudis que analitzin PMP de forma transversal.

7.4. DISCUSSIÓ D'ASPECTES GENERALS

7.4.1. Població inclosa

En la present tesi es vol estudiar com s'agrupen les malalties i la medicació en la població de Catalunya amb edat igual o superior a 65 anys i amb el subgrup de població amb patologia cardiovascular.

La multimorbiditat no és exclusiva de persones d'edat avançada [18,19] i s'ha estudiat en diferents grups d'edat [10,20]; però hi ha molts estudis que estudien la multimorbiditat en població d'edat avançada (60-65) per tractar-se d'una edat on existeix una forta relació entre ambdues [18,21,22].

Es va seleccionar la població de 65 anys o més donat que es tracta d'un grup de població que és més susceptible de presentar polimediació i esdeveniments adversos a la mateixa com interaccions entre fàrmacs increment del risc de caigudes, alteració cognitiva i increment de visites als serveis sanitaris, entre altres problemes relacionats amb la medicació [26,28]. Aquestes persones, són les que poden obtenir més beneficis d'estratègies d'intervenció proactives i d'una atenció més individualitzada [29].

En el primer article que inclou aquesta tesi, es van agrupar aquestes persones en PM i es van identificar dos patrons que agrupaven a persones amb patologia cardiovascular. Es van caracteritzar per presentar més polimediació, un nombre elevat tant de patologies cròniques, com vistes a l'Atenció Primària de salut i més alteració de la funcionalitat renal i hepàtica [172]. Per altra banda, la malaltia cardiovascular és una de les principals causes de morbimortalitat, especialment en aquest grup d'edat [13]. Per aquests motius, a l'article 3 es va estudiar com s'agrupa aquesta població identificada als PMP cardiovascular.

7.4.2. Patologia crònica i multimorbiditat

Existeix controvèrsia en la definició operativa de malaltia crònica i multimorbiditat. Aquest fet fa que els estudis que analitzen la multimorbiditat, prenen com a referència una definició que pot no ser coincident amb la que s'adopten a altres publicacions [10,202]. Aquesta variabilitat fa que els estudis siguin heterogenis i la comparació entre ells sigui inconsistent, comprometent la validesa externa d'aquests estudis.

Per evitar aquest biaix, els estudis que formen part de la present tesi, parteixen d'una definició de malaltia crònica i multimorbiditat validada. Per a les patologies, s'ha pres com a referència la CIM-10 [159], que correspon a la traducció al català de la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* (ICD-10), de l'OMS. Aquesta classificació agrupa els diagnòstics segons la seva etiologia, topografia, anatomia patològica i/o la naturalesa de la lesió produïda.

Per a la definició de multimorbiditat s'ha adoptat la classificació elaborada per Calderón-Larranaga et al. a l'estudi SNAC-K [71]. Es tracta d'una definició de multimorbiditat àmpliament utilitzada en estudis internacionals, basada en l'avaluació clínica de diagnòstics realitzada per professionals de medicina especialistes en epidemiologia i medicina familiar i comunitària amb ampli coneixement sobre geriatria, que ha estat validada específicament en població d'edat avançada, a diferència d'altres definicions operatives de multimorbiditat [72–74].

7.4.3. Patologia cardiovascular

Les publicacions que estudien els PM agrupen en un o més patrons a les persones que presenten patologia cardiovascular independentment de les característiques de la població i de la tècnica de *clustering* utilitzada [10,21,42–47,172]. Això, pot ser degut al fet que la malaltia cardiovascular és prevalent globalment i amb impacte important en la salut [30].

Als articles que s'inclouen en aquesta tesi, també s'han identificat PM cardiovascular. Aquests patrons s'han relacionat amb més complexitat en el seu abordatge, ja que els pacients que s'agrupen presenten una edat més avançada juntament amb una major mortalitat, polimedicació, comorbiditats, alteracions de la funció renal i hepàtica i inclús també es van associar amb més visites a l'Atenció Primària de salut [45,172]. Per altra banda, estudis que analitzen la polimedicació, han detectat que els fàrmacs per a la patologia cardiovascular contribueixen a la prescripció d'un nombre elevat de medicaments, i es relacionen amb més problemes de seguretat [107,112].

Amb aquest raonament, juntament amb el fet que la patologia cardiovascular és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat que l'any 2019 va ser responsable d'un 32% de la mortalitat a tot el món [13,30], es va considerar que seria d'utilitat a la pràctica clínica caracteritzar i estudiar l'evolució dels PMP en la població que havia estat identificada en PM cardiovascular, corresponent a l'objectiu 3 d'aquesta tesi.

7.4.4. Medicació i polimedicació

S'ha utilitzat la classificació de medicaments ATC, una classificació estandarditzada i promoguda per l'OMS [160]. Per contra, no hi ha consens en la definició operativa de polimedicació, que pot ser definida en termes quantitatius o qualitatis, sent complementàries aquestes definicions. Una revisió sistemàtica publicada *per Masnoon et al.* el 2017 conclou que la definició de polimedicació utilitzada amb més freqüència va ser la quantitativa, corresponent a la utilització de 5 o més medicaments al dia que es va utilitzar en un 46,4% de les publicacions analitzades. Només un 6,4% dels articles diferenciaven la polimedicació de manera qualitativa (com a apropiada o inapropiada) [105]. En aquesta línia, diferents autors havien descrit que el risc de presentar problemes relacionats amb la medicació creix a mesura que s'incrementa el nombre de medicaments que pren la persona, sent destacable a partir de 5 o més medicaments [40,203,204].

Als articles que integren aquesta tesi, van en consonància a aquest criteri: es va considerar un pacient polimedicat pel criteri numèric de prendre 5 o més medicaments sense diferenciar entre polimedicació apropiada o inapropiada. Per la naturalesa poblacional dels estudis, no s'ha pogut contemplar la definició qualitativa de polimedicació.

7.5. FORTALESES

Una de les principals forteses és que es tracta d'un estudi realitzat amb *Real World Data*, mitjançant la base de dades SIDIAP, una gran base de dades d'alta qualitat basada en els registres de la història clínica electrònica que inclou la informació de les persones assignades als EAP de l'ICS a Catalunya, que correspon un 77,2% de la població catalana. L'estudi inclou a gran part de les persones que presenten multimorbiditat i polimedicació d'edat igual o superior a 65 anys de Catalunya. SIDIAP es considera una base de dades representativa de la població catalana, i consegüentment permet generalitzar els resultats en el nostre àmbit [158]. Per altra banda, hem utilitzat una definició operativa i validada per mesurar les patologies cròniques, la multimorbiditat i la polimedicació que permet l'estandardització dels resultats i obtenir una bona validesa externa [71].

La realització d'un procés de *mapping* que relaciona les patologies cròniques amb la medicació utilitzada per al seu tractament previ a la realització a l'anàlisi de clústers ha obtingut patrons similars als observats en altres estudis, no obstant això, considerem que aquesta metodologia determina amb més precisió quines patologies i fàrmacs estan sobrerrepresentats a cada clúster, ja que no sobreestima les patologies que es tracten amb molts medicaments i té en compte d'igual manera a aquelles en què l'abordatge no és farmacològic. D'aquesta manera, el perfil dels pacients queden millor definits.

Aquesta tesi inclou dos aspectes innovadors. Per una banda, la preselecció de les persones agrupades en PM cardiovascular permet caracteritzar millor a aquesta població complexa que presenta un alt risc de mortalitat. Per una altra banda, el disseny longitudinal ha permès estudiar la relació entre els factors de risc cardiovascular, l'evolució de les patologies i els resultats del tractament farmacològic amb el temps.

7.6. LIMITACIONS

La naturalesa d'Atenció Primària de la bases de dades SIDIAP fa que contingui informació de facturació de medicaments prescrits a l'Atenció Primària i a l'especialitzada, però no disposa d'informació dels medicaments utilitzats o dispensats a l'hospital, ni d'aquells no finançats pel sistema sanitari públic. Tot i això, majoritàriament, la patologia crònica és prescrita des de l'Atenció Primària i queda registre a SIDIAP.

Per altra banda, com l'objectiu és l'estudi de la medicació crònica, no es té en compte el tractament de la patologia aguda que podria influir en la funcionalitat renal i/o hepàtica.

Tampoc es disposa d'informació de les persones que estan assignades a EAP d'Atenció Primària que no pertanyen a l'ICS o que es van traslladar a altres proveïdors d'assistència sanitària públics o privats, encara que aquests representen la minoria de la població catalana, atès que l'ICS és el proveïdor sanitari majoritari de Catalunya i, les persones que reben serveis sanitaris a centres privats sovint tenen doble cobertura, i també reben atenció a través del sistema sanitari públic, de tal manera que aquesta població es pot considerar representativa i els resultats es poden aplicar a la població general.

Per altra banda, només es disposa d'un nombre limitat de variables analítiques i per tractar-se d'una base de dades assistencials, només ho estan si ho sol·licita el professional, no obstant això, les més rellevants per a l'estudi de la malaltia cardiovascular estaven disponibles i, per altra banda, quan els metges no sol·liciten determinades proves de laboratori, és perquè la situació clínica del pacient no ho exigeix, de manera que l'absència de dades de laboratori no s'hauria de considerar un biaix de l'estudi.

Finalment, comentar que tot i que la tècnica d'anàlisi de clústers *fuzzy c-means* que s'ha utilitzat en aquest estudi és un mètode exploratori no supervisat, els autors consideren que de forma combinada amb un sistema de validació interna, aquesta tècnica produeix resultats robustos i minimitza possibles biaixos.

7.7. APLICABILITAT

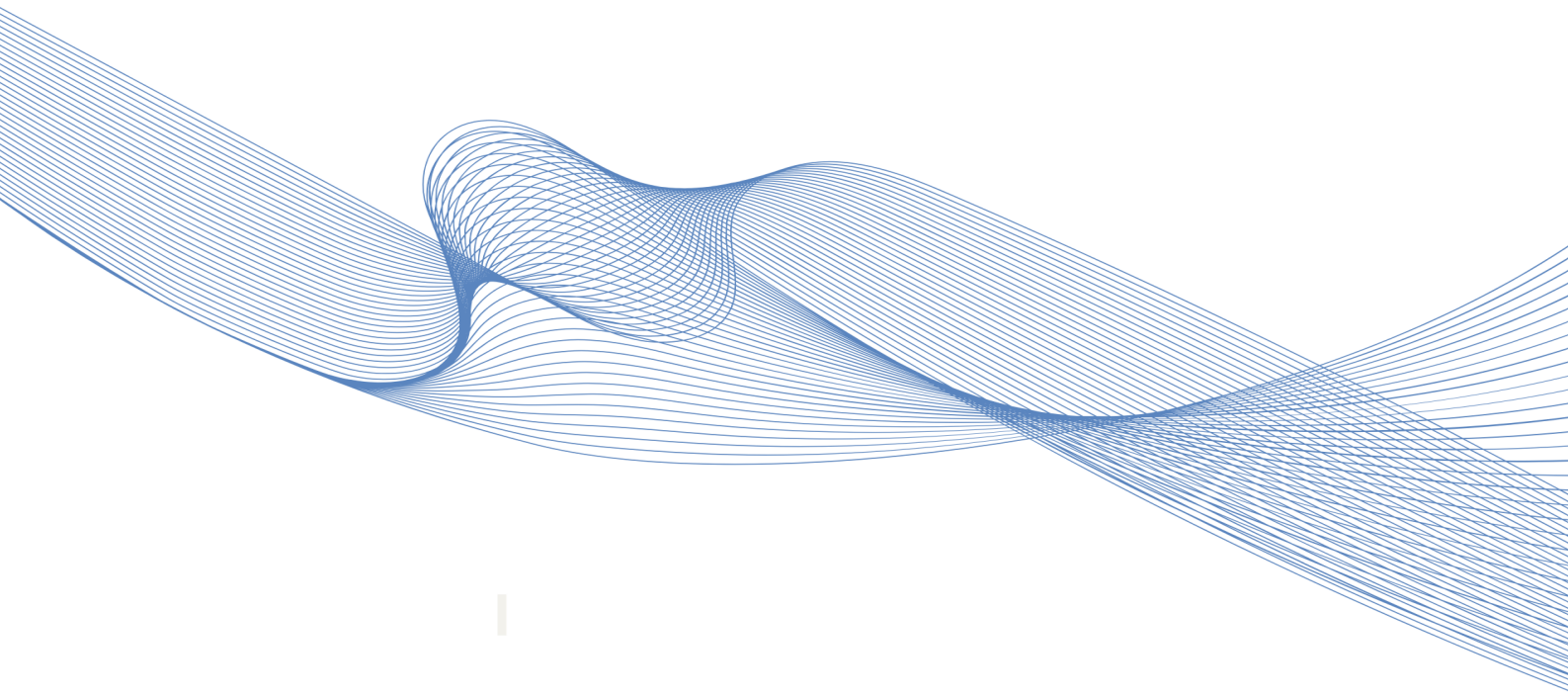
Aquesta tesi és aplicable a la població d'edat avançada de Catalunya, ja que està realitzada sobre la població inclosa a SIDIAP, que es considera que és una mostra representativa de la població catalana en termes l'edat, sexe i distribució geogràfica [158]; tot i que en altres regions geogràfiques on les característiques de la població siguin diferents, pot no ser aplicable aquesta informació. Al nostre àmbit, permet conèixer com s'agrupen les malalties i la medicació a la població i com evolucionen en el temps. La naturalesa transversal de l'estudi permet predir l'evolució de les característiques de la població d'edat avançada de Catalunya.

L'estudi de com s'agrupen i evolucionen les patologies i els fàrmacs relacionats en persones grans amb patologia cardiovascular o quins grups de població poden tenir més empitjorament de la funció renal i/o hepàtica, permet dissenyar directrius de pràctica clínica i estratègies de prevenció específiques, que possibilitin la planificació en l'abordatge farmacològic de les persones amb complexitat clínica i amb característiques similars que són atesa als centres de salut del nostre país. Aquestes accions poden conduir a una gestió individualitzada de les patologies cròniques i un ús més segur i adequat dels medicaments en població vulnerable.

7.8. INVESTIGACIÓ FUTURA

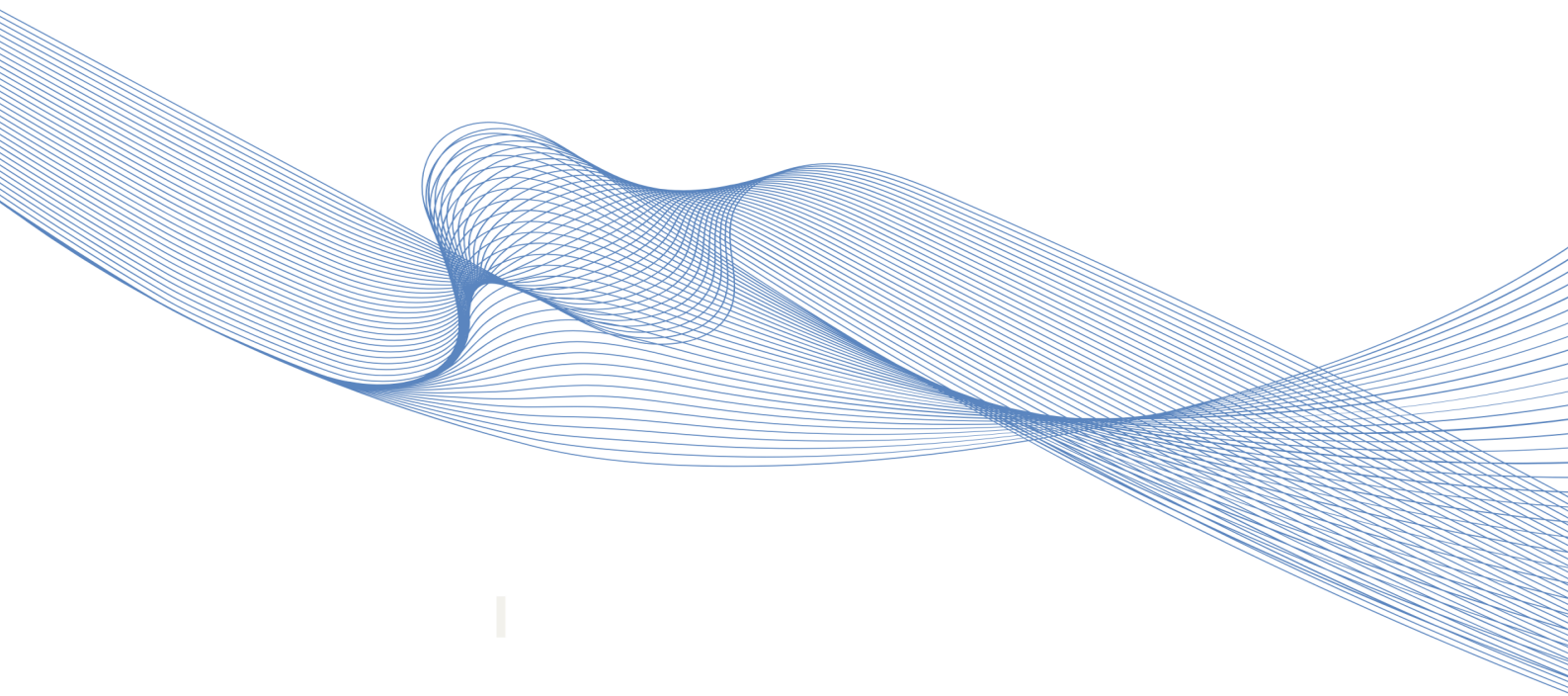
La present tesi ha estudiat i caracteritzat com s'agrupen i evolucionen amb el temps les malalties i la polimediació en població d'edat avançada i específicament amb un subgrup de persones amb patologia cardiovascular. Aquests estudis realitzats amb tècniques de *soft-clustering*, amb un procés previ de *mapping* que relacionen patologies cròniques i fàrmacs, i HMM; obren la porta per a estudiar les agrupacions de patologies i fàrmacs en població diferent com són els subgrups de dones i de persones més joves. Per altra banda, el mètode utilitzat es pot aplicar a altres malalties prevalents a la població catalana per a estudiar com evolucionen els PMP.

8. CONCLUSIONS



1. La polimedicació és altament prevalent en la població d'edat avançada a Catalunya.
2. Els medicaments prescrits amb major freqüència estaven relacionats amb les patologies cròniques sobrerepresentades als patrons de multimorbiditat. El seu consum es manté estable durant els cinc anys de seguiment de l'estudi.
3. L'alteració de la funció renal i hepàtica és variable entre els patrons observats. La major alteració s'observa en el patró que agrupa les persones amb patologies cardiovasculars.
4. Caracteritzar els patrons de morbiditat i polimedicació de forma longitudinal permet conèixer la càrrega de la multimorbiditat crònica i la polimedicació en la població d'edat avançada durant un període de cinc anys.
5. La utilització d'un procés de *mapping* combinat amb una tècnica de *soft-clustering* per determinar patrons combinats de multimorbiditat i polimedicació en la població d'edat avançada permet caracteritzar millor les persones que s'agrupen en patrons específics.
6. Es van identificar cinc patrons específics de malalties cròniques i fàrmacs. Aquests patrons van ser: 1) **Diabetes**, 2) **Neurological and Musculoskeletal, Female Dominant**; 3) **Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female Dominant**; 4) **Cardio-cerebrovascular and Renal**, 5) **Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory**.
7. Es van identificar patrons de polimedicació i multimorbiditat específics per sexe. Els patrons que van incloure patologia musculoesquelètica i del sistema nerviós central van ser més prevalents en el sexe femení.
8. Es van identificar vuit patrons longitudinals de polimedicació i multimorbiditat cardiovascular. Les seves trajectòries van ser estables en el temps. La majoria de les persones es van mantenir en el seu patró basal, mentre que el patró **Mental, Behavioural, Digestive and Cerebrovascular** va presentar una evolució més freqüent cap a la mort.

9. BIBLIOGRAFIA



- [1] World Health Organization. Ageing and health 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- [2] United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons 2020:1–47. https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf (accessed July 10, 2023).
- [3] Eurostat. Population structure and ageing statistics explained 2023. <https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/>.
- [4] Generalitat de Catalunya. Departament d'Economia i Hisenda. Demografia 2022. <https://economia.gencat.cat/ca/ambits-actuacio/economia-catalana/trets/demografia-capital-huma-benestar/demografia/>.
- [5] Da Silva PFL, Rn Schumacher B. Principles of the molecular and cellular mechanisms of aging. *Journal of Investigative Dermatology* 2021;141:951–60. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.018>.
- [6] Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell* 2017;16:624–33. <https://doi.org/10.1111/ACEL.12601>.
- [7] Direcció estratègica d'atenció primària. Programa de prevenció i atenció a la cronicitat pla director sociosanitari. Departament de Salut. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA) 2020. <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/7007> (accessed July 10, 2023).
- [8] Mercer S, Furler J, Moffat K, Fischbacher-Smith D, Sanci LA, World Health Organization, et al. Multimorbidity: Technical series on safer primary care. Geneva: 2016.
- [9] Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Departament de Salut. Informe de salut de Catalunya 2021 n.d. https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/Informe-de-salut-de-Catalunya/ (accessed July 10, 2023).
- [10] Ho ISS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Black C, Davies J, Hodgins P, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: A systematic review of 566 studies. *Lancet Public Health* 2021;6:e587–97. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00107-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00107-9).
- [11] Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Departament de Salut. Informe de salut de Catalunya 2020 n.d.

- https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/Informe-de-salut-de-Catalunya/ (accessed July 10, 2023).
- [12] Institut d'Estadística de Catalunya. Taxa de mortalitat per malalties cròniques. Generalitat de Catalunya 2020. <https://www.idescat.cat/indicadors/?id=ue&n=14360> (accessed July 10, 2023).
 - [13] World Health Organization. The Global Health Observatory: Global health estimates: Leading causes of death 2022:1–4. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
 - [14] Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* 2018;561:45–56. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0457-8>.
 - [15] Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science* (1979) 2002;296:1029–31. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1069675>.
 - [16] Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: Quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X).
 - [17] Chudasama Id Y V, Khunti Id K, Gillies CL, Dhalwani NN, Daviesid MJ, Yates T, et al. Healthy lifestyle and life expectancy in people with multimorbidity in the UK biobank: A longitudinal cohort study. *PLoS Med* 2020;17. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003332>.
 - [18] The Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: A priority for global health research. 2018.
 - [19] Van Oostrom SH, Gijzen R, Stirbu I, Korevaar JC, Schellevis FG, Susan H, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160264>.
 - [20] Cezard G, McHale CT, Sullivan F, Bowles JKF, Keenan K. Studying trajectories of multimorbidity: A systematic scoping review of longitudinal approaches and evidence. *BMJ Open* 2021;11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048485>.
 - [21] Violán C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One* 2014;9:3–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>.

- [22] Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global multimorbidity patterns: A cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:205–14. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv128>.
- [23] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in older people. *Lancet* 2013;2:752–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9).
- [24] Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella Panicot J. Índice frágil-VIG: Diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017;52:119–27. <https://doi.org/10.1016/J.REGG.2016.09.003>.
- [25] Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in older persons. *Clin Geriatr Med* 2017;33:293–303. <https://doi.org/10.1016/J.CGER.2017.02.002>.
- [26] World Health Organization. Medication safety in polypharmacy 2019. <https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/who-uhc-sds-2019-11-eng.pdf> (accessed August 4, 2023).
- [27] 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
- [28] Mair A, Fernandez-Limos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, et al. Polypharmacy management by 2030: A patient safety challenge. 2017.
- [29] Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Posicionamiento SEFAP en la revisión de la medicación centrada en la persona. 2022.
- [30] Khan T. WHO Health Topics: Cardiovascular diseases. World Health Organization 2021. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
- [31] Bots SH, Peters SAE, Woodward M, Sanne D, Peters AE. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Glob Health* 2017;2:298. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017>.
- [32] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- [33] National Institute for Health and Care Excellence. National clinical guideline for stroke for the United Kingdom and Ireland. United Kingdom and Ireland: 2023.

- [34] Ministerio de Sanidad España. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2020-2021 2022. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFORME_ANUAL_2020_21.pdf (accessed June 17, 2023).
- [35] Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy Management in Older Patients. *Mayo Clin Proc* 2021;96:242–56. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.012>.
- [36] Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Medicamentos alto riesgo 2012. <http://www.ismp-espana.org/documentos/view/39> (accessed August 4, 2023).
- [37] Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy guidance, realistic prescribing 3rd Edition. Scottish Government 2018. <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf> (accessed August 4, 2023).
- [38] Troncoso-Mariño A, López-Jiménez T, Roso-Llorach A, Villén N, Amado-Guirado E, Guisado-Clavero M, et al. Medication-related problems in older people in Catalonia: A real-world data study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:220–8. <https://doi.org/10.1002/PDS.5149>.
- [39] Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association* 2017;57:729-738.e10. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>.
- [40] Chang TI, Park H, Kim DW, Jeon EK, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, et al. Polypharmacy, hospitalization, and mortality risk: A nationwide cohort study. *Sci Rep* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75888-8>.
- [41] Lum M V., Cheung MYS, Harris DR, Sakakibara BM. A scoping review of polypharmacy interventions in patients with stroke, heart disease and diabetes. *Int J Clin Pharm* 2020;42:378–92. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01028-x>.
- [42] Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: A systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:254–66. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.09.021>.
- [43] Rajoo SS, Wee ZJ, Lee PSS, Wong FY, Lee ES. A systematic review of the patterns of associative multimorbidity in Asia. *Biomed Res Int* 2021;66:21785. <https://doi.org/10.1155/2021/6621785>.

- [44] Busija L, Lim K, Szoeki C, Sanders KM, McCabe MP. Do replicable profiles of multimorbidity exist? Systematic review and synthesis. *Eur J Epidemiol* 2019;34:1025–53. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00568-5>.
- [45] Marengoni A, Roso-Llorach A, Vetrano DL, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Violán C, et al. Patterns of multimorbidity in a population-based cohort of older people: Sociodemographic, lifestyle, clinical, and functional differences. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:798–805. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz137>.
- [46] Ng SK, Tawiah R, Sawyer M, Scuffham P. Patterns of multimorbid health conditions: A systematic review of analytical methods and comparison analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47:1687–704. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy134>.
- [47] Asogwa OA, Boateng D, Marzà-Florensa A, Peters S, Levitt N, Van Olmen J, et al. Multimorbidity of non-communicable diseases in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:49133. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049133>.
- [48] Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. *J Thorac Dis* 2015;7:E537-40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.63>.
- [49] Schiaffino A, Medina A. Enquesta de salut de Catalunya (ESCA), 2021. Taules ESCA per sexe, grup d'edat, classe social i nivell d'estudis. Direcció General de Planificació En Salut 2022. <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/7854> (accessed August 3, 2023).
- [50] Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Análisis con perspectiva de género de los registros sobre la enfermedad cardiovascular contenidos en la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria. Madrid: 2022.
- [51] Sales D. Píldora informativa sobre salud cardiovascular desde la perspectiva de género. 2023.
- [52] Poulouse N, Raju R. Aging and injury: Alterations in cellular energetics and organ function. *Aging Dis* 2014;5:101–8. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500101>.
- [53] Rule AD, Glasscock RJ. The aging kidney. UpToDate 2023. https://www.uptodate.com/contents/the-aging-kidney?search=The%20aging%20kidney&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H9530922 (accessed August 3, 2023).
- [54] Bosch JA, Calbé JJ, Calero F, Díaz JM, Diego L, Esmatjes E, et al. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

- [55] Taffet GE. Normal aging. UpToDate 2023. https://www.uptodate.com/contents/normal-aging/print?search=Normal%20aging.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed August 3, 2023).
- [56] Deprescribing Project Advisory Group. A guide to deprescribing statins. Primary Health Tasmania 2022.
- [57] Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: 2014.
- [58] Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-related changes in hepatic function: An update on implications for drug therapy. *Drugs Aging* 2015;32:999–1008. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0318-1>.
- [59] Ren R, Deng L, Xue Y, Suzuki K, Zhang W, Yu Y, et al. Visualization of aging-associated chromatin alterations with an engineered TALE system. *Nature Publishing Group* 2017;27:483–504. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.18>.
- [60] Corsonello A, Pedone C, Incalzi R. Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Curr Med Chem* 2010;17:571–84. <https://doi.org/10.2174/092986710790416326>.
- [61] Trifiro G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: Focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab* 2011;12:611–20. <https://doi.org/10.2174/138920011796504473>.
- [62] Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1 2022;8:1–22. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>.
- [63] Boyd CM, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev* 2010;32:451–74. <https://doi.org/10.1007/BF03391611>.
- [64] Harrison C, Fortin M, Van Den Akker M, Mair F, Calderon-Larranaga A, Boland F, et al. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity* 2021;11:1–3. <https://doi.org/10.1177/2633556521993993>.
- [65] Nicholson K, Almirall J, Fortin M. The measurement of multimorbidity. *Health Psychology* 2019;38:783–90. <https://doi.org/10.1037/HEA0000739>.
- [66] National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management NICE guideline 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng56 (accessed June 5, 2023).

- [67] Lefèvre T, d'Ivernois J-F, De Andrade V, Crozet C, Lombrail P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62:305–14. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2014.09.002>.
- [68] Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open* 2014;4:e004694–e004694. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004694>.
- [69] Stirland LE, González-Saavedra L, Mullin DS, Ritchie CW, Muniz-Terrera G, Russ TC. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: Systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ* 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m127>.
- [70] Nowels MA, Vanderwielen LM. Comorbidity indices: a call for the integration of physical and mental health. *Prim Health Care Res Dev* 2018;19:96–8. <https://doi.org/10.1017/S146342361700041X>.
- [71] Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfí 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;72:1417–23. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw233>.
- [72] Scholten M, Midlöv P, Halling A. Disparities in prevalence of heart failure according to age, multimorbidity level and socioeconomic status in southern Sweden: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2022;12:e051997. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051997>.
- [73] Kim-Dorner S-J, Schmidt T, Kuhlmann A, Graf Von Der Schulenburg J-M, Welte T, Lingner H. Age-and gender-based comorbidity categories in general practitioner and pulmonology patients with COPD. *Primary Care Respiratory Medicine* 2022;32. <https://doi.org/10.1038/s41533-022-00278-8>.
- [74] Grande G, Marengoni A, Vetrano DL, Roso-Llorach A, Rizzuto D, Zucchelli A, et al. Multimorbidity burden and dementia risk in older adults: The role of inflammation and genetics. *Alzheimer's and Dementia* 2021;17:768–76. <https://doi.org/10.1002/ALZ.12237>.
- [75] Editorial. Making more of multimorbidity: An emerging priority. *Lancet* 2018;391.
- [76] MacRae C, McMinn M, Mercer SW, Henderson D, McAllister DA, Ho I, et al. The impact of varying the number and selection of conditions on estimated multimorbidity prevalence: A cross-sectional study using a large, primary care population dataset. *PLoS Med* 2023;20:e1004208. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1004208>.

- [77] Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Comorb* 2019;9:1–15. <https://doi.org/10.1177/2235042X19870934>.
- [78] Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430–9. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>.
- [79] Chowdhury SR, Chandra Das D, Sunna TC, Beyene J, Hossain A. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023;57:101860. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101860>.
- [80] Kudesia P, Salimarouny B, Stanley M, Fortin M, Stewart M, Terry A, et al. The incidence of multimorbidity and patterns in accumulation of chronic conditions: A systematic review. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity* 2021;11:263355652110328. <https://doi.org/10.1177/26335565211032880>.
- [81] Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and multimorbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74:659–66. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly110>.
- [82] Vos R, Boesten J, van den Akker M. Fifteen-year trajectories of multimorbidity and polypharmacy in Dutch primary care: A longitudinal analysis of age and sex patterns. *PLoS One* 2022;17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264343>.
- [83] Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: A QUALICOPC study. *BMC Fam Pract* 2016;17. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0440-0>.
- [84] Schramm S, Møller P, Schurmann Tolstrup J, Laursen B. Effects of individual and parental educational levels on multimorbidity classes: a register-based longitudinal study in a Danish population. *BMJ Open* 2022;12:53274. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053274>.
- [85] Pathirana TI, Jackson CA. Socioeconomic status and multimorbidity: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Public Health* 2018;42:186–94. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12762>.
- [86] Álvarez-Gálvez J, Ortega-Martín E, Carretero-Bravo J, Pérez-Muñoz C, Suárez-Lledó V, Ramos-Fiol B. Social determinants of multimorbidity patterns: A systematic review. *Front Public Health* 2023;11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1081518>.

- [87] Lestón-Vázquez M, Villén-Romero N, Troncoso-Mariño A. Reptes en la prescripció de medicaments: El sobretractament. *Butlletí d'Informació Terapèutica de Catalunya* 2020;31:42–8.
- [88] Foguet-Boreu Q, Violan C, Roso-Llorach A, Rodriguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Muñoz-Pérez MA, et al. Impact of multimorbidity: Acute morbidity, area of residency and use of health services across the life span in a region of south Europe. *BMC Fam Pract* 2014;15. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-55>.
- [89] Gallacher KI, David Batty G, Mclean G, Mercer SW, Guthrie B, May CR, et al. Stroke, multimorbidity and polypharmacy in a nationally representative sample of 1,424,378 patients in Scotland: Implications for treatment burden. *BMC Medicine* 2014;12. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0151-0>.
- [90] Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity. *J Clin Epidemiol* 2001;54:661–74. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00363-2](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00363-2).
- [91] Vetrano DL, Roso-Llorach A, Fernández S, Guisado-Clavero M, Violán C, Onder G, et al. Twelve-year clinical trajectories of multimorbidity in a population of older adults. *Nat Commun* 2020;11. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16780-x>.
- [92] Mason B, Nanton V, Epiphaniou E, Murray SA, Donaldson A, Shipman C, et al. 'My body's falling apart.' Understanding the experiences of patients with advanced multimorbidity to improve care: serial interviews with patients and carers. *BMJ Support Palliat Care* 2016;6:60–5. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2013-000639>.
- [93] Gill A, Kuluski K, Jaakkimainen L, Naganathan G, Upshur R, Wodchis WP. "Where do we go from here?" Health system frustrations expressed by patients with multimorbidity, their caregivers and family physicians. *Healthcare Policy* 2014;9:73–89.
- [94] Sondergaard E, Willadsen TG, Guassora AD, Vestergaard M, Tomasdottir MO, Borgquist L, et al. Problems and challenges in relation to the treatment of patients with multimorbidity: General practitioners' views and attitudes. *Scand J Prim Health Care* 2015;33:121. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1041828>.
- [95] Smith SM, O'Kelly S, O'Dowd T. GPs' and pharmacists' experiences of managing multimorbidity: a "Pandora's box." *Br J Gen Pract* 2010;60. <https://doi.org/10.3399/BJGP10X514756>.
- [96] Palladino R, Lee JT, 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. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFW044>.

- [97] Cassell A, Edwards D, Harshfield A, Rhodes K, Brimicombe J, Payne R, et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *British Journal of General Practice* 2018;68:e245–51. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X695465>.
- [98] Soley-Bori M, Ashworth M, Bisquera A, Dodhia H, Lynch R, Wang Y, et al. Impact of multimorbidity on healthcare costs and utilisation: a systematic review of the UK literature. *British Journal of General Practice* 2020;71:e39–46. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X713897>.
- [99] Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, Akker M van den. Multimorbidity's many challenges. *BMJ* 2007;334:1016–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39201.463819.2C>.
- [100] Moffat K, Mercer SW. Challenges of managing people with multimorbidity in today's healthcare systems. *BMC Fam Pract* 2015;16:129. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0344-4>.
- [101] Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini J V. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *New England Journal of Medicine* 2004;351:2870–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMs042458>.
- [102] World Health Organization. Medication without harm WHO global patient safety challenge 2017. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm> (accessed August 4, 2023).
- [103] Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound. Primera edició. London: The King's Fund; 2013.
- [104] All Wales Mediciens Strategy Group. Polypharmacy in older people. 2023.
- [105] Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
- [106] Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-Larrea V, et al. Evolution of polypharmacy in a spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29:433–43. <https://doi.org/10.1002/PDS.4956>.
- [107] Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol* 2018;10:289–98. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S153458>.
- [108] Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2022;22:601. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03279-x>.

- [109] Guillot J, Maumus-Robert S, Bezin J. Polypharmacy: A general review of definitions, descriptions and determinants. *Therapies* 2020;75:407–16. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.10.001>.
- [110] McCarthy LM, Savage R, Dalton K, Mason R, Li J, Lawson A, et al. Think cascades: A tool for identifying clinically important prescribing cascades affecting older people. *Drugs Aging* 2022;39:829–40. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00964-9>.
- [111] Eriksen CU, Kyriakidis S, Christensen LD, Jacobsen R, Laursen J, Christensen MB, et al. Medication-related experiences of patients with polypharmacy: A systematic review of qualitative studies. *BMJ Open* 2020;10:36158. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036158>.
- [112] Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252161>.
- [113] Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:1185–96. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>.
- [114] Prybys KM, Melville KA, Hanna JR. Polypharmacy in the elderly: Clinical challenges in emergency practice. *Relias Media Emergency Medicine Reports* 2002.
- [115] Lavan A, Gallagher P, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging* 2016;11:857–66. <https://doi.org/10.2147/CIA.S80280>.
- [116] Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013;18:601–10.
- [117] Thomsen LA, Winterstein AG, SØndergaard B, HaugbØlle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Annals of Pharmacotherapy* 2007;41:1411–26. <https://doi.org/10.1345/aph.1H658>.
- [118] Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>.
- [119] Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.002>.
- [120] Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity

over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:514–22. <https://doi.org/10.1002/pds.2116>.

- [121] Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr* 2019;19:15. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1031-4>.
- [122] Pérez-Jover V, Mira J, Carratala-Munuera C, Gil-Guillen V, Basora J, López-Pineda A, et al. Inappropriate use of medication by elderly, polymedicated, or multipathological patients with chronic diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:310. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020310>.
- [123] Sabaté Eduardo. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003.
- [124] Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>.
- [125] Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev* 2017;37:53–68. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.003>.
- [126] Ng SK. A two-way clustering framework to identify disparities in multimorbidity patterns of mental and physical health conditions among Australians. *Stat Med* 2015;34:3444–60. <https://doi.org/10.1002/sim.6542>.
- [127] Ng SK, Holden L, Sun J. Identifying comorbidity patterns of health conditions via cluster analysis of pairwise concordance statistics. *Stat Med* 2012;31:3393–405. <https://doi.org/10.1002/sim.5426>.
- [128] Sourial N, Wolfson C, Zhu B, Quail J, Fletcher J, Karunanathan S, et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J Clin Epidemiol* 2010;63:638. <https://doi.org/10.1016/J.JCLINEPI.2009.08.008>.
- [129] Held FP, Blyth F, Gnjdic D, Hirani V, Naganathan V, Waite LM, et al. Association rules analysis of comorbidity and multimorbidity: The concord health and aging in men project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:625–31. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv181>.
- [130] Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: Implications for understanding health and health services. *The Annals of Family Medicine* 2009;7:357–63. <https://doi.org/10.1370/afm.983>.

- [131] 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. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0032190>.
- [132] Everitt BS, Landau S, Leese M, Stahl D. Cluster analysis. 5th ed. Chichester, UK: Wiley; 2011.
- [133] Aldenderfer MsbR. Cluster analysis. SAGE Publications; 1984.
- [134] Verial D. The difference between cluster & factor analysis 2017. <https://sciencing.com/difference-between-cluster-factor-analysis-8175078.html>.
- [135] Roso-Llorach A, Violán C, Foguet-Boreu Q, Rodríguez-Blanco T, Pons-Vigués M, Pujol-Ribera E, et al. Comparative analysis of methods for identifying multimorbidity patterns: a study of “real-world” data. *BMJ Open* 2018;8:18986. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018986>.
- [136] Jain AK. Data clustering: 50 years beyond K-means. *Pattern Recognit Lett* 2010;31:651–66. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2009.09.011>.
- [137] Déruaz-Luyet A, N’Goran AA, Senn N, Bodenmann P, Pasquier J, Widmer D, et al. Multimorbidity and patterns of chronic conditions in a primary care population in Switzerland: A cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7:e013664. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013664>.
- [138] Violán C, Foguet-Boreu Q, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Cabrera-Bean M, Formiga F, et al. Soft clustering using real-world data for the identification of multimorbidity patterns in an elderly population: Cross-sectional study in a Mediterranean population. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029594>.
- [139] Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan-Fors C, Pons-Vigués M, López-Jiménez T, Roso-Llorach A. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010–2014): A longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community Health* (1978) 2018;72:185–92. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209984>.
- [140] Vetrano DL, Rizzuto D, Calderón-Larrañaga A, Onder G, Welmer AK, Bernabei R, et al. Trajectories of functional decline in older adults with neuropsychiatric and cardiovascular multimorbidity: A Swedish cohort study. *PLoS Med* 2018;15. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002503>.
- [141] Han Y, Hu Y, Yu C, Sun D, Pang Y, Pei P, et al. Duration-dependent impact of cardiometabolic diseases and multimorbidity on all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study of 0.5 million participants. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22:135. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01858-9>.

- [142] Guisado-Clavero M, Roso-Llorach A, López-Jimenez T, Pons-Vigués M, Foguet-Boreu Q, Angel Muñoz M, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: A prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr* 2019;18:16. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0705-7>.
- [143] Rabinier LR. A tutorial on Hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proceedings of the IEEE* 1989;77:257–86. https://doi.org/10.1007/11578079_91.
- [144] Barber D. Bayesian reasoning and machine learning. 1st ed. Cambridge University Press; 2012.
- [145] Violán C, Fernández-Bertolín S, Guisado-Clavero M, Foguet-Boreu Q, Valderas JM, Vidal Manzano J, et al. Five-year trajectories of multimorbidity patterns in an elderly Mediterranean population using Hidden Markov Models. *Sci Rep* 2020;10:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73231-9>.
- [146] Roso-Llorach A, Vetrano DL, Trevisan C, Fernández S, Guisado-Clavero M, Carrasco-Ribelles LA, et al. 12-year evolution of multimorbidity patterns among older adults based on Hidden Markov Models. *Aging* 2022;14:9805–17. <https://doi.org/10.18632/aging.204395>.
- [147] Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, José L-S. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One* 2013;8:84967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084967>.
- [148] Tamargo J, Kjeldsen KP, Delpón E, Semb AG, Cerbai E, Dobrev D, et al. Facing the challenge of polypharmacy when prescribing for older people with cardiovascular disease. A review by the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;1–14. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac005>.
- [149] Onder G, Liborio Vetrano D, Palmer K, Trevisan C, Amato L, Berti F, et al. Italian guidelines on management of persons with multimorbidity and polypharmacy. *Aging Clin Exp Res* 2022. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02094-z>.
- [150] Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: A systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med* 2019;285:272–88. <https://doi.org/10.1111/joim.12842>.
- [151] McCarthy C, Moriarty F, Wallace E, Smith SM. The evolution of an evidence based intervention designed to improve prescribing and reduce polypharmacy in older people with multimorbidity and significant polypharmacy in primary care (SPPiRE). *J Comorb* 2020;10:2235042X2094624. <https://doi.org/10.1177/2235042X20946243>.

- [152] Forslund T, Carlsson AC, Ljunggren G, Ärnlov J, Wachtler C. Patterns of multimorbidity and pharmacotherapy: A total population cross-sectional study. *Fam Pract* 2021;38:132–9. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmaa056>.
- [153] Statistical Institute of Catalonia. Idescat. Statistical yearbook of Catalonia. Population on 1 January. By sex, 2012 2023. <http://www.idescat.cat/pub/?id=aec&lang=en> (accessed August 4, 2023).
- [154] Ministerio de Sanidad SS e I. Aportación al pago de medicamentos por receta en el SNS 2013. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/aportacionRecetaSNS.pdf> (accessed August 4, 2023).
- [155] Institut Català de la Salut. Memòria d'activitats 2012. Institut Català de la Salut 2012. http://ics.gencat.cat/ca/detall/publicacio/memoria_2012-00007 (accessed August 4, 2023).
- [156] Stafford G, Villén N, Roso-Llorach A, Troncoso-Mariño A, Monteagudo M, Violán C. Combined multimorbidity and polypharmacy patterns in the elderly: A cross-sectional study in primary health care. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:9216. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179216>.
- [157] IDIAP Jordi Gol. Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP) 2023. <https://www.sidiap.org/index.php/ca/> (accessed August 4, 2023).
- [158] Recalde M, Rodríguez C, Burn E, Far M, García D, Carrere-Molina J, et al. Data resource profile data resource profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol* 2022:e324–36. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac068>.
- [159] Ministerio de Sanidad. Edición electrónica de la Codificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). 8ª Edición (2009) Versión 10 - 01/05/2010 2010. https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_2008.html (accessed August 4, 2023).
- [160] World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2023 2022. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (accessed August 4, 2023).
- [161] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BotPlus 2023. <https://botplusweb.farmaceticos.com/> (accessed August 4, 2023).
- [162] Wolters Kluwer. UpToDate 2023. <https://www.uptodate.com/contents/search> (accessed August 4, 2023).

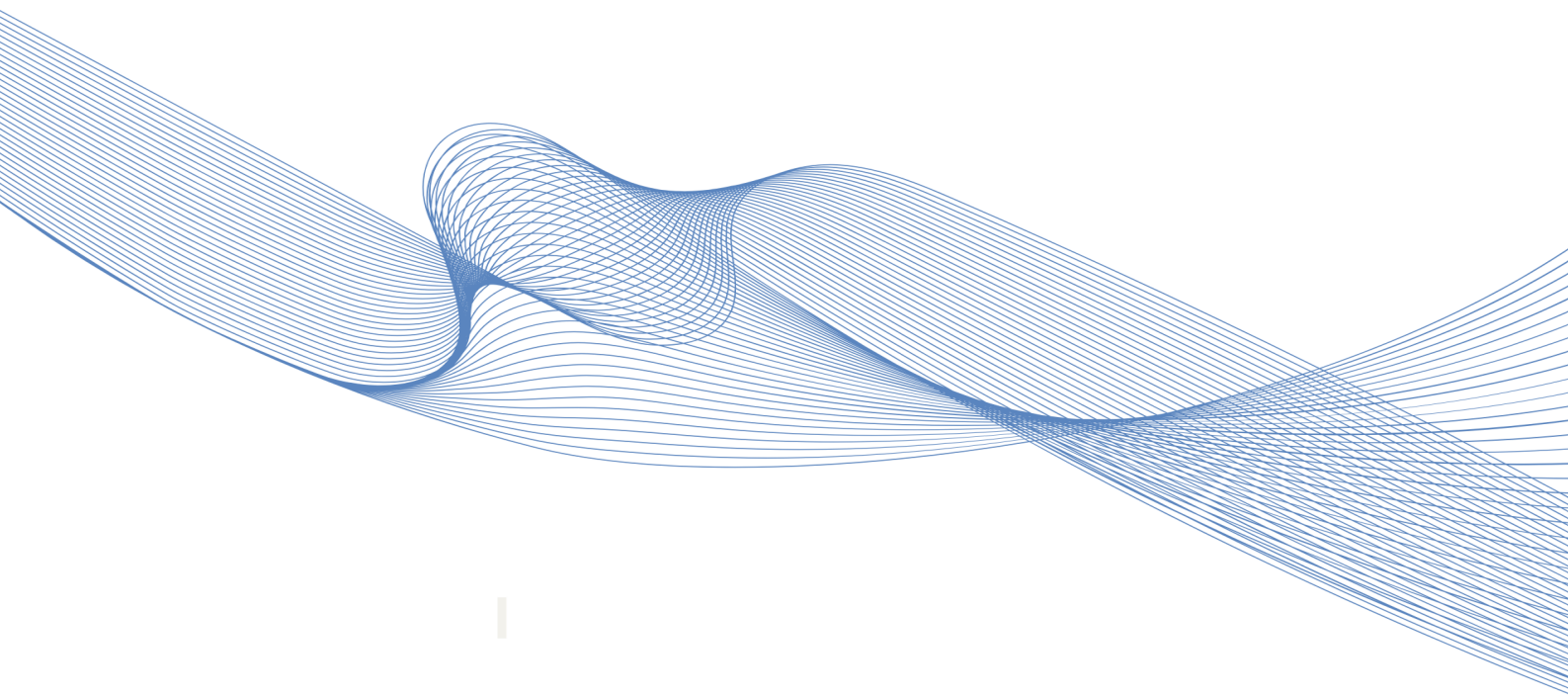
- [163] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos (CIMA) 2023. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accessed August 4, 2023).
- [164] Elorza-Ricart JM, Tovillas-Morán FJ, Oliveras-Puig A, Galcerán JM, Fina F, Dalfó-Baqué A. Estudio transversal comparativo de las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria de Barcelona. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29:118–29. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2012.07.005>.
- [165] Forns J, Cainzos-Achirica M, Hellfritzsche M, Morros R, Poblador-Plou B, Hallas J, et al. Validity of ICD-9 and ICD-10 codes used to identify acute liver injury: A study in three European data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:965–75. <https://doi.org/10.1002/pds.4803>.
- [166] Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008;22:179–87. <https://doi.org/10.1157/13123961>.
- [167] Chavent M, Kuentz-Simonet V, Labenne A, Saracco J. Multivariate analysis of mixed data: The R package PCAmix data. 2017.
- [168] Karlis D, Saporta G, Spinakis A. A simple rule for the selection of principal components. *Commun Stat Theory Methods* 2003;32:643–66. <https://doi.org/10.1081/STA-120018556>.
- [169] Bezdek JC. Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms. 1st ed. Springer; 1981.
- [170] The World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 2017. <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (accessed August 4, 2023).
- [171] Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Gobierno de España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE-A-2018-16673 2018. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2018-16673&p=20210527&tn=6> (accessed August 4, 2023).
- [172] Villén N, Guisado-Clavero M, Guisado-Clavero M, Fernández-Bertolín S, Fernández-Bertolín S, Troncoso-Mariño A, et al. Multimorbidity patterns, polypharmacy and their association with liver and kidney abnormalities in people over 65 years of age: A longitudinal study. *BMC Geriatr* 2020;20:206. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01580-1>.

- [173] Villén N, Roso-Llorach A, Gallego-Moll C, Danes-Castells M, Fernández-Bertolin S, Troncoso-Mariño A, et al. Polypharmacy patterns in multimorbid older people with cardiovascular disease: Longitudinal study. *Geriatrics* 2022;7. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7060141>.
- [174] Guisado-Clavero M, Violán C, López-Jimenez T, Roso-Llorach A, Pons-Vigués M, Muñoz MA, et al. Medication patterns in older adults with multimorbidity: A cluster analysis of primary care patients. *BMC Fam Pract* 2019;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0969-9>.
- [175] Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, Onishi Y, Fukuhara S. Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: A nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep* 2018;8:3806. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21917-6>.
- [176] Kostev K, Jacob L. Multimorbidity and polypharmacy among elderly people followed in general practices in Germany. *Eur J Intern Med* 2018;55:66–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.07.014>.
- [177] Longo E, Burnett B, Bauermeister S, Zhou S-M. Identifying dynamic patterns of polypharmacy for patients with dementia from primary Care electronic health records: A machine learning driven longitudinal study. *Aging Dis* 2023;14:548–59. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0829>.
- [178] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical consumption. Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux diseases (GORD) 2023. <https://stats.oecd.org/> (accessed August 4, 2023).
- [179] European Association of Urology. Guidelines on non neurogenic male LUTS 2023. 2023.
- [180] Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160:503–15. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0837>.
- [181] Morales M. L, Vélez L. N, Muñoz M. OG. Hepatotoxicidad: Patrón colestásico inducido por fármacos. *Rev Colomb Gastroenterol* 2016;31:36–47. <https://doi.org/10.22516/25007440.71>.
- [182] Becker C, Schneider C, Aballéa S, Bailey C, Bourne R, Jick S, et al. Cataract in patients with diabetes mellitus: Incidence rates in the UK and risk factors. *Eye (Basingstoke)* 2018;32:1028–35. <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0003-1>.
- [183] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*, vol. 33, 2010, p. 1674–85. <https://doi.org/10.2337/dc10-0666>.

- [184] Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes: Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:1–9. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3042>.
- [185] Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The prevalence of autoimmune disorders in women: A narrative review. *Cureus* 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.8094>.
- [186] Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6).
- [187] Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: A meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine* 2019;86:679–84. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.06.013>.
- [188] Iseme RA, McEvoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Handley T, et al. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2017;113:1102–12. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx112>.
- [189] Gimeno-Miguel A, Gracia Gutiérrez A, Poblador-Plou B, Coscollar-Santaliestra C, Pérez-Calvo I, Divo MJ, et al. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: an observational Spanish study based on electronic health records. *BMJ Open* 2019;9:e033174. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033174>.
- [190] Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- [191] Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;67:130–8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.
- [192] Shiferaw WS, Akalu TY, Aynalem YA. Risk factors for anemia in patients with chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Ethiop J Health Sci* 2020;30:829–42. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v30i5.23>.
- [193] Kung W-M, Yuan S-P, Lin M-S, Wu C-C, Atique S, Touray M, et al. Anemia and the Risk of Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* 2021;11:777. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060777>.
- [194] Gomes T, Greaves S, Van Den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: A nested case-control study. *Ann Intern Med* 2018;169:732–4. <https://doi.org/10.7326/M18-1136>.

- [195] Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Prevention and management of side effects in patients receiving opioids for chronic pain. UpToDate 2022. www.uptodate.com.
- [196] Oliveira MC, Vullings J, van de Loo FAJ. Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition* 2020;70:110486. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.04.001>.
- [197] Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: An important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017;32:180–9. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.180>.
- [198] Grant PJ, Cosentino F, Marx N. Diabetes and coronary artery disease: Not just a risk factor. *Heart* 2020;106:1357–64. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316243>.
- [199] BMJ Publishing Group 2022. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) . BMJ Best Practice 2022.
- [200] Wilson PW, Elmore JG, Cannon CP, Givens J, Parikh N. Overview of established risk factors for cardiovascular disease. UpToDate 2021:949–64. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=Overview of Risk Factors for Cardiovascular Disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?search=Overview%20of%20Risk%20Factors%20for%20Cardiovascular%20Disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- [201] Hare T, Urszula Religioni Filip Szyman zlak M, Dagmara Hering Agnieszka Baran ski, Agnieszka Neumann-Podczaska Matthew Allan Piotr Merks ska, Szyman FM, Hering D, et al. Drug interactions affecting kidney function: Beware of health threats from triple whammy. *Adv Ther* 2022;39:140–7. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01939-9>.
- [202] Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: A systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health* 2018;29:182–9. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky098>.
- [203] Avery T, Barber N, Ghaleb M, Franklin BD, Armstrong S, Crowe S, et al. Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: The PRACTiCe Study (PRevalence And Causes of prescribing errors in general practiCe) A report for the GMC. 2012.
- [204] Sears K, Scobie A, MacKinnon NJ. Patient-related risk factors for self-reported medication errors in hospital and community settings in 8 countries. *Canadian Pharmacists Journal* 2012;145:88–93. <https://doi.org/10.3821/145.2.cpj88>.

10. ANNEXES



10.1. MATERIAL SUPLEMENTARI ARTICLE 1

A1. Codis descriptiu CIM-10 inclosos i exclosos a cada agrupador de malaltia crònica segons SNAC-K.

A2. Paràmetres clínics i relacionats amb medicaments addicionals utilitzats en SNAC-K per a condicions cròniques específiques.

A3. Prevalença dels 30 fàrmacs més prescrits i facturats durant el període de seguiment en persones majors de 65 anys a Catalunya

A4. Patrons de multimorbiditat amb Hidden Markov Models a l'inici (any 2012) i al darrer any (2016) de l'estudi i fàrmacs associats a cada patró

A5. Evolució de la funció renal durant el seguiment del global de la població i per clústers i any de seguiment

A6. Evolució de la funció hepàtica durant el seguiment del global de la població i per clústers i any de seguiment

A1. Codis descriptiu CIM-10 inclosos i exclosos a cada agrupador de malaltia crònica segons SNAC-K (adaptat Calderón-Larrañaga A, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017;72:1417–23).

ALLERGY	
Included ICD-10 codes and labels	
J301	Allergic rhinitis due to pollen
J302	Other seasonal allergic rhinitis
J303	Other allergic rhinitis
J304	Allergic rhinitis, unspecified
J450	Predominantly allergic asthma
K522	Allergic and dietetic gastroenteritis and colitis
L20	Atopic dermatitis
L23	Allergic contact dermatitis
L500	Allergic urticaria
Z516	Desensitization to allergens
ANEMIA	
Included ICD-10 codes and labels	
D50	Iron deficiency anaemia
D51	Vitamin B12 deficiency anaemia
D52	Folate deficiency anaemia
D53	Other nutritional anaemias
D55	Anaemia due to enzyme disorders
D56	Thalassaemia
D57	Sickle-cell disorders
D58	Other hereditary haemolytic anaemias
D59	Acquired haemolytic anaemia
D60	Acquired pure red cell aplasia [erythroblastopenia]
D61	Other aplastic anaemias
D63	Anaemia in chronic diseases classified elsewhere
D64	Other anaemias
Excluded ICD-10 codes and labels	
D563	Thalassaemia trait
D590	Drug-induced autoimmune haemolytic anaemia
D592	Drug-induced nonautoimmune haemolytic anaemia
D593	Haemolytic-uraemic syndrome
D596	Haemoglobinuria due to haemolysis from other external causes
D601	Transient acquired pure red cell aplasia
D611	Drug-induced aplastic anaemia
D612	Aplastic anaemia due to other external agents
D642	Secondary sideroblastic anaemia due to drugs and toxins
ASTHMA	
Included ICD-10 codes and labels	
J45	Asthma

ATRIAL FIBRILLATION	
Included ICD-10 codes and labels	
I48	Atrial fibrillation and flutter
AUTOIMMUNE DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I731	Thromboangiitis obliterans [Buerger]
L10	Pemphigus
L12	Pemphigoid
L40	Psoriasis
L41	Parapsoriasis
L93	Lupus erythematosus
L94	Other localized connective tissue disorders
L95	Vasculitis limited to skin, not elsewhere classified
M30	Polyarteritis nodosa and related conditions
M31	Other necrotizing vasculopathies
M32	Systemic lupus erythematosus
M33	Dermatopolymyositis
M34	Systemic sclerosis
M35	Other systemic involvement of connective tissue
M36	Systemic disorders of connective tissue in diseases classified elsewhere
Excluded ICD-10 codes and labels	
L105	Drug-induced pemphigus
M320	Drug-induced systemic lupus erythematosus
M342	Systemic sclerosis induced by drugs and chemicals
M357	Hypermobility syndrome
M358	Other specified systemic involvement of connective tissue
M359	Systemic involvement of connective tissue, unspecified
M360	Dermato(poly)myositis in neoplastic disease
M361	Arthropathy in neoplastic disease
M362	Haemophilic arthropathy
M363	Arthropathy in other blood disorders
BLINDNESS, VISUAL IMPAIRMENT	
Included ICD-10 codes and labels	
H54	Visual impairment including blindness (binocular or monocular)
Z442	Fitting and adjustment of artificial eye
Z970	Presence of artificial eye
Excluded ICD-10 codes and labels	
H543	Mild or no visual impairment, binocular
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGAN DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
D66	Hereditary factor VIII deficiency
D67	Hereditary factor IX deficiency
D68	Other coagulation defects

D69	Purpura and other haemorrhagic conditions
D71	Functional disorders of polymorphonuclear neutrophils
D720	Genetic anomalies of leukocytes
D730	Hyposplenism
D731	Hypersplenism
D732	Chronic congestive splenomegaly
D74	Methaemoglobinaemia
D750	Familial erythrocytosis
D761	Haemophagocytic lymphohistiocytosis
D763	Other histiocytosis syndromes
D77	Other disorders of blood and blood-forming organs in diseases classified elsewhere
D80	Immunodeficiency with predominantly antibody defects
D81	Combined immunodeficiencies
D82	Immunodeficiency associated with other major defects
D83	Common variable immunodeficiency
D84	Other immunodeficiencies
D86	Sarcoidosis
D89	Other disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified
Excluded ICD-10 codes and labels	
D683	Haemorrhagic disorder due to circulating anticoagulants
D684	Acquired coagulation factor deficiency
D695	Secondary thrombocytopenia
D748	Other methaemoglobinaemias
D807	Transient hypogammaglobulinaemia of infancy
D891	Cryoglobulinaemia
D893	Immune reconstitution syndrome
BRADYCARDIAS AND CONDUCTION DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I441	Atrioventricular block, second degree
I442	Atrioventricular block, complete
I443	Other and unspecified atrioventricular block
I453	Trifascicular block
I455	Other specified heart block
Z950	Presence of cardiac pacemaker
CARDIAC VALVE DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I05	Rheumatic mitral valve diseases
I06	Rheumatic aortic valve diseases
I07	Rheumatic tricuspid valve diseases
I08	Multiple valve diseases
I091	Rheumatic diseases of endocardium, valve unspecified
I098	Other specified rheumatic heart diseases
I34	Nonrheumatic mitral valve disorders

I35	Nonrheumatic aortic valve disorders
I36	Nonrheumatic tricuspid valve disorders
I37	Pulmonary valve disorders
I38	Endocarditis, valve unspecified
I390	Mitral valve disorders in diseases classified elsewhere
I391	Aortic valve disorders in diseases classified elsewhere
I392	Tricuspid valve disorders in diseases classified elsewhere
I393	Pulmonary valve disorders in diseases classified elsewhere
I394	Multiple valve disorders in diseases classified elsewhere
Q22	Congenital malformations of pulmonary and tricuspid valves
Q23	Congenital malformations of aortic and mitral valves
Z952	Presence of prosthetic heart valve
Z953	Presence of xenogenic heart valve
Z954	Presence of other heart-valve replacement
CATARACT AND OTHER LENS DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
H25	Senile cataract
H26	Other cataract
H27	Other disorders of lens
H28	Cataract and other disorders of lens in diseases classified elsewhere
Q12	Congenital lens malformations
Z961	Presence of intraocular lens
CEREBROVASCULAR DISEASE	
Included ICD-10 codes and labels	
G45	Transient cerebral ischaemic attacks and related syndromes
G46	Vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases
I60	Subarachnoid haemorrhage
I61	Intracerebral haemorrhage
I62	Other nontraumatic intracranial haemorrhage
I63	Cerebral infarction
I64	Stroke, not specified as haemorrhage or infarction
I67	Other cerebrovascular diseases
I69	Sequelae of cerebrovascular disease
CHROMOSOMAL ABNORMALITIES	
Included ICD-10 codes and labels	
Q90	Down syndrome
Q91	Edwards syndrome and Patau syndrome
Q92	Other trisomies and partial trisomies of the autosomes, not elsewhere classified
Q93	Monosomies and deletions from the autosomes, not elsewhere classified
Q95	Balanced rearrangements and structural markers, not elsewhere classified
Q96	Turner syndrome
Q97	Other sex chromosome abnormalities, female phenotype, not elsewhere classified
Q98	Other sex chromosome abnormalities, male phenotype, not elsewhere classified

Q99	Other chromosome abnormalities, not elsewhere classified
CHRONIC INFECTIOUS DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
A15	Respiratory tuberculosis, bacteriologically and histologically confirmed
A16	Respiratory tuberculosis, not confirmed bacteriologically or histologically
A17	Tuberculosis of nervous system
A18	Tuberculosis of other organs
A19	Miliary tuberculosis
A30	Leprosy [Hansen disease]
A31	Infection due to other mycobacteria
A50	Congenital syphilis
A52	Late syphilis
A53	Other and unspecified syphilis
A65	Nonvenereal syphilis
A66	Yaws
A67	Pinta [carate]
A692	Lyme disease
A81	Atypical virus infections of central nervous system
B20	Human immunodeficiency virus [HIV] disease resulting in infectious and parasitic diseases
B21	Human immunodeficiency virus [HIV] disease resulting in malignant neoplasms
B22	Human immunodeficiency virus [HIV] disease resulting in other specified diseases
B23	Human immunodeficiency virus [HIV] disease resulting in other conditions
B24	Unspecified human immunodeficiency virus [HIV] disease
B381	Chronic pulmonary coccidioidomycosis
B391	Chronic pulmonary histoplasmosis capsulati
B401	Chronic pulmonary blastomycosis
B572	Chagas disease (chronic) with heart involvement
B573	Chagas disease (chronic) with digestive system involvement
B574	Chagas disease (chronic) with nervous system involvement
B575	Chagas disease (chronic) with other organ involvement
B65	Schistosomiasis [bilharziasis]
B92	Sequelae of leprosy
B94	Sequelae of other and unspecified infectious and parasitic diseases
J65	Pneumoconiosis associated with tuberculosis
M863	Chronic multifocal osteomyelitis
M864	Chronic osteomyelitis with draining sinus
M865	Other chronic haematogenous osteomyelitis
M866	Other chronic osteomyelitis
CHRONIC KIDNEY DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I120	Hypertensive renal disease with renal failure
I130	Hypertensive heart and renal disease with (congestive) heart failure
I131	Hypertensive heart and renal disease with renal failure

I132	Hypertensive heart and renal disease with both (congestive) heart failure and renal failure
I139	Hypertensive heart and renal disease, unspecified
N01	Rapidly progressive nephritic syndrome
N03	Chronic nephritic syndrome
N04	Nephrotic syndrome
N05	Unspecified nephritic syndrome
N07	Hereditary nephropathy, not elsewhere classified
N08	Glomerular disorders in diseases classified elsewhere
N11	Chronic tubulo-interstitial nephritis
N183	Chronic kidney disease, stage 3
N184	Chronic kidney disease, stage 4
N185	Chronic kidney disease, stage 5
N189	Chronic kidney disease, unspecified
Q60	Renal agenesis and other reduction defects of kidney
Q611	Polycystic kidney, autosomal recessive
Q612	Polycystic kidney, autosomal dominant
Q613	Polycystic kidney, unspecified
Q614	Renal dysplasia
Q615	Medullary cystic kidney
Q618	Other cystic kidney diseases
Q619	Cystic kidney disease, unspecified
Z905	Acquired absence of kidney
Z940	Kidney transplant status
CHRONIC LIVER DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
B18	Chronic viral hepatitis
K70	Alcoholic liver disease
K713	Toxic liver disease with chronic persistent hepatitis
K714	Toxic liver disease with chronic lobular hepatitis
K715	Toxic liver disease with chronic active hepatitis
K717	Toxic liver disease with fibrosis and cirrhosis of liver
K721	Chronic hepatic failure
K73	Chronic hepatitis, not elsewhere classified
K74	Fibrosis and cirrhosis of liver
K753	Granulomatous hepatitis, not elsewhere classified
K754	Autoimmune hepatitis
K758	Other specified inflammatory liver diseases
K761	Chronic passive congestion of liver
K766	Portal hypertension
K767	Hepatorenal syndrome
K778	Liver disorders in other diseases classified elsewhere
Q446	Cystic disease of liver
Z944	Liver transplant status

Excluded ICD-10 codes and labels	
K700	Alcoholic fatty liver
K701	Alcoholic hepatitis
CHRONIC PANCREAS, BILIARY TRACT AND GALLBLADDER DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
K800	Calculus of gallbladder with acute cholecystitis
K801	Calculus of gallbladder with other cholecystitis
K802	Calculus of gallbladder without cholecystitis
K808	Other cholelithiasis
K811	Chronic cholecystitis
K86	Other diseases of pancreas
Q440	Agensis, aplasia and hypoplasia of gallbladder
Q441	Other congenital malformations of gallbladder
Q442	Atresia of bile ducts
Q443	Congenital stenosis and stricture of bile ducts
Q444	Choledochal cyst
Q445	Other congenital malformations of bile ducts
Q450	Agensis, aplasia and hypoplasia of pancreas
Excluded ICD-10 codes and labels	
K862	Cyst of pancreas
K863	Pseudocyst of pancreas
K869	Disease of pancreas, unspecified
CHRONIC ULCER OF THE SKIN	
Included ICD-10 codes and labels	
I830	Varicose veins of lower extremities with ulcer
I832	Varicose veins of lower extremities with both ulcer and inflammation
L89	Decubitus ulcer and pressure area
L97	Ulcer of lower limb, not elsewhere classified
L984	Chronic ulcer of skin, not elsewhere classified
COLITIS AND RELATED DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
K520	Gastroenteritis and colitis due to radiation
K528	Other specified noninfective gastroenteritis and colitis
K551	Chronic vascular disorders of intestine
K552	Angiodysplasia of colon
K572	Diverticular disease of large intestine with perforation and abscess
K573	Diverticular disease of large intestine without perforation or abscess
K574	Diverticular disease of both small and large intestine with perforation and abscess
K575	Diverticular disease of both small and large intestine without perforation or abscess
K578	Diverticular disease of intestine, part unspecified, with perforation and abscess
K579	Diverticular disease of intestine, part unspecified, without perforation or abscess
K58	Irritable bowel syndrome
K590	Constipation

K592	Neurogenic bowel, not elsewhere classified
K62	Other diseases of anus and rectum
K634	Enteroptosis
K64	Haemorrhoids and perianal venous thrombosis
Excluded ICD-10 codes and labels	
K620	Anal polyp
K621	Rectal polyp
K625	Haemorrhage of anus and rectum
K626	Ulcer of anus and rectum
K645	Perianal venous thrombosis
COPD, EMPHYSEMA, CHRONIC BRONCHITIS	
Included ICD-10 codes and labels	
J41	Simple and mucopurulent chronic bronchitis
J42	Unspecified chronic bronchitis
J43	Emphysema
J44	Other chronic obstructive pulmonary disease
J47	Bronchiectasis
DEAFNESS, HEARING IMPAIRMENT	
Included ICD-10 codes and labels	
H80	Otosclerosis
H90	Conductive and sensorineural hearing loss
H911	Presbycusis
H913	Deaf mutism, not elsewhere classified
H919	Hearing loss, unspecified
Q16	Congenital malformations of ear causing impairment of hearing
Z453	Adjustment and management of implanted hearing device
Z461	Fitting and adjustment of hearing aid
Z962	Presence of otological and audiological implants
Z974	Presence of external hearing-aid
DEMENTIA	
Included ICD-10 codes and labels	
F00	Dementia in Alzheimer disease
F01	Vascular dementia
F02	Dementia in other diseases classified elsewhere
F03	Unspecified dementia
F051	Delirium superimposed on dementia
G30	Alzheimer disease
G31	Other degenerative diseases of nervous system, not elsewhere classified
DEPRESSION AND MOOD DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
F30	Manic episode
F31	Bipolar affective disorder
F32	Depressive episode

F33	Recurrent depressive disorder
F34	Persistent mood [affective] disorders
F38	Other mood [affective] disorders
F39	Unspecified mood [affective] disorder
F412	Mixed anxiety and depressive disorder
DIABETES	
Included ICD-10 codes and labels	
E10	Insulin-dependent diabetes mellitus
E11	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
E13	Other specified diabetes mellitus
E14	Unspecified diabetes mellitus
E891	Postprocedural hypoinsulinaemia
DORSOPATHIES	
Included ICD-10 codes and labels	
M40	Kyphosis and lordosis
M41	Scoliosis
M42	Spinal osteochondrosis
M43	Other deforming dorsopathies
M47	Spondylosis
M48	Other spondylopathies
M49	Spondylopathies in diseases classified elsewhere
M50	Cervical disc disorders
M51	Other intervertebral disc disorders
M53	Other dorsopathies, not elsewhere classified
Q675	Congenital deformity of spine
Q761	Klippel-Feil syndrome
Q764	Other congenital malformations of spine, not associated with scoliosis
DYSLIPIDEMIA	
Included ICD-10 codes and labels	
E78	Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidaemias
EAR, NOSE, THROAT DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
H604	Cholesteatoma of external ear
H661	Chronic tubotympanic suppurative otitis media
H662	Chronic atticoantral suppurative otitis media
H663	Other chronic suppurative otitis media
H701	Chronic mastoiditis
H71	Cholesteatoma of middle ear
H731	Chronic myringitis
H741	Adhesive middle ear disease
H810	Ménière disease
H831	Labyrinthine fistula
H832	Labyrinthine dysfunction

H95	Postprocedural disorders of ear and mastoid process, not elsewhere classified
J300	Vasomotor rhinitis
J31	Chronic rhinitis, nasopharyngitis and pharyngitis
J32	Chronic sinusitis
J33	Nasal polyp
J341	Cyst and mucocele of nose and nasal sinus
J342	Deviated nasal septum
J343	Hypertrophy of nasal turbinates
J35	Chronic diseases of tonsils and adenoids
J37	Chronic laryngitis and laryngotracheitis
J380	Paralysis of vocal cords and larynx
J386	Stenosis of larynx
K051	Chronic gingivitis
K053	Chronic periodontitis
K07	Dentofacial anomalies [including malocclusion]
K110	Atrophy of salivary gland
K117	Disturbances of salivary secretion
Q30	Congenital malformations of nose
Q31	Congenital malformations of larynx
Q32	Congenital malformations of trachea and bronchus
Q35	Cleft palate
Q36	Cleft lip
Q37	Cleft palate with cleft lip
Q38	Other congenital malformations of tongue, mouth and pharynx
EPILEPSY	
Included ICD-10 codes and labels	
G40	Epilepsy
Excluded ICD-10 codes and labels	
G405	Special epileptic syndromes
ESOPHAGUS, STOMACH AND DUODENUM DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I85	Oesophageal varices
I864	Gastric varices
I982	Oesophageal varices without bleeding in diseases classified elsewhere
I983	Oesophageal varices with bleeding in diseases classified elsewhere
K21	Gastro-oesophageal reflux disease
K220	Achalasia of cardia
K222	Oesophageal obstruction
K224	Dyskinesia of oesophagus
K225	Diverticulum of oesophagus, acquired
K227	Barrett oesophagus
K230	Tuberculous oesophagitis
K231	Megaoesophagus in Chagas disease

K254	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage
K255	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with perforation
K256	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation
K257	Gastric ulcer: Chronic without haemorrhage or perforation
K264	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage
K265	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with perforation
K266	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation
K267	Duodenal ulcer: Chronic without haemorrhage or perforation
K274	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with haemorrhage
K275	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with perforation
K276	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation
K277	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic without haemorrhage or perforation
K284	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage
K285	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with perforation
K286	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation
K287	Gastrojejunal ulcer: Chronic without haemorrhage or perforation
K293	Chronic superficial gastritis
K294	Chronic atrophic gastritis
K295	Chronic gastritis, unspecified
K296	Other gastritis
K297	Gastritis, unspecified
K298	Duodenitis
K299	Gastroduodenitis, unspecified
K311	Adult hypertrophic pyloric stenosis
K312	Hourglass stricture and stenosis of stomach
K313	Pylorospasm, not elsewhere classified
K314	Gastric diverticulum
K315	Obstruction of duodenum
Q39	Congenital malformations of oesophagus
Q40	Other congenital malformations of upper alimentary tract
Z903	Acquired absence of part of stomach
GLAUCOMA	
Included ICD-10 codes and labels	
H401	Primary open-angle glaucoma
H402	Primary angle-closure glaucoma
H403	Glaucoma secondary to eye trauma
H404	Glaucoma secondary to eye inflammation
H405	Glaucoma secondary to other eye disorders
H406	Glaucoma secondary to drugs
H408	Other glaucoma
H409	Glaucoma, unspecified
HEART FAILURE	
Included ICD-10 codes and labels	

I110	Hypertensive heart disease with (congestive) heart failure
I130	Hypertensive heart and renal disease with (congestive) heart failure
I132	Hypertensive heart and renal disease with both (congestive) heart failure and renal failure
I27	Other pulmonary heart diseases
I280	Arteriovenous fistula of pulmonary vessels
I42	Cardiomyopathy
I43	Cardiomyopathy in diseases classified elsewhere
I50	Heart failure
I515	Myocardial degeneration
I517	Cardiomegaly
I528	Other heart disorders in other diseases classified elsewhere
Z941	Heart transplant status
Z943	Heart and lungs transplant status
HEMATOLOGICAL NEOPLASMS	
Included ICD-10 codes and labels	
C81	Hodgkin lymphoma
C82	Follicular lymphoma
C83	Non-follicular lymphoma
C84	Mature T/NK-cell lymphomas
C85	Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma
C86	Other specified types of T/NK-cell lymphoma
C88	Malignant immunoproliferative diseases
C90	Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms
C91	Lymphoid leukaemia
C92	Myeloid leukaemia
C93	Monocytic leukaemia
C94	Other leukaemias of specified cell type
C95	Leukaemia of unspecified cell type
C96	Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic and related tissue
HYPERTENSION	
Included ICD-10 codes and labels	
I10	Essential (primary) hypertension
I11	Hypertensive heart disease
I12	Hypertensive renal disease
I13	Hypertensive heart and renal disease
I15	Secondary hypertension
INFLAMMATORY ARTHROPATHIES	
Included ICD-10 codes and labels	
M023	Reiter disease
M05	Seropositive rheumatoid arthritis
M06	Other rheumatoid arthritis
M07	Psoriatic and enteropathic arthropathies
M08	Juvenile arthritis

M09	Juvenile arthritis in diseases classified elsewhere
M10	Gout
M11	Other crystal arthropathies
M12	Other specific arthropathies
M13	Other arthritis
M14	Arthropathies in other diseases classified elsewhere
M45	Ankylosing spondylitis
M460	Spinal enthesopathy
M461	Sacroiliitis, not elsewhere classified
M468	Other specified inflammatory spondylopathies
M469	Inflammatory spondylopathy, unspecified
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
K50	Crohn disease [regional enteritis]
K51	Ulcerative colitis
ISCHEMIC HEART DISEASE	
Included ICD-10 codes and labels	
I20	Angina pectoris
I21	Acute myocardial infarction
I22	Subsequent myocardial infarction
I24	Other acute ischaemic heart diseases
I25	Chronic ischaemic heart disease
Z951	Presence of aortocoronary bypass graft
Z955	Presence of coronary angioplasty implant and graft
MIGRAINE AND FACIAL PAIN SYNDROMES	
Included ICD-10 codes and labels	
G43	Migraine
G440	Cluster headache syndrome
G441	Vascular headache, not elsewhere classified
G442	Tension-type headache
G443	Chronic post-traumatic headache
G448	Other specified headache syndromes
G50	Disorders of trigeminal nerve
MULTIPLE SCLEROSIS	
Included ICD-10 codes and labels	
G35	Multiple sclerosis
NEUROTIC, STRESS-RELATED AND SOMATOFORM DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
F40	Phobic anxiety disorders
F41	Other anxiety disorders
F42	Obsessive-compulsive disorder
F43	Reaction to severe stress, and adjustment disorders
F44	Dissociative [conversion] disorders

F45	Somatoform disorders
F48	Other neurotic disorders
Excluded ICD-10 codes and labels	
F430	Acute stress reaction
F432	Adjustment disorders
OBEITY	
Included ICD-10 codes and labels	
E66	Obesity
OSTEOARTHRITIS AND OTHER DEGENERATIVE JOINT DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
M15	Polyarthrosis
M16	Coxarthrosis [arthrosis of hip]
M17	Gonarthrosis [arthrosis of knee]
M18	Arthrosis of first carpometacarpal joint
M19	Other arthrosis
M362	Haemophilic arthropathy
M363	Arthropathy in other blood disorders
OSTEOPOROSIS	
Included ICD-10 codes and labels	
M80	Osteoporosis with pathological fracture
M81	Osteoporosis without pathological fracture
M82	Osteoporosis in diseases classified elsewhere
OTHER CARDIOVASCULAR DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I09	Other rheumatic heart diseases
I281	Aneurysm of pulmonary artery
I310	Chronic adhesive pericarditis
I311	Chronic constrictive pericarditis
I456	Pre-excitation syndrome
I495	Sick sinus syndrome
I498	Other specified cardiac arrhythmias
I70	Atherosclerosis
I71	Aortic aneurysm and dissection
I72	Other aneurysm and dissection
I790	Aneurysm of aorta in diseases classified elsewhere
I791	Aortitis in diseases classified elsewhere
I950	Idiopathic hypotension
I951	Orthostatic hypotension
I958	Other hypotension
Q20	Congenital malformations of cardiac chambers and connections
Q21	Congenital malformations of cardiac septa
Q24	Other congenital malformations of heart
Q25	Congenital malformations of great arteries

Q26	Congenital malformations of great veins
Q27	Other congenital malformations of peripheral vascular system
Q28	Other congenital malformations of circulatory system
Z958	Presence of other cardiac and vascular implants and grafts
Z959	Presence of cardiac and vascular implant and graft, unspecified
Excluded ICD-10 codes and labels	
I091	Rheumatic diseases of endocardium, valve unspecified
I098	Other specified rheumatic heart diseases
I702	Atherosclerosis of arteries of extremities
OTHER DIGESTIVE DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
K660	Peritoneal adhesions
K900	Coeliac disease
K901	Tropical sprue
K902	Blind loop syndrome, not elsewhere classified
K911	Postgastric surgery syndromes
K93	Disorders of other digestive organs in diseases classified elsewhere
Q41	Congenital absence, atresia and stenosis of small intestine
Q42	Congenital absence, atresia and stenosis of large intestine
Q43	Other congenital malformations of intestine
R15	Faecal incontinence
Z904	Acquired absence of other parts of digestive tract
Z980	Intestinal bypass and anastomosis status
OTHER EYE DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
H022	Lagophthalmos
H023	Blepharochalasis
H024	Ptosis of eyelid
H025	Other disorders affecting eyelid function
H04	Disorders of lacrimal system
H05	Disorders of orbit
H104	Chronic conjunctivitis
H17	Corneal scars and opacities
H184	Corneal degeneration
H185	Hereditary corneal dystrophies
H186	Keratoconus
H187	Other corneal deformities
H188	Other specified disorders of cornea
H189	Disorder of cornea, unspecified
H193	Keratitis and keratoconjunctivitis in other diseases classified elsewhere
H198	Other disorders of sclera and cornea in diseases classified elsewhere
H201	Chronic iridocyclitis
H21	Other disorders of iris and ciliary body

H310	Chorioretinal scars
H311	Choroidal degeneration
H312	Hereditary choroidal dystrophy
H318	Other specified disorders of choroid
H319	Disorder of choroid, unspecified
H33	Retinal detachments and breaks
H352	Other proliferative retinopathy
H353	Degeneration of macula and posterior pole
H354	Peripheral retinal degeneration
H355	Hereditary retinal dystrophy
H357	Separation of retinal layers
H358	Other specified retinal disorders
H359	Retinal disorder, unspecified
H36	Retinal disorders in diseases classified elsewhere
H47	Other disorders of optic [2nd] nerve and visual pathways
H48	Disorders of optic [2nd] nerve and visual pathways in diseases classified elsewhere
H49	Paralytic strabismus
H51	Other disorders of binocular movement
Q10	Congenital malformations of eyelid, lacrimal apparatus and orbit
Q11	Anophthalmos, microphthalmos and macrophthalmos
Q13	Congenital malformations of anterior segment of eye
Q14	Congenital malformations of posterior segment of eye
Q15	Other congenital malformations of eye
Z947	Corneal transplant status
Excluded ICD-10 codes and labels	
H043	Acute and unspecified inflammation of lacrimal passages
H050	Acute inflammation of orbit
H470	Disorders of optic nerve, not elsewhere classified
H471	Papilloedema, unspecified
H481	Retrobulbar neuritis in diseases classified elsewhere
OTHER GENITOURINARY DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
B901	Sequelae of genitourinary tuberculosis
N200	Calculus of kidney
N202	Calculus of kidney with calculus of ureter
N209	Urinary calculus, unspecified
N210	Calculus in bladder
N218	Other lower urinary tract calculus
N219	Calculus of lower urinary tract, unspecified
N22	Calculus of urinary tract in diseases classified elsewhere
N301	Interstitial cystitis (chronic)
N302	Other chronic cystitis
N303	Trigonitis

N304	Irradiation cystitis
N31	Neuromuscular dysfunction of bladder, not elsewhere classified
N320	Bladder-neck obstruction
N323	Diverticulum of bladder
N328	Other specified disorders of bladder
N329	Bladder disorder, unspecified
N33	Bladder disorders in diseases classified elsewhere
N35	Urethral stricture
N393	Stress incontinence
N394	Other specified urinary incontinence
N480	Leukoplakia of penis
N484	Impotence of organic origin
N489	Disorder of penis, unspecified
N701	Chronic salpingitis and oophoritis
N711	Chronic inflammatory disease of uterus
N731	Chronic parametritis and pelvic cellulitis
N734	Female chronic pelvic peritonitis
N736	Female pelvic peritoneal adhesions
N761	Subacute and chronic vaginitis
N763	Subacute and chronic vulvitis
N81	Female genital prolapse
N88	Other noninflammatory disorders of cervix uteri
N895	Stricture and atresia of vagina
N905	Atrophy of vulva
N952	Postmenopausal atrophic vaginitis
Q54	Hypospadias
Q620	Congenital hydronephrosis
Q621	Atresia and stenosis of ureter
Q622	Congenital megaloureter
Q623	Other obstructive defects of renal pelvis and ureter
Q624	Agenesis of ureter
Q627	Congenital vesico-uretero-renal reflux
Q628	Other congenital malformations of ureter
Q638	Other specified congenital malformations of kidney
Q639	Congenital malformation of kidney, unspecified
Q640	Epispadias
Q641	Exstrophy of urinary bladder
Q643	Other atresia and stenosis of urethra and bladder neck
Q644	Malformation of urachus
Q645	Congenital absence of bladder and urethra
Q646	Congenital diverticulum of bladder
Q647	Other congenital malformations of bladder and urethra
Q648	Other specified congenital malformations of urinary system

Q649	Congenital malformation of urinary system, unspecified
Z906	Acquired absence of other organs of urinary tract
Z907	Acquired absence of genital organ(s)
Z960	Presence of urogenital implants
OTHER METABOLIC DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
E20	Hypoparathyroidism
E21	Hyperparathyroidism and other disorders of parathyroid gland
E22	Hyperfunction of pituitary gland
E23	Hypofunction and other disorders of pituitary gland
E24	Cushing syndrome
E25	Adrenogenital disorders
E26	Hyperaldosteronism
E27	Other disorders of adrenal gland
E28	Ovarian dysfunction
E29	Testicular dysfunction
E31	Polyglandular dysfunction
E34	Other endocrine disorders
E35	Disorders of endocrine glands in diseases classified elsewhere
E40	Kwashiorkor
E41	Nutritional marasmus
E42	Marasmic kwashiorkor
E43	Unspecified severe protein-energy malnutrition
E44	Protein-energy malnutrition of moderate and mild degree
E45	Retarded development following protein-energy malnutrition
E46	Unspecified protein-energy malnutrition
E64	Sequelae of malnutrition and other nutritional deficiencies
E70	Disorders of aromatic amino-acid metabolism
E71	Disorders of branched-chain amino-acid metabolism and fatty-acid metabolism
E72	Other disorders of amino-acid metabolism
E74	Other disorders of carbohydrate metabolism
E75	Disorders of sphingolipid metabolism and other lipid storage disorders
E76	Disorders of glycosaminoglycan metabolism
E77	Disorders of glycoprotein metabolism
E79	Disorders of purine and pyrimidine metabolism
E80	Disorders of porphyrin and bilirubin metabolism
E83	Disorders of mineral metabolism
E84	Cystic fibrosis
E85	Amyloidosis
E88	Other metabolic disorders
E89	Postprocedural endocrine and metabolic disorders, not elsewhere classified
K903	Pancreatic steatorrhoea
K904	Malabsorption due to intolerance, not elsewhere classified

K908	Other intestinal malabsorption
K909	Intestinal malabsorption, unspecified
K912	Postsurgical malabsorption, not elsewhere classified
M83	Adult osteomalacia
M88	Paget disease of bone [osteitis deformans]
N25	Disorders resulting from impaired renal tubular function
Excluded ICD-10 codes and labels	
E231	Drug-induced hypopituitarism
E242	Drug-induced Cushing syndrome
E244	Alcohol-induced pseudo-Cushing syndrome
E273	Drug-induced adrenocortical insufficiency
E343	Short stature, not elsewhere classified
E344	Constitutional tall stature
E350	Disorders of thyroid gland in diseases classified elsewhere
E441	Mild protein-energy malnutrition
E790	Hyperuricaemia without signs of inflammatory arthritis and tophaceous disease
E804	Gilbert syndrome
E883	Tumour lysis syndrome
E890	Postprocedural hypothyroidism
E892	Postprocedural hypoparathyroidism
OTHER MUSCULOSKELETAL AND JOINT DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
B902	Sequelae of tuberculosis of bones and joints
M212	Flexion deformity
M213	Wrist or foot drop (acquired)
M214	Flat foot [pes planus] (acquired)
M215	Acquired clawhand, clubhand, clawfoot and clubfoot
M216	Other acquired deformities of ankle and foot
M217	Unequal limb length (acquired)
M218	Other specified acquired deformities of limbs
M219	Acquired deformity of limb, unspecified
M22	Disorders of patella
M23	Internal derangement of knee
M24	Other specific joint derangements
M252	Flail joint
M253	Other instability of joint
M357	Hypermobility syndrome
M61	Calcification and ossification of muscle
M652	Calcific tendinitis
M653	Trigger finger
M654	Radial styloid tenosynovitis [de Quervain]
M700	Chronic crepitant synovitis of hand and wrist
M720	Palmar fascial fibromatosis [Dupuytren]

M722	Plantar fascial fibromatosis
M724	Pseudosarcomatous fibromatosis
M750	Adhesive capsulitis of shoulder
M751	Rotator cuff syndrome
M753	Calcific tendinitis of shoulder
M754	Impingement syndrome of shoulder
M797	Fibromyalgia
M841	Nonunion of fracture [pseudarthrosis]
M89	Other disorders of bone
M91	Juvenile osteochondrosis of hip and pelvis
M93	Other osteochondropathies
M94	Other disorders of cartilage
M96	Postprocedural musculoskeletal disorders, not elsewhere classified
M99	Biomechanical lesions, not elsewhere classified
Q65	Congenital deformities of hip
Q66	Congenital deformities of feet
Q68	Other congenital musculoskeletal deformities
Q71	Reduction defects of upper limb
Q72	Reduction defects of lower limb
Q73	Reduction defects of unspecified limb
Q74	Other congenital malformations of limb(s)
Q77	Osteochondrodysplasia with defects of growth of tubular bones and spine
Q78	Other osteochondrodysplasias
Q796	Ehlers-Danlos syndrome
Q798	Other congenital malformations of musculoskeletal system
Q87	Other specified congenital malformation syndromes affecting multiple systems
S382	Traumatic amputation of external genital organs
S48	Traumatic amputation of shoulder and upper arm
S58	Traumatic amputation of forearm
S68	Traumatic amputation of wrist and hand
S78	Traumatic amputation of hip and thigh
S88	Traumatic amputation of lower leg
S98	Traumatic amputation of ankle and foot
T05	Traumatic amputations involving multiple body regions
T096	Traumatic amputation of trunk, level unspecified
T116	Traumatic amputation of upper limb, level unspecified
T136	Traumatic amputation of lower limb, level unspecified
T147	Crushing injury and traumatic amputation of unspecified body region
T90	Sequelae of injuries of head
T91	Sequelae of injuries of neck and trunk
T92	Sequelae of injuries of upper limb
T93	Sequelae of injuries of lower limb
T94	Sequelae of injuries involving multiple and unspecified body regions

T95	Sequelae of burns, corrosions and frostbite
T96	Sequelae of poisoning by drugs, medicaments and biological substances
T97	Sequelae of toxic effects of substances chiefly nonmedicinal as to source
T98	Sequelae of other and unspecified effects of external causes
Z440	Fitting and adjustment of artificial arm (complete)(partial)
Z441	Fitting and adjustment of artificial leg (complete)(partial)
Z891	Acquired absence of hand and wrist
Z892	Acquired absence of upper limb above wrist
Z893	Acquired absence of both upper limbs [any level]
Z894	Acquired absence of foot and ankle
Z895	Acquired absence of leg at or below knee
Z896	Acquired absence of leg above knee
Z897	Acquired absence of both lower limbs [any level, except toes alone]
Z898	Acquired absence of upper and lower limbs [any level]
Z899	Acquired absence of limb, unspecified
Z946	Bone transplant status
Z966	Presence of orthopaedic joint implants
Z971	Presence of artificial limb (complete)(partial)
OTHER NEUROLOGICAL DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
B900	Sequelae of central nervous system tuberculosis
D482	Neoplasm of uncertain or unknown behaviour: Peripheral nerves and autonomic nervous system
G041	Tropical spastic paraplegia
G09	Sequelae of inflammatory diseases of central nervous system
G10	Huntington disease
G11	Hereditary ataxia
G12	Spinal muscular atrophy and related syndromes
G13	Systemic atrophies primarily affecting central nervous system in diseases classified elsewhere
G24	Dystonia
G25	Other extrapyramidal and movement disorders
G26	Extrapyramidal and movement disorders in diseases classified elsewhere
G32	Other degenerative disorders of nervous system in diseases classified elsewhere
G37	Other demyelinating diseases of central nervous system
G51	Facial nerve disorders
G52	Disorders of other cranial nerves
G53	Cranial nerve disorders in diseases classified elsewhere
G70	Myasthenia gravis and other myoneural disorders
G71	Primary disorders of muscles
G723	Periodic paralysis
G724	Inflammatory myopathy, not elsewhere classified
G728	Other specified myopathies
G729	Myopathy, unspecified
G73	Disorders of myoneural junction and muscle in diseases classified elsewhere

G80	Cerebral palsy
G81	Hemiplegia
G82	Paraplegia and tetraplegia
G83	Other paralytic syndromes
G90	Disorders of autonomic nervous system
G91	Hydrocephalus
G938	Other specified disorders of brain
G939	Disorder of brain, unspecified
G95	Other diseases of spinal cord
G99	Other disorders of nervous system in diseases classified elsewhere
M471	Other spondylosis with myelopathy
Q00	Anencephaly and similar malformations
Q01	Encephalocele
Q02	Microcephaly
Q03	Congenital hydrocephalus
Q04	Other congenital malformations of brain
Q05	Spina bifida
Q06	Other congenital malformations of spinal cord
Q07	Other congenital malformations of nervous system
Q760	Spina bifida occulta
Excluded ICD-10 codes and labels	
G130	Paraneoplastic neuromyopathy and neuropathy
G131	Other systemic atrophy primarily affecting central nervous system in neoplastic disease
G251	Drug-induced tremor
G254	Drug-induced chorea
G256	Drug-induced tics and other tics of organic origin
G510	Bell palsy
G732	Other myasthenic syndromes in neoplastic disease
G733	Myasthenic syndromes in other diseases classified elsewhere
G734	Myopathy in infectious and parasitic diseases classified elsewhere
G838	Other specified paralytic syndromes
OTHER PSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
F04	Organic amnesic syndrome, not induced by alcohol and other psychoactive substances
F06	Other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease
F07	Personality and behavioural disorders due to brain disease, damage and dysfunction
F09	Unspecified organic or symptomatic mental disorder
F102	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol: Dependence syndrome
F106	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol: Amnesic syndrome
F107	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol: Residual and late-onset psychotic disorder
F112	Mental and behavioural disorders due to use of opioids: Dependence syndrome
F116	Mental and behavioural disorders due to use of opioids: Amnesic syndrome
F117	Mental and behavioural disorders due to use of opioids: Residual and late-onset psychotic disorder

F122	Mental and behavioural disorders due to use of cannabinoids: Dependence syndrome
F126	Mental and behavioural disorders due to use of cannabinoids: Amnesic syndrome
F127	Mental and behavioural disorders due to use of cannabinoids: Residual and late-onset psychotic disorder
F132	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics: Dependence syndrome
F136	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics: Amnesic syndrome
F137	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics: Residual and late-onset psychotic disorder
F142	Mental and behavioural disorders due to use of cocaine: Dependence syndrome
F146	Mental and behavioural disorders due to use of cocaine: Amnesic syndrome
F147	Mental and behavioural disorders due to use of cocaine: Residual and late-onset psychotic disorder
F152	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine: Dependence syndrome
F156	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine: Amnesic syndrome
F157	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine: Residual and late-onset psychotic disorder
F162	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens: Dependence syndrome
F166	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens: Amnesic syndrome
F167	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens: Residual and late-onset psychotic disorder
F172	Mental and behavioural disorders due to use of tobacco: Dependence syndrome
F176	Mental and behavioural disorders due to use of tobacco: Amnesic syndrome
F177	Mental and behavioural disorders due to use of tobacco: Residual and late-onset psychotic disorder
F182	Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents: Dependence syndrome
F186	Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents: Amnesic syndrome
F187	Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents: Residual and late-onset psychotic disorder
F192	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances: Dependence syndrome
F196	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances: Amnesic syndrome
F197	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances: Residual and late-onset psychotic disorder
F50	Eating disorders
F52	Sexual dysfunction, not caused by organic disorder or disease
F60	Specific personality disorders
F61	Mixed and other personality disorders
F62	Enduring personality changes, not attributable to brain damage and disease
F63	Habit and impulse disorders
F68	Other disorders of adult personality and behaviour
F70	Mild mental retardation
F71	Moderate mental retardation
F72	Severe mental retardation
F73	Profound mental retardation
F78	Other mental retardation
F79	Unspecified mental retardation
F80	Specific developmental disorders of speech and language
F81	Specific developmental disorders of scholastic skills

F82	Specific developmental disorder of motor function
F83	Mixed specific developmental disorders
F84	Pervasive developmental disorders
F88	Other disorders of psychological development
F89	Unspecified disorder of psychological development
F95	Tic disorders
F99	Mental disorder, not otherwise specified
OTHER RESPIRATORY DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
B909	Sequelae of respiratory and unspecified tuberculosis
E662	Extreme obesity with alveolar hypoventilation
J60	Coalworker pneumoconiosis
J61	Pneumoconiosis due to asbestos and other mineral fibres
J62	Pneumoconiosis due to dust containing silica
J63	Pneumoconiosis due to other inorganic dusts
J64	Unspecified pneumoconiosis
J65	Pneumoconiosis associated with tuberculosis
J66	Airway disease due to specific organic dust
J67	Hypersensitivity pneumonitis due to organic dust
J684	Chronic respiratory conditions due to chemicals, gases, fumes and vapours
J701	Chronic and other pulmonary manifestations due to radiation
J703	Chronic drug-induced interstitial lung disorders
J704	Drug-induced interstitial lung disorders, unspecified
J84	Other interstitial pulmonary diseases
J92	Pleural plaque
J941	Fibrothorax
J953	Chronic pulmonary insufficiency following surgery
J955	Postprocedural subglottic stenosis
J961	Chronic respiratory failure
J98	Other respiratory disorders
Q33	Congenital malformations of lung
Q34	Other congenital malformations of respiratory system
Z902	Acquired absence of lung [part of]
Z942	Lung transplant status
Z943	Heart and lungs transplant status
Z963	Presence of artificial larynx
Excluded ICD-10 codes and labels	
J981	Pulmonary collapse
OTHER SKIN DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
L13	Other bullous disorders
L28	Lichen simplex chronicus and prurigo
L301	Dyshidrosis [pompholyx]

L43	Lichen planus
L508	Other urticaria
L581	Chronic radiodermatitis
L85	Other epidermal thickening
Q80	Congenital ichthyosis
Q81	Epidermolysis bullosa
Q821	Xeroderma pigmentosum
Q822	Mastocytosis
Q829	Congenital malformation of skin, unspecified
Excluded ICD-10 codes and labels	
L432	Lichenoid drug reaction
PARKINSON AND PARKINSONISM	
Included ICD-10 codes and labels	
G20	Parkinson disease
G21	Secondary parkinsonism
G22	Parkinsonism in diseases classified elsewhere
G23	Other degenerative diseases of basal ganglia
Excluded ICD-10 codes and labels	
G210	Malignant neuroleptic syndrome
PERIPHERAL NEUROPATHY	
Included ICD-10 codes and labels	
B91	Sequela of poliomyelitis
G14	Postpolio syndrome
G54	Nerve root and plexus disorders
G55	Nerve root and plexus compressions in diseases classified elsewhere
G56	Mononeuropathies of upper limb
G57	Mononeuropathies of lower limb
G58	Other mononeuropathies
G59	Mononeuropathy in diseases classified elsewhere
G60	Hereditary and idiopathic neuropathy
G628	Other specified polyneuropathies
G629	Polyneuropathy, unspecified
G63	Polyneuropathy in diseases classified elsewhere
M472	Other spondylosis with radiculopathy
M531	Cervicobrachial syndrome
M541	Radiculopathy
Excluded ICD-10 codes and labels	
G631	Polyneuropathy in neoplastic disease
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	
Included ICD-10 codes and labels	
I702	Atherosclerosis of arteries of extremities
I73	Other peripheral vascular diseases
I792	Peripheral angiopathy in diseases classified elsewhere

I798	Other disorders of arteries, arterioles and capillaries in diseases classified elsewhere
Excluded ICD-10 codes and labels	
I731	Thromboangiitis obliterans [Buerger]
I738	Other specified peripheral vascular diseases
PROSTATE DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
N40	Hyperplasia of prostate
N411	Chronic prostatitis
N418	Other inflammatory diseases of prostate
SCHIZOPHRENIA AND DELUSIONAL DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
F20	Schizophrenia
F22	Persistent delusional disorders
F24	Induced delusional disorder
F25	Schizoaffective disorders
F28	Other nonorganic psychotic disorders
SLEEP DISORDERS	
Included ICD-10 codes and labels	
F510	Nonorganic insomnia
F511	Nonorganic hypersomnia
F512	Nonorganic disorder of the sleep-wake schedule
F513	Sleepwalking [somnambulism]
G47	Sleep disorders
SOLID NEOPLASMS	
Included ICD-10 codes and labels	
C	Malignant neoplasms
D00	Carcinoma in situ of oral cavity, oesophagus and stomach
D01	Carcinoma in situ of other and unspecified digestive organs
D02	Carcinoma in situ of middle ear and respiratory system
D03	Melanoma in situ
D04	Carcinoma in situ of skin
D05	Carcinoma in situ of breast
D06	Carcinoma in situ of cervix uteri
D07	Carcinoma in situ of other and unspecified genital organs
D09	Carcinoma in situ of other and unspecified sites
D320	Benign neoplasm: Cerebral meninges
D321	Benign neoplasm: Spinal meninges
D329	Benign neoplasm: Meninges, unspecified
D330	Benign neoplasm: Brain, supratentorial
D331	Benign neoplasm: Brain, infratentorial
D332	Benign neoplasm: Brain, unspecified
D333	Benign neoplasm: Cranial nerves
D334	Benign neoplasm: Spinal cord

Q85	Phakomatoses, not elsewhere classified
Excluded ICD-10 codes and labels	
C81	Hodgkin lymphoma
C82	Follicular lymphoma
C83	Non-follicular lymphoma
C84	Mature T/NK-cell lymphomas
C85	Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma
C86	Other specified types of T/NK-cell lymphoma
C88	Malignant immunoproliferative diseases
C90	Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms
C91	Lymphoid leukaemia
C92	Myeloid leukaemia
C93	Monocytic leukaemia
C94	Other leukaemias of specified cell type
C95	Leukaemia of unspecified cell type
C96	Other and unspecified malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic and related tissue
THYROID DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
E00	Congenital iodine-deficiency syndrome
E01	Iodine-deficiency-related thyroid disorders and allied conditions
E02	Subclinical iodine-deficiency hypothyroidism
E03	Other hypothyroidism
E05	Thyrotoxicosis [hyperthyroidism]
E062	Chronic thyroiditis with transient thyrotoxicosis
E063	Autoimmune thyroiditis
E065	Other chronic thyroiditis
E07	Other disorders of thyroid
E350	Disorders of thyroid gland in diseases classified elsewhere
E890	Postprocedural hypothyroidism
Excluded ICD-10 codes and labels	
E035	Myxoedema coma
VENOUS AND LYMPHATIC DISEASES	
Included ICD-10 codes and labels	
I780	Hereditary haemorrhagic telangiectasia
I83	Varicose veins of lower extremities
I87	Other disorders of veins
I89	Other noninfective disorders of lymphatic vessels and lymph nodes
I972	Postmastectomy lymphoedema syndrome
Q820	Hereditary lymphoedema

Quan tots els subcodis dins d'un codi CIM-10 donat van ser classificats com a crònics, es va incloure el nivell d'agregació més alt possible de la jerarquia a la llista (per exemple, codi de tres dígit per a l'asma (J45).
 Abreviatures: COPD: Chronic obstructive Pulmonary Disease, ICD-10: nternational Classification of Diseases 10th Revision

A2. Paràmetres clínics i relacionats amb fàrmacs addicionals utilitzats en SNAC-K per a condicions cròniques específiques (Calderón-Larrañaga A, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017;72:1417–23).

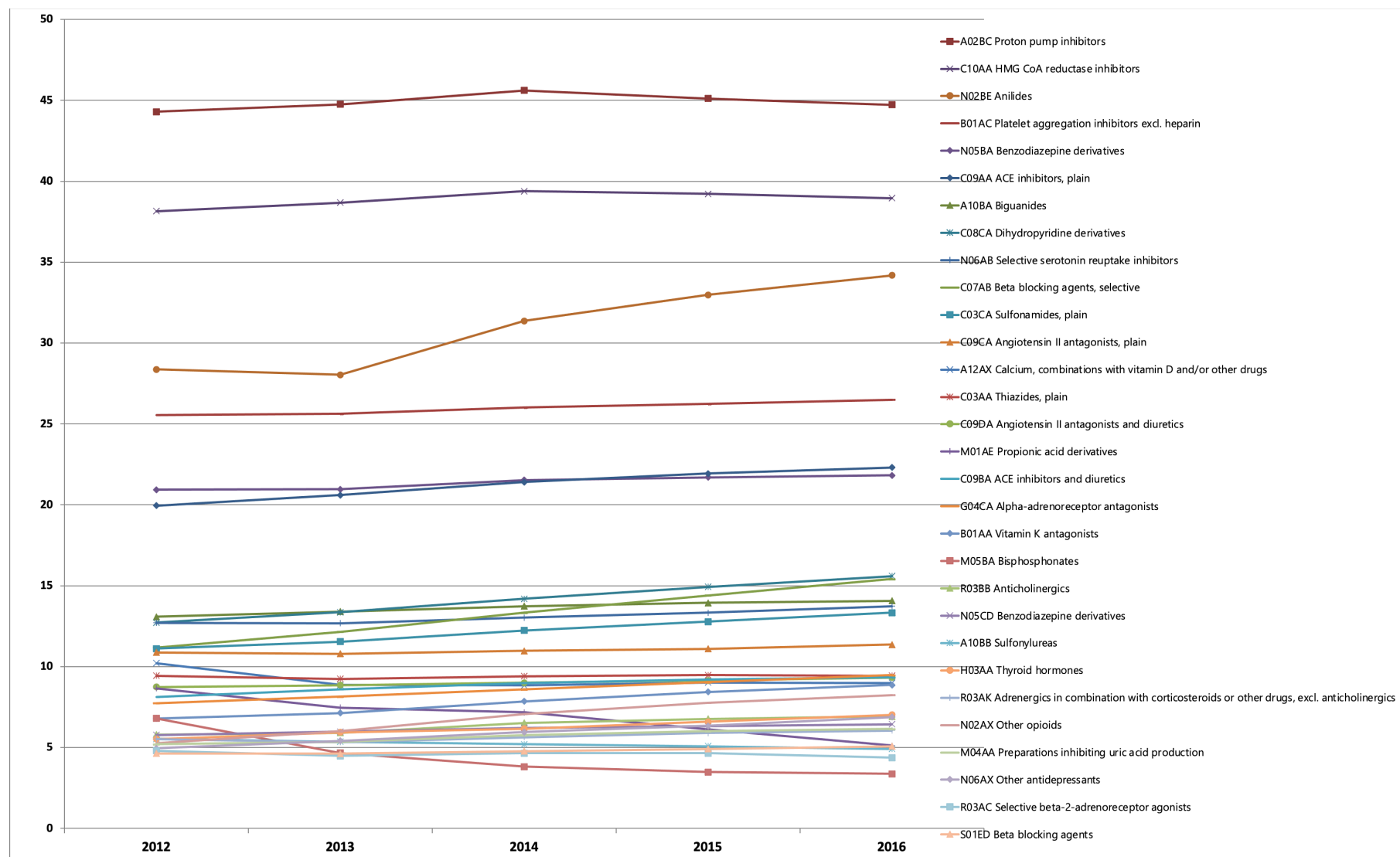
Condition	Clinical and drug-related parameters
Anemia	Hemoglobin <13 g/dl in men and <12 g/dl in women ¹ Use of iron preparations (B03A) or other antianemic preparations (B03XA)
Asthma	Use of leukotriene receptor antagonists (R03DC) or antiallergic agents, excl. corticosteroids (R03BC)
Atrial fibrillation	Discrete P wave undetectable and irregular ventricular rate (12-lead electrocardiogram)
Autoimmune diseases	Use of antipsoriatics (D05)
Bradycardias and conduction diseases	Presence of a cardiac pacemaker (12-lead electrocardiogram)
Chronic infectious diseases	Use of drugs for treatment of tuberculosis excluding cycloserine, rifampicine, rifamicyne and hydrazides (J04A excl. J04AB01, J04AB02, J04AB03 and J04AC)
Chronic kidney diseases	Glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73m ² (assessed using the CKD-EPI equation) ²
Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	Use of multienzymes (lipase, protease etc.) (A09AA02)
Colitis and related diseases	Use of drugs for constipation (A06A)
COPD, Emphysema, Chronic Bronchitis	Use of anticholinergics (R03BB)
Dementia	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised ³ (assessed by two different physicians, and a third one in case of disagreement) Use of anticholinesterases (N06DA) or memantine (N06DX01)
Diabetes	Glycated hemoglobin (A1C) ≥6.5% ⁴ Use of antidiabetics (A10)
Esophagus, stomach and duodenum diseases	Use of other drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (A02BX)
Glaucoma	Use of beta blocking agents (S01ED)
Hearing impairment	Unable to hear the interviewer's voice at a normal volume (assessed by a nurse)
Hypercholesterolemia	Serum total cholesterol ≥6.22 mmol/L ⁵
Hypertension	Blood pressure ≥140/90 mmHg ⁶

Inflammatory arthropathies	Use of gold preparations (M01CB)
Inflammatory bowel diseases	Use of intestinal antiinflammatory agents (A07E)
Ischemic heart disease	Use of organic nitrates (C01DA) or ranolazine (C01EB18)
Migraine and facial pain syndromes	Use of antimigraine preparations (N02C)
Obesity	Body Mass Index ≥ 30 kg/m ²
Osteoporosis	Use of bisphosphonates (M05BA), bisphosphonate combinations (M05BB), strontium ranelate (M05BX03) or strontium ranelate and colecalciferol (M05BX53)
Other psychiatric and behavioral diseases	Use of drugs for alcohol dependence (N07BB)
Parkinson and parkinsonism	Use of dopa and dopa derivatives (N04BA), dopamine agonists (N04BC), or other dopaminergic agents (N04BX)
Peripheral vascular disease	Use of cilostazol (B01AC23)
Prostate diseases	Use of drugs for benign prostatic hypertrophy excluding testosterone-5-alpha reductase inhibitors (G04C excl. G04CB)
Thyroid diseases	Use of thyroid hormones (H03AA) or antithyroid preparations (H03B)
Visual impairment	Unable to see the physician at a close distance with or without aid (assessed by a nurse)

Els codis ATC corresponents a cada medicament es mostren entre parèntesis. Només es van tenir en compte els medicaments que podien ser vinculats de manera inequívoca a les condicions cròniques i es van excloure els medicaments amb més d'una indicació. La selecció dels codis ATC es va basar en una revisió de la literatura i en el criteri clínic dels metges.

Els criteris presentats en aquesta taula es van utilitzar a més dels diagnòstics assignats a SNAC-K. Per exemple, l'ús d'agents dopaminèrgics es va considerar com a indicatiu de la presència del síndrome de Parkinson, fins i tot en absència d'altra informació diagnòstica

A3. Prevalença dels 30 fàrmacs més prescrits i facturats durant el període de seguiment en persones majors de 65 anys a Catalunya



A4. Patrons de multimorbiditat amb Hidden Markov Models a l'inici (any 2012) i al darrer any (2016) de l'estudi i fàrmacs associats a cada patró

CLUSTER 1 - NON-SPECIFIC PATTERN							
N ₂₀₁₂ = 384787 (42.0%, 52.5% female)							
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016
G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	0,75	0,95	0,95	0,95	39,78	33,08
G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	0,20	0,27	0,92	0,94	38,75	32,66
G04CX	Other drugs used in benign prostatic hypertrophy	0,13	0,12	0,92	0,97	38,51	33,69
M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	0,25	0,08	0,91	1,03	38,09	35,92
N06DX	Other anti-dementia drugs	0,13	0,05	0,86	0,82	36,23	28,36
C03BA	Sulfonamides, plain	0,16	0,15	0,85	0,91	35,55	31,80
C09BA	ACE inhibitors and diuretics	0,74	0,97	0,83	0,91	34,72	31,53
N06DA	Anticholinesterases	0,16	0,17	0,83	0,75	34,68	26,20
N05AX	Other antipsychotics	0,08	0,09	0,82	0,72	34,59	24,88
M01AE	Propionic acid derivatives	0,68	0,46	0,82	0,91	34,53	31,81
C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	0,07	0,06	0,82	0,85	34,23	29,67
C03AA	Thiazides, plain	0,94	1,07	0,81	0,88	34,06	30,55
A12AA	Calcium	0,09	0,06	0,79	0,75	32,97	26,06
C09AA	ACE inhibitors, plain	1,54	1,87	0,78	0,83	32,69	28,81
C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	0,11	0,08	0,77	0,80	32,42	28,00
M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	0,27	0,08	0,77	0,82	32,21	28,49
M05BA	Bisphosphonates	0,47	0,24	0,76	0,74	32,08	25,70
C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics	0,73	0,85	0,76	0,79	31,98	27,52
C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	2,99	3,19	0,75	0,76	31,68	26,53
A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	0,53	0,51	0,75	0,77	31,64	26,87
M01AH	Coxibs	0,09	0,03	0,73	0,83	30,83	28,77
N07CA	Antivertigo preparations	0,23	0,26	0,72	0,71	30,43	24,66
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	0,14	0,11	0,72	0,68	30,10	23,52
C03CA	Angiotensin II antagonists, plain	0,87	0,95	0,71	0,70	29,90	24,33
D01AE	Other antifungals for topical use	0,08	0,10	0,71	0,67	29,61	23,40
C03AC	Dihydropyridine derivatives	0,91	1,16	0,70	0,70	29,53	24,24
D07AC	Corticosteroids, potent (group III)	0,16	0,13	0,69	0,65	28,86	22,69
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	0,09	0,00	0,68	0,81	28,53	28,15
C01EB	Other cardiac preparations	0,18	0,07	0,68	0,55	28,49	19,10
J01MA	Fluoroquinolones	0,13	0,14	0,67	0,63	28,28	21,86

CLUSTER 2 - EYE IMPAIRMENT AND MENTAL DISEASES							
N ₂₀₁₂ = 177087 (19.3%, 73.7% female)							
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016
S01ED	Beta blocking agents	1,54	1,61	2,76	2,55	53,32	53,11
A10BD	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	0,31	0,47	1,89	1,77	36,47	36,97
S01EE	Prostaglandin analogues	0,91	1,01	1,87	1,79	36,14	37,25
A10BA	Biguanides	2,56	2,64	1,74	1,67	33,63	34,82
S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	0,22	0,28	1,73	1,77	33,49	36,98
A10BB	Sulfonylureas	0,83	0,78	1,73	1,75	33,42	36,53
N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	0,31	0,27	1,65	1,44	31,82	30,00
A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-	0,21	0,22	1,60	1,58	30,88	33,02
H03AA	Thyroid hormones	0,50	0,41	1,58	1,42	30,54	29,54
A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	0,19	0,29	1,53	1,59	29,65	33,23
N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	1,76	1,83	1,52	1,42	29,45	29,67
A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	0,15	0,13	1,50	1,51	29,05	31,41
A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	0,26	0,38	1,50	1,48	28,91	30,77
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	0,21	0,00	1,50	1,24	28,89	25,93
C10AB	Fibrates	0,25	0,23	1,48	1,41	28,55	29,45
N06AX	Other antidepressants	0,74	0,95	1,45	1,33	28,08	27,75
N05BA	Benzodiazepine derivatives	3,19	3,10	1,45	1,37	28,07	28,56
C09BA	ACE inhibitors and diuretics	1,24	1,42	1,38	1,32	26,72	27,44
C03BA	Sulfonamides, plain	0,26	0,22	1,37	1,33	26,53	27,65
C03AA	Thiazides, plain	1,58	1,59	1,37	1,30	26,45	27,12
C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics	1,29	1,41	1,35	1,31	26,04	27,38
N05CF	Benzodiazepine related drugs	0,27	0,17	1,34	1,31	25,92	27,40
N05CD	Benzodiazepine derivatives	1,00	1,11	1,32	1,26	25,42	26,32
C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	0,11	0,09	1,31	1,30	25,29	27,00
C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	5,11	5,06	1,29	1,21	24,94	25,17
C10AX	Other lipid modifying agents	0,18	0,12	1,25	1,11	24,14	23,23
M01AH	Coxibs	0,15	0,05	1,25	1,12	24,12	23,36
M01AE	Propionic acid derivatives	1,01	0,58	1,22	1,14	23,48	23,74
N07CA	Antivertigo preparations	0,39	0,44	1,21	1,21	23,29	25,12
C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	0,18	0,12	1,20	1,14	23,19	23,84

CLUSTER 1 - NON-SPECIFIC PATTERN							
N ₂₀₁₆ = 258700 (34.8%, 53.3% female)							
Disease		Prevalence		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016
Prostate diseases		16,28	20,17	0,97	1,00	40,77	34,89
Hypertension		60,31	66,72	0,85	0,87	35,65	30,34
Solid neoplasms		12,60	15,78	0,84	0,83	35,37	28,97
Dyslipidemia		41,72	47,00	0,82	0,85	34,41	29,43
Dementia		5,01	5,37	0,78	0,71	32,54	24,85
Osteoporosis		12,34	12,51	0,75	0,74	31,28	25,84
Osteoarthritis and other degenerative joint diseases		23,72	30,07	0,72	0,75	30,34	25,96
Other musculoskeletal and joint diseases		9,31	13,03	0,68	0,71	28,70	24,58
Venous and lymphatic diseases		9,46	12,85	0,68	0,71	28,65	24,79
Deafness, hearing impairment		6,59	10,72	0,67	0,71	28,11	24,59
Other psychiatric and behavioral diseases		3,34	5,00	0,65	0,60	27,41	20,82
Dorsopathies		8,83	13,21	0,65	0,68	27,26	23,65
Cerebrovascular disease		5,57	5,28	0,64	0,61	26,70	21,37
Obesity		18,15	22,44	0,63	0,68	26,57	23,51
COPD, emphysema, chronic bronchitis		7,37	8,28	0,62	0,61	25,88	21,09
Cataract and other lens diseases		10,31	17,14	0,60	0,68	25,34	23,49
Colitis and related diseases		8,32	9,19	0,58	0,57	24,35	19,70
Other genitourinary diseases		5,37	7,81	0,58	0,61	24,17	21,10
Sleep disorders		5,55	11,73	0,57	0,64	24,06	22,15
Esophagus, stomach and duodenum diseases		4,92	8,81	0,56	0,61	23,67	21,22
Ear, nose, throat diseases		2,33	3,80	0,55	0,59	23,17	20,51
Thyroid diseases		5,31	7,46	0,55	0,58	23,10	20,20
Ischemic heart disease		5,67	5,85	0,54	0,54	22,85	18,73
Diabetes		13,60	14,46	0,54	0,54	22,71	18,63
Anemia		9,88	12,30	0,54	0,54	22,69	18,69
Atrial fibrillation		4,62	6,40	0,53	0,56	22,14	19,34
Chronic kidney diseases		8,56	15,20	0,51	0,57	21,42	19,98
Allergy		2,11	4,22	0,48	0,54	20,09	18,81
Migraine and facial pain syndromes		1,35	1,58	0,47	0,46	19,92	16,04
Bradycardias and conduction diseases		1,25	2,32	0,45	0,51	18,85	17,79

CLUSTER 2 - EYE IMPAIRMENT AND MENTAL DISEASES							
N ₂₀₁₆ = 155088 (20.8%, 73.3% female)							
Disease		Prevalence		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016
Glaucoma		18,90	21,83	2,62	2,34	50,59	48,75
Other eye diseases		16,64	20,94	2,21	1,98	42,74	41,34
Neurotic, stress-related and somatoform diseases		28,96	33,27	2,15	1,82	41,56	37,94
Depression and mood diseases		31,37	33,59	1,93	1,71	37,35	35,54
Migraine and facial pain syndromes		4,62	4,85	1,63	1,42	31,47	29,58
Diabetes		39,92	41,01	1,59	1,52	30,67	31,66
Thyroid diseases		14,34	17,30	1,49	1,35	28,72	28,05
Obesity		42,02	43,46	1,47	1,31	28,31	27,28
Dyslipidemia		67,55	69,31	1,33	1,25	25,64	26,01
Cataract and other lens diseases		22,64	31,51	1,32	1,24	25,59	25,88
Other genitourinary diseases		12,07	14,76	1,29	1,15	25,00	23,89
Allergy		5,57	8,87	1,26	1,14	24,40	23,69
Sleep disorders		12,12	21,10	1,25	1,15	24,18	23,87
Ear, nose, throat diseases		5,07	6,95	1,20	1,08	23,15	22,46
Hypertension		82,04	84,80	1,16	1,11	22,32	23,11
Esophagus, stomach and duodenum diseases		10,05	15,60	1,15	1,08	22,23	22,51
Osteoarthritis and other degenerative joint diseases		36,63	42,40	1,12	1,05	21,57	21,94
Chronic kidney diseases		18,61	28,32	1,11	1,07	21,44	22,30
Deafness, hearing impairment		10,81	16,03	1,10	1,06	21,21	22,01
Venous and lymphatic diseases		14,81	18,10	1,07	1,00	20,66	20,93
Osteoporosis		16,80	15,67	1,01	0,93	19,60	19,38
Colitis and related diseases		14,43	15,93	1,01	0,98	19,44	20,46
Other musculoskeletal and joint diseases		12,66	15,64	0,93	0,85	17,97	17,68
Solid neoplasms		13,84	17,45	0,93	0,92	17,88	19,20
Anemia		16,05	21,05	0,88	0,92	16,96	19,17
Dorsopathies		10,83	15,06	0,80	0,78	15,39	16,16
Other psychiatric and behavioral diseases		4,00	7,24	0,78	0,87	15,10	18,06
Peripheral neuropathy		4,11	5,68	0,77	0,71	14,81	14,90
Cerebrovascular disease		6,19	6,65	0,71	0,77	13,65	16,13
Ischemic heart disease		7,08	7,72	0,68	0,71	13,13	14,80

A4. Patrons de multimorbiditat amb Hidden Markov Models a l'inici (any 2012) i al darrer any (2016) de l'estudi i fàrmacs associats a cada patró (cont.)

CLUSTER 3 - MINORITY METABOLIC AUTOIMMUNE-INFLAMMATORY PATTERN														
N ₂₀₁₂ = 72190 (7.9%, 43.5% female) N ₂₀₁₆ = 73237 (9.8%, 43.0% female)														
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Disease	Prevalence		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016		2012	2016	2012	2016		
H02AB	Glucocorticoids	0.98	0.98	4.12	3.30	32.47	32.52	Other metabolic diseases	15.58	16.58	7.52	5.70	59.21	56.11
M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	1.23	1.37	3.45	3.32	27.15	32.71	Inflammatory arthropathies	49.21	53.01	7.22	5.41	56.88	53.25
A11CC	Vitamin D and analogues	0.27	0.50	2.45	1.77	19.32	17.46	Autoimmune diseases	30.75	31.23	7.16	5.46	56.41	53.76
M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	0.60	0.17	1.71	1.83	13.49	18.03	Chronic kidney diseases	28.99	39.36	1.73	1.49	13.61	14.64
B03AB	Iron trivalent, oral preparations	0.15	0.17	1.58	1.30	12.45	12.84	Anemia	28.09	31.09	1.54	1.36	12.10	13.37
D07AC	Corticosteroids, potent (group III)	0.36	0.28	1.57	1.41	12.37	13.86	Prostate diseases	25.02	29.87	1.49	1.49	11.76	14.63
C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	0.53	0.46	1.52	1.55	12.00	15.27	Solid neoplasms	21.69	25.94	1.45	1.37	11.43	13.48
M05BA	Bisphosphonates	0.90	0.50	1.46	1.58	11.48	15.53	Osteoporosis	22.38	21.08	1.35	1.25	10.64	12.32
G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	1.14	1.46	1.44	1.46	11.33	14.37	Esophagus, stomach and duodenum diseases	11.58	17.16	1.33	1.19	10.44	11.70
A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	0.98	0.84	1.41	1.29	11.08	12.66	Thyroid diseases	12.20	14.55	1.26	1.13	9.96	11.15
G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	0.30	0.41	1.40	1.44	11.01	14.14	Peripheral vascular disease	3.85	4.89	1.15	1.11	9.05	10.94
G04CX	Other drugs used in benign prostatic hypertrophy	0.20	0.18	1.40	1.41	11.00	13.92	Other musculoskeletal and joint diseases	15.52	19.61	1.14	1.06	8.98	10.47
B03AA	Iron bivalent, oral preparations	0.41	0.40	1.36	1.19	10.71	11.71	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	37.27	43.00	1.14	1.07	8.94	10.51
B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	0.13	0.17	1.35	1.20	10.63	11.85	COPD, emphysema, chronic bronchitis	13.45	15.11	1.13	1.11	8.86	10.89
A12AA	Calcium	0.15	0.12	1.35	1.39	10.61	13.64	Dorsopathies	15.09	19.71	1.11	1.02	8.74	9.99
M01AH	Coxibs	0.17	0.05	1.34	1.30	10.55	12.84	Hypertension	76.65	80.43	1.08	1.05	8.50	10.35
H03AA	Thyroid hormones	0.40	0.34	1.29	1.17	10.15	11.48	Colitis and related diseases	15.06	16.63	1.05	1.03	8.26	10.09
C10AB	Fibrates	0.21	0.19	1.28	1.16	10.07	11.39	Dyslipidemia	50.80	53.57	1.00	0.96	7.86	9.50
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0.24	0.39	1.27	1.11	10.04	10.90	Cataract and other lens diseases	17.00	23.81	0.99	0.94	7.84	9.24
N02AX	Other opioids	0.86	1.14	1.25	1.08	9.88	10.62	Allergy	4.33	7.14	0.98	0.92	7.75	9.01
D01AE	Other antifungals for topical use	0.14	0.17	1.24	1.12	9.77	11.04	Venous and lymphatic diseases	13.48	16.27	0.97	0.90	7.66	8.88
C08CA	Dihydropyridine derivatives	1.57	2.03	1.21	1.21	9.54	11.96	Obesity	27.87	31.12	0.97	0.94	7.65	9.23
C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	0.17	0.12	1.19	1.15	9.34	11.36	Deafness, hearing impairment	9.48	14.32	0.96	0.94	7.58	9.29
C09BA	ACE inhibitors and diuretics	1.05	1.15	1.17	1.07	9.24	10.56	Sleep disorders	9.23	16.73	0.95	0.91	7.51	8.95
A02BC	Proton pump inhibitors	5.68	5.42	1.16	1.09	9.12	10.77	Other psychiatric and behavioral diseases	4.70	7.21	0.92	0.86	7.24	8.49
N02BB	Pyrazolones	0.45	0.79	1.15	1.04	9.04	10.20	Ear, nose, throat diseases	3.72	5.39	0.88	0.84	6.93	8.23
C04AD	Purine derivatives	0.14	0.10	1.12	1.11	8.81	10.90	Peripheral neuropathy	4.47	6.33	0.83	0.80	6.56	7.84
M01AE	Propionic acid derivatives	0.92	0.55	1.12	1.09	8.80	10.70	Other genitourinary diseases	7.76	10.26	0.83	0.80	6.55	7.85
C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	1.36	1.48	1.11	1.09	8.76	10.69	Bradycardias and conduction diseases	2.27	4.28	0.82	0.94	6.42	9.28
C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics	1.07	1.11	1.11	1.04	8.75	10.20	Ischemic heart disease	8.25	9.09	0.79	0.84	6.24	8.23

CLUSTER 4 - CARDIO-CIRCULATORY AND RENAL PATTERN														
N ₂₀₁₂ = 60192 (6.6%, 70.8% female) N ₂₀₁₆ = 46244 (6.2%, 70.9% female)														
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Disease	Prevalence		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016		2012	2016	2012	2016		
C01AA	Digitalis glycosides	0.82	0.70	6.84	6.61	44.89	41.07	Cardiac valve diseases	43.18	53.79	7.60	6.88	49.89	42.77
B01AA	Vitamin K antagonists	3.43	4.06	5.97	5.24	39.20	32.57	Heart failure	57.79	65.65	7.15	6.55	46.95	40.73
C03DA	Aldosterone antagonists	0.85	1.00	5.50	5.47	36.14	33.98	Atrial fibrillation	54.10	62.24	6.18	5.41	40.58	33.63
C01BD	Antiarrhythmics, class III	0.45	0.43	5.07	4.42	33.28	27.48	Bradycardias and conduction diseases	14.76	19.46	5.31	4.29	34.88	26.65
C03CA	Sulfonamides, plain	6.01	7.25	4.85	4.57	31.82	28.43	Ischemic heart disease	34.68	32.84	3.33	3.02	21.87	18.78
C07AG	Alpha and beta blocking agents	1.35	1.34	4.53	4.09	29.73	25.40	Chronic kidney diseases	41.91	54.27	2.50	2.05	16.41	12.75
A12BA	Potassium	0.50	0.31	4.49	4.10	29.49	25.47	Cerebrovascular disease	20.44	18.17	2.33	2.11	15.33	13.15
C01DA	Organic nitrates	2.16	1.90	4.05	3.75	26.57	23.33	Anemia	41.91	44.98	2.29	1.97	15.05	12.22
B03AA	Iron bivalent, oral preparations	0.91	0.87	3.01	2.62	19.75	16.27	Other eye diseases	15.43	18.07	2.05	1.71	13.48	10.65
C08DB	Benzothiazepine derivatives	0.65	0.56	2.98	2.72	19.56	16.92	Thyroid diseases	17.42	21.27	1.81	1.66	11.85	10.29
C07AB	Beta blocking agents, selective	2.65	4.16	2.87	2.91	18.84	18.08	Diabetes	42.27	39.96	1.68	1.48	11.04	9.20
A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting	0.36	0.30	2.71	2.23	17.79	13.83	Dementia	10.65	10.86	1.65	1.44	10.82	8.98
B03AB	Iron trivalent, oral preparations	0.26	0.31	2.67	2.37	17.51	14.74	Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	4.71	6.07	1.58	1.38	10.38	8.59
A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	0.27	0.18	2.64	2.14	17.36	13.31	Peripheral vascular disease	5.23	5.94	1.56	1.35	10.27	8.40
A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	0.47	0.57	2.64	2.21	17.33	13.75	Glaucoma	11.06	12.64	1.53	1.35	10.07	8.42
A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	0.30	0.35	2.41	1.91	15.84	11.89	Cataract and other lens diseases	25.89	31.73	1.52	1.25	9.95	7.77
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0.39	0.67	2.03	1.88	13.31	11.71	Venous and lymphatic diseases	20.92	25.15	1.51	1.40	9.92	8.67
B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	0.19	0.23	1.96	1.69	12.87	10.49	COPD, emphysema, chronic bronchitis	17.49	18.49	1.46	1.35	9.60	8.42
S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	0.25	0.30	1.96	1.89	12.84	11.75	Obesity	39.95	43.22	1.39	1.30	9.15	8.09
C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	2.36	2.45	1.94	1.80	12.71	11.18	Colitis and related diseases	19.14	18.33	1.33	1.13	8.76	7.02
M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	0.67	0.80	1.89	1.93	12.38	11.99	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	42.23	48.16	1.29	1.20	8.45	7.43
A02BA	H2-receptor antagonists	0.43	0.36	1.82	1.51	11.95	9.37	Other digestive diseases	3.00	3.81	1.25	1.19	8.20	7.39
C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	0.62	0.46	1.78	1.55	11.67	9.64	Hypertension	88.24	89.02	1.24	1.16	8.16	7.24
R03BB	Anticholinergics	1.02	1.16	1.77	1.65	11.60	10.28	Sleep disorders	11.85	21.54	1.22	1.17	8.04	7.27
C01EB	Other cardiac preparations	0.46	0.26	1.75	2.08	11.50	12.91	Osteoporosis	19.96	20.09	1.20	1.19	7.91	7.42
N02BE	Anilides	5.10	6.21	1.70	1.58	11.15	9.83	Other metabolic diseases	2.41	3.25	1.16	1.12	7.62	6.94
C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	0.25	0.14	1.69	1.40	11.12	8.73	Deafness, hearing impairment	11.40	15.95	1.16	1.05	7.60	6.54
A11CC	Vitamin D and analogues	0.18	0.41	1.68	1.45	11.05	8.98	Other genitourinary diseases	10.56	12.92	1.13	1.00	7.44	6.24
H03AA	Thyroid hormones	0.52	0.47	1.67	1.61	10.98	10.02	Peripheral neuropathy	6.06	7.50	1.13	0.94	7.43	5.87
C10AX	Other lipid modifying agents	0.24	0.18	1.64	1.68	10.76	10.46	Inflammatory arthropathies	7.67	10.96	1.13	1.12	7.39	6.95

A4. Patrons de multimorbiditat amb Hidden Markov Models a l'inici (any 2012) i al darrer any (2016) de l'estudi i fàrmacs associats a cada patró (cont.)

CLUSTER 5 - CARDIO-CIRCULATORY MENTAL, RESPIRATORY AND GENITOURINARY PATTERN														
N ₂₀₁₂ = 54324 (5.9%, 6.7% female)							N ₂₀₁₆ = 45463 (6.1%, 6.4% female)							
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Disease	Prevalence		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016		2012	2016	2012	2016	2012	2016
C04AD	Purine derivatives	0,70	0,51	5,50	5,67	32,58	34,66	Peripheral vascular disease	29,36	32,92	8,77	7,49	51,99	45,77
R03BB	Anticholinergics	2,22	2,38	3,83	3,39	22,71	20,73	Other psychiatric and behavioral diseases	24,73	29,95	4,84	3,59	28,68	21,92
C01DA	Organic nitrates	1,98	1,87	3,71	3,69	21,96	22,58	COPD, emphysema, chronic bronchitis	44,07	45,11	3,69	3,30	21,84	20,19
G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	2,83	3,45	3,57	3,45	21,19	21,11	Ischemic heart disease	36,59	37,91	3,51	3,49	20,83	21,31
G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	0,76	0,98	3,53	3,44	20,91	21,02	Prostate diseases	57,34	64,72	3,42	3,22	20,28	19,68
G04CX	Other drugs used in benign prostatic hypertrophy	0,49	0,39	3,37	3,12	19,96	19,09	Bradycardias and conduction diseases	8,35	12,77	3,00	2,81	17,81	17,19
R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	1,41	1,19	2,88	2,74	17,09	16,74	Cerebrovascular disease	21,74	20,20	2,48	2,35	14,72	14,37
R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	1,40	1,35	2,81	2,49	16,65	15,25	Heart failure	17,58	21,86	2,18	2,18	12,89	13,33
A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	0,26	0,21	2,60	2,46	15,41	15,03	Peripheral neuropathy	10,67	14,25	1,99	1,79	11,80	10,96
A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-	0,34	0,34	2,58	2,46	15,32	15,04	Dementia	12,62	13,86	1,95	1,84	11,58	11,26
C07AG	Alpha and beta blocking agents	0,76	0,84	2,55	2,56	15,10	15,63	Ear, nose, throat diseases	8,01	11,08	1,89	1,72	11,23	10,50
C08DB	Benzothiazepine derivatives	0,55	0,45	2,51	2,19	14,90	13,40	Deafness, hearing impairment	18,58	25,54	1,89	1,68	11,18	10,29
B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	7,16	6,57	2,49	2,30	14,74	14,07	Atrial fibrillation	15,81	21,28	1,81	1,85	10,70	11,31
A02BA	H2-receptor antagonists	0,58	0,46	2,46	1,93	14,56	11,82	Diabetes	44,66	45,51	1,78	1,69	10,53	10,30
A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	0,43	0,59	2,44	2,32	14,43	14,18	Other eye diseases	13,24	17,30	1,76	1,64	10,43	10,02
R03BA	Glucocorticoids	0,40	0,34	2,30	2,15	13,64	13,15	Anemia	31,76	38,20	1,74	1,67	10,30	10,20
C10AX	Other lipid modifying agents	0,33	0,27	2,26	2,50	13,39	15,28	Sleep disorders	15,17	24,75	1,57	1,34	9,29	8,21
A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	0,27	0,35	2,15	1,92	12,72	11,72	Solid neoplasms	23,37	28,62	1,56	1,51	9,26	9,24
C01BD	Antiarrhythmics, class III	0,19	0,21	2,12	2,19	12,57	13,38	Cardiac valve diseases	8,80	12,62	1,55	1,61	9,17	9,86
C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	0,73	0,57	2,09	1,92	12,40	11,75	Colitis and related diseases	22,11	23,37	1,54	1,44	9,13	8,80
C01EB	Other cardiac preparations	0,52	0,42	1,97	3,38	11,65	20,69	Chronic kidney diseases	24,42	37,36	1,46	1,41	8,63	8,63
C03DA	Aldosterone antagonists	0,30	0,39	1,94	2,13	11,48	13,00	Allergy	6,37	10,39	1,45	1,33	8,57	8,14
A10BA	Biguanides	2,85	2,79	1,93	1,77	11,46	10,81	Cataract and other lens diseases	23,39	31,26	1,37	1,23	8,11	7,53
A10BB	Sulfonylureas	0,92	0,77	1,92	1,72	11,40	10,54	Dorsopathies	17,68	23,47	1,30	1,21	7,71	7,39
R03AA	Iron bivalent, oral preparations	0,57	0,63	1,90	1,90	11,28	11,64	Other digestive diseases	3,11	4,71	1,29	1,47	7,67	9,00
B01AA	Vitamin K antagonists	1,09	1,44	1,89	1,85	11,20	11,33	Inflammatory arthropathies	8,10	11,09	1,19	1,13	7,05	6,92
J01MA	Fluoroquinolones	0,37	0,41	1,88	1,85	11,13	11,30	Other musculoskeletal and joint diseases	16,02	20,37	1,18	1,11	6,97	6,75
A10BD	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	0,31	0,50	1,87	1,86	11,11	11,34	Esophagus, stomach and duodenum diseases	9,80	14,50	1,12	1,00	6,65	6,13
C07AB	Beta blocking agents, selective	1,72	2,56	1,86	1,79	11,03	10,94	Dyslipidemia	56,97	60,10	1,12	1,08	6,63	6,61
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	0,35	0,28	1,83	1,77	10,87	10,83	Hypertension	77,95	81,07	1,10	1,06	6,51	6,48

CLUSTER 6 - NERVOUS, DIGESTIVE AND CIRCULATORY PATTERN														
N ₂₀₁₂ = 42422 (4.6%, 55.6% female)							N ₂₀₁₆ = 41120 (5.5%, 55.0% female)							
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Disease	Prevalence		O/E ratio		Exclusivity	
		2012	2016	2012	2016	2012	2016		2012	2016	2012	2016	2012	2016
N04BA	Dopa and dopa derivatives	2,72	2,75	20,24	16,32	93,67	90,24	Parkinson and parkinsonism	45,67	44,73	20,09	16,03	92,99	88,60
C07AA	Beta blocking agents, non-selective	0,69	0,69	5,89	5,62	27,25	31,06	Other neurological diseases	48,97	56,71	15,73	11,92	72,79	65,91
N03AE	Benzodiazepine derivatives	0,40	0,40	4,67	4,43	21,62	24,48	Other digestive diseases	10,77	11,01	4,48	3,44	20,74	19,01
N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	0,72	1,11	4,65	3,58	21,54	19,80	Dementia	25,71	23,39	3,98	3,11	18,42	17,20
N06DA	Anticholinesterases	0,69	0,57	3,60	2,61	16,67	14,43	Cerebrovascular disease	23,56	19,77	2,69	2,30	12,45	12,72
N05AX	Other antipsychotics	0,33	0,32	3,42	2,65	15,84	14,64	Colitis and related diseases	27,16	23,70	1,89	1,46	8,76	8,08
A03FA	Propulives	0,93	0,63	3,13	2,69	14,47	14,84	Depression and mood diseases	26,00	28,55	1,60	1,45	7,42	8,01
N03AX	Other antiepileptics	1,08	1,31	2,64	2,34	12,22	12,92	Anemia	27,37	30,54	1,50	1,33	6,93	7,38
N06AX	Other antidepressants	1,25	1,53	2,45	2,13	11,36	11,80	Sleep disorders	12,85	22,72	1,33	1,23	6,14	6,82
G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	0,52	0,54	2,05	1,73	9,51	9,55	Prostate diseases	21,80	25,37	1,30	1,26	6,02	6,98
N06DX	Other anti-dementia drugs	0,31	0,14	2,05	2,37	9,47	13,13	Neurotic, stress-related and somatoform diseases	16,41	19,68	1,22	1,08	5,64	5,95
D01AC	Imidazole and triazole derivatives	0,46	0,24	2,02	1,59	9,37	8,76	Chronic kidney diseases	19,22	27,80	1,15	1,05	5,30	5,81
R03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	0,19	0,23	1,98	1,65	9,16	9,11	Bradycardias and conduction diseases	3,14	4,71	1,13	1,04	5,22	5,74
N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	2,21	2,09	1,92	1,62	8,87	8,97	Atrial fibrillation	9,75	11,72	1,11	1,02	5,16	5,63
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0,35	0,54	1,83	1,52	8,49	8,40	Cataract and other lens diseases	18,76	25,25	1,10	0,99	5,08	5,50
R03AB	Iron trivalent, oral preparations	0,16	0,21	1,67	1,57	7,74	8,71	Deafness, hearing impairment	10,76	15,27	1,09	1,01	5,06	5,56
N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	0,31	0,29	1,66	1,55	7,67	8,55	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	35,77	40,90	1,09	1,02	5,04	5,61
R03AA	Iron bivalent, oral preparations	0,49	0,46	1,63	1,40	7,52	7,73	Other psychiatric and behavioral diseases	5,56	10,72	1,09	1,28	5,03	7,09
J01MA	Fluoroquinolones	0,32	0,34	1,60	1,52	7,40	8,40	Diabetes	27,09	28,34	1,08	1,05	4,99	5,80
A12BA	Potassium	0,17	0,11	1,56	1,40	7,22	7,77	Dorsopathies	14,64	19,50	1,08	1,00	4,99	5,55
A02BA	H2-receptor antagonists	0,36	0,32	1,53	1,36	7,10	7,53	Heart failure	8,67	9,94	1,07	0,99	4,96	5,48
G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	0,33	0,42	1,53	1,46	7,07	8,05	Ischemic heart disease	10,93	10,56	1,05	0,97	4,86	5,37
B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	4,36	4,03	1,51	1,41	7,00	7,80	Solid neoplasms	15,61	19,06	1,04	1,01	4,83	5,56
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	0,29	0,24	1,50	1,49	6,96	8,22	COPD, emphysema, chronic bronchitis	12,48	13,96	1,04	1,02	4,83	5,65
N02BE	Anilides	4,31	5,24	1,44	1,33	6,65	7,37	Other genitourinary diseases	9,69	12,79	1,04	0,99	4,81	5,49
N05CD	Benzodiazepine derivatives	1,06	1,05	1,40	1,20	6,50	6,63	Osteoporosis	17,19	16,68	1,04	0,99	4,80	5,48
N02BB	Pyrazolones	0,55	0,98	1,39	1,29	6,45	7,12	Hypertension	71,54	75,53	1,01	0,99	4,66	5,46
N07CA	Antivertigo preparations	0,45	0,42	1,39	1,16	6,43	6,42	Glaucoma	7,20	9,12	1,00	0,98	4,62	5,40
N05BA	Benzodiazepine derivatives	3,05	2,71	1,39	1,20	6,43	6,62	Other eye diseases	7,37	9,74	0,98	0,92	4,54	5,10
G04CA	Alpha-adrenoreceptor anteaonists	1,09	1,36	1,37	1,36	6,34	7,53	Esophagus, stomach and duodenum diseases	8,28	13,33	0,95	0,92	4,39	5,10

A4. Patrons de multimorbiditat amb Hidden Markov Models a l'inici (any 2012) i al darrer any (2016) de l'estudi i fàrmacs associats a cada patró (cont.)

CLUSTER 7 - RESPIRATORY AND EAR PATTERN														
N ₂₀₁₂ = 41644 (4.5%, 74.8% female) N ₂₀₁₆ = 38961 (5.2%, 74.0% female)														
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Prevalence		O/E ratio		Exclusivity		
		2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	
R03BA	Glucocorticoids	1,19	0,94	6,82	5,92	31,00	31,00	Asthma	87,37	86,44	18,34	15,71	83,33	82,29
R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	3,36	3,64	6,76	6,75	30,71	35,38	Allergy	16,48	23,65	3,74	3,03	16,99	15,88
R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	2,99	2,42	6,12	5,56	27,81	29,13	COPD, emphysema, chronic bronchitis	40,94	43,59	3,42	3,19	15,55	16,72
R03BB	Anticholinergics	2,28	2,56	3,93	3,65	17,86	19,10	Ear, nose, throat diseases	9,14	11,98	2,16	1,86	9,83	9,73
R01AD	Corticosteroids	0,51	0,53	3,89	3,64	17,67	19,09	Osteoporosis	25,83	24,50	1,56	1,45	7,08	7,62
R06AX	Other antihistamines for systemic use	0,76	0,88	3,20	3,00	14,56	15,69	Venous and lymphatic diseases	20,95	25,01	1,51	1,39	6,87	7,27
H02AB	Glucocorticoids	0,56	0,60	2,34	2,03	10,65	10,63	Obesity	42,28	46,25	1,47	1,39	6,70	7,30
J01MA	Fluoroquinolones	0,36	0,39	1,82	1,75	8,29	9,15	Esophagus, stomach and duodenum diseases	11,80	18,63	1,35	1,29	6,14	6,75
S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	0,22	0,24	1,77	1,54	8,03	8,08	Thyroid diseases	12,70	16,07	1,32	1,25	5,98	6,55
C08DB	Benzothiazepine derivatives	0,38	0,42	1,73	2,05	7,87	10,71	Sleep disorders	12,55	22,11	1,30	1,20	5,89	6,29
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	0,31	0,25	1,64	1,55	7,47	8,11	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	41,86	48,40	1,28	1,20	5,79	6,29
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0,30	0,49	1,56	1,39	7,10	7,27	Depression and mood diseases	20,45	23,82	1,26	1,21	5,73	6,34
M05BA	Bisphosphonates	0,96	0,46	1,55	1,45	7,05	7,58	Neurotic, stress-related and somatoform diseases	16,54	21,24	1,23	1,16	5,58	6,09
N02BB	Pyrazolones	0,60	1,07	1,50	1,40	6,83	7,34	Heart failure	9,80	11,98	1,21	1,20	5,51	6,26
N02AX	Other opioids	1,02	1,46	1,50	1,38	6,82	7,25	Other genitourinary diseases	11,03	14,16	1,18	1,10	5,37	5,76
A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	1,05	0,90	1,50	1,37	6,81	7,17	Cataract and other lens diseases	19,97	27,60	1,17	1,09	5,31	5,70
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	0,21	0,00	1,47	1,27	6,67	6,67	Other musculoskeletal and joint diseases	15,78	20,50	1,16	1,11	5,27	5,83
A12AA	Calcium	0,16	0,10	1,42	1,23	6,43	6,43	Dorsopathies	15,39	21,21	1,13	1,09	5,14	5,72
N02BE	Anilides	4,18	5,08	1,39	1,29	6,33	6,77	Deafness, hearing impairment	11,05	16,13	1,12	1,06	5,10	5,57
H03AA	Thyroid hormones	0,44	0,38	1,39	1,32	6,31	6,89	Migraine and facial pain syndromes	3,13	3,53	1,10	1,03	5,02	5,41
D01AC	Imidazole and triazole derivatives	0,31	0,20	1,38	1,31	6,25	6,87	Colitis and related diseases	15,84	17,34	1,10	1,07	5,02	5,60
A12BA	Potassium	0,15	0,10	1,36	1,30	6,17	6,79	Autoimmune diseases	4,68	6,08	0,99	1,06	4,96	5,57
C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	0,12	0,10	1,35	1,36	6,13	7,15	Dyslipidemia	54,22	57,46	1,07	1,03	4,84	5,42
N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	1,54	1,67	1,33	1,29	6,05	6,77	Hypertension	75,39	79,59	1,06	1,04	4,82	5,45
C03CA	Sulfonamides, plain	1,64	2,07	1,33	1,30	6,02	6,83	Anemia	18,67	23,26	1,02	1,02	4,64	5,32
D07AC	Corticosteroids, potent (group III)	0,30	0,26	1,32	1,30	6,01	6,78	Other eye diseases	7,61	10,14	1,01	0,96	4,60	5,03
M01AH	Coxibs	0,16	0,06	1,32	1,44	5,98	7,57	Peripheral neuropathy	5,37	7,40	1,00	0,93	4,55	4,88
D01AE	Other antifungals for topical use	0,15	0,19	1,31	1,27	5,96	6,67	Chronic kidney diseases	16,14	25,10	0,96	0,95	4,37	4,97
A03FA	Propulsives	0,39	0,31	1,31	1,29	5,93	6,78	Diabetes	23,66	25,14	0,94	0,93	4,28	4,88
S01EE	Prostaglandin analogues	0,63	0,68	1,29	1,21	5,86	6,34	Glaucoma	6,49	8,33	0,90	0,89	4,08	4,67

CLUSTER 8 - DIGESTIVE PATTERN														
N ₂₀₁₂ = 35692 (3.9%, 55.8% female) N ₂₀₁₆ = 31744 (4.3%, 56.2% female)														
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Prevalence		O/E ratio		Exclusivity		
		2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	
C07AA	Beta blocking agents, non-selective	0,46	0,39	3,90	3,14	15,17	13,39	Chronic liver diseases	58,28	50,84	23,60	21,29	91,91	90,87
C03DA	Aldosterone antagonists	0,54	0,48	3,48	2,65	13,54	11,29	Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	33,35	40,84	11,19	9,30	43,57	39,69
B03AB	Iron trivalent, oral preparations	0,18	0,21	1,84	1,63	7,15	6,94	Other digestive diseases	17,44	19,88	7,26	6,21	28,26	26,50
A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	0,19	0,14	1,83	1,71	7,11	7,29	Esophagus, stomach and duodenum diseases	17,79	24,88	2,04	1,72	7,93	7,35
B03AA	Iron bivalent, oral preparations	0,54	0,55	1,80	1,66	7,00	7,08	Other metabolic diseases	3,93	5,12	1,90	1,76	7,38	7,50
A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-	0,23	0,21	1,78	1,56	6,91	6,67	Solid neoplasms	24,46	30,00	1,64	1,58	6,37	6,76
A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	0,30	0,42	1,73	1,63	6,73	6,95	Other genitourinary diseases	14,06	18,44	1,51	1,43	5,87	6,12
J01MA	Fluoroquinolones	0,33	0,34	1,64	1,53	6,40	6,54	Anemia	27,34	33,34	1,50	1,46	5,82	6,22
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0,28	0,41	1,48	1,15	5,77	4,90	Other psychiatric and behavioral diseases	7,29	11,05	1,43	1,32	5,55	5,64
N02BB	Pyrazolones	0,56	0,85	1,41	1,11	5,48	4,72	Peripheral vascular disease	4,31	5,62	1,29	1,28	5,01	5,46
A11CC	Vitamin D and analogues	0,15	0,34	1,39	1,22	5,42	5,19	Diabetes	32,33	33,69	1,29	1,25	5,01	5,33
B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	0,13	0,18	1,38	1,32	5,37	5,65	Colitis and related diseases	18,31	20,08	1,28	1,24	4,97	5,28
A03FA	Propulsives	0,40	0,29	1,34	1,24	5,23	5,29	COPD, emphysema, chronic bronchitis	14,77	16,08	1,24	1,18	4,81	5,02
A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	0,17	0,22	1,33	1,22	5,16	5,23	Thyroid diseases	11,59	14,82	1,20	1,15	4,68	4,92
H03AA	Thyroid hormones	0,39	0,34	1,23	1,17	4,80	4,98	Autoimmune diseases	5,04	5,72	1,17	1,00	4,57	4,27
J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	0,23	0,18	1,22	1,15	4,75	4,91	Other eye diseases	8,66	11,95	1,15	1,13	4,48	4,83
A02BC	Proton pump inhibitors	5,88	5,79	1,20	1,17	4,67	4,99	Osteoporosis	18,26	18,17	1,10	1,08	4,29	4,61
C03CA	Sulfonamides, plain	1,48	1,76	1,19	1,11	4,64	4,74	Chronic kidney diseases	17,89	27,88	1,07	1,05	4,15	4,50
H02AB	Glucocorticoids	0,28	0,31	1,19	1,03	4,62	4,41	Venous and lymphatic diseases	14,39	17,80	1,04	0,99	4,04	4,21
A12BA	Potassium	0,13	0,09	1,18	1,23	4,60	5,24	Peripheral neuropathy	5,56	7,48	1,04	0,94	4,04	4,02
N05AX	Other antipsychotics	0,11	0,15	1,18	1,19	4,58	5,10	Depression and mood diseases	16,44	18,56	1,01	0,94	3,94	4,02
A10BA	Biguanides	1,72	1,75	1,17	1,11	4,55	4,73	Prostate diseases	16,65	20,28	0,99	1,01	3,87	4,31
D07AC	Corticosteroids, potent (group III)	0,27	0,22	1,17	1,13	4,55	4,82	Hypertension	70,54	75,08	0,99	0,98	3,87	4,19
A10BB	Sulfonylureas	0,55	0,49	1,16	1,09	4,52	4,67	Cataract and other lens diseases	16,81	23,82	0,98	0,94	3,83	4,01
C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	0,40	0,37	1,15	1,25	4,49	5,34	Atrial fibrillation	8,57	11,24	0,98	0,98	3,81	4,17
R03BB	Anticholinergics	0,67	0,78	1,15	1,11	4,49	4,73	Heart failure	7,86	9,60	0,97	0,96	3,79	4,09
A12AA	Calcium	0,13	0,09	1,15	1,10	4,49	4,69	Other musculoskeletal and joint diseases	13,23	16,71	0,97	0,91	3,78	3,87
D01AC	Imidazole and triazole derivatives	0,26	0,17	1,14	1,13	4,45	4,82	Dorsopathies	13,18	18,10	0,97	0,93	3,78	3,98
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	0,16	0,00	1,13	1,30	4,38	5,56	Sleep disorders	9,22	16,78	0,95	0,91	3,71	3,89
N05CF	Benzodiazepine related drugs	0,22	0,14	1,11	1,02	4,32	4,37	Migraine and facial pain syndromes	2,70	3,14	0,95	0,92	3,70	3,92

A4. Patrons de multimorbiditat amb Hidden Markov Models a l'inici (any 2012) i al darrer any (2016) de l'estudi i fàrmacs associats a cada patró (cont.)

CLUSTER 9 - NERVOUS, MUSCULOSKELETAL, AND MINOR DISEASES PATTERN															
N ₂₀₁₂ = 33283 (3.6%, 92.6% female) N ₂₀₁₆ = 36522 (4.9%, 92.3% female)															
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Prevalence		O/E ratio		Exclusivity			
		2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016		
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	0,43	0,00	3,05	3,92	11,09	19,26	Peripheral neuropathy	44,00	48,08	8,21	6,05	29,81	29,71	
M01AH	Coxibs	0,34	0,11	2,78	2,66	10,10	13,06	Dorsopathies	60,18	66,21	4,43	3,41	16,08	16,74	
N02AX	Other opioids	1,83	2,56	2,68	2,43	9,74	11,91	Other musculoskeletal and joint diseases	57,04	63,04	4,19	3,42	15,22	16,79	
M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	0,69	0,15	2,48	1,92	9,01	9,41	Other genitourinary diseases	28,92	33,40	3,10	2,60	11,26	12,74	
N03AX	Other antiepileptics	1,01	1,25	2,46	2,23	8,95	10,94	Venous and lymphatic diseases	40,63	45,32	2,93	2,51	10,65	12,34	
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0,47	0,85	2,44	2,39	8,85	11,76	Migraine and facial pain syndromes	8,03	8,49	2,83	2,49	10,28	12,20	
N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	0,45	0,43	2,37	2,26	8,62	11,11	Other neurological diseases	8,60	12,09	2,76	2,54	10,03	12,48	
M05BA	Bisphosphonates	1,35	0,59	2,19	1,85	7,95	9,08	Other digestive diseases	5,73	6,10	2,38	1,90	8,66	9,35	
M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	0,74	0,18	2,12	1,94	7,72	9,50	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	73,88	79,76	2,25	1,98	8,17	9,72	
M01AE	Propionic acid derivatives	1,75	0,98	2,12	1,94	7,69	9,52	Osteoporosis	35,44	32,07	2,14	1,90	7,77	9,35	
A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	1,47	1,20	2,11	1,83	7,66	8,97	Depression and mood diseases	32,61	35,97	2,01	1,83	7,30	8,97	
N03AE	Benzodiazepine derivatives	0,18	0,17	2,07	1,87	7,53	9,20	Neurotic, stress-related and somatoform diseases	26,14	31,56	1,94	1,73	7,05	8,48	
N02BB	Pyrazolones	0,78	1,60	1,98	2,10	7,20	10,29	Obesity	52,27	55,09	1,82	1,66	6,62	8,15	
G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	0,45	0,55	1,79	1,75	6,52	8,58	Other eye diseases	12,61	15,53	1,68	1,47	6,09	7,23	
N06AX	Other antidepressants	0,91	1,20	1,79	1,68	6,50	8,24	Ear, nose, throat diseases	7,08	9,83	1,68	1,52	6,08	7,49	
A12AA	Calcium	0,20	0,14	1,79	1,65	6,49	8,08	Deafness, hearing impairment	15,85	22,38	1,61	1,48	5,84	7,24	
N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	1,96	2,15	1,70	1,67	6,17	8,18	Sleep disorders	15,14	26,05	1,56	1,41	5,68	6,94	
D01AE	Other antifungals for topical use	0,19	0,23	1,68	1,58	6,11	7,77	Esophagus, stomach and duodenum diseases	13,52	20,45	1,55	1,42	5,62	6,95	
N05CF	Benzodiazepine related drugs	0,33	0,22	1,67	1,65	6,08	8,11	Thyroid diseases	14,52	17,88	1,50	1,39	5,46	6,83	
N02BE	Anilides	4,90	6,13	1,63	1,56	5,93	7,65	Colitis and related diseases	21,03	23,90	1,47	1,47	5,32	7,23	
N05CD	Benzodiazepine derivatives	1,21	1,32	1,60	1,50	5,80	7,39	Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	4,14	5,67	1,39	1,29	5,04	6,33	
H03AA	Thyroid hormones	0,50	0,42	1,59	1,46	5,76	7,17	Cataract and other lens diseases	22,87	33,10	1,34	1,30	4,86	6,41	
C03AA	Thiazides, plain	1,77	1,78	1,54	1,46	5,58	7,17	Autoimmune diseases	5,64	7,10	1,31	1,24	4,77	6,09	
C07AA	Beta blocking agents, non-selective	0,18	0,22	1,52	1,78	5,51	8,75	Dyslipidemia	65,85	67,81	1,29	1,22	4,70	5,99	
N05BA	Benzodiazepine derivatives	3,32	3,31	1,51	1,46	5,49	7,18	Allergy	5,30	8,77	1,20	1,12	4,37	5,52	
C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	0,12	0,10	1,45	1,42	5,27	6,95	Hypertension	75,90	80,39	1,07	1,05	3,88	5,16	
R06AX	Other antihistamines for systemic use	0,34	0,41	1,43	1,39	5,18	6,81	Cardiac valve diseases	5,55	8,01	0,98	1,03	3,54	5,03	
A03FA	Propulsives	0,42	0,33	1,40	1,41	5,09	6,93	Inflammatory arthropathies	6,55	9,34	0,96	0,95	3,49	4,68	
A02BC	Proton pump inhibitors	6,87	6,53	1,40	1,32	5,08	6,46	Other metabolic diseases	1,98	2,83	0,95	0,97	3,46	4,77	
N07CA	Antivertigo preparations	0,45	0,56	1,40	1,52	5,08	7,46	Diabetes	23,53	26,18	0,94	0,97	3,40	4,76	
CLUSTER 10 - MULTISYSTEM PATTERN															
N ₂₀₁₂ = 14998 (1.6%, 89.9% female) N ₂₀₁₆ = 16828 (2.3%, 89.2% female)															
ATCS	Drugs	Mean # packages		O/E ratio		Exclusivity		Prevalence		O/E ratio		Exclusivity			
		2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016	2012	2016		
N06AX	Other antidepressants	1,72	2,27	3,38	3,16	5,53	7,16	Migraine and facial pain syndromes	19,98	20,99	7,05	6,15	11,53	13,90	
G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	0,47	0,00	3,38	2,62	5,52	5,93	Other digestive diseases	16,63	18,91	6,92	5,91	11,33	13,36	
A03FA	Propulsives	0,95	0,67	3,19	2,85	5,22	6,46	Ear, nose, throat diseases	20,42	25,15	4,83	3,90	7,90	8,83	
N02AB	Phenylpiperidine derivatives	0,58	1,02	3,04	2,89	4,98	6,54	Allergy	20,72	27,63	4,70	3,54	7,69	8,01	
N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	0,54	0,50	2,88	2,64	4,71	5,97	Neurotic, stress-related and somatoform diseases	58,46	62,85	4,34	3,44	7,11	7,78	
N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	3,23	3,25	2,80	2,52	4,59	5,71	Esophagus, stomach and duodenum diseases	37,16	45,42	4,26	3,14	6,96	7,11	
M05BA	Bisphosphonates	1,73	0,76	2,80	2,39	4,58	5,40	Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	11,83	13,67	3,97	3,11	6,49	7,04	
N03AE	Benzodiazepine derivatives	0,24	0,22	2,77	2,46	4,53	5,56	Depression and mood diseases	62,64	65,35	3,86	3,32	6,32	7,51	
R01AD	Corticosteroids	0,34	0,35	2,59	2,40	4,24	5,43	Colitis and related diseases	52,50	55,38	3,66	3,41	5,99	7,72	
A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	1,75	1,41	2,50	2,15	4,10	4,87	Other eye diseases	27,31	29,71	3,63	2,81	5,94	6,37	
N05BA	Benzodiazepine derivatives	5,47	5,01	2,49	2,22	4,07	5,02	Other genitourinary diseases	32,58	37,32	3,49	2,90	5,72	6,56	
N02BB	Pyrazolones	0,98	1,70	2,49	2,22	4,07	5,03	Sleep disorders	32,55	45,61	3,36	2,48	5,50	5,60	
N02AX	Other opioids	1,69	1,98	2,47	1,88	4,04	4,24	Other metabolic diseases	6,79	8,55	3,28	2,94	5,36	6,65	
R06AX	Other antihistamines for systemic use	0,58	0,67	2,44	2,30	4,00	5,21	Osteoporosis	51,69	48,73	3,12	2,89	5,11	6,55	
H03AA	Thyroid hormones	0,76	0,61	2,43	2,12	3,98	4,80	Deafness, hearing impairment	30,33	36,62	3,08	2,41	5,04	5,46	
N05CD	Benzodiazepine derivatives	1,84	1,91	2,43	2,18	3,97	4,93	Asthma	13,66	14,15	2,87	2,57	4,69	5,82	
S01ED	Beta blocking agents	1,35	1,41	2,41	2,22	3,94	5,03	Dorsopathies	37,21	42,66	2,74	2,20	4,48	4,97	
A11CC	Vitamin D and analogues	0,26	0,59	2,41	2,07	3,94	4,69	Autoimmune diseases	11,74	13,66	2,74	2,39	4,48	5,40	
N05CF	Benzodiazepine related drugs	0,47	0,25	2,34	1,89	3,83	4,27	Glaucoma	19,10	21,71	2,65	2,33	4,33	5,26	
N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	0,36	0,81	2,33	2,62	3,81	5,92	Cataract and other lens diseases	42,73	50,26	2,50	1,98	4,09	4,48	
A12AA	Calcium	0,26	0,18	2,29	2,17	3,75	4,90	Peripheral neuropathy	13,26	15,96	2,47	2,01	4,05	4,54	
N03AX	Other antiepileptics	0,92	1,15	2,25	2,05	3,69	4,63	Chronic liver diseases	6,03	5,42	2,44	2,27	4,00	5,13	
N06DX	Other anti-dementia drugs	0,33	0,13	2,21	2,18	3,61	4,93	Venous and lymphatic diseases	33,10	36,61	2,39	2,03	3,91	4,59	
N07CA	Antivertigo preparations	0,71	0,74	2,20	2,01	3,60	4,55	Thyroid diseases	22,48	26,65	2,33	2,07	3,81	4,69	
B03AB	Iron trivalent, oral preparations	0,20	0,26	2,05	1,96	3,36	4,43	Other musculoskeletal and joint diseases	30,06	34,75	2,21	1,89	3,61	4,26	
G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	0,52	0,56	2,04	1,79	3,34	4,04	Other neurological diseases	6,87	9,47	2,21	1,99	3,61	4,51	
N06DA	Anticholinesterases	0,39	0,44	2,02	2,03	3,30	4,58	Dementia	14,21	16,87	2,20	2,24	3,60	5,08	
N05AX	Other antipsychotics	0,19	0,27	1,99	2,18	3,25	4,94	Cardiac valve diseases	11,79	14,81	2,07	1,89	3,39	4,29	
D01AE	Other antifungals for topical use	0,22	0,27	1,95	1,85	3,19	4,18	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	60,91	66,27	1,86	1,65	3,04	3,72	
S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	0,25	0,29	1,95	1,83	3,19	4,14	Anemia	31,93	36,08	1,75	1,58	2,86	3,57	

A5a. Evolució de la funció renal durant el seguiment del global de la població inclosa per any de seguiment

Variables	2012	2013	2014	2015	2016
Number of active people	916,619	874,86	833,87	787,886	743,827
Number of people with eFG values (%)	476,285 (51.96)	497,953 (56.92)	452,940 (54.32)	482,248 (61.21)	485,163 (65.23)
Mean number of eFG values (SD)	1.34 (0.76)	1.36 (0.81)	1.52 (1.19)	1.56 (1.35)	1.53 (1.25)
Number of people with altered eFG values (%)	123,913 (26.02)	134,775 (27.07)	133,726 (29.52)	157,293 (32.62)	157,194 (32.40)
Mean number of altered eFG values (SD)	0.36 (0.73)	0.38 (0.77)	0.46 (0.96)	0.52 (1.08)	0.52 (1.07)

A5b. Evolució de la funció renal durant el seguiment per clúster i any de seguiment

Clusters	Number of people in cluster	2012				2013				2014			
		Number of people with eFG values (%)	Mean number of eFG values (SD)	Number of people with altered eFG values (%)	Mean number of altered eFG values (SD)	Number of people with eFG values (%)2	Mean number of eFG values (SD)3	Number of people with altered eFG values (%)4	Mean number of altered eFG values (SD)5	Number of people with eFG values (%)6	Mean number of eFG values (SD)7	Number of people with altered eFG values (%)8	Mean number of altered eFG values (SD)9
Non-Specific	384,787	166,872 (43.37)	1.24 (0.69)	26,708 (16.01)	0.20 (0.53)	179,822 (48.85)	1.26 (0.75)	31,651 (17.60)	0.23 (0.59)	166,691 (47.25)	1.42 (1.12)	34,537 (20.72)	0.30 (0.77)
Eye Impairment and Mental	177,087	105,534 (59.59)	1.33 (0.67)	27,502 (26.06)	0.34 (0.67)	111,977 (64.32)	1.35 (0.72)	30,993 (27.68)	0.37 (0.71)	103,652 (60.87)	1.51 (1.10)	31,486 (30.38)	0.45 (0.90)
Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	72,19	40,006 (55.42)	1.49 (0.98)	16,231 (40.57)	0.60 (0.94)	40,958 (59.23)	1.50 (1.03)	16,714 (40.81)	0.62 (0.98)	37,498 (56.78)	1.70 (1.46)	15,887 (42.37)	0.73 (1.23)
Cardio-Circulatory and Renal	60,192	36,291 (60.29)	1.49 (0.89)	20,218 (55.71)	0.83 (1.01)	34,784 (64.85)	1.54 (0.98)	19,823 (56.99)	0.89 (1.09)	29,578 (62.21)	1.70 (1.31)	17,502 (59.17)	1.02 (1.32)
Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	54,324	32,587 (59.99)	1.46 (0.86)	10,189 (31.27)	0.46 (0.85)	32,583 (64.72)	1.47 (0.93)	10,688 (32.80)	0.49 (0.90)	28,137 (61.04)	1.66 (1.38)	10,231 (36.36)	0.62 (1.20)
Nervous, Digestive and Circulatory	42,422	22,805 (53.76)	1.34 (0.72)	6,610 (28.98)	0.39 (0.72)	22,033 (57.62)	1.35 (0.75)	6,591 (29.91)	0.41 (0.77)	18,632 (54.25)	1.50 (1.07)	5,993 (32.17)	0.48 (0.93)
Respiratory and Ear	41,644	23,337 (56.04)	1.31 (0.68)	5,543 (23.75)	0.32 (0.67)	24,456 (60.91)	1.35 (0.74)	6,153 (25.16)	0.34 (0.70)	22,131 (57.41)	1.50 (1.14)	6,085 (27.50)	0.42 (0.92)
Digestive	35,692	18,537 (51.94)	1.48 (1.01)	4,852 (26.17)	0.39 (0.83)	18,696 (56.31)	1.48 (1.00)	5,099 (27.27)	0.41 (0.84)	16,591 (53.53)	1.66 (1.44)	4,979 (30.01)	0.50 (1.06)
Nervous, Musculoskeletal and minor	33,283	20,943 (62.92)	1.31 (0.61)	3,362 (16.05)	0.21 (0.53)	22,687 (68.41)	1.34 (0.71)	4,059 (17.89)	0.24 (0.59)	21,151 (64.36)	1.46 (0.91)	4,204 (19.88)	0.28 (0.71)
Multisystem Pattern	14,998	9,373 (62.49)	1.43 (0.81)	2,698 (28.78)	0.40 (0.75)	9,957 (67.31)	1.43 (0.81)	3,004 (30.17)	0.42 (0.75)	8,879 (61.90)	1.61 (1.27)	2,822 (31.78)	0.50 (0.98)

Clusters	Number of people in cluster	2015				2016			
		Number of people with eFG values (%)10	Mean number of eFG values (SD)11	Number of people with altered eFG values (%)12	Mean number of altered eFG values (SD)13	Number of people with eFG values (%)14	Mean number of eFG values (SD)15	Number of people with altered eFG values (%)16	Mean number of altered eFG values (SD)17
Non-Specific	384,787	181,300 (53.93)	1.44 (1.22)	43,568 (24.03)	0.35 (0.84)	187,833 (58.62)	1.42 (1.15)	45,833 (24.40)	0.36 (0.86)
Eye Impairment and Mental	177,087	111,576 (67.50)	1.54 (1.25)	37,460 (33.57)	0.51 (1.02)	113,838 (71.23)	1.52 (1.15)	38,337 (33.68)	0.52 (1.00)
Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	72,19	40,105 (64.29)	1.75 (1.64)	18,357 (45.77)	0.80 (1.37)	39,971 (68.00)	1.69 (1.47)	18,151 (45.41)	0.80 (1.34)
Cardio-Circulatory and Renal	60,192	28,557 (69.66)	1.80 (1.51)	17,890 (62.65)	1.13 (1.47)	25,540 (72.64)	1.77 (1.52)	15,759 (61.70)	1.11 (1.51)
Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	54,324	28,679 (69.20)	1.78 (1.70)	11,702 (40.80)	0.75 (1.43)	26,833 (72.66)	1.74 (1.48)	11,331 (42.23)	0.77 (1.36)
Nervous, Digestive and Circulatory	42,422	18,644 (61.66)	1.53 (1.24)	6,641 (35.62)	0.55 (1.11)	17,401 (65.16)	1.49 (1.13)	6,084 (34.96)	0.53 (1.03)
Respiratory and Ear	41,644	23,554 (64.10)	1.55 (1.31)	7,265 (30.84)	0.48 (0.98)	23,757 (68.07)	1.52 (1.15)	7,323 (30.82)	0.49 (1.02)
Digestive	35,692	17,695 (61.80)	1.82 (1.82)	5,808 (32.82)	0.59 (1.29)	17,477 (66.05)	1.83 (1.68)	5,775 (33.04)	0.61 (1.30)
Nervous, Musculoskeletal and minor	33,283	22,636 (69.86)	1.50 (1.00)	5,233 (23.12)	0.34 (0.78)	23,218 (73.04)	1.49 (1.03)	5,384 (23.19)	0.35 (0.81)
Multisystem Pattern	14,998	9,502 (70.12)	1.65 (1.33)	3,369 (35.46)	0.56 (1.03)	9,295 (72.45)	1.63 (1.29)	3,217 (34.61)	0.56 (1.04)

A6a. Evolució de la funió hepàtica durant el seguiment del global de la població inclosa per any de seguiment

Variables	2012	2013	2014	2015	2016
Number of active people	916,619	874,86	833,87	787,886	743,827
Number of people with liver function values (%)	533,277 (58.18)	521,802 (59.64)	512,040 (61.41)	509,182 (64.63)	492,063 (66.15)
Mean number of liver function values (SD)	2.69 (2.16)	2.67 (2.20)	2.72 (2.30)	2.97 (2.78)	3.00 (3.00)
Number of people with altered liver function values (%)	41,665 (7.81)	39,922 (7.65)	39,639 (7.74)	41,680 (8.19)	41,179 (8.37)
Mean number of altered liver function values (SD)	0.11 (0.50)	0.11 (0.51)	0.11 (0.50)	0.13 (0.59)	0.14 (0.65)

A6b. Evolució de la funió hepàtica durant el seguiment per clúster i any de seguiment

Clusters	Number of people in cluster	2015				2016			
		Number of people with liver function values (%)	Mean number of liver function values (SD)	Number of people with altered liver function values (%)	Mean number of altered liver function values (SD)	Number of people with liver function values (%)	Mean number of liver function values (SD)	Number of people with altered liver function values (%)	Mean number of altered liver function values (SD)
Non-Specific	384,787	197,567 (58.76)	2.74 (2.59)	12,873 (6.52)	0.10 (0.51)	194,829 (60.80)	2.78 (2.88)	13,188 (6.77)	0.11 (0.60)
Eye Impairment and Mental	177,087	114,841 (69.48)	2.89 (2.56)	7,884 (6.87)	0.10 (0.54)	112,753 (70.55)	2.93 (2.82)	7,994 (7.09)	0.11 (0.56)
Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	72,19	42,039 (67.39)	3.41 (3.34)	3,932 (9.35)	0.15 (0.65)	40,312 (68.58)	3.48 (3.61)	4,007 (9.94)	0.17 (0.76)
Cardio-Circulatory and Renal	60,192	28,483 (69.48)	3.32 (2.99)	3,831 (13.45)	0.22 (0.75)	24,836 (70.64)	3.30 (3.12)	3,480 (14.01)	0.23 (0.73)
Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	54,324	29,200 (70.45)	3.26 (3.16)	3,239 (11.09)	0.18 (0.67)	26,654 (72.17)	3.33 (3.22)	3,102 (11.64)	0.19 (0.76)
Nervous, Digestive and Circulatory	42,422	19,547 (64.64)	2.85 (2.58)	1,480 (7.57)	0.11 (0.57)	17,490 (65.49)	2.83 (2.50)	1,407 (8.04)	0.12 (0.57)
Respiratory and Ear	41,644	24,700 (67.22)	2.92 (2.63)	1,714 (6.94)	0.10 (0.50)	24,053 (68.92)	2.94 (2.73)	1,685 (7.01)	0.11 (0.54)
Digestive	35,692	19,313 (67.45)	4.07 (3.85)	4,605 (23.84)	0.42 (1.03)	18,274 (69.07)	4.18 (4.14)	4,045 (22.14)	0.41 (1.12)
Nervous, Musculoskeletal and minor	33,283	23,682 (73.09)	2.80 (2.23)	1,303 (5.50)	0.08 (0.43)	23,549 (74.08)	2.87 (2.42)	1,456 (6.18)	0.09 (0.46)
Multisystem Pattern	14,998	9,810 (72.39)	3.23 (2.80)	819 (8.35)	0.13 (0.51)	9,313 (72.59)	3.28 (3.14)	815 (8.75)	0.15 (0.66)

Clusters	Number of people in cluster	2012				2013				2014			
		Number of people with liver function values (%)	Mean number of liver function values (SD)	Number of people with altered liver function values (%)	Mean number of altered liver function values (SD)	Number of people with liver function values (%)	Mean number of liver function values (SD)	Number of people with altered liver function values (%)	Mean number of altered liver function values (SD)	Number of people with liver function values (%)	Mean number of liver function values (SD)	Number of people with altered liver function values (%)	Mean number of altered liver function values (SD)
Non-Specific	384,787	192,906 (50.13)	2.47 (1.98)	11,270 (5.84)	0.08 (0.42)	194,610 (52.87)	2.47 (2.07)	11,587 (5.95)	0.08 (0.46)	195,073 (55.29)	2.53 (2.19)	11,859 (6.08)	0.09 (0.46)
Eye Impairment and Mental	177,087	114,515 (64.67)	2.60 (1.92)	6,926 (6.05)	0.08 (0.41)	113,632 (65.27)	2.59 (1.96)	6,792 (5.98)	0.08 (0.43)	113,485 (66.65)	2.67 (2.15)	7,167 (6.32)	0.09 (0.44)
Minority Metabolic Autoimmune-Inflammatory	72,19	44,863 (62.15)	3.13 (2.76)	4,083 (9.10)	0.14 (0.58)	42,903 (62.05)	3.07 (2.76)	3,748 (8.74)	0.13 (0.59)	42,047 (63.67)	3.08 (2.77)	3,774 (8.98)	0.13 (0.56)
Cardio-Circulatory and Renal	60,192	39,295 (65.28)	2.97 (2.37)	4,763 (12.12)	0.18 (0.59)	35,314 (65.84)	2.95 (2.42)	4,364 (12.36)	0.19 (0.64)	31,881 (67.06)	2.99 (2.47)	4,001 (12.55)	0.18 (0.63)
Cardio-Circulatory, Mental, Respiratory and Genitourinary	54,324	35,853 (66.00)	2.87 (2.30)	3,622 (10.10)	0.15 (0.56)	33,348 (66.24)	2.86 (2.41)	3,378 (10.13)	0.15 (0.61)	30,879 (66.98)	2.89 (2.39)	3,251 (10.53)	0.15 (0.55)
Nervous, Digestive and Circulatory	42,422	25,359 (59.78)	2.69 (2.05)	1,858 (7.33)	0.10 (0.45)	23,062 (60.31)	2.64 (2.05)	1,615 (7.00)	0.10 (0.45)	21,155 (61.60)	2.65 (2.07)	1,458 (6.89)	0.10 (0.45)
Respiratory and Ear	41,644	25,812 (61.98)	2.60 (1.90)	1,516 (5.87)	0.08 (0.39)	25,376 (63.20)	2.60 (2.00)	1,575 (6.21)	0.09 (0.43)	24,791 (64.32)	2.67 (2.20)	1,541 (6.22)	0.09 (0.42)
Digestive	35,692	21,701 (60.80)	3.60 (3.00)	5,667 (26.11)	0.43 (1.02)	20,274 (61.06)	3.45 (2.86)	4,882 (24.08)	0.39 (0.92)	19,563 (63.12)	3.50 (2.86)	4,600 (23.51)	0.37 (0.89)
Nervous, Musculoskeletal and minor	33,283	22,735 (68.31)	2.58 (1.77)	1,178 (5.18)	0.07 (0.36)	23,039 (69.47)	2.56 (1.90)	1,196 (5.19)	0.07 (0.35)	23,163 (70.48)	2.60 (2.02)	1,165 (5.03)	0.07 (0.34)
Multisystem Pattern	14,998	10,238 (68.26)	2.95 (2.18)	782 (7.64)	0.11 (0.48)	10,244 (69.25)	2.92 (2.26)	785 (7.66)	0.11 (0.48)	10,003 (69.73)	2.99 (2.41)	823 (8.23)	0.12 (0.51)

10.2. MATERIAL SUPLEMENTARI ARTICLE 2

A7. Prevalença de les 60 malalties cròniques incloses en individus d'edats compreses entre 65 i 99 anys (N = 916.619, Catalunya, 2012). A l'última columna, llista de malalties incloses pel tall de prevalença del 2%.

A8. Prevalença de les 89 categories de fàrmacs incloses en individus d'edats compreses entre 65 i 99 anys (N = 916.619, Catalunya, 2012)

A9. *Mapping* de les categories de malalties cròniques de SNAC-K i agrupacions de fàrmacs segons ATC.

A10. Índex de validació

A11. Variables que caracteritzen cada patró de multimorbiditat i polimedicació combinat

A7. Prevalença de les 60 malalties cròniques incloses en individus d'edats compreses entre 65 i 99 anys (N = 916.619, Catalunya, 2012).

Rank	Chronic conditions	Frequency	Percentage (%)	Cut off of 2%
1	Hypertension	650,899	71.0	
2	Dyslipidaemia	466,585	50.9	
3	Osteoarthritis and other degenerative joint diseases	300,803	32.8	
4	Obesity	262,888	28.7	
5	Diabetes	230,460	25.1	
6	Anaemia	167,577	18.3	
7	Cataract and other lens diseases	156,622	17.1	
8	Chronic kidney diseases	153,756	16.8	
9	Prostate diseases	153,635	16.8	
10	Osteoporosis	151,847	16.6	
11	Depression and mood diseases	148,751	16.2	
12	Solid neoplasms	137,045	15.0	
13	Colitis and related diseases	131,512	14.4	
14	Venous and lymphatic diseases	126,997	13.9	
15	Other musculoskeletal and joint diseases	124,765	13.6	
16	Dorsopathies	124,603	13.6	
17	Neurotic, stress-related and somatoform diseases	123,395	13.5	
18	COPD, emphysema, chronic bronchitis	109,603	12.0	
19	Ischemic heart disease	95,434	10.4	
20	Deafness, hearing impairment	90,261	9.9	
21	Sleep disorders	88,739	9.7	
22	Thyroid diseases	88,445	9.7	
23	Other genitourinary diseases	85,468	9.3	
24	Cerebrovascular disease	80,264	8.8	
25	Atrial fibrillation	80,247	8.8	
26	Esophagus, stomach and duodenum diseases	80,043	8.7	
27	Heart failure	74,077	8.1	
28	Other eye diseases	68,939	7.5	
29	Glaucoma	66,162	7.2	
30	Inflammatory arthropathies	62,450	6.8	
31	Dementia	59,213	6.5	
32	Cardiac valve diseases	52,100	5.7	
33	Peripheral neuropathy	49,127	5.4	
34	Other psychiatric and behavioural diseases	46,841	5.1	
35	Asthma	43,663	4.8	
36	Allergy	40,394	4.4	
37	Autoimmune diseases	39,350	4.3	
38	Ear, nose, throat diseases	38,752	4.2	
39	Peripheral vascular disease	30,674	3.4	
40	Other neurological diseases	28,541	3.1	
41	Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases	27,321	3.0	
42	Migraine and facial pain syndromes	25,999	2.8	

43	Bradycardias and conduction diseases	25,476	2.8	
44	Chronic liver diseases	22,633	2.5	
45	Other digestive diseases	22,022	2.4	
46	Parkinson and parkinsonism	20,833	2.3	
47	Other metabolic diseases	18,997	2.1	
48	Other cardiovascular diseases	16,833	1.8	
49	Other skin diseases	15,363	1.7	
50	Chronic ulcer of the skin	13,869	1.5	
51	Blood and blood forming organ diseases	13,575	1.5	
52	Other respiratory diseases	9,974	1.1	
53	Epilepsy	8,981	1.0	
54	Haematological neoplasms	8,174	0.9	
55	Chronic infectious diseases	6,647	0.7	
56	Inflammatory bowel diseases	5,549	0.6	
57	Schizophrenia and delusional diseases	4,792	0.5	
58	Blindness, visual impairment	4,772	0.5	
59	Multiple sclerosis	576	0.1	
60	Chromosomal abnormalities	77	0.0	

NOTA: A l'última columna, llista de malalties incloses pel tall de prevalença del 2%.
Abreviatures: COPD: Chronic obstructive Pulmonary Disease.

A8. Prevalença de les 89 categories de fàrmacs incloses en individus d'edats compreses entre 65 i 99 anys (N = 916.619, Catalunya, 2012)

Rank	ATC-5 Code	Medication categories	Frequency	Percentage (%)
1	A02BC	Proton pump inhibitors	405,942	44.29
2	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	349,676	38.15
3	N02BE	Anilides	260,018	28.37
4	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	234,306	25.56
5	N05BA	Benzodiazepine derivatives	191,870	20.93
6	C09AA	ACE inhibitors, plain	182,906	19.95
7	A10BA	Biguanides	119,955	13.09
8	C08CA	Dihydropyridine derivatives	116,713	12.73
9	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	116,497	12.71
10	C07AB	Beta blocking agents, selective	102,442	11.18
11	C03CA	Sulfonamides, plain	101,933	11.12
12	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	99,742	10.88
13	A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	93,581	10.21
14	C03AA	Thiazides, plain	86,414	9.43
15	C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics	80,115	8.74
16	M01AE	Propionic acid derivatives	79,393	8.66
17	C09BA	ACE inhibitors and diuretics	74,494	8.13
18	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	71,028	7.75
19	B01AA	Vitamin K antagonists	62,331	6.80
20	M05BA	Bisphosphonates	62,313	6.80
21	R03BB	Anticholinergics	53,159	5.80
22	N05CD	Benzodiazepine derivatives	52,859	5.77
23	A10BB	Sulfonylureas	50,812	5.54
24	H03AA	Thyroid hormones	50,699	5.53
25	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	50,644	5.53
26	N02AX	Other opioids	48,388	5.28
27	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	47,629	5.20
28	N06AX	Other antidepressants	45,357	4.95
29	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	43,972	4.80
30	S01ED	Beta blocking agents	42,513	4.64
31	C01DA	Organic nitrates	41,674	4.55
32	S01EE	Prostaglandin analogues	40,643	4.43
33	N03AX	Other antiepileptics	37,873	4.13

Rank	ATC-5 Code	Medication categories	Frequency	Percentage (%)
1	A02BC	Proton pump inhibitors	405,942	44.29
2	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	349,676	38.15
3	N02BE	Anilides	260,018	28.37
4	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	234,306	25.56
5	N05BA	Benzodiazepine derivatives	191,870	20.93
6	C09AA	ACE inhibitors, plain	182,906	19.95
7	A10BA	Biguanides	119,955	13.09
8	C08CA	Dihydropyridine derivatives	116,713	12.73
9	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors	116,497	12.71
10	C07AB	Beta blocking agents, selective	102,442	11.18
11	C03CA	Sulfonamides, plain	101,933	11.12
12	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain	99,742	10.88
13	A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs	93,581	10.21
14	C03AA	Thiazides, plain	86,414	9.43
15	C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics	80,115	8.74
16	M01AE	Propionic acid derivatives	79,393	8.66
17	C09BA	ACE inhibitors and diuretics	74,494	8.13
18	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	71,028	7.75
19	B01AA	Vitamin K antagonists	62,331	6.80
20	M05BA	Bisphosphonates	62,313	6.80
21	R03BB	Anticholinergics	53,159	5.80
22	N05CD	Benzodiazepine derivatives	52,859	5.77
23	A10BB	Sulfonylureas	50,812	5.54
24	H03AA	Thyroid hormones	50,699	5.53
25	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	50,644	5.53
26	N02AX	Other opioids	48,388	5.28
27	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production	47,629	5.20
28	N06AX	Other antidepressants	45,357	4.95
29	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists	43,972	4.80
30	S01ED	Beta blocking agents	42,513	4.64
31	C01DA	Organic nitrates	41,674	4.55
32	S01EE	Prostaglandin analogues	40,643	4.43
33	N03AX	Other antiepileptics	37,873	4.13
34	B03AA	Iron bivalent, oral preparations	35,13	3.83
35	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	34,490	3.76
36	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances	30,848	3.37
37	N02BB	Pyrazolones	30,600	3.34
38	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists	26,333	2.87
39	N07CA	Antivertigo preparations	25,290	2.76
40	C01EB	Other cardiac preparations	24,272	2.65

41	G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence	23,646	2.58
42	D01AC	Imidazole and triazole derivatives	23,459	2.56
43	A03FA	Propulsives	22,461	2.45
44	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting	21,678	2.36
45	H02AB	Glucocorticoids	21,493	2.34
46	C01AA	Digitalis glycosides	21,190	2.31
47	D07AC	Corticosteroids, potent (group III)	20,599	2.25
48	G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors	19,379	2.11
49	N06DA	Anticholinesterases	19,366	2.11
50	C08DB	Benzothiazepine derivatives	19,211	2.10
51	R03BA	Glucocorticoids	19,143	2.09
52	R06AX	Other antihistamines for systemic use	18,609	2.03
53	C07AG	Alpha and beta blocking agents	18,198	1.99
54	A02BA	H2-receptor antagonists	18,158	1.98
55	C03BA	Sulfonamides, plain	17,998	1.96
56	C10AB	Fibrates	17,874	1.95
57	N05CF	Benzodiazepine related drugs	17,914	1.95
58	G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain	16,513	1.80
59	C03DA	Aldosterone antagonists	16,367	1.79
60	N06DX	Other anti-dementia drugs	16,292	1.78
61	A10BD	Combinations of oral blood glucose lowering drugs	15,397	1.68
62	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors	15,364	1.68
63	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines	14,249	1.55
64	R01AD	Corticosteroids	13,880	1.51
65	G04CX	Other drugs used in benign prostatic hypertrophy	13,684	1.49
66	J01MA	Fluoroquinolones	13,610	1.48
67	C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents	13,179	1.44
68	A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins	12,933	1.41
69	A12AA	Calcium	12,809	1.40
70	C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers	12,698	1.39
71	A12BA	Potassium	12,625	1.38
72	J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	12,658	1.38
73	C04AD	Purine derivatives	12,589	1.37
74	C10AX	Other lipid modifying agents	12,579	1.37
75	M01AH	Coxibs	12,537	1.37
76	N04BA	Dopa and dopa derivatives	12,280	1.34
77	D01AE	Other antifungals for topical use	11,514	1.26
78	A11CC	Vitamin D and analogues	11,262	1.23

79	A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting	11,056	1.21
80	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting	10,925	1.19
81	N02AB	Phenylpiperidine derivatives	10,802	1.18
82	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)	10,613	1.16
83	C01BD	Antiarrhythmics, class III	10,511	1.15
84	N05AX	Other antipsychotics	10,404	1.14
85	C07AA	Beta blocking agents, non-selective	10,231	1.12
86	S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors	9,737	1.06
87	B03AB	Iron trivalent, oral preparations	9,504	1.04
88	N03AE	Benzodiazepine derivatives	9,211	1.00
89	M05BX	Other drugs affecting bone structure and mineralization	7,652	0.83

Abreviatures: HMGCoA-reductase: 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductase; ACE inhibitors: Angiotensin convertint enzyme inhibitors

A9. Mapping de les categories de malalties cròniques de SNAC-K i agrupacions de fàrmacs segons ATC.

ALLERGY			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
J301	Allergic rhinitis due to pollen	R01AD	Corticosteroids (nasal use)
J302	Other seasonal allergic rhinitis	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
J303	Other allergic rhinitis	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics
J304	Allergic rhinitis, unspecified	R03BA	Glucocorticoids (inhalation)
J450	Predominantly allergic asthma	R03BB	Anticholinergics
K522	Allergic and dietetic gastroenteritis and colitis	R06AX	Other antihistamines for systemic use
L20	Atopic dermatitis	D07AC	Corticosteroids, potent (group III) (topical use)
L23	Allergic contact dermatitis		
L500	Allergic urticaria		
Z516	Desensitization to allergens		
ANEMIA			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
D50	Iron deficiency anaemia	B03AA	Iron bivalent, oral preparations
D51	Vitamin B12 deficiency anaemia	B03AB	Iron trivalent, oral preparations
D52	Folate deficiency anaemia	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
D53	Other nutritional anaemias	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
D55	Anaemia due to enzyme disorders		
D56	Thalassaemia		
D57	Sickle-cell disorders		
D58	Other hereditary haemolytic anaemias		
D59	Acquired haemolytic anaemia		
D60	Acquired pure red cell aplasia [erythroblastopenia]		
D61	Other aplastic anaemias		
D63	Anaemia in chronic diseases classified elsewhere		
D64	Other anaemias		
ASTHMA			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include:	
J45	Asthma	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
		And at least one of the following:	
		R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics
		R03BA	Glucocorticoids (inhalation)
		R03BB	Anticholinergics
ATRIAL FIBRILLATION			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
I48	Atrial fibrillation and flutter	B01AA	Vitamin K antagonists
		C01AA	Digitalis glycosides
		C01BD	Antiarrhythmics, class III
		C07AB	Beta blocking agents, selective
AUTOIMMUNE DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include at least one of the following:	

I731	Thromboangiitis obliterans [Buerger]	D07AC	Glucocorticoids (systemic use, plain)	
L10	Pemphigus	H02AB	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	
L12	Pemphigoid	M01AX	Anilides	
L40	Psoriasis	N02BE	Corticosteroids, potent (group III) (topical use)	
L41	Parapsoriasis			
L93	Lupus erythematosus			
L94	Other localized connective tissue disorders			
L95	Vasculitis limited to skin, not elsewhere classified			
M30	Polyarteritis nodosa and related conditions			
M31	Other necrotizing vasculopathies			
M32	Systemic lupus erythematosus			
M33	Dermatopolymyositis			
M34	Systemic sclerosis			
M35	Other systemic involvement of connective tissue			
M36	Systemic disorders of connective tissue in diseases classified elsewhere			
BLINDNESS, VISUAL IMPAIRMENT				
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:		
H54	Visual impairment including blindness (binocular or monocular)	S01ED	Beta blocking agents	
Z442	Fitting and adjustment of artificial eye			
Z970	Presence of artificial eye			
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGAN DISEASES				
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:		
D66	Hereditary factor VIII deficiency	B01AA	Vitamin K antagonists	
D67	Hereditary factor IX deficiency	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin	
D68	Other coagulation defects	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)	
D69	Purpura and other haemorrhagic conditions			
D71	Functional disorders of polymorphonuclear neutrophils			
D720	Genetic anomalies of leukocytes			
D730	Hyposplenism			
D731	Hypersplenism			
D732	Chronic congestive splenomegaly			
D74	Methaemoglobinaemia			
D750	Familial erythrocytosis			
D761	Haemophagocytic lymphohistiocytosis			
D763	Other histiocytosis syndromes			
D77	Other disorders of blood and blood-forming organs in diseases classified elsewhere			
D80	Immunodeficiency with predominantly antibody defects			
D81	Combined immunodeficiencies			
D82	Immunodeficiency associated with other major defects			
D83	Common variable immunodeficiency			
D84	Other immunodeficiencies			
D86	Sarcoidosis			
D89	Other disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified			
BRADYCARDIAS AND CONDUCTION DISEASES				
Included ICD-10 codes and labels		Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study		
I441	Atrioventricular block, second degree			
I442	Atrioventricular block, complete			
I443	Other and unspecified atrioventricular block			
I453	Trifascicular block			
I455	Other specified heart block			
Z950	Presence of cardiac pacemaker			

CARDIAC VALVE DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include at least one of the following:	
I05	Rheumatic mitral valve diseases	B01AA	Vitamin K antagonists
I06	Rheumatic aortic valve diseases		
I07	Rheumatic tricuspid valve diseases		
I08	Multiple valve diseases		
I091	Rheumatic diseases of endocardium, valve unspecified		
I098	Other specified rheumatic heart diseases		
I34	Nonrheumatic mitral valve disorders		
I35	Nonrheumatic aortic valve disorders		
I36	Nonrheumatic tricuspid valve disorders		
I37	Pulmonary valve disorders		
I38	Endocarditis, valve unspecified		
I390	Mitral valve disorders in diseases classified elsewhere		
I391	Aortic valve disorders in diseases classified elsewhere		
I392	Tricuspid valve disorders in diseases classified elsewhere		
I393	Pulmonary valve disorders in diseases classified elsewhere		
I394	Multiple valve disorders in diseases classified elsewhere		
Q22	Congenital malformations of pulmonary and tricuspid valves		
Q23	Congenital malformations of aortic and mitral valves		
Z952	Presence of prosthetic heart valve		
Z953	Presence of xenogenic heart valve		
Z954	Presence of other heart-valve replacement		
CATARACT AND OTHER LENS DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study	
H25	Senile cataract		
H26	Other cataract		
H27	Other disorders of lens		
H28	Cataract and other disorders of lens in diseases classified elsewhere		
Q12	Congenital lens malformations		
Z961	Presence of intraocular lens		
CEREBROVASCULAR DISEASE			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
G45	Transient cerebral ischaemic attacks and related syndromes	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
G46	Vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases	C08CA	Dihydropyridine derivatives
I60	Subarachnoid haemorrhage		
I61	Intracerebral haemorrhage		
I62	Other nontraumatic intracranial haemorrhage		
I63	Cerebral infarction		
I64	Stroke, not specified as haemorrhage or infarction		
I67	Other cerebrovascular diseases		
I69	Sequelae of cerebrovascular disease		
CHRONIC KIDNEY DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include at least one of the following:	
I120	Hypertensive renal disease with renal failure	C03BA	Sulfonamides, plain
I130	Hypertensive heart and renal disease with (congestive) heart failure	C03CA	Sulfonamides, plain
I131	Hypertensive heart and renal disease with renal failure	C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents
I132	Hypertensive heart and renal disease with both (congestive) heart failure and renal failure	C07AA	Beta blocking agents, non-selective

I139	Hypertensive heart and renal disease, unspecified	C07AB	Beta blocking agents, selective
N01	Rapidly progressive nephritic syndrome	C09AA	ACE inhibitors, plain
N03	Chronic nephritic syndrome	C09CA	Angiotensin II antagonists, plain
N04	Nephrotic syndrome	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
N05	Unspecified nephritic syndrome	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
N07	Hereditary nephropathy, not elsewhere classified		
N08	Glomerular disorders in diseases classified elsewhere		
N11	Chronic tubulo-interstitial nephritis		
N183	Chronic kidney disease, stage 3		
N184	Chronic kidney disease, stage 4		
N185	Chronic kidney disease, stage 5		
N189	Chronic kidney disease, unspecified		
Q60	Renal agenesis and other reduction defects of kidney		
Q611	Polycystic kidney, autosomal recessive		
Q612	Polycystic kidney, autosomal dominant		
Q613	Polycystic kidney, unspecified		
Q614	Renal dysplasia		
Q615	Medullary cystic kidney		
Q618	Other cystic kidney diseases		
Q619	Cystic kidney disease, unspecified		
Z905	Acquired absence of kidney		
Z940	Kidney transplant status		
CHRONIC LIVER DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
B18	Chronic viral hepatitis	C03AA	Thiazides, plain
K70	Alcoholic liver disease	C03BA	Sulfonamides, plain
K713	Toxic liver disease with chronic persistent hepatitis	C03CA	Sulfonamides, plain
K714	Toxic liver disease with chronic lobular hepatitis	C03DA	Aldosterone antagonists
K715	Toxic liver disease with chronic active hepatitis	C07AA	Beta blocking agents, non-selective
K717	Toxic liver disease with fibrosis and cirrhosis of liver	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
K721	Chronic hepatic failure	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
K73	Chronic hepatitis, not elsewhere classified		
K74	Fibrosis and cirrhosis of liver		
K753	Granulomatous hepatitis, not elsewhere classified		
K754	Autoimmune hepatitis		
K758	Other specified inflammatory liver diseases		
K761	Chronic passive congestion of liver		
K766	Portal hypertension		
K767	Hepatorenal syndrome		
K778	Liver disorders in other diseases classified elsewhere		
Q446	Cystic disease of liver		
Z944	Liver transplant status		
CHRONIC PANCREAS, BILIARY TRACT AND GALLBLADDER DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study	
K800	Calculus of gallbladder with acute cholecystitis		
K801	Calculus of gallbladder with other cholecystitis		
K802	Calculus of gallbladder without cholecystitis		
K808	Other cholelithiasis		
K811	Chronic cholecystitis		

K86	Other diseases of pancreas		
Q440	Agenesis, aplasia and hypoplasia of gallbladder		
Q441	Other congenital malformations of gallbladder		
Q442	Atresia of bile ducts		
Q443	Congenital stenosis and stricture of bile ducts		
Q444	Choledochal cyst		
Q445	Other congenital malformations of bile ducts		
Q450	Agenesis, aplasia and hypoplasia of pancreas		
CHRONIC ULCER OF THE SKIN			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
I830	Varicose veins of lower extremities with ulcer	C04AD	Purine derivatives
I832	Varicose veins of lower extremities with both ulcer and inflammation	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
L89	Decubitus ulcer and pressure area	N02AX	Other opioids
L97	Ulcer of lower limb, not elsewhere classified		
L984	Chronic ulcer of skin, not elsewhere classified		
COLITIS AND RELATED DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
K520	Gastroenteritis and colitis due to radiation	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
K528	Other specified noninfective gastroenteritis and colitis	B03AA	Iron bivalent, oral preparations
K551	Chronic vascular disorders of intestine	C01DA	Organic nitrates
K552	Angiodysplasia of colon	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
K572	Diverticular disease of large intestine with perforation and abscess	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
K573	Diverticular disease of large intestine without perforation or abscess	M01AE	Propionic acid derivatives
K574	Diverticular disease of both small and large intestine with perforation and abscess	M01AH	Coxibs
K575	Diverticular disease of both small and large intestine without perforation or abscess	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
K578	Diverticular disease of intestine, part unspecified, with perforation and abscess	N02AB	Phenylpiperidine derivatives
K579	Diverticular disease of intestine, part unspecified, without perforation or abscess	N02AX	Other opioids
K58	Irritable bowel syndrome	N02BB	Pyrazolones
K590	Constipation	N02BE	Anilides
K592	Neurogenic bowel, not elsewhere classified	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
K62	Other diseases of anus and rectum		
K634	Enteroptosis		
K64	Haemorrhoids and perianal venous thrombosis		
COPD, EMPHYSEMA, CHRONIC BRONCHITIS			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
J41	Simple and mucopurulent chronic bronchitis	J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors
J42	Unspecified chronic bronchitis	J01MA	Fluoroquinolones
J43	Emphysema	R03AC	Selective beta-2-adrenoreceptor agonists
J44	Other chronic obstructive pulmonary disease	R03AK	Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics
J47	Bronchiectasis	R03BA	Glucocorticoids (inhalation)
		R03BB	Anticholinergics
DEAFNESS, HEARING IMPAIRMENT			
Included ICD-10 codes and labels		Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study	

H80	Otosclerosis		
H90	Conductive and sensorineural hearing loss		
H911	Presbycusis		
H913	Deaf mutism, not elsewhere classified		
H919	Hearing loss, unspecified		
Q16	Congenital malformations of ear causing impairment of hearing		
Z453	Adjustment and management of implanted hearing device		
Z461	Fitting and adjustment of hearing aid		
Z962	Presence of otological and audiological implants		
Z974	Presence of external hearing-aid		
DEMENTIA			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
F00	Dementia in Alzheimer disease	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
F01	Vascular dementia	N05AX	Other antipsychotics
F02	Dementia in other diseases classified elsewhere	N06DA	Anticholinesterases
F03	Unspecified dementia	N06DX	Other anti-dementia drugs
F051	Delirium superimposed on dementia		
G30	Alzheimer disease		
G31	Other degenerative diseases of nervous system, not elsewhere classified		
DEPRESSION AND MOOD DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include at least one of the following:	
F30	Manic episode	N03AX	Other antiepileptics
F31	Bipolar affective disorder	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
F32	Depressive episode	N05AX	Other antipsychotics
F33	Recurrent depressive disorder	N05BA	Benzodiazepine derivatives
F34	Persistent mood [affective] disorders	N05CD	Benzodiazepine derivatives
F38	Other mood [affective] disorders	N05CF	Benzodiazepine related drugs
F39	Unspecified mood [affective] disorder	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
F412	Mixed anxiety and depressive disorder	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors
		N06AX	Other antidepressants
DIABETES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
E10	Insulin-dependent diabetes mellitus	A10AC	Insulins and analogues for injection, intermediate-acting
E11	Non-insulin-dependent diabetes mellitus	A10AD	Insulins and analogues for injection, intermediate- or long-acting combined with fast-acting
E13	Other specified diabetes mellitus	A10AE	Insulins and analogues for injection, long-acting
E14	Unspecified diabetes mellitus	A10BA	Biguanides
E891	Postprocedural hypoinsulinaemia	A10BB	Sulfonylureas
		A10BD	Combinations of oral blood glucose lowering drugs
		A10BX	Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
DORSOPATHIES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
M40	Kyphosis and lordosis	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
M41	Scoliosis	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
M42	Spinal osteochondrosis	M01AE	Propionic acid derivatives
M43	Other deforming dorsopathies	M01AH	Coxibs

M47	Spondylosis	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids	
M48	Other spondylopathies	M05BA	Bisphosphonates	
M49	Spondylopathies in diseases classified elsewhere	N02AB	Phenylpiperidine derivatives	
M50	Cervical disc disorders	N02AX	Other opioids	
M51	Other intervertebral disc disorders	N02BB	Pyrazolones	
M53	Other dorsopathies, not elsewhere classified	N02BE	Anilides	
Q675	Congenital deformity of spine			
Q761	Klippel-Feil syndrome			
Q764	Other congenital malformations of spine, not associated with scoliosis			
DYSLIPIDEMIA				
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:		
E78	Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidaemias	C10AA	HMG CoA reductase inhibitors	
		C10AB	Fibrates	
		C10AX	Other lipid modifying agents	
EAR, NOSE, THROAT DISEASES				
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:		
H604	Cholesteatoma of external ear	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)	
H661	Chronic tubotympanic suppurative otitis media	N07CA	Antivertigo preparations	
H662	Chronic atticoantral suppurative otitis media	R01AD	Corticosteroids (nasal use)	
H663	Other chronic suppurative otitis media	R06AX	Other antihistamines for systemic use	
H701	Chronic mastoiditis			
H71	Cholesteatoma of middle ear			
H731	Chronic myringitis			
H741	Adhesive middle ear disease			
H810	MÚniPre disease			
H831	Labyrinthine fistula			
H832	Labyrinthine dysfunction			
H95	Postprocedural disorders of ear and mastoid process, not elsewhere classified			
J300	Vasomotor rhinitis			
J31	Chronic rhinitis, nasopharyngitis and pharyngitis			
J32	Chronic sinusitis			
J33	Nasal polyp			
J341	Cyst and mucocele of nose and nasal sinus			
J342	Deviated nasal septum			
J343	Hypertrophy of nasal turbinates			
J35	Chronic diseases of tonsils and adenoids			
J37	Chronic laryngitis and laryngotracheitis			
J380	Paralysis of vocal cords and larynx			
J386	Stenosis of larynx			
K051	Chronic gingivitis			
K053	Chronic periodontitis			
K07	Dentofacial anomalies [including malocclusion]			
K110	Atrophy of salivary gland			
K117	Disturbances of salivary secretion			
Q30	Congenital malformations of nose			
Q31	Congenital malformations of larynx			
Q32	Congenital malformations of trachea and bronchus			
Q35	Cleft palate			
Q36	Cleft lip			
Q37	Cleft palate with cleft lip			
Q38	Other congenital malformations of tongue, mouth and pharynx			
EPILEPSY				

Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include at least one of the following:	
G40	Epilepsy	N03AE	Benzodiazepine derivativess
		N03AX	Other antiepileptic
ESOPHAGUS, STOMACH AND DUODENUM DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
I85	Oesophageal varices	A02BA	H2-receptor antagonists
I864	Gastric varices	A02BC	Proton pump inhibitors
I982	Oesophageal varices without bleeding in diseases classified elsewhere	A03FA	Propulsives
I983	Oesophageal varices with bleeding in diseases classified elsewhere	A11CC	Vitamin D and analogues
K21	Gastro-oesophageal reflux disease	A12AA	Calcium
K220	Achalasia of cardia	A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs
K222	Oesophageal obstruction	B03AA	Iron bivalent, oral preparations
K224	Dyskinesia of oesophagus	B03AB	Iron trivalent, oral preparations
K225	Diverticulum of oesophagus, acquired	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
K227	Barrett oesophagus	C01DA	Organic nitrates
K230	Tuberculous oesophagitis	C07AA	Beta blocking agents, non-selective
K231	Megaoesophagus in Chagas disease	C07AG	Alpha and beta blocking agents
K254	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage	C08CA	Dihydropyridine derivatives
K255	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with perforation	C08DB	Benzothiazepine derivatives
K256	Gastric ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation		
K257	Gastric ulcer: Chronic without haemorrhage or perforation		
K264	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage		
K265	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with perforation		
K266	Duodenal ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation		
K267	Duodenal ulcer: Chronic without haemorrhage or perforation		
K274	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with haemorrhage		
K275	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with perforation		
K276	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation		
K277	Peptic ulcer, site unspecified: Chronic without haemorrhage or perforation		
K284	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with haemorrhage		
K285	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with perforation		
K286	Gastrojejunal ulcer: Chronic or unspecified with both haemorrhage and perforation		
K287	Gastrojejunal ulcer: Chronic without haemorrhage or perforation		
K293	Chronic superficial gastritis		
K294	Chronic atrophic gastritis		
K295	Chronic gastritis, unspecified		
K296	Other gastritis		
K297	Gastritis, unspecified		
K298	Duodenitis		
K299	Gastroduodenitis, unspecified		
K311	Adult hypertrophic pyloric stenosis		

K312	Hourglass stricture and stenosis of stomach				
K313	Pylorospasm, not elsewhere classified				
K314	Gastric diverticulum				
K315	Obstruction of duodenum				
Q39	Congenital malformations of oesophagus				
Q40	Other congenital malformations of upper alimentary tract				
Z903	Acquired absence of part of stomach				
GLAUCOMA					
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:			
H401	Primary open-angle glaucoma	S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors		
H402	Primary angle-closure glaucoma	S01ED	Beta blocking agents		
H403	Glaucoma secondary to eye trauma	S01EE	Prostaglandin analogues		
H404	Glaucoma secondary to eye inflammation				
H405	Glaucoma secondary to other eye disorders				
H406	Glaucoma secondary to drugs				
H408	Other glaucoma				
H409	Glaucoma, unspecified				
HEART FAILURE					
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:			
I110	Hypertensive heart disease with (congestive) heart failure	A11CC	Vitamin D and analogues		
I130	Hypertensive heart and renal disease with (congestive) heart failure	A12AA	Calcium		
I132	Hypertensive heart and renal disease with both (congestive) heart failure and renal failure	B01AA	Vitamin K antagonists		
I27	Other pulmonary heart diseases	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin		
I280	Arteriovenous fistula of pulmonary vessels	B03AA	Iron bivalent, oral preparations		
I42	Cardiomyopathy	B03AB	Iron trivalent, oral preparations		
I43	Cardiomyopathy in diseases classified elsewhere	C01AA	Digitalis glycosides		
I50	Heart failure	C01BD	Antiarrhythmics, class III		
I515	Myocardial degeneration	C01DA	Organic nitrates		
I517	Cardiomegaly	C01EB	Other cardiac preparations		
I528	Other heart disorders in other diseases classified elsewhere	C03AA	Thiazides, plain		
Z941	Heart transplant status	C03BA	Sulfonamides, plain		
Z943	Heart and lungs transplant status	C03CA	Sulfonamides, plain		
		C03DA	Aldosterone antagonists		
		C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents		
		C07AA	Beta blocking agents, non-selective		
		C07AB	Beta blocking agents, selective		
		C07AG	Alpha and beta blocking agents		
		C08CA	Dihydropyridine derivatives		
		C08DB	Benzothiazepine derivatives		
		C09AA	ACE inhibitors, plain		
		C09BA	ACE inhibitors and diuretics		
		C09CA	Angiotensin II antagonists, plain		
		C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics		
		C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers		
		HYPERTENSION			
		Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	

I10	Essential (primary) hypertension	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists
I11	Hypertensive heart disease	C03AA	Thiazides, plain
I12	Hypertensive renal disease	C03BA	Sulfonamides, plain
I13	Hypertensive heart and renal disease	C03CA	Sulfonamides, plain
I15	Secondary hypertension	C03DA	Aldosterone antagonists
		C03EA	Low-ceiling diuretics and potassium-sparing agents
		C07AA	Beta blocking agents, non-selective
		C07AB	Beta blocking agents, selective
		C07AG	Alpha and beta blocking agents
		C08CA	Dihydropyridine derivatives
		C08DB	Benzothiazepine derivatives
		C09AA	ACE inhibitors, plain
		C09BA	ACE inhibitors and diuretics
		C09CA	Angiotensin II antagonists, plain
		C09DA	Angiotensin II antagonists and diuretics
		C09DB	Angiotensin II antagonists and calcium channel blockers
INFLAMMATORY ARTHROPATHIES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
M023	Reiter disease	H02AB	Glucocorticoids
M05	Seropositive rheumatoid arthritis	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
M06	Other rheumatoid arthritis	M01AE	Propionic acid derivatives
M07	Psoriatic and enteropathic arthropathies	M01AH	Coxibs
M08	Juvenile arthritis	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
M09	Juvenile arthritis in diseases classified elsewhere	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production
M10	Gout		
M11	Other crystal arthropathies		
M12	Other specific arthropathies		
M13	Other arthritis		
M14	Arthropathies in other diseases classified elsewhere		
M45	Ankylosing spondylitis		
M460	Spinal enthesopathy		
M461	Sacroiliitis, not elsewhere classified		
M468	Other specified inflammatory spondylopathies		
M469	Inflammatory spondylopathy, unspecified		
ISCHEMIC HEART DISEASE			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Must include:</i>	
I20	Angina pectoris	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
I21	Acute myocardial infarction	<i>And at least one of the following:</i>	
I22	Subsequent myocardial infarction	C01DA	Organic nitrates
I24	Other acute ischaemic heart diseases	C01EB	Other cardiac preparations
I25	Chronic ischaemic heart disease	C07AA	Beta blocking agents, non-selective
Z951	Presence of aortocoronary bypass graft	C07AB	Beta blocking agents, selective
Z955	Presence of coronary angioplasty implant and graft	C07AG	Alpha and beta blocking agents
		C08CA	Dihydropyridine derivatives
		C08DB	Benzothiazepine derivatives
		C09AA	ACE inhibitors, plain

		C09CA	Angiotensin II antagonists, plain
		C10AA	HMG CoA reductase inhibitors
		C10AX	Other lipid modifying agents
MIGRAINE AND FACIAL PAIN SYNDROMES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
G43	Migraine	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
G440	Cluster headache syndrome	C07AA	Beta blocking agents, non-selective
G441	Vascular headache, not elsewhere classified	C07AB	Beta blocking agents, selective
G442	Tension-type headache	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
G443	Chronic post-traumatic headache	M01AE	Propionic acid derivatives
G448	Other specified headache syndromes	M01AH	Coxibs
G50	Disorders of trigeminal nerve	N03AX	Other antiepileptics
		N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
		N07CA	Antivertigo preparations
NEUROTIC, STRESS-RELATED AND SOMATOFORM DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
F40	Phobic anxiety disorders	C07AA	Beta blocking agents, non-selective
F41	Other anxiety disorders	N02AB	Phenylpiperidine derivatives
F42	Obsessive-compulsive disorder	N02AX	Other opioids
F43	Reaction to severe stress, and adjustment disorders	N02BB	Pyrazolones
F44	Dissociative [conversion] disorders	N02BE	Anilides
F45	Somatoform disorders	N03AX	Other antiepileptics
F48	Other neurotic disorders	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
		N05BA	Benzodiazepine derivatives
		N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
		N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors
OBESITY			
Included ICD-10 codes and labels		<i>Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study</i>	
E66	Obesity		
OSTEOARTHRITIS AND OTHER DEGENERATIVE JOINT DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
M15	Polyarthrosis	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
M16	Coxarthrosis [arthrosis of hip]	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
M17	Gonarthrosis [arthrosis of knee]	M01AE	Propionic acid derivatives
M18	Arthrosis of first carpometacarpal joint	M01AH	Coxibs
M19	Other arthrosis	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
M362	Haemophilic arthropathy	N02AB	Phenylpiperidine derivatives
M363	Arthropathy in other blood disorders	N02AX	Other opioids
		N02BB	Pyrazolones
		N02BE	Anilides
OSTEOPOROSIS			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
M80	Osteoporosis with pathological fracture	A11CC	Vitamin D and analogues
M81	Osteoporosis without pathological fracture	A12AA	Calcium

M82	Osteoporosis in diseases classified elsewhere	A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs
		M05BA	Bisphosphonates
		M05BX	Other drugs affecting bone structure and mineralization
OTHER DIGESTIVE DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study</i>	
K660	Peritoneal adhesions		
K900	Coeliac disease		
K901	Tropical sprue		
K902	Blind loop syndrome, not elsewhere classified		
K911	Postgastric surgery syndromes		
K93	Disorders of other digestive organs in diseases classified elsewhere		
Q41	Congenital absence, atresia and stenosis of small intestine		
Q42	Congenital absence, atresia and stenosis of large intestine		
Q43	Other congenital malformations of intestine		
R15	Faecal incontinence		
Z904	Acquired absence of other parts of digestive tract		
Z980	Intestinal bypass and anastomosis status		
OTHER EYE DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
H022	Lagophthalmos	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
H023	Blepharochalasis		
H024	Ptoxis of eyelid		
H025	Other disorders affecting eyelid function		
H04	Disorders of lacrimal system		
H05	Disorders of orbit		
H104	Chronic conjunctivitis		
H17	Corneal scars and opacities		
H184	Corneal degeneration		
H185	Hereditary corneal dystrophies		
H186	Keratoconus		
H187	Other corneal deformities		
H188	Other specified disorders of cornea		
H189	Disorder of cornea, unspecified		
H193	Keratitis and keratoconjunctivitis in other diseases classified elsewhere		
H198	Other disorders of sclera and cornea in diseases classified elsewhere		
H201	Chronic iridocyclitis		
H21	Other disorders of iris and ciliary body		
H310	Chorioretinal scars		
H311	Choroidal degeneration		
H312	Hereditary choroidal dystrophy		
H318	Other specified disorders of choroid		
H319	Disorder of choroid, unspecified		
H33	Retinal detachments and breaks		
H352	Other proliferative retinopathy		
H353	Degeneration of macula and posterior pole		
H354	Peripheral retinal degeneration		
H355	Hereditary retinal dystrophy		
H357	Separation of retinal layers		
H358	Other specified retinal disorders		
H359	Retinal disorder, unspecified		
H36	Retinal disorders in diseases classified elsewhere		
H47	Other disorders of optic [2nd] nerve and visual pathways		

H48	Disorders of optic [2nd] nerve and visual pathways in diseases classified elsewhere		
H49	Paralytic strabismus		
H51	Other disorders of binocular movement		
Q10	Congenital malformations of eyelid, lacrimal apparatus and orbit		
Q11	Anophthalmos, microphthalmos and macrophthalmos		
Q13	Congenital malformations of anterior segment of eye		
Q14	Congenital malformations of posterior segment of eye		
Q15	Other congenital malformations of eye		
Z947	Corneal transplant status		
OTHER GENITOURINARY DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		<i>ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:</i>	
B901	Sequelae of genitourinary tuberculosis	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists
N200	Calculus of kidney	G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain
N202	Calculus of kidney with calculus of ureter	G04BD	Drugs for urinary frequency and incontinence
N209	Urinary calculus, unspecified	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists
N210	Calculus in bladder	J01CR	Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors
N218	Other lower urinary tract calculus	J01MA	Fluoroquinolones
N219	Calculus of lower urinary tract, unspecified	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
N22	Calculus of urinary tract in diseases classified elsewhere	M01AE	Propionic acid derivatives
N301	Interstitial cystitis (chronic)	M01AH	Coxibs
N302	Other chronic cystitis	M01AX	Other antiinflammatory and antirheumatic agents, non-steroids
N303	Trigonitis	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
N304	Irradiation cystitis		
N31	Neuromuscular dysfunction of bladder, not elsewhere classified		
N320	Bladder-neck obstruction		
N323	Diverticulum of bladder		
N328	Other specified disorders of bladder		
N329	Bladder disorder, unspecified		
N33	Bladder disorders in diseases classified elsewhere		
N35	Urethral stricture		
N393	Stress incontinence		
N394	Other specified urinary incontinence		
N480	Leukoplakia of penis		
N484	Impotence of organic origin		
N489	Disorder of penis, unspecified		
N701	Chronic salpingitis and oophoritis		
N711	Chronic inflammatory disease of uterus		
N731	Chronic parametritis and pelvic cellulitis		
N734	Female chronic pelvic peritonitis		
N736	Female pelvic peritoneal adhesions		
N761	Subacute and chronic vaginitis		
N763	Subacute and chronic vulvitis		
N81	Female genital prolapse		
N88	Other noninflammatory disorders of cervix uteri		
N895	Stricture and atresia of vagina		

N905	Atrophy of vulva		
N952	Postmenopausal atrophic vaginitis		
Q54	Hypospadias		
Q620	Congenital hydronephrosis		
Q621	Atresia and stenosis of ureter		
Q622	Congenital megaloureter		
Q623	Other obstructive defects of renal pelvis and ureter		
Q624	Agenesis of ureter		
Q627	Congenital vesico-uretero-renal reflux		
Q628	Other congenital malformations of ureter		
Q638	Other specified congenital malformations of kidney		
Q639	Congenital malformation of kidney, unspecified		
Q640	Epispadias		
Q641	Exstrophy of urinary bladder		
Q643	Other atresia and stenosis of urethra and bladder neck		
Q644	Malformation of urachus		
Q645	Congenital absence of bladder and urethra		
Q646	Congenital diverticulum of bladder		
Q647	Other congenital malformations of bladder and urethra		
Q648	Other specified congenital malformations of urinary system		
Q649	Congenital malformation of urinary system, unspecified		
Z906	Acquired absence of other organs of urinary tract		
Z907	Acquired absence of genital organ(s)		
Z960	Presence of urogenital implants		
OTHER METABOLIC DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
E20	Hypoparathyroidism	A11CC	Vitamin D and analogues
E21	Hyperparathyroidism and other disorders of parathyroid gland	A12AA	Calcium
E22	Hyperfunction of pituitary gland	A12AX	Calcium, combinations with vitamin D and/or other drugs
E23	Hypofunction and other disorders of pituitary gland	B03AA	Iron bivalent, oral preparations
E24	Cushing syndrome	B03AB	Iron trivalent, oral preparations
E25	Adrenogenital disorders	B03BA	Vitamin B12 (cyanocobalamin and analogues)
E26	Hyperaldosteronism	C03AA	Thiazides, plain
E27	Other disorders of adrenal gland	C03BA	Sulfonamides, plain
E28	Ovarian dysfunction	C03CA	Sulfonamides, plain
E29	Testicular dysfunction	C03DA	Aldosterone antagonists
E31	Polyglandular dysfunction	G03CA	Natural and semisynthetic estrogens, plain
E34	Other endocrine disorders	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
E35	Disorders of endocrine glands in diseases classified elsewhere	H03AA	Thyroid hormones
E40	Kwashiorkor	M04AA	Preparations inhibiting uric acid production
E41	Nutritional marasmus	M05BA	Bisphosphonates
E42	Marasmic kwashiorkor		
E43	Unspecified severe protein-energy malnutrition		
E44	Protein-energy malnutrition of moderate and mild degree		
E45	Retarded development following protein-energy malnutrition		
E46	Unspecified protein-energy malnutrition		

E64	Sequelae of malnutrition and other nutritional deficiencies		
E70	Disorders of aromatic amino-acid metabolism		
E71	Disorders of branched-chain amino-acid metabolism and fatty-acid metabolism		
E72	Other disorders of amino-acid metabolism		
E74	Other disorders of carbohydrate metabolism		
E75	Disorders of sphingolipid metabolism and other lipid storage disorders		
E76	Disorders of glycosaminoglycan metabolism		
E77	Disorders of glycoprotein metabolism		
E79	Disorders of purine and pyrimidine metabolism		
E80	Disorders of porphyrin and bilirubin metabolism		
E83	Disorders of mineral metabolism		
E84	Cystic fibrosis		
E85	Amyloidosis		
E88	Other metabolic disorders		
E89	Postprocedural endocrine and metabolic disorders, not elsewhere classified		
K903	Pancreatic steatorrhoea		
K904	Malabsorption due to intolerance, not elsewhere classified		
K908	Other intestinal malabsorption		
K909	Intestinal malabsorption, unspecified		
K912	Postsurgical malabsorption, not elsewhere classified		
M83	Adult osteomalacia		
M88	Paget disease of bone [osteitis deformans]		
N25	Disorders resulting from impaired renal tubular function		
OTHER MUSCULOSKELETAL AND JOINT DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
B902	Sequelae of tuberculosis of bones and joints	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
M212	Flexion deformity	M01AE	Propionic acid derivatives
M213	Wrist or foot drop (acquired)	M01AH	Coxibs
M214	Flat foot [pes planus] (acquired)	N02AB	Phenylpiperidine derivatives
M215	Acquired clawhand, clubhand, clawfoot and clubfoot	N02AX	Other opioids
M216	Other acquired deformities of ankle and foot	N02BB	Pyrazolones
M217	Unequal limb length (acquired)	N02BE	Anilides
M218	Other specified acquired deformities of limbs	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
M219	Acquired deformity of limb, unspecified	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors
M22	Disorders of patella	N06AX	Other antidepressants
M23	Internal derangement of knee		
M24	Other specific joint derangements		
M252	Flail joint		
M253	Other instability of joint		
M357	Hypermobility syndrome		
M61	Calcification and ossification of muscle		
M652	Calcific tendinitis		
M653	Trigger finger		
M654	Radial styloid tenosynovitis [de Quervain]		
M700	Chronic crepitant synovitis of hand and wrist		
M720	Palmar fascial fibromatosis [Dupuytren]		
M722	Plantar fascial fibromatosis		
M724	Pseudosarcomatous fibromatosis		
M750	Adhesive capsulitis of shoulder		
M751	Rotator cuff syndrome		
M753	Calcific tendinitis of shoulder		
M754	Impingement syndrome of shoulder		
M797	Fibromyalgia		
M841	Nonunion of fracture [pseudarthrosis]		

M89	Other disorders of bone
M91	Juvenile osteochondrosis of hip and pelvis
M93	Other osteochondropathies
M94	Other disorders of cartilage
M96	Postprocedural musculoskeletal disorders, not elsewhere classified
M99	Biomechanical lesions, not elsewhere classified
Q65	Congenital deformities of hip
Q66	Congenital deformities of feet
Q68	Other congenital musculoskeletal deformities
Q71	Reduction defects of upper limb
Q72	Reduction defects of lower limb
Q73	Reduction defects of unspecified limb
Q74	Other congenital malformations of limb(s)
Q77	Osteochondrodysplasia with defects of growth of tubular bones and spine
Q78	Other osteochondrodysplasias
Q796	Ehlers-Danlos syndrome
Q798	Other congenital malformations of musculoskeletal system
Q87	Other specified congenital malformation syndromes affecting multiple systems
S382	Traumatic amputation of external genital organs
S48	Traumatic amputation of shoulder and upper arm
S58	Traumatic amputation of forearm
S68	Traumatic amputation of wrist and hand
S78	Traumatic amputation of hip and thigh
S88	Traumatic amputation of lower leg
S98	Traumatic amputation of ankle and foot
T05	Traumatic amputations involving multiple body regions
T096	Traumatic amputation of trunk, level unspecified
T116	Traumatic amputation of upper limb, level unspecified
T136	Traumatic amputation of lower limb, level unspecified
T147	Crushing injury and traumatic amputation of unspecified body region
T90	Sequelae of injuries of head
T91	Sequelae of injuries of neck and trunk
T92	Sequelae of injuries of upper limb
T93	Sequelae of injuries of lower limb
T94	Sequelae of injuries involving multiple and unspecified body regions
T95	Sequelae of burns, corrosions and frostbite
T96	Sequelae of poisoning by drugs, medicaments and biological substances
T97	Sequelae of toxic effects of substances chiefly nonmedicinal as to source
T98	Sequelae of other and unspecified effects of external causes
Z440	Fitting and adjustment of artificial arm (complete)(partial)
Z441	Fitting and adjustment of artificial leg (complete)(partial)
Z891	Acquired absence of hand and wrist
Z892	Acquired absence of upper limb above wrist
Z893	Acquired absence of both upper limbs [any level]
Z894	Acquired absence of foot and ankle
Z895	Acquired absence of leg at or below knee
Z896	Acquired absence of leg above knee
Z897	Acquired absence of both lower limbs [any level, except toes alone]

Z898	Acquired absence of upper and lower limbs [any level]		
Z899	Acquired absence of limb, unspecified		
Z946	Bone transplant status		
Z966	Presence of orthopaedic joint implants		
Z971	Presence of artificial limb (complete)(partial)		
OTHER NEUROLOGICAL DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
B900	Sequelae of central nervous system tuberculosis	C03DA	Aldosterone antagonists
D482	Neoplasm of uncertain or unknown behaviour: Peripheral nerves and autonomic nervous system	C07AA	Beta blocking agents, non-selective
G041	Tropical spastic paraplegia	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
G09	Sequelae of inflammatory diseases of central nervous system	N02BE	Anilides
G10	Huntington disease	N03AE	Benzodiazepine derivatives
G11	Hereditary ataxia	N03AX	Other antiepileptics
G12	Spinal muscular atrophy and related syndromes	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
G13	Systemic atrophies primarily affecting central nervous system in diseases classified elsewhere	N05AX	Other antipsychotics
G24	Dystonia	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
G25	Other extrapyramidal and movement disorders	S01EC	Carbonic anhydrase inhibitors
G26	Extrapyramidal and movement disorders in diseases classified elsewhere		
G32	Other degenerative disorders of nervous system in diseases classified elsewhere		
G37	Other demyelinating diseases of central nervous system		
G51	Facial nerve disorders		
G52	Disorders of other cranial nerves		
G53	Cranial nerve disorders in diseases classified elsewhere		
G70	Myasthenia gravis and other myoneural disorders		
G71	Primary disorders of muscles		
G723	Periodic paralysis		
G724	Inflammatory myopathy, not elsewhere classified		
G728	Other specified myopathies		
G729	Myopathy, unspecified		
G73	Disorders of myoneural junction and muscle in diseases classified elsewhere		
G80	Cerebral palsy		
G81	Hemiplegia		
G82	Paraplegia and tetraplegia		
G83	Other paralytic syndromes		
G90	Disorders of autonomic nervous system		
G91	Hydrocephalus		
G938	Other specified disorders of brain		
G939	Disorder of brain, unspecified		
G95	Other diseases of spinal cord		
G99	Other disorders of nervous system in diseases classified elsewhere		
M471	Other spondylosis with myelopathy		
Q00	Anencephaly and similar malformations		
Q01	Encephalocele		
Q02	Microcephaly		
Q03	Congenital hydrocephalus		
Q04	Other congenital malformations of brain		
Q05	Spina bifida		
Q06	Other congenital malformations of spinal cord		

Q07	Other congenital malformations of nervous system		
Q760	Spina bifida occulta		
OTHER PSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
F04	Organic amnesic syndrome, not induced by alcohol and other psychoactive substances	N03AX	Other antiepileptics
F06	Other mental disorders due to brain damage and dysfunction and to physical disease	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
F07	Personality and behavioural disorders due to brain disease, damage and dysfunction	N05AX	Other antipsychotics
F09	Unspecified organic or symptomatic mental disorder	N05BA	Benzodiazepine derivatives
F102	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol: Dependence syndrome	N05CD	Benzodiazepine derivatives
F106	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol: Amnesic syndrome	N05CF	Benzodiazepine related drugs
F107	Mental and behavioural disorders due to use of alcohol: Residual and late-onset psychotic disorder	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
F112	Mental and behavioural disorders due to use of opioids: Dependence syndrome	N06AB	Selective serotonin reuptake inhibitors
F116	Mental and behavioural disorders due to use of opioids: Amnesic syndrome	N06AX	Other antidepressants
F117	Mental and behavioural disorders due to use of opioids: Residual and late-onset psychotic disorder		
F122	Mental and behavioural disorders due to use of cannabinoids: Dependence syndrome		
F126	Mental and behavioural disorders due to use of cannabinoids: Amnesic syndrome		
F127	Mental and behavioural disorders due to use of cannabinoids: Residual and late-onset psychotic disorder		
F132	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics: Dependence syndrome		
F136	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics: Amnesic syndrome		
F137	Mental and behavioural disorders due to use of sedatives or hypnotics: Residual and late-onset psychotic disorder		
F142	Mental and behavioural disorders due to use of cocaine: Dependence syndrome		
F146	Mental and behavioural disorders due to use of cocaine: Amnesic syndrome		
F147	Mental and behavioural disorders due to use of cocaine: Residual and late-onset psychotic disorder		
F152	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine: Dependence syndrome		
F156	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine: Amnesic syndrome		
F157	Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants, including caffeine: Residual and late-onset psychotic disorder		
F162	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens: Dependence syndrome		
F166	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens: Amnesic syndrome		
F167	Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens: Residual and late-onset psychotic disorder		
F172	Mental and behavioural disorders due to use of tobacco: Dependence syndrome		
F176	Mental and behavioural disorders due to use of tobacco: Amnesic syndrome		

F177	Mental and behavioural disorders due to use of tobacco: Residual and late-onset psychotic disorder		
F182	Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents: Dependence syndrome		
F186	Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents: Amnesic syndrome		
F187	Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents: Residual and late-onset psychotic disorder		
F192	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances: Dependence syndrome		
F196	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances: Amnesic syndrome		
F197	Mental and behavioural disorders due to multiple drug use and use of other psychoactive substances: Residual and late-onset psychotic disorder		
F50	Eating disorders		
F52	Sexual dysfunction, not caused by organic disorder or disease		
F60	Specific personality disorders		
F61	Mixed and other personality disorders		
F62	Enduring personality changes, not attributable to brain damage and disease		
F63	Habit and impulse disorders		
F68	Other disorders of adult personality and behaviour		
F70	Mild mental retardation		
F71	Moderate mental retardation		
F72	Severe mental retardation		
F73	Profound mental retardation		
F78	Other mental retardation		
F79	Unspecified mental retardation		
F80	Specific developmental disorders of speech and language		
F81	Specific developmental disorders of scholastic skills		
F82	Specific developmental disorder of motor function		
F83	Mixed specific developmental disorders		
F84	Pervasive developmental disorders		
F88	Other disorders of psychological development		
F89	Unspecified disorder of psychological development		
F95	Tic disorders		
F99	Mental disorder, not otherwise specified		
PARKINSON AND PARKINSONISM			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
G20	Parkinson disease	N04BA	Dopa and dopa derivatives
G21	Secondary parkinsonism		
G22	Parkinsonism in diseases classified elsewhere		
G23	Other degenerative diseases of basal ganglia		
PERIPHERAL NEUROPATHY			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
B91	Sequelae of poliomyelitis	H02AB	Glucocorticoids (systemic use, plain)
G14	Postpolio syndrome	M01AB	Acetic acid derivatives and related substances
G54	Nerve root and plexus disorders	M01AE	Propionic acid derivatives
G55	Nerve root and plexus compressions in diseases classified elsewhere	M01AH	Coxibs
G56	Mononeuropathies of upper limb	N02AB	Phenylpiperidine derivatives

G57	Mononeuropathies of lower limb	N02AX	Other opioids
G58	Other mononeuropathies	N02BB	Pyrazolones
G59	Mononeuropathy in diseases classified elsewhere	N02BE	Anilides
G60	Hereditary and idiopathic neuropathy	N03AX	Other antiepileptics
G628	Other specified polyneuropathies	N06AA	Non-selective monoamine reuptake inhibitors
G629	Polyneuropathy, unspecified		
G63	Polyneuropathy in diseases classified elsewhere		
M472	Other spondylosis with radiculopathy		
M531	Cervicobrachial syndrome		
M541	Radiculopathy		
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
I702	Atherosclerosis of arteries of extremities	B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin
I73	Other peripheral vascular diseases	C02CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists
I792	Peripheral angiopathy in diseases classified elsewhere	C04AD	Purine derivatives
I798	Other disorders of arteries, arterioles and capillaries in diseases classified elsewhere	C08CA	Dihydropyridine derivatives
PROSTATE DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
N40	Hyperplasia of prostate	G04CA	Alpha-adrenoreceptor antagonists
N411	Chronic prostatitis	G04CB	Testosterone-5-alpha reductase inhibitors
N418	Other inflammatory diseases of prostate	G04CX	Other drugs used in benign prostatic hypertrophy
		M01AE	Propionic acid derivatives
SCHIZOPHRENIA AND DELUSIONAL DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
F20	Schizophrenia	N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines
F22	Persistent delusional disorders	N05AX	Other antipsychotics
F24	Induced delusional disorder		
F25	Schizoaffective disorders		
F28	Other nonorganic psychotic disorders		
SLEEP DISORDERS			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
F510	Nonorganic insomnia	N05BA	Benzodiazepine derivatives
F511	Nonorganic hypersomnia	N05CD	Benzodiazepine derivatives
F512	Nonorganic disorder of the sleep-wake schedule	N05CF	Benzodiazepine related drugs
F513	Sleepwalking [somnambulism]		
G47	Sleep disorders		
SOLID NEOPLASMS			
Included ICD-10 codes and labels		Non-pharmacological treatment or treatment with drugs excluded from this study	
C	Malignant neoplasms		
D00	Carcinoma in situ of oral cavity, oesophagus and stomach		
D01	Carcinoma in situ of other and unspecified digestive organs		
D02	Carcinoma in situ of middle ear and respiratory system		
D03	Melanoma in situ		
D04	Carcinoma in situ of skin		
D05	Carcinoma in situ of breast		
D06	Carcinoma in situ of cervix uteri		
D07	Carcinoma in situ of other and unspecified genital organs		

D09	Carcinoma in situ of other and unspecified sites		
D320	Benign neoplasm: Cerebral meninges		
D321	Benign neoplasm: Spinal meninges		
D329	Benign neoplasm: Meninges, unspecified		
D330	Benign neoplasm: Brain, supratentorial		
D331	Benign neoplasm: Brain, infratentorial		
D332	Benign neoplasm: Brain, unspecified		
D333	Benign neoplasm: Cranial nerves		
D334	Benign neoplasm: Spinal cord		
Q85	Phakomatoses, not elsewhere classified		
THYROID DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
E00	Congenital iodine-deficiency syndrome	H03AA	Thyroid hormones
E01	Iodine-deficiency-related thyroid disorders and allied conditions		
E02	Subclinical iodine-deficiency hypothyroidism		
E03	Other hypothyroidism		
E05	Thyrotoxicosis [hyperthyroidism]		
E062	Chronic thyroiditis with transient thyrotoxicosis		
E063	Autoimmune thyroiditis		
E065	Other chronic thyroiditis		
E07	Other disorders of thyroid		
E350	Disorders of thyroid gland in diseases classified elsewhere		
E890	Postprocedural hypothyroidism		
VENOUS AND LYMPHATIC DISEASES			
Included ICD-10 codes and labels		ATC-5 codes and labels for drugs associated to chronic disease category. Includes none or any of the following:	
I780	Hereditary haemorrhagic telangiectasia	C04AD	Purine derivatives
I83	Varicose veins of lower extremities		
I87	Other disorders of veins		
I89	Other noninfective disorders of lymphatic vessels and lymph nodes		
I972	Postmastectomy lymphoedema syndrome		
Q820	Hereditary lymphoedema		

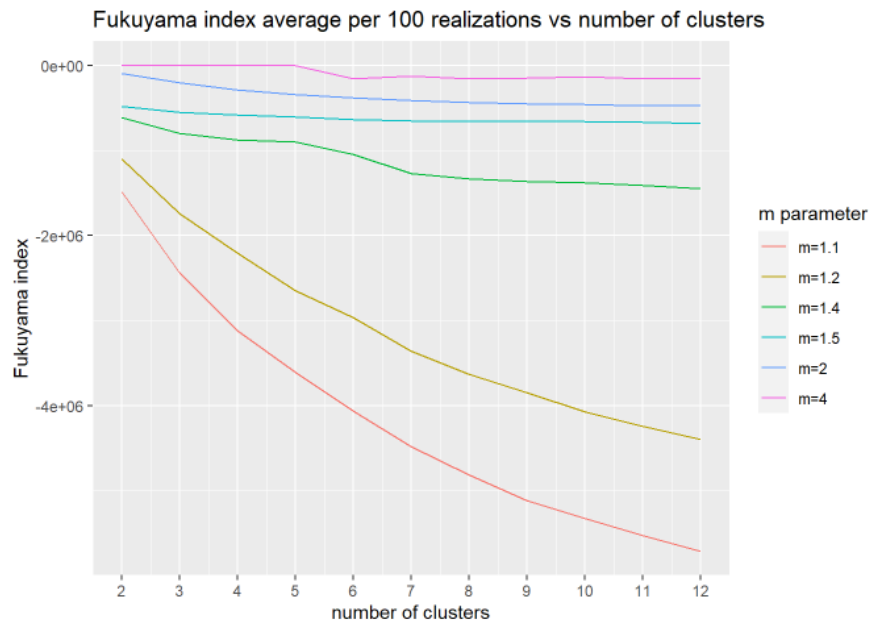
Només les malalties cròniques i les seves categories de medicaments ATC associades que resulten en una prevalença de malalties cròniques o categories de medicaments per a malalties cròniques $\geq 2\%$ estan incloses en aquesta taula. Les categories restants amb una prevalença $< 2\%$ es poden enviar als lectors sota sol·licitud.

Abreviacures: ACE inhibitors: Angiotensin convertint enzyme inhibitors; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HMGCoA-reductase : 3-Hidroxi-3- metil-glutaril-CoA reductase.

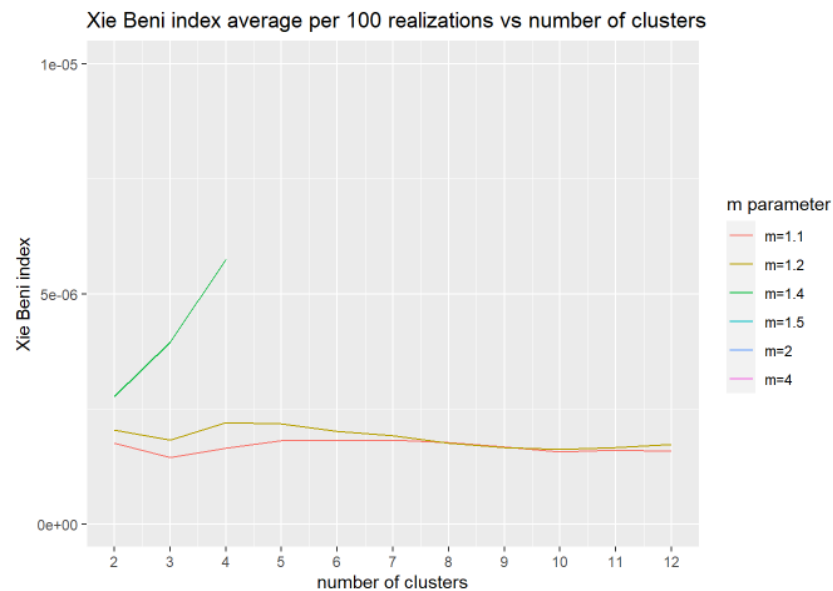
A10. Índex de validació

En total, el nostre model contenia un rang de 4 a 8 agrupacions, com s'identifica pels índexs de validació següents. Segons la rellevància clínica, es va decidir que la millor solució estava composta per 7 agrupacions.

Mitjana de l'índex Fukuyama per a un nombre creixent de clústers; l'índex òptim és el mínim.



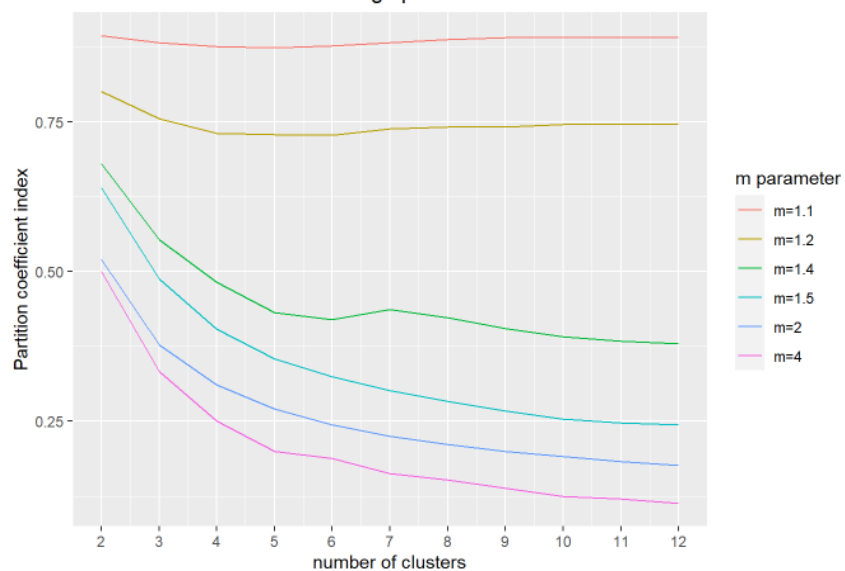
Mitjana de l'índex Xie-Beni per a un nombre creixent de clústers; l'índex òptim és el mínim.



A10. Índex de validació (cont.)

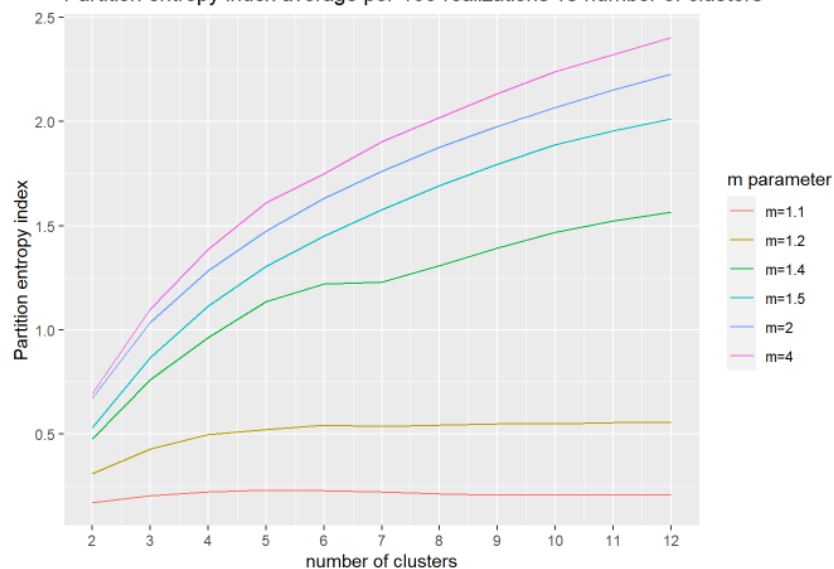
Mitjana de l'índex de coeficient de partició per a un nombre creixent de clústers; l'índex òptim és el màxim.

Partition coefficient index average per 100 realizations vs number of clusters



Mitjana de l'índex d'entropia de partició per a un nombre creixent de clústers; l'índex òptim és el mínim.

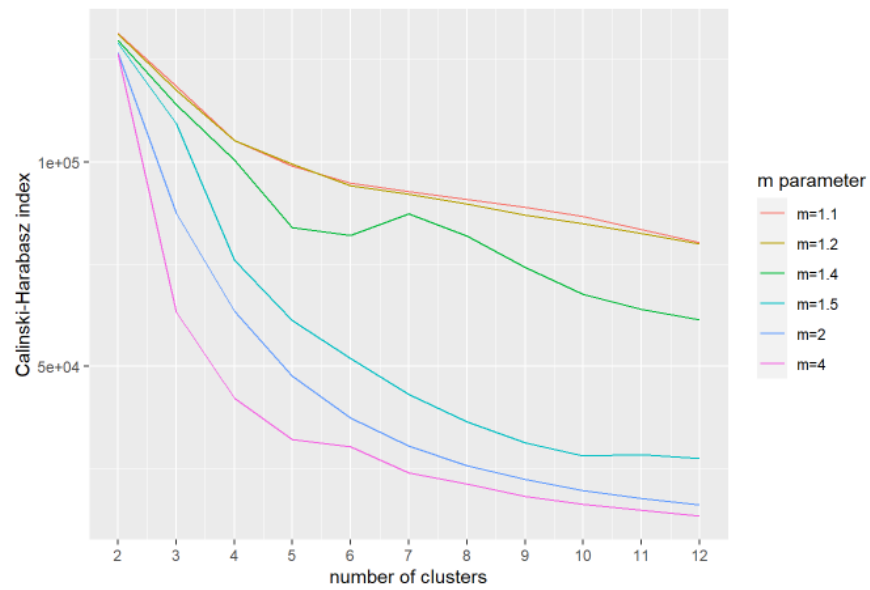
Partition entropy index average per 100 realizations vs number of clusters



A10. Índex de validació (cont.)

Mitjana de l'índex Calinski-Harabasz per a un nombre creixent de clústers; l'índex òptim és el màxim

Calinski-Harabasz index average per 100 realizations vs number of clusters



A11. Variables que caracteritzen cada patró de multimorbiditat i polimedicació combinat

	1. Non-specific	2. Diabetes	3. Neurological and Musculoskeletal, Female dominant	4. Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female dominant	5. Cardio-cerebrovascular and Renal	6. Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory	7. Multisystem	Study population (all)
Number of people, n	344,958	178,457	102,75	90,287	80,855	69,720	49,592	916,619
Multimorbidity, n (%)	281,952 (81.74)	178,412 (99.97)	102,629 (99.88)	90,245 (99.95)	80,819 (99.96)	69,68 (99.94)	49,347 (99.51)	853,084 (93.07)
Polypharmacy, n (%)	53,070 (15.38)	105,323 (59.02)	69,503 (67.64)	68,276 (75.62)	67,635 (83.65)	58,245 (83.54)	35,523 (71.63)	457,575 (49.92)
Women, n (%)	187,691 (54.41)	98,251 (55.06)	70,946 (69.05)	67,785 (75.08)	39,649 (49.04)	35,130 (50.39)	29,679 (59.85)	529,131 (57.73)
Men, n (%)	157,267 (45.59)	80,206 (44.94)	31,803 (30.95)	22,502 (24.92)	41,207 (50.96)	34,590 (49.61)	19,913 (40.15)	387,488 (42.27)
Age, mean (SD)	74.28 (7.47)	74.61 (6.86)	75.82 (7.07)	75.43 (7.06)	77.06 (7.34)	78.47 (7.30)	78.27 (7.52)	75.41 (7.39)
Age (categories), n (%)								
[65,70)	119,921 (34.76)	51,741 (28.99)	24,050 (23.41)	23,121 (25.61)	15,649 (19.35)	9,796 (14.05)	7,901 (15.93)	252,178 (27.51)
[70,80)	140,724 (40.79)	83,142 (46.59)	47,314 (46.05)	41,082 (45.5)	34,708 (42.93)	28,197 (40.44)	19,419 (39.16)	394,586 (43.05)
[80,90)	71,317 (20.67)	39,345 (22.05)	27,970 (27.22)	23,398 (25.92)	26,574 (32.87)	27,204 (39.02)	18,936 (38.18)	234,744 (25.61)
[90,99]	12,997 (3.77)	4,229 (2.37)	3,416 (3.32)	2,686 (2.97)	3,924 (4.85)	4,524 (6.49)	3,336 (6.73)	35,111 (3.83)
MEDEA* index, n (%)								
R	71,007 (21.98)	35,761 (21.22)	18,739 (19.54)	16,239 (19.34)	15,426 (21.01)	14,514 (23.28)	10,563 (23.83)	182,249 (19.88)
U1	63,526 (19.67)	25,114 (14.90)	14,580 (15.20)	13,131 (15.64)	11,684 (15.91)	9,413 (15.10)	7,344 (16.57)	144,792 (15.80)
U2	53,337 (16.51)	26,606 (15.79)	15,239 (15.89)	13,307 (15.85)	11,546 (15.72)	9,563 (15.34)	6,832 (15.41)	136,430 (14.88)
U3	51,420 (15.92)	28,004 (16.62)	15,988 (16.67)	13,976 (16.64)	11,928 (16.24)	9,839 (15.78)	7,068 (15.94)	138,223 (15.08)
U4	46,598 (14.43)	28,059 (16.65)	16,264 (16.96)	14,066 (16.75)	11,795 (16.06)	9,726 (15.60)	6,480 (14.62)	132,988 (14.51)
U5	37,128 (11.49)	24,998 (14.83)	15,109 (15.75)	13,264 (15.79)	11,05 (15.05)	9,290 (14.90)	6,043 (13.63)	116,882 (12.75)

	1. Non-specific	2. Diabetes	3. Neurological and Musculoskeletal, Female dominant	4. Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female dominant	5. Cardio-cerebrovascular and Renal	6. Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory	7. Multisystem	Study population (all)
Number of chronic diseases, median [IQR]	3 [2-5]	6 [4-7]	7 [5-9]	8 [6-10]	8 [6-10]	8 [6-10]	7 [6-10]	6 [4-8]
Number of chronic diseases (categories), n (%)								
0	25,380 (7.36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25,380 (2.77)
1	37,626 (10.91)	45 (0.03)	121 (0.12)	42 (0.05)	36 (0.04)	40 (0.06)	244 (0.49)	38,154 (4.16)
[2,5)	176,529 (51.17)	50,912 (28.53)	12,934 (12.59)	7,896 (8.75)	7,990 (9.88)	6,133 (8.8)	6,441 (12.99)	268,836 (29.33)
[5,10)	99,930 (28.97)	114,840 (64.35)	67,586 (65.78)	58,154 (64.41)	51,082 (63.18)	42,058 (60.32)	30,059 (60.61)	463,709 (50.59)
≥10	5,493 (1.59)	12,660 (7.09)	22,109 (21.52)	24,195 (26.8)	21,747 (26.9)	21,489 (30.82)	12,847 (25.91)	120,540 (13.15)
Number of medications, median [IQR]	2 [0-3]	5 [3-7]	6 [4-8]	6 [5-9]	7 [5-9]	7 [5-10]	6 [4-9]	4 [2-7]
Number of medications, (categories), n (%)								
0	113,702 (32.96)	536 (0.3)	1,414 (1.38)	132 (0.15)	24 (0.03)	180 (0.26)	1,801 (3.63)	117,789 (12.85)
1	50,694 (14.7)	5,232 (2.93)	3,057 (2.97)	1,282 (1.42)	581 (0.72)	602 (0.86)	1,364 (2.75)	62,812 (6.85)
[2,5)	127,492 (36.96)	67,366 (37.75)	28,777 (28.01)	20,597 (22.81)	12,615 (15.6)	10,692 (15.34)	10,904 (21.99)	278,442 (30.38)
[5,10)	50,510 (14.64)	90,914 (50.94)	55,102 (53.63)	52,401 (58.04)	47,710 (59.01)	38,927 (55.83)	25,494 (51.41)	361,058 (39.39)
≥10	2,560 (0.74)	14,410 (8.07)	14,401 (14.02)	15,875 (17.58)	19,924 (24.64)	19,318 (27.71)	10,029 (20.22)	96,518 (10.53)
Number of visits 2012, median [IQR]	6 [2-10]	10 [6-16]	12 [7-18]	12 [7-19]	14 [8-23]	18 [10-29]	13 [7-23]	9 [5-16]
Number of visits 2012 (categories), n (%)								
0	44,954 (13.03)	825 (0.46)	637 (0.62)	317 (0.35)	242 (0.3)	204 (0.29)	766 (1.54)	47,945 (5.23)
1	25,389 (7.36)	3,155 (1.77)	1,463 (1.42)	1,213 (1.34)	1,026 (1.27)	683 (0.98)	954 (1.92)	33,884 (3.7)
[2,5)	75,895 (22)	20,685 (11.59)	9,889 (9.62)	8,168 (9.05)	6,708 (8.3)	4,336 (6.22)	4,759 (9.6)	130,439 (14.23)

	1. Non-specific	2. Diabetes	3. Neurological and Musculoskeletal, Female dominant	4. Behavioral, Neurological, and Musculoskeletal, Female dominant	5. Cardio-cerebrovascular and Renal	6. Cardiovascular, Renal, Inflammatory, and Respiratory	7. Multisystem	Study population (all)
[5,10)	101,438 (29.41)	56,518 (31.67)	27,564 (26.83)	22,805 (25.26)	18,077 (22.36)	11,938 (17.12)	11,008 (22.2)	249,349 (27.2)
≥10	97,283 (28.2)	97,274 (54.51)	63,197 (61.51)	57,783 (64)	54,802 (67.78)	52,558 (75.38)	32,105 (64.74)	455,002 (49.64)

Per raons de simplicitat, tots els números de la taula es van arrodonir al seu nombre natural més proper.

*L'índex MEDEA comença amb U1 (entorn urbà, menys empobrit) i acaba amb U5 (entorn urbà, més empobrit). Les persones en entorns rurals estan classificades en la variable R. L'índex MEDEA n=851.564.

10.3. MATERIAL SUPLEMENTARI ARTICLE 3

A12. Prevalença de patologies cròniques o d'associacions patologia crònica-fàrmac en la població global de l'estudi.

A13. Evolució dels patrons combinats de multimorbiditat i polimedicació identificats, persones incloses i patologies o associacions de patologia-fàrmac.

A14. Probabilitats de transició de Viterbi des de l'inici fins a la fi de l'estudi.

A12. Prevalença de patologies cròniques o d'associacions patologia crònica-fàrmac en la població global de l'estudi.

Disease or Disease-Drug Group	2012		2013		2014		2015		2016		Prevalence change (%)	Prevalence median (%)
	Frequency (n)	Prevalence (%)	Frequency (n)	Prevalence (%)	Frequency (n)	Prevalence (%)	Frequency (n)	Prevalence (%)	Frequency (n)	Prevalence (%)		
Hypertension	85.263	74	78.224	75	71.530	76	63.782	77	56.540	78	5,3	76,4
Dyslipidemia	47.958	42	44.176	42	40.642	43	36.123	44	31.639	44	4,8	43,4
Heart failure	41.860	37	40.711	39	37.979	41	34.195	41	30.480	42	15,7	40,6
Obesity (D)	39.545	35	37.550	36	34.148	36	30.811	37	27.332	38	9,8	36,5
Diabetes	38.174	33	35.185	34	32.135	34	28.521	35	25.269	35	5,1	34,3
Atrial fibrillation	33.255	29	32.188	31	30.676	33	28.126	34	25.413	35	21,4	32,8
Chronic kidney disease	29.913	26	30.390	29	29.573	32	29.651	36	27.548	38	46,3	31,6
Cataract lens (D)	28.289	25	27.539	26	26.674	28	25.054	30	23.198	32	30,3	28,5
Osteoarthritis, degenerative joint	25.400	22	23.386	22	22.742	24	21.016	25	19.335	27	20,9	24,3
Ischemic heart	28.039	24	25.413	24	22.715	24	19.920	24	17.383	24	-1,5	24,3
COPD, emphysema, chronic bronchitis	23.784	21	22.087	21	20.988	22	19.137	23	16.995	24	13,5	22,4
Prostate disease disease	22.999	20	21.722	21	20.554	22	18.904	23	17.400	24	20,2	22,0
Solid neoplasms (D)	21.721	19	21.094	20	20.123	21	18.783	23	17.208	24	25,8	21,5
Deafness hearing loss (D)	16.956	15	17.226	17	16.926	18	16.287	20	15.382	21	44,1	18,1
Colitis related diseases	19.343	17	14.033	14	13.976	15	13.472	16	12.843	18	5,4	16,3
Depression and mood diseases	15.584	14	14.939	14	14.024	15	12.680	15	11.519	16	17,4	15,0
Peripheral vascular disease	15.364	13	14.871	14	13.868	15	12.686	15	11.569	16	19,6	14,8
Cerebrovascular disease	16.940	15	15.783	15	14.008	15	12.115	15	9.925	14	-6,9	14,8
Bradycardias and conduction diseases (D)	13.423	12	13.754	13	13.543	14	12.853	16	11.916	17	41,0	14,5
Anemia	14.954	13	13.523	13	12.843	14	11.815	14	10.556	15	12,1	13,7
Cardiac valve diseases	12.816	11	12.442	12	12.413	13	11.800	14	10.807	15	34,0	13,3
Neurotic, stress-related and somatoform diseases	12.328	11	11.920	11	11.671	12	10.969	13	10.303	14	32,7	12,5
Dorsopathies	10.615	9	10.213	10	10.364	11	10.036	12	9.537	13	42,7	11,1
Sleep disorders	8.324	7	9.268	9	9.868	11	9.700	12	9.092	13	73,5	10,5
Esophagus, stomach and duodenum diseases	9.022	8	8.902	9	9.097	10	8.879	11	8.815	12	55,2	9,7
Other musculoskeletal and joint diseases	9.499	8	9.045	9	8.992	10	8.649	10	8.292	12	38,7	9,6
Glaucoma	8.446	7	7.810	8	7.357	8	6.686	8	6.023	8	13,1	7,9
Other psychiatric and behavioral diseases	5.933	5	6.333	6	6.615	7	6.579	8	6.396	9	71,2	7,1
Dementia	6.465	6	6.378	6	6.133	7	5.619	7	5.184	7	27,3	6,6
Thyroid diseases	6.461	6	6.257	6	5.786	6	5.446	7	5.024	7	23,6	6,2
Peripheral neuropathy	5.538	5	5.422	5	5.494	6	5.477	7	5.264	7	50,8	5,9
Osteoporosis	8.178	7	6.002	6	4.991	5	4.365	5	3.772	5	-26,8	5,3
Other cardiovascular diseases (D)	5.007	4	5.038	5	4.924	5	4.684	6	4.293	6	36,2	5,3
Chronic pancreas, biliary tract and gallbladder diseases (D)	4.387	4	4.448	4	4.374	5	4.292	5	4.057	6	47,0	4,7
Inflammatory arthropathies	4.348	4	4.177	4	4.213	5	4.215	5	4.061	6	48,2	4,5
Other digestive diseases (D)	3.496	3	3.482	3	3.501	4	3.365	4	3.140	4	43,0	3,7
Other genitourinary diseases	3.691	3	3.514	3	3.179	3	3.067	4	2.913	4	25,5	3,4
Other respiratory diseases (D)	2.651	2	2.812	3	2.967	3	2.959	4	2.892	4	73,6	3,2
Autoimmune diseases	2.551	2	2.369	2	2.372	3	2.289	3	2.166	3	34,5	2,5
Other skin diseases (D)	2.258	2	2.341	2	2.366	3	2.178	3	2.018	3	42,1	2,5
Allergy	1.807	2	1.955	2	2.085	2	2.209	3	2.131	3	87,3	2,2

Abreviatures: COPD: malaltia pulmonar obstructiva crònica; RIC: rang interquartil. D: Categoria de malaltia (tots els altres grups corresponen a malaltia-fàrmac). Les categories ressaltades en blau corresponen a la Categoria de Malaltia.

A13. Evolució dels patrons combinats de multimorbiditat i polimediació identificats, persones incloses i patologies o associacions de patologia-fàrmac.

Baseline (2012)					End of follow-up (2016)				
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Cardiac	Cardiac valve diseases	64,75	5,79	73,42	Cardiac	Cardiac valve diseases	68,35	4,56	70,49
	Atrial fibrillation	88,41	3,04	38,63		Atrial fibrillation	91,77	2,60	40,25
	Heart failure	56,95	1,56	19,77		Heart failure	61,88	1,46	22,62
	Thyroid diseases	8,60	1,52	19,35		Thyroid	10,05	1,44	22,29
	Inflammatory arthropathies	5,29	1,39	17,69		Inflammatory arthropathies	7,45	1,32	20,44
	Obesity (D)	38,76	1,12	14,24		Obesity (D)	40,92	1,08	16,68
	Other cardiovascular diseases (D)	4,88	1,12	14,16		Hypertension	82,85	1,06	16,33
	Hypertension	81,17	1,09	13,83		Chronic kidney	40,07	1,05	16,21
	Osteoporosis	7,43	1,04	13,21		Osteoporosis	5,26	1,00	15,54
	Chronic kidney diseases	26,83	1,03	13,03		Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	5,65	1,00	15,53
	Dyslipidemia	40,81	0,97	12,37		Other cardiovascular diseases (D)	5,64	0,95	14,65
	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	3,65	0,95	12,10		Dyslipidemia	41,17	0,94	14,50
	Solid neoplasms (D)	17,69	0,93	11,84		Solid neoplasms (D)	21,62	0,91	14,00
	Other skin (D)	1,71	0,87	10,98		Bradycardias conduction (D)	14,08	0,85	13,17
	Esophagus stomach duodenum	6,81	0,86	10,97		Cataract lens (D)	27,04	0,84	12,99
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	17,06	0,82	10,43		Other skin (D)	2,30	0,82	12,69
	Bradycardias conduction (D)	9,47	0,81	10,25		COPD, emphysema, chronic bronchitis	17,93	0,76	11,76
	Anemia	10,46	0,80	10,16		Anemia	11,10	0,76	11,72
	Cataract lens (D)	18,33	0,74	9,42		Esophagus stomach duodenum	9,10	0,74	11,50
	Diabetes	23,57	0,71	8,97		Glaucoma	6,16	0,74	11,41
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Non-specific	Bradycardias conduction (D)	14,14	1,21	41,64	Non-specific	Bradycardias conduction (D)	20,07	1,21	29,89
	Deafness hearing loss (D)	15,19	1,03	35,40		Deafness hearing loss (D)	22,18	1,04	25,59
	Other digestive (D)	3,11	1,02	35,15		Cataract lens (D)	30,01	0,93	22,96
	Cataract lens (D)	24,00	0,97	33,53		Solid neoplasms (D)	20,85	0,87	21,50
	Solid neoplasms (D)	17,00	0,90	30,95		Heart failure	35,09	0,83	20,44
	Heart failure	31,47	0,86	29,72		Other digestive (D)	3,58	0,82	20,22
	Hypertension	60,03	0,81	27,83		Hypertension	63,92	0,82	20,07
	Cerebrovascular	11,40	0,77	26,59		Osteoporosis	3,91	0,75	18,40
	Osteoporosis	5,34	0,75	25,79		Peripheral vascular	11,96	0,75	18,35
	Glaucoma	5,49	0,74	25,69		Cerebrovascular	10,24	0,74	18,32
	Peripheral vascular	9,91	0,74	25,50		Glaucoma	6,14	0,74	18,10
	Atrial fibrillation	21,34	0,73	25,37		Prostate	17,40	0,72	17,75
	Prostate	14,48	0,72	24,88		Ischemic heart	16,99	0,70	17,34
	Osteoarthritis, degenerative joint	15,79	0,71	24,57		Chronic kidney	25,94	0,68	16,71
	Obesity (D)	23,37	0,68	23,37		Atrial fibrillation	23,88	0,68	16,68
	Ischemic heart	16,56	0,68	23,35		Osteoarthritis, degenerative joint	17,60	0,66	16,16
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	14,00	0,67	23,27		Obesity (D)	24,57	0,65	15,96
	Chronic kidney	17,18	0,66	22,71		COPD, emphysema, chronic bronchitis	14,72	0,62	15,37
	Colitis related diseases	11,08	0,66	22,64		Colitis related diseases	10,75	0,60	14,86
	Dyslipidemia	24,92	0,60	20,54		Dyslipidemia	26,01	0,59	14,59

Baseline (2012)					End of follow-up (2016)				
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Mental, behavioral, digestive & cerebrovascular	Dementia	48,96	8,67	67,69	Mental, behavioral, digestive & cerebrovascular	Dementia	57,70	8,02	52,95
	Depression mood	48,20	3,54	27,64		Other digestive (D)	17,87	4,10	27,07
	Other digestive (D)	10,43	3,42	26,66		Depression mood	49,91	3,12	20,61
	Other psychiatric and behavioral	14,05	2,71	21,17		Other psychiatric and behavioral	24,24	2,73	18,03
	Neurotic, stress and somatoform	28,43	2,64	20,61		Neurotic, stress and somatoform	29,58	2,07	13,66
	Anemia	33,21	2,54	19,85		Anemia	30,29	2,07	13,65
	Cerebrovascular	30,18	2,04	15,92		Cerebrovascular	27,50	2,00	13,18
	Colitis related diseases	30,97	1,83	14,31		Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	8,66	1,54	10,16
	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	6,99	1,83	14,25		Colitis related diseases	23,50	1,32	8,71
	Autoimmune	3,70	1,66	12,98		Chronic kidney	48,48	1,27	8,37
	Chronic kidney	39,45	1,51	11,79		Glaucoma	10,51	1,26	8,30
	Sleep	10,53	1,45	11,30		Autoimmune	3,51	1,17	7,71
	Glaucoma	10,09	1,37	10,68		Sleep	14,23	1,13	7,45
	Diabetes	39,52	1,19	9,25		Diabetes	38,28	1,09	7,21
	Osteoarthritis, degenerative joint	23,93	1,08	8,42		Thyroid	7,21	1,03	6,83
	Hypertension	80,13	1,08	8,40		Hypertension	79,40	1,01	6,68
	Osteoporosis	7,65	1,07	8,36		Osteoarthritis, degenerative joint	27,10	1,01	6,67
	Thyroid	5,96	1,06	8,25		Solid neoplasms (D)	23,10	0,97	6,39
	Solid neoplasms (D)	19,66	1,04	8,09		Osteoporosis	4,88	0,93	6,15
	Cataract lens (D)	25,09	1,02	7,93		Cataract lens (D)	29,68	0,92	6,09
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Neuropathy, autoimmune & musculoskeletal	Peripheral neuropathy	42,48	8,78	38,37	Neuropathy, autoimmune & musculoskeletal	Peripheral neuropathy	46,28	6,34	38,62
	Autoimmune	16,39	7,36	32,14		Autoimmune	17,76	5,91	36,01
	Other muculoskeletal joint	37,45	4,51	19,72		Other muculoskeletal joint	40,97	3,56	21,71
	Dorsopathies	41,28	4,45	19,45		Dorsopathies	47,05	3,56	21,67
	Osteoarthritis, degenerative joint	62,00	2,80	12,21		Osteoarthritis, degenerative joint	66,15	2,47	15,03
	Osteoporosis	17,51	2,45	10,71		Osteoporosis	12,22	2,34	14,24
	Inflammatory arthropathies	8,20	2,16	9,43		Inflammatory arthropathies	9,88	1,75	10,69
	Obesity (D)	63,01	1,82	7,97		Diabetes	58,82	1,68	10,23
	Diabetes	59,12	1,77	7,75		Obesity (D)	63,37	1,67	10,19
	Anemia	21,51	1,65	7,20		Anemia	23,90	1,63	9,95
	Dyslipidemia	60,56	1,45	6,32		Thyroid	9,74	1,40	8,52
	Depression mood	19,23	1,41	6,17		Peripheral vascular	21,83	1,36	8,29
	Peripheral vascular	18,57	1,38	6,05		Depression mood	21,56	1,35	8,22
	Neurotic, stress and somatoform	14,65	1,36	5,95		Dyslipidemia	59,16	1,35	8,21
	Thyroid	7,60	1,35	5,88		Chronic kidney	49,51	1,30	7,90
	Chronic kidney	34,53	1,32	5,77		Neurotic, stress and somatoform	18,05	1,26	7,70
	Ischemic heart	29,71	1,21	5,30		Heart failure	51,83	1,23	7,47
	Hypertension	89,66	1,20	5,26		Ischemic heart	29,11	1,21	7,36
	Glaucoma	8,80	1,19	5,21		Glaucoma	9,74	1,17	7,11
	Heart failure	42,08	1,15	5,03		Hypertension	90,76	1,16	7,05

Baseline (2012)					End of follow-up (2016)				
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Multisystemic	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	27,74	7,24	37,50	Multisystemic	Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	31,01	5,51	38,45
	Inflammatory arthropathies	25,48	6,71	34,75		Inflammatory arthropathies	27,83	4,94	34,47
	Other respiratory (D)	11,01	4,76	24,63		Other respiratory (D)	13,52	3,37	23,51
	Other cardiovascular diseases (D)	17,22	3,94	20,39		Autoimmune	8,75	2,91	20,31
	Autoimmune	8,58	3,85	19,95		Other cardiovascular diseases (D)	17,21	2,89	20,17
	Other digestive (D)	9,36	3,07	15,88		Other digestive (D)	12,03	2,76	19,27
	Bradycardias conduction (D)	31,57	2,69	13,95		Bradycardias conduction (D)	38,54	2,33	16,27
	Peripheral neuropathy	10,58	2,19	11,32		Dorsopathies	23,63	1,79	12,47
	Dorsopathies	19,67	2,12	10,98		Osteoarthritis, degenerative joint	46,95	1,75	12,22
	Other genitourinary	6,53	2,03	10,48		Peripheral neuropathy	12,72	1,74	12,16
	Osteoarthritis, degenerative joint	43,11	1,94	10,06		Other genitourinary	6,98	1,73	12,05
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	38,66	1,86	9,64		COPD, emphysema, chronic bronchitis	38,96	1,65	11,53
	Other musculoskeletal joint	15,37	1,85	9,59		Heart failure	68,79	1,63	11,35
	Chronic kidney	47,06	1,80	9,33		Anemia	23,79	1,62	11,34
	Allergy	2,78	1,76	9,13		Other musculoskeletal joint	18,64	1,62	11,31
	Anemia	22,43	1,72	8,89		Allergy	4,75	1,61	11,22
	Heart failure	62,35	1,71	8,83		Chronic kidney	61,30	1,60	11,20
	Other skin (D)	3,17	1,61	8,33		Sleep	18,58	1,47	10,28
	Sleep	11,62	1,60	8,28		Colitis related diseases	26,24	1,47	10,28
	Colitis related diseases	25,22	1,49	7,73		Atrial fibrillation	47,31	1,34	9,37
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Respiratory, cardiovascular, behavioral & genitourinary	Allergy	8,35	5,29	56,72	Respiratory, cardiovascular, behavioral & genitourinary	Allergy	11,61	3,93	54,62
	Other respiratory (D)	9,45	4,08	43,72		Other cardiovascular diseases (D)	19,41	3,26	45,33
	Other cardiovascular diseases (D)	17,46	3,99	42,78		Other respiratory (D)	12,24	3,05	42,43
	Other psychiatric and behavioral	20,38	3,93	42,15		Other psychiatric and behavioral	23,78	2,68	37,27
	Prostate	48,33	2,41	25,78		Prostate	51,75	2,14	29,81
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	44,63	2,15	23,02		Other genitourinary	8,14	2,01	28,01
	Peripheral vascular	27,64	2,06	22,07		COPD, emphysema, chronic bronchitis	46,31	1,96	27,31
	Other skin (D)	3,93	1,99	21,35		Peripheral vascular	31,12	1,94	26,96
	Esophagus stomach duodenum	14,58	1,85	19,83		Other skin (D)	4,97	1,77	24,68
	Sleep	12,80	1,76	18,87		Esophagus stomach duodenum	19,16	1,57	21,79
	Other genitourinary	5,22	1,62	17,34		Sleep	18,64	1,48	20,55
	Solid neoplasms (D)	29,61	1,56	16,73		Solid neoplasms (D)	34,62	1,45	20,17
	Deafness hearing loss (D)	21,30	1,44	15,42		Ischemic heart	34,50	1,43	19,89
	Neurotic, stress and somatoform	15,24	1,42	15,17		Deafness hearing loss (D)	28,93	1,36	18,85
	Ischemic heart	34,10	1,39	14,92		Colitis related diseases	24,13	1,35	18,84
	Colitis related diseases	21,77	1,29	13,81		Cerebrovascular	18,06	1,31	18,24
	Other musculoskeletal joint	10,50	1,27	13,56		Neurotic, stress and somatoform	18,51	1,29	18,00
	Cerebrovascular	18,66	1,26	13,51		Chronic pancreas, biliary-gallbladder (D)	7,15	1,27	17,67
	Inflammatory arthropathies	4,73	1,24	13,34		Dyslipidemia	53,11	1,21	16,83
	Dyslipidemia	51,59	1,23	13,20		Depression mood	19,00	1,19	16,54

Baseline (2012)					End of follow-up (2016)				
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Diabetes & ischemic cardiopathy	Diabetes	71,00	2,13	36,45	Diabetes & ischemic cardiopathy	Ischemic heart	49,55	2,05	34,55
	Ischemic heart	50,95	2,08	35,61		Diabetes	71,14	2,03	34,13
	Peripheral vascular	26,79	2,00	34,18		Peripheral vascular	31,89	1,99	33,42
	Other genitourinary	6,41	1,99	34,06		Other genitourinary	7,25	1,79	30,18
	Thyroid	9,99	1,77	30,30		Cerebrovascular	22,90	1,66	27,97
	Glaucoma	12,73	1,73	29,54		Glaucoma	13,67	1,64	27,51
	Dyslipidemia	72,11	1,72	29,47		Dyslipidemia	70,79	1,61	27,12
	Cerebrovascular	23,78	1,61	27,52		Thyroid	10,68	1,53	25,78
	Other skin (D)	3,08	1,56	26,75		Other skin (D)	3,98	1,42	23,89
	Chronic kidney	39,36	1,51	25,79		Anemia	20,31	1,39	23,32
	Anemia	18,51	1,42	24,26		Chronic kidney	52,53	1,37	23,12
	Obesity (D)	48,11	1,39	23,85		Obesity (D)	48,90	1,29	21,69
	Hypertension	93,43	1,25	21,48		Hypertension	93,94	1,20	20,14
	Esophagus stomach duodenum	9,44	1,20	20,51		Esophagus stomach duodenum	14,20	1,16	19,52
	Prostate	21,16	1,05	18,03		Cataract lens (D)	33,81	1,05	17,67
	Cataract lens (D)	24,91	1,01	17,26		Prostate	25,32	1,05	17,64
	Solid neoplasms (D)	18,52	0,98	16,72		Solid neoplasms (D)	23,85	1,00	16,80
	Heart failure	35,58	0,97	16,66		Colitis related diseases	17,07	0,96	16,11
	Colitis related diseases	16,12	0,95	16,33		Heart failure	39,80	0,94	15,83
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	17,86	0,86	14,72		Deafness hearing loss (D)	18,31	0,86	14,43
Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1	Pattern	Disease or Disease-Drug Group	Prev C1	OE C1	Exc C1
Musculoskeletal, mental, behavioral, genitourinary, digestive & dermatological	Neurotic, stress and somatoform	43,42	4,03	30,69	Musculoskeletal, mental, behavioral, genitourinary, digestive & dermatological	Neurotic, stress and somatoform	47,99	3,36	32,00
	Dorsopathies	34,48	3,72	28,31		Dorsopathies	38,30	2,89	27,59
	Other musculoskeletal joint	27,86	3,36	25,56		Depression mood	46,11	2,89	27,50
	Depression mood	44,53	3,27	24,90		Osteoporosis	14,57	2,78	26,54
	Sleep	23,24	3,20	24,33		Other musculoskeletal joint	31,06	2,70	25,74
	Osteoporosis	22,58	3,16	24,06		Sleep	32,34	2,56	24,44
	Other genitourinary	9,23	2,86	21,78		Osteoarthritis, degenerative joint	59,27	2,21	21,06
	Esophagus stomach duodenum	20,94	2,66	20,23		Esophagus stomach duodenum	25,62	2,10	19,97
	Osteoarthritis, degenerative joint	56,68	2,56	19,44		Other skin (D)	5,69	2,03	19,38
	Other skin (D)	4,92	2,50	19,00		Thyroid	14,08	2,02	19,25
	Thyroid	12,62	2,24	17,03		Other psychiatric and behavioral	16,49	1,86	17,71
	Allergy	3,32	2,10	15,99		Colitis related diseases	32,78	1,84	17,53
	Colitis related diseases	33,45	1,98	15,07		Other genitourinary	7,32	1,81	17,27
	Other psychiatric and behavioral	9,73	1,88	14,29		Allergy	5,01	1,69	16,14
	Peripheral neuropathy	8,77	1,81	13,80		Deafness hearing loss (D)	31,78	1,49	14,19
	Deafness hearing loss (D)	23,41	1,58	12,03		Peripheral neuropathy	10,54	1,44	13,75
	Other respiratory (D)	3,44	1,49	11,32		Other respiratory (D)	5,04	1,26	11,96
	Cataract lens (D)	33,60	1,36	10,35		Cataract lens (D)	40,00	1,24	11,85
	Heart failure	43,08	1,18	8,97		Heart failure	50,35	1,19	11,35
	COPD, emphysema, chronic bronchitis	23,74	1,14	8,70		Atrial fibrillation	39,69	1,13	10,73

Les categories ressaltades en vermell arriben al llindar de la relació O/E de dos o a l'exclusivitat $\geq 30\%$. Les categories ressaltades en blau corresponen a la categoria de malaltia (sense fàrmac associat).

Abreviacions: Prev: prevalença de la malaltia en el clúster; O/E ratio: relació observat/esperat; Exc: exclusivitat; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; D: categoria de malaltia (tots els altres grups corresponen a malaltia-medicament).

A14. Probabilitats de transició de Viterbi des de l'inici fins a la fi de l'estudi

2016 2012	Cardiac	Non-specific	Mental, behavioral, digestive & cerebrovascular	Neuropathy, autoimmune & musculoskeletal	Multisystemic	Respiratory, cardiovascular, behavioral & genitourinary	Diabetes & ischemic cardiopathy	Musculoskeletal, mental, behavioral, genitourinary, digestive & dermatological	Transfer out	Death
Cardiac	67,27	0,77	0,4	1,21	1,54	0,02	0,16	0,98	1,18	26,48
Non-specific	2,59	42,06	3,94	0,63	2,27	2,37	1,17	3,17	4,97	36,82
Mental, behavioral, digestive & cerebrovascular	0,11	3,05	33,3	0,03	0,17	0,06	0,1	0,14	2,84	60,2
Neuropathy, autoimmune & musculoskeletal	1,8	1,09	0,32	68,11	1,4	0,13	3,86	0,3	1,1	21,9
Multisystemic	0,35	1,04	0,2	0,12	54,04	0,06	0,27	0,26	1,58	42,08
Respiratory, cardiovascular, behavioral & genitourinary	0,11	1,13	0,13	0,07	1,1	70,39	0,94	0,35	1,08	24,69
Diabetes & ischemic cardiopathy	0,83	1,2	1,08	2,84	2,3	2,22	57,95	0,67	0,98	29,93
Musculoskeletal, mental, behavioral, genitourinary, digestive & dermatological	1,42	4,5	1,09	0,25	1,29	0,25	0,34	60,68	1,83	28,36

Els patrons per a l'any 2012 es mostren verticalment i els de l'any 2016 horitzontalment. Els patrons ombrejats en gris corresponen a transferències i defuncions