

## Comorbilidad, alternativas y desafíos de su investigación en cáncer

### Comorbidity, alternatives and challenges in cancer research

Madelaine Sarria Castro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1798-5259>

Juan Jesús Lence Antá<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3136-2904>

Orlando Parellada Joa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8088-0233>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [madelainesc@gmail.com](mailto:madelainesc@gmail.com)

#### RESUMEN

En los últimos años se han incrementado los estudios de comorbilidad. El artículo expone una síntesis actualizada de las medidas más empleadas en la investigación en cáncer y algunas particularidades de su aplicación; pretende ofrecer una cultura estadística al respecto. El espectro de medidas de comorbilidad es amplio, sin que pueda determinarse un método claramente superior. La elección del instrumento más idóneo dependerá del problema de investigación, objetivos, diseño del estudio, fuentes de información disponibles y el tiempo previsto de la investigación. La comorbilidad es una variable multidimensional de carácter dinámico. Su incorporación en los sistemas de información estadísticos actuales y en los registros hospitalarios de cáncer favorece la gestión de la información y maximiza su aprovechamiento en el proceso médico asistencial e investigativo.

**Palabras clave:** comorbilidad; cáncer; escalas; fuentes de información.

#### ABSTRACT

In recent years, comorbidity studies have increased.

This article presents an updated synthesis of the most commonly used measures in cancer research and some particularities of their application; it will offer a statistical culture in this respect. The spectrum of comorbidity measures is wide, and no clearly superior method can be determined. The choice of the most suitable instrument will depend on the research problem, objectives, study design, planned or available sources of information and the expected time of the investigation. Comorbidity is a multidimensional variable of a dynamic nature. Its incorporation in current statistical information systems and in hospital cancer registries favors information management and maximizes its use in the medical care and research process.

**Keywords:** comorbidity; cancer; measures; information sources.

Recibido: 27/06/2022

Aprobado: 05/08/2022

## Introducción

El envejecimiento poblacional es una de las tendencias más significativas del siglo XXI con repercusiones importantes sobre la sociedad, que ponen en alerta a los sistemas de salud. Los cambios demográficos y socioeconómicos han causado efectos esperados en los perfiles epidemiológicos, donde las enfermedades crónicas no transmisibles alcanzan un lugar preponderante <sup>(1,2)</sup>; son la primera causa de muerte y se espera que su carga aumente debido al incremento de la población mayor de 60 años.

Cuba es uno de los primeros países de América Latina y el Caribe en iniciar la transición demográfica.<sup>(3)</sup> Actualmente, el porcentaje de adulto mayor en la población cubana asciende al 21.6 %.<sup>(4)</sup>

La morbilidad por enfermedad crónica erige como tema destacado para las investigaciones en cáncer. Más del 60 % de los pacientes diagnosticados con

cáncer corresponden a la población geriátrica; y más del 70 % de las defunciones se producen en pacientes mayores de 65 años.<sup>(5,6)</sup>

En la literatura sobre el cáncer se destaca la comorbilidad como un factor pronóstico independiente. *Cancer and Aging Research Group* en colaboración con *National Cancer Institute and the National Institute on Aging* analizaron las medidas de comorbilidad, su estandarización e incorporación en investigaciones clínicas, epidemiológicas y de intervención<sup>(7)</sup>. Su investigación en cáncer cobra importancia ante los cambios demográficos actuales que determinan el aumento de su prevalencia. Además, es uno de los principales factores que intervienen en el diagnóstico, estrategia terapéutica y éxito del tratamiento.<sup>(8-10)</sup>

En los últimos años se han incrementado los estudios de comorbilidad con estimación de índices validados en Oncología. Sin embargo, en Latinoamérica a penas se vislumbran los primeros pasos en la aplicación de dicha metodología y en Cuba son escasos los antecedentes.<sup>(11)</sup> El artículo expone una síntesis actualizada de las medidas de comorbilidad de uso frecuente en la investigación en cáncer y algunas particularidades de su aplicación; pretende ofrecer una cultura estadística al respecto e incentivar su empleo en la atención médica, gestión sanitaria e investigación.

## **Aspectos contextuales a considerar en el análisis de comorbilidad**

La repercusión de las comorbilidades en la supervivencia del paciente con cáncer, no implica que su magnitud o carga en la mortalidad sea igual a nivel poblacional y de grupos; por lo que adquiere un valor particular la región, el país y la comunidad en que se realiza.

El nivel socioeconómico y la organización de los sistemas, servicios y políticas sanitarias son factores externos determinantes del estado de salud de las poblaciones, cuyas diferencias pueden provocar inequidades perceptibles, dianas del proceso salud enfermedad. Un volumen importante de literatura referente

surge luego de la primera publicación del Centro Internacional de Investigaciones en Cáncer (*International Agency for Research on Cancer; IARC*) sobre desigualdades sociales y cáncer.<sup>(12-15)</sup>

Las condiciones económicas o el estrato social del paciente son considerados correlatos de la comorbilidad que deberán ser valorados como factores contextuales, si se desean determinar las razones subyacentes del pronóstico del cáncer y las variaciones regionales en la supervivencia.<sup>(16)</sup> De igual modo, se alude al impacto de la asistencia sanitaria en los gradientes sociales de supervivencia al cáncer, en la incidencia y mortalidad de otras enfermedades crónicas no transmisibles. Actualmente, se aboga por la incorporación de estos factores como variables independientes en determinados escenarios.<sup>(17)</sup>

Estudios publicados por Oksbjerg Dalton S,<sup>(18,19)</sup> Ibfelt EH.<sup>(20)</sup> y Robinson KM<sup>(21)</sup> son ejemplos del tema en cuestión. Realizados en Dinamarca, país considerado entre los de mejores servicios sanitarios y calidad de vida en Europa. Reconocido, además, por su Sistema de Salud Pública gratuito e inclusivo.<sup>(22)</sup>

Oksbjerg Dalton S. *et al.*<sup>(18)</sup> ultimaron que las desigualdades socioeconómicas se reflejan en la supervivencia global de las mujeres con cáncer de mama. Se observaron diferencias hasta de un 15 % con el ajuste de covariables (comorbilidades, tratamiento). Concluyeron que las diferencias en la supervivencia a largo plazo podrían ser atribuibles al estatus socioeconómico del paciente, que genera disparidades en el acceso a los servicios sanitarios, la gestión y el cumplimiento de los tratamientos de las comorbilidades. Los propios autores realizaron un estudio similar en cáncer de pulmón.<sup>(19)</sup> Los resultados mostraron disminución la supervivencia en un 14 % en grupos económicamente vulnerables. Las diferencias fueron ostensibles en etapas clínicas avanzadas, con un incremento significativo del riesgo de muerte en pacientes de bajos ingresos (HR=1.12; IC95 % 1.05-1.25). Constataron que las desigualdades socioeconómicas podían explicar las diferencias observadas en el estadio clínico, recepción del tratamiento de primera línea, prevalencia de comorbilidades y supervivencia.

Ibfelt EH<sup>(20)</sup> investigó a mujeres danesas con cáncer cervicouterino. Los resultados fueron concluyentes y en correspondencia con las publicaciones precedentes.

El rol de las covariables sociales y la comorbilidad en las variaciones de tiempo en el diagnóstico de cáncer ginecológico fueron evaluadas por KM Robinson<sup>(21)</sup> en igual escenario, con resultados convincentes. El estudio demostró que el riesgo de experimentar largos retrasos en el diagnóstico se incrementa significativamente en pacientes con factores sociodemográficos desventajosos y con mayor índice de comorbilidad.

Los factores socioeconómicos y la organización y estructura de los servicios sanitarios son determinantes incuestionables del estado de salud de las poblaciones. Su consecuente repercusión en el comportamiento de la comorbilidad a nivel colectivo e individual es esperada. El incremento de las publicaciones que identifican la influencia de la comorbilidad y sus correlatos en el pronóstico del cáncer demuestran su incuestionable valor en la evaluación de la supervivencia.<sup>(23-25)</sup> Se sugiere su control durante el diseño del estudio o el análisis estadístico de los datos, en evitación de sesgos de selección que invaliden los resultados. Revistas de alto factor de impacto como *JAMA Surgery*,<sup>(26)</sup> *Breast*<sup>(27)</sup> y *BMC Cancer*<sup>(28)</sup> disponen de artículos recientes con esta visión.

En Cuba, los elementos organizacionales y sistémicos que definen la estructura sanitaria del país, acompañado de sus políticas de atención priorizada a enfermedades crónicas y grupos poblacionales de riesgos; suponen cambios en la carga de las comorbilidades sobre la mortalidad del paciente con cáncer. Ello determina diferencias en comparación con otros países y en el ámbito nacional entre las diferentes provincias y comunidades, que merecen ser estudiadas. A pesar del auge de los estudios en materia de desigualdades sociales y sanitarias; es necesario el incremento de las investigaciones sobre comorbilidad y cáncer con un abordaje integral que incluya los factores contextuales analizados.

## Medidas de comorbilidad en cáncer

Las investigaciones biomédicas en cáncer, generalmente, necesitan controlar las comorbilidades preexistentes en el paciente o evaluar su influencia en el pronóstico de los resultados. Igual ocurre en estudios dirigidos a la evaluación de tecnologías sanitarias, calidad de los servicios médicos o impacto de las políticas de salud. Para ello se requiere el empleo de instrumentos que garanticen su adecuada medición. Sin embargo, el frecuente uso irreflexivo e inapropiado del término podría ocasionar errores en la interpretación de las medidas.

*Medical Subject Headings* define el descriptor comorbilidad, como la presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con relación al diagnóstico inicial o condición señalizadora objeto del estudio. La comorbilidad puede afectar la capacidad funcional y la supervivencia del paciente; puede ser usado como indicador para pronosticar la duración de la hospitalización, factores de costos y el resultado o supervivencia.<sup>(29)</sup>

Los investigadores deberán discernir entre comorbilidades y complicaciones propias del cáncer y/o tratamiento. Para lo cual prestablecerán el tiempo entre el diagnóstico de la comorbilidad y el oncológico.

El estado funcional es una medida del bienestar del paciente con cáncer, por lo general, evaluada como factor pronóstico en cáncer. Los instrumentos de comorbilidad deben distinguirse de las escalas de estado funcional.

En ocasiones, el término "multimorbilidad" se utiliza erróneamente en la investigación de forma intercambiable con "comorbilidad". La multimorbilidad se refiere a las interacciones complejas de varias enfermedades coexistentes, sin la identificación de una enfermedad índice.<sup>(29)</sup>

La definición de la enfermedad índice (ej.: cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, etc.) es el punto de partida. Existen medidas de comorbilidad generales validadas para determinada enfermedad índice y medidas específicas. Algunos autores muestran preferencia por instrumentos específicos; sin embargo, estos nos privan de las comparaciones entre diferentes contextos de investigación.<sup>(30)</sup>

Sarfati D<sup>(30)</sup> realizó uno de los estudios bibliométricos más novedosos y completos sobre enfoques y medidas de comorbilidad empleados en las investigaciones en cáncer. Resume la metodología empleada, el contexto en que son aplicadas las escalas, origen de los datos y evalúa criterios de validez, confiabilidad y factibilidad. Examinó, con minuciosidad y reconocida experticia, 2975 artículos publicados por Medline y concluyó que no existe un método referencial.

Se han desarrollado una veintena de medidas alternativas, cuya elección depende de factores inherentes al estudio en cuestión. Los métodos varían desde el simple recuento de afecciones individuales preestablecidas hasta el cálculo de índices ponderados.<sup>(30-33)</sup>

Los intentos iniciales para medir la comorbilidad implicaban una simple dicotomía de presencia o ausencia de enfermedad. El método desarrollado por Elixhauser *et al.*<sup>(34)</sup> ofreció un enfoque integral que abarcó un conjunto ampliado de 30 comorbilidades, basado en el recuento de las mismas. Destinado a evaluar su relación con resultados a corto plazo (estadía hospitalaria, gastos de la atención médica, mortalidad hospitalaria, etc.), proporcionados por datos administrativos en poblaciones hospitalarias heterogéneas y clínicamente específicas. Método novedoso que ofrece una lista nominativa de comorbilidades más exhaustiva que otras propuestas y los correspondientes Grupos de enfermedades Relacionados por Diagnósticos (GRDs), según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Ellos proveen una herramienta conservadora que excluye condiciones clínicas directamente relacionadas con la enfermedad índice y garantiza la depuración de los diagnósticos secundarios. Brinda, además, un enfoque flexible moderado por el juicio clínico de los investigadores. Permite excluir algunas de las comorbilidades establecidas en el modelo según las características o especificidades de la población en estudio. Ha sido validado en cáncer de la cavidad oral, mama, cérvix, colon y próstata.<sup>(32,35,36)</sup>

Los instrumentos basados en índices ponderados, dimensionan las comorbilidades según su impacto relativo en la variable de respuesta. El Índice de Charlson (*CCI, Charlson Comorbidity Index*)<sup>(37)</sup> es el primero publicado con este

enfoque y el más citado en la literatura oncológica. En su desarrollo se utilizaron datos administrativos, posteriormente fue validado por los autores en pacientes con cáncer de mama. La medida ofrece, además, una alternativa para aquellos que deseen controlar el efecto de la edad sobre el resultado, conocida como CCI ajustado por edad. Utilizado como variable de ajuste en modelos pronósticos con demostrada consistencia y validez; certificado como predictor de la supervivencia libre de progresión en cáncer de mama y próstata. Empleado en la mayoría de las localizaciones de cáncer y en el desarrollo de otros indicadores como el Índice de comorbilidad del Instituto Nacional del Cáncer, Estados Unidos (*NCI, National Cancer Institute Comorbidity Index*);<sup>(38)</sup> específico para oncología con excelente valor predictivo, confiabilidad y factibilidad.<sup>(8,11,30,31,37)</sup> Igualmente, el CCI ha dado origen a indicadores ponderados para determinadas localizaciones. Ejemplos: el Índice de comorbilidad de Cabeza y Cuello de la Universidad de Washington (*WUHNCI, Washington University Head and Neck Comorbidity Index*);<sup>(39)</sup> el Índice de Comorbilidad Simplificado (*SCS, Simplified Comorbidity Score*)<sup>(40)</sup> establecido para pulmón y el Índice de comorbilidad para el trasplante de células hematopoyéticas (*HCT-CI, Hematopoietic cell transplantation comorbidity Index*). Este último, destinado a evaluar el valor predictivo de las comorbilidades en la mortalidad y la supervivencia libre de recaída en pacientes con neoplasias hematológicas.<sup>(41)</sup> Los índices específicos de comorbilidad surgidos como modificaciones del CCI emplean ponderaciones basadas en los coeficientes beta de modelos matemáticos multivariados.

Otro enfoque para medir la comorbilidad es en función de órganos y sistemas corporales. Las medidas de este grupo resultan menos atractivas, exigen experiencia y emplean fuentes de información primarias. Generan extensas bases de datos que complejizan la gestión de información y el procesamiento estadístico. La escala de puntuación acumulativa de enfermedad (*CIRS, Cumulative Illness Rating Scale*)<sup>(42)</sup> fue la primera publicada con esta perspectiva; exhaustiva y fiable para evaluar el deterioro físico. Utilizada para determinar el impacto negativo de la comorbilidad en la supervivencia del cáncer<sup>(43)</sup> y en diagnósticos específicos como:

leucemia,<sup>(44,45)</sup> linfomas,<sup>(46,47)</sup> cáncer de laringe,<sup>(48)</sup> próstata<sup>(49)</sup> y colorrectal.<sup>(50)</sup> CIRS ha sido la medida genérica de su tipo con mayor experiencia en cáncer y sólidas evidencias de validez de constructo, valor pronóstico y confiabilidad.<sup>(30)</sup> A partir de ella surge una propuesta por Miller et al. (*CIRS-G*),<sup>(51)</sup> específica para la población geriátrica con demostrada capacidad predictiva de hospitalización y de mortalidad.<sup>(52-55)</sup>

El índice de Kaplan-Feinstein (*KFI, Kaplan Feinstein Index*)<sup>(56)</sup> es otra de las medidas generales del grupo, reconocido por su simplicidad. Frecuente predictor de supervivencia en cáncer; validado en cabeza y cuello, mama, pulmón y próstata.<sup>(10,33,57,58)</sup> Su modificación dio lugar al índice de Evaluación de Comorbilidad en el Adulto-27 (*ACE-27, Adult Comorbidity Evaluation-27*), medida específica en cáncer, habitualmente utilizada en cáncer de cabeza y cuello.<sup>(59-61)</sup> Las guías actualizadas de la *National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®, 2023)*<sup>(62)</sup> proponen su empleo en el proceso asistencial y ensayos clínicos. El índice con excelente capacidad predictiva, no siempre es factible en investigaciones retrospectivas porque comprende comorbilidades que requieren confirmación diagnóstica por procedimientos invasivos o evaluación médica especializada. En caso de empleo, el investigador deberá garantizar la calidad de la fuente de información en aras de disminuir el riesgo de sesgos.<sup>(30,33,63)</sup>

Las medidas de comorbilidad utilizadas en cáncer son diversas; algunas adecuadas para el ámbito clínico y otras idóneas para la investigación. Existen medidas genéricas y específicas en cuanto a: enfermedad índice, diagnóstico topográfico y poblaciones de riesgos. En tal sentido, las guías de la *NCCN®*<sup>(62)</sup> para el adulto mayor, destacan la necesidad de la evaluación geriátrica integral en la práctica clínica y la investigación; con especial énfasis en el empleo de instrumentos de comorbilidad reconocidos (*ICC, CIRS-G, HCT-CI*).

Es incuestionable el amplio espectro de alternativas. La elección adecuada de la medida de comorbilidad, requiere el análisis de criterios relacionados con la investigación en proyecto. El problema de investigación y el contexto en el que se enmarca determinan optar por una medida general o específica. El objetivo de

investigación define la variable de respuesta; la capacidad predictiva de los instrumentos difiere si los resultados a evaluar son a corto o a largo plazo. Deberán ser considerados el tipo de estudio y el diseño de la investigación en proyecto; no obviar que la aplicación de ciertas escalas incrementa la probabilidad de sesgos de información en los estudios retrospectivos. Las fuentes de información primarias y secundarias a emplear son un elemento sustancial, por los requerimientos de las medidas de comorbilidad en tal sentido y el manejo ulterior de los datos. No menos importante, es el tiempo de investigación planificado, debido a las diferencias entre los enfoques en cuanto a factibilidad.

Las medidas de comorbilidad están destinadas a medir el mismo constructo; no obstante, varían con respecto al propósito para el cual fueron creadas y las fuentes de información utilizadas. Revisores del tema opinan que no existe un *“gold standar”*, ninguno de los enfoques puede considerarse claramente superior. La elección del método óptimo exige del investigador el conocimiento previo y familiarización con el tema; fundamentalmente, la identificación de las bondades e inconvenientes de las medidas de comorbilidad validadas en cáncer.

### **Disponibilidad y calidad de las fuentes de información**

La medida de las comorbilidades resumida en un índice, que en ocasiones involucra su severidad, la convierten en una variable multidimensional de carácter dinámico. Según los objetivos perseguidos por el investigador, es empleada como variable de confusión, moduladora, de exposición o variable de resultado. Se nutre de fuentes de información primarias (informes médicos, entrevistas directas al paciente, juicio clínico) y secundarias (bases de datos administrativos).<sup>(64)</sup>

Las bases de datos administrativos suelen ser la fuente de información más factible por el universo que comprenden, la rapidez en la recolección de datos y el bajo costo de su empleo en la investigación. Sin embargo, adolecen de una limitada capacidad discriminatoria entre las comorbilidades y las enfermedades relacionadas al diagnóstico principal o que se presentan como complicaciones del tratamiento oncoespecífico. De igual modo, reducen la elección de instrumentos de comorbilidad a los que solo emplean bases de datos administrativos.

Aproximación simplista que puede ser válida en función de los objetivos de investigación y población en estudio. Sus ventajas la convierten en una de las principales fuentes a emplear en estudios epidemiológicos, fundamentalmente, retrospectivos. La calidad y oportunidad de la información dependerá del nivel de complejidad de esta y de su integración con la información registrada directamente del paciente.

Las diferentes fuentes de información pueden complementarse, el uso combinado de ellas ofrece mayor validez y confiabilidad a los datos recolectados. Su integración en un sistema de información que garantice sistematicidad en la captación y actualización de datos, aportaría mayores beneficios en términos de calidad y eficiencia.

Los registros de cáncer son un recurso invaluable para la investigación. Desde principios de siglo, se ha comunicado el interés de añadir la comorbilidad como información obligatoria. En el año 2003, organismos rectores de Estados Unidos y Reino Unido, establecieron directrices para la captación de dicha información en los registros o su vínculo con bases de datos administrativos.<sup>(59,65)</sup>

Los registros de cáncer de base poblacional desempeñan un papel protagónico en la estimación de la incidencia del cáncer, examen de tendencias recientes y predicción de su evolución futura. Inicialmente, se fomentó su vínculo con bases de datos administrativos de gran alcance. Sin embargo, para garantizar una visión objetiva de la carga que representan las comorbilidades en el paciente oncológico, es esencial la captación rutinaria y continua de datos sobre enfermedades coexistentes.<sup>(66,67)</sup> Además, los vínculos especializados a gran escala con bases de datos de salud externas son lentos, extensivos en recursos y con grandes desafíos regulatorios y legales. Estos argumentos, sitúan el registro de base hospitalario como la mejor opción para el manejo de la información de comorbilidad.

Durante décadas, los registros hospitalarios de cáncer han sido diseñados para captar información relacionada, básicamente, con las características clínicas e

histopatológicas del cáncer, tratamiento y evolución; otras condiciones médicas han sido ignoradas.

La *Commission on Cancer (CoC) of the American College of Surgeons (ACS)* estableció pautas para la inclusión de la comorbilidad como requisito indispensable en los registros hospitalarios; desde entonces, la información fue comprendida en más de 1400 programas aprobados. Las normativas actuales permiten la inclusión de 10 diagnósticos secundarios y utilizan el informe de alta hospitalaria como fuente primaria de información.<sup>(59,65)</sup> En consecuencia, la Asociación Norteamericana de Registros Centrales de Cáncer (*NAACCR, North American Association of Central Cancer Registries*)<sup>(68)</sup> estandarizó el uso de la información procedente de bases de datos de egresos hospitalarios y su vinculación en los procedimientos habituales del registro. La Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (*IARC/OMS*), insta a incorporar en los registros hospitalarios, datos relacionados con factores pronósticos como: estado general del paciente, número y severidad de las comorbilidades coexistentes, así como otras condiciones potenciales de riesgo.<sup>(59)</sup>

El Registro Nacional de Cáncer en Cuba, es de base poblacional; descentralizado en todas las provincias del país. Actualmente, las proyecciones están dirigidas al desarrollo de los registros hospitalarios en los principales centros de atención al paciente oncológico. La oportunidad y viabilidad de una red nacional de registros institucionales de cáncer es inobjetable; cierra un círculo virtuoso de flujo de información hacia el registro poblacional garante de calidad, buen funcionamiento y sostenibilidad. Su implementación en las instituciones requiere del llamado conjunto mínimo de datos informatizados (egreso hospitalario, actividad quirúrgica, defunciones, anatomía patológica); cuyas fuentes primarias de información son coincidentes con las empleadas por Sistemas de Información de Estadística Complementaria (SIEC) aprobados por la Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud (SIEC de Movimiento hospitalario, SIEC de Actividades de cirugía y anestesia). El Registro de Fallecidos y el Registro Poblacional de Cáncer son sistemas de registros con alcance nacional, presentes

en los centros sanitarios de segundo y tercer nivel de atención. Los procedimientos normativos de todos ellos, contemplan la codificación de los diagnósticos primarios y secundarios, según la CIE vigente. De modo, que a nivel nacional e institucional existen las bases conceptuales y estructurales requeridas para el vínculo de la información entre dichos sistemas y el registro hospitalario de cáncer. La comorbilidad es una variable claramente asociada al envejecimiento, expuesta a exacerbaciones y remisiones, que exige procedimientos sistemáticos de recolección de datos y el seguimiento pasivo del paciente. La validez y factibilidad de la relación entre las bases de datos administrativos de los sistemas especializados en estadísticas continuas y el registro hospitalario, han sido demostradas en estudios realizados sobre el tema.<sup>(34,59,69,70)</sup>

El SIEC de movimiento hospitalario es la mayor plataforma de datos administrativos sobre pacientes hospitalizados existente en Cuba y la principal fuente de información sobre morbilidad atendida. El valor de su información reside en la obligatoriedad de la confección del informe al egreso por el médico asistencial. Diversos estudios internacionales recomiendan la evaluación periódica de estos sistemas en aras de garantizar la precisión de los registros de altas hospitalarias y el control de su calidad; parámetros en los que influyen dos momentos: la confección del informe médico y el proceso de codificación estadística.<sup>(34,71,72)</sup>

De importancia particular es el registro de todas las comorbilidades presentes en el paciente con cáncer y el tiempo de diagnóstico.<sup>(73)</sup> Los cuadros crónicos son los más obviados por médicos y codificadores, su omisión conduce a resultados incongruentes y sesgados. El subregistro desvirtúa el análisis estadístico y produce las denominadas "*paradojas de la información sobre la morbilidad hospitalaria*"; apreciadas cuando la comorbilidad resulta un factor protector (Hazard Ratio < 1) en aquellos estudios que evalúan su impacto en la mortalidad.<sup>(74,75)</sup>

La estandarización de las medidas de comorbilidad descansa en el proceso de codificación de diagnósticos. Estudios en Norteamérica muestran tasas de error

en torno al 20 %. El riesgo varía ostensiblemente según la enfermedad diagnosticada; lo cual supone un sesgo sobreañadido.<sup>(74,76-78)</sup>

La información sobre comorbilidad en el paciente con cáncer, debe dar respuesta de forma estructurada, fiable y sencilla a las necesidades de conocimiento que hoy se consideran ineludibles. La disponibilidad de sistemas de información y recursos informáticos institucionales con calidad, oportunidad y acceso a la información de comorbilidad; así como la incorporación en ellos, de escalas estandarizadas e índices de reconocimiento internacional, potenciarán su empleo cotidiano en el ámbito clínico y la investigación.

## Consideraciones finales

La investigación de las comorbilidades en cáncer es vital en el diseño de estrategias óptimas para la asistencia médica y la gestión en salud. El envejecimiento poblacional significa un logro inobjetable, pero comprende desafíos importantes para el paciente y el sistema. La organización de los servicios y políticas de salud están comprometidos con el escenario demográfico actual que requiere la forja de un paradigma en la atención oncológica del paciente, caracterizado por un enfoque multidisciplinario y holístico en la asistencia sanitaria y en la investigación. Incorporar la medición estandarizada de la comorbilidad, flexibilizar los criterios de elegibilidad para los ensayos clínicos y potenciar los estudios epidemiológicos en esta línea de investigación, ofrecerán una base de pruebas más amplia y generalizable. La integración de la comorbilidad en los sistemas de información estadísticos actuales y en los registros hospitalarios de cáncer favorecerá la gestión de la información y maximizará su aprovechamiento en el proceso médico asistencial e investigativo.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2014. Ginebra: OMS; 2014.

2. S. Huenchuan (ed.). Envejecimiento, personas mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: perspectiva regional y de derechos humanos. Libros de la CEPAL, N° 154 (LC/PUB.2018/24-P), Santiago, Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL); 2018.
3. El Envejecimiento de la Población Cubana por provincias y municipios. Colectivo de autores. Centro de estudios de población y desarrollo; 2015.  
Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2021. La Habana: MINSAP; 2022.
4. Okoli GN, Stirling M, Racovitan F, Lam OLT, Reddy VK, Copstein L, et al. Integration of geriatric assessment into clinical oncology practice: A scoping review. *Current Problems in Cancer*. 2021;45(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2020.100699>.
5. Meehan AM, Kassab L, Qin H. Cancer and older adult patient care. *Hosp Pract* (1995). 2020 Mar;48(sup1):17-25. <https://10.1016/j.jgo.2015.12.002>
6. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(4):249-57.  
<https://10.1016/j.jgo.2015.12.002>
6. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8-35.  
<https://10.1159/000521288>
7. Salika T, Lyratzopoulos G, Whitaker KL, Waller J, Renzi C. Do comorbidities influence help-seeking for cancer alarm symptoms? A population-based survey in England. *J Public Health (Oxf)*. 2018;40(2):340-349.  
<https://10.1093/pubmed/fox072>
8. Sarfati D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):924-33.
9. Sarria M, Parellada O, Small S, Lence JJ et al. Prevalence of comorbidity and impact on survival in women with lung, breast and cervical cancer. *J Gynecol Reprod Med*. 2021; 5(1):56-65. <https://dx.doi.org/10.33140/JGRM>

10. Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. Social inequalities and cancer. Lyon: IARC, IARC Scientific Publications; 1997:138.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. <https://10.3322/caac.21551>
12. Guevara M, Rodríguez-Barranco M, Puigdemont M, Minicozzi P, Yanguas-Bayona I, Porrás-Povedano M, *et al.* Disparities in the management of cutaneous malignant melanoma. A population-based high-resolution study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(4):e13043. <http://10.1111/ecc.13043>
13. Rosskamp M, Verbeeck J, Sass V, Gadeyne S, Verdoodt F, De Schutter H. Social Inequalities in Cancer Survival in Belgium: A Population-Based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021 Jan;30(1):45-52. <https://10.1158/1055-9965.EPI-20-0721>
14. Grose D, Devereux G, Milroy R. Comorbidity in lung cancer: important but neglected. A review of the current literature. *Clin Lung Cancer.* 2011 Jul;12(4):207-11. <https://10.1016/j.clcc.2011.03.020>
15. Tomatis L. Inequalities in cancer risk. *Semin Oncol.* 2001 Apr;28(2):207-9. [https://10.1016/s0093-7754\(01\)90093-4](https://10.1016/s0093-7754(01)90093-4)
16. Dalton SO, Ross L, Düring M, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, *et al.* Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer—A nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983–1999. *Int. J. Cancer.* 2007; 12:2524–253. <https://10.1002/ijc.22979>
17. Dalton SO, Steding-Jessen M, Jakobsen E, Møller A, Østerlind K, Schüz J, *et al.* Socioeconomic position and survival after lung cancer: Influence of stage, treatment and comorbidity among Danish patients with lung cancer diagnosed in 2004-2010. *Acta Oncol.* 2015 May;54(5):797-804. <https://10.3109/0284186X.2014.1001037>
18. Ibfelt EH, Kjær SK, Høgdall C. Socioeconomic position and survival after cervical cancer: influence of cancer stage, comorbidity and smoking among Danish women diagnosed between 2005 and 2010. *British Journal of Cancer.* 2013; 109:2489–2495. <https://10.1038/bjc.2013.558>

19. Robinson KM, Christensen KB, Ottesen B, Krasnik A. Socio-demographic factors, comorbidity and diagnostic delay among women diagnosed with cervical, endometrial or ovarian cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011 Sep;20(5):653-61. <https://10.1111/j.1365-2354.2011.01259.x>
20. Eguiaa HA, Sánchez-Seco Toledano P y Eshøja L. Primary care in Denmark. *Semergen*. 2019;45(8):552-558. <https://10.1016/j.semereg.2018.12.003>
21. Lamm R, Hewitt DB, Li M, Powell AC, Berger AC. Socioeconomic Status and Gastric Cancer Surgical Outcomes: A National Cancer Database Study. *J Surg Res*. 2022;275:318-326. <https://10.1016/j.jss.2022.02.004>
22. Skyrud KD, Bray F, Eriksen MT, Nilssen Y, Møller B. Regional variations in cancer survival: Impact of tumour stage, socioeconomic status, comorbidity and type of treatment in Norway. *Int. J. Cancer*. 2016;138, 2190–2200. <https://10.1002/ijc.29967>
23. Alifano M, Daffré E, Iannelli A, Brouchet L, Pierre, Falcoz PE *et al*. The Reality of Lung Cancer Paradox: The Impact of Body Mass Index on Long-Term Survival of Resected Lung Cancer. A French Nationwide Analysis from the Epithor Database. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4574. <https://10.3390/cancers13184574>
24. De Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up. *JAMA Surg*. 2021;156(7):628-637. <https://10.1001/jamasurg.2021.1438>
25. Coudé Adam H, Docherty Skogh AC, Edsander Nord Å, Schultz I, Gahm J, Hall P, *et al*. Survival in breast cancer patients with a delayed DIEP flap breast reconstruction after adjustment for socioeconomic status and comorbidity. *Breast*. 2021;59:383-392. <https://10.1016/j.breast.2021.07.001>
26. Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, *et al*. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer*. 2020;20(1):2. <https://10.1186/s12885-019-6472-9>

27. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [actualizado 2017 May 18; citado 2022 Abr 25]. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
28. Sarfati D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep;65(9):924-33. <https://10.1016/j.jclinepi.2012.02.017>
29. Boakye D, Günther K, Niedermaier T, Haug U, Ahrens W, Nagrani R. Associations between comorbidities and advanced stage diagnosis of lung, breast, colorectal, and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2021;75:102054. <https://10.1016/j.canep.2021.102054>
30. Mehta HB, Sura SD, Adhikari D, Andersen CR, Williams SB, Senagore AJ *et al*. Adapting the Elixhauser comorbidity index for cancer patients. *Cancer*. 2018;124(9):2018-2025. <https://10.1002/cncr.31269>
31. Pai K, Baaklini C, Cabrera CI, Tamaki A, Fowler N, Maronian N. The Utility of Comorbidity Indices in Assessing Head and Neck Surgery Outcomes: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2022;132(7):1388-1402. <https://10.1002/lary.29905>
32. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998 Jan;36(1):8-27. <https://10.1097/00005650-199801000-00004>
33. Sheu J, Palileo A, Chen MY, Hoepner L, Abulafia O, Kanis MJ, Lee YC. Hospice utilization in advanced cervical malignancies: An analysis of the National Inpatient Sample. *Gynecol Oncol*. 2019 Mar;152(3):594-598. <https://10.1016/j.ygyno.2018.12.016>
34. Pule L, Buckley E, Niyonsenga T, Roder D. Optimizing the measurement of comorbidity for a South Australian colorectal cancer population using administrative data. *J Eval Clin Pract*. 2020;26(4):1250-1258. <https://10.1111/jep.13305>
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. [https://10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://10.1016/0021-9681(87)90171-8)

36. Klabunde CN, Potosky AL, Legler JM, Warren JL. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(12):1258-67. [https://10.1016/s0895-4356\(00\)00256-0](https://10.1016/s0895-4356(00)00256-0)
37. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(10):1172-9. <https://10.1001/archotol.128.10.1172>
38. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnet MC, Daurès JP. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer*. 2005;93(10):1098-105. <https://10.1038/sj.bjc.6602836>
39. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG *et al*. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912-9. <https://10.1182/blood-2005-05-2004>
40. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622-6. <https://10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>
41. Canoui-Poitrine F, Segaux L, Benderra MA, About F, Tournigand C, Laurent M *et al*. The Prognostic Value of Eight Comorbidity Indices in Older Patients with Cancer: The ELCAPA Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2236. <https://10.3390/cancers14092236>
42. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, *et al*. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-2236. <https://10.1056/NEJMoa1815281>
43. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, *et al*. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://10.1016/S0140-6736(20)30262-2)
- Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31018-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31018-7)

44. Galli E, Cuccaro A, Maiolo E, Bellesi S, D'Alò F, Fusco D *et al.* Comorbidity assessment to determine prognosis in older adult patients with classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2020 Apr;38(2):153-161. <https://10.1002/hon.2715>
45. Merli F, Luminari S, Tucci A, Arcari A, Rigacci L, Hawkes E, *et al.* Simplified Geriatric Assessment in Older Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2021;39(11):1214-1222. <https://10.1200/JCO.20.02465>
46. Castro MA, Dedivitis RA, Ribeiro KC. Comorbidity measurement in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69(3):146-52. <https://10.1159/000099223>
47. Groome PA, Rohland SL, Siemens DR, Brundage MD, Heaton J, Mackillop WJ. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer.* 2011 Sep 1;117(17):3943-52. <https://10.1002/cncr.25976>
48. Kim KH, Lee JJ, Kim J, Zhou JM, Gomes F, Sehovic M *et al.* Association of multidimensional comorbidities with survival, toxicity, and unplanned hospitalizations in older adults with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2019 Sep;10(5):733-741. <https://10.1016/j.jgo.2019.02.003>
49. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, Mulsant B, Reynolds CF 3rd. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992 Mar;41(3):237-48. [https://10.1016/0165-1781\(92\)90005-n](https://10.1016/0165-1781(92)90005-n)
50. Kimura A, Shiraishi Y, Sawamura H, Sugawara R, Inoue H, Takeshita K. Predictors of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Elective Spine Surgery. *Spine Surg Relat Res.* 2022 Aug 23;7(1):13-18. <https://10.22603/ssrr.2022-0118>
51. Singhal S, Marwell JG, Khaki AR. Geriatric assessment in the older adult with genitourinary cancer: A narrative review. *Front Oncol.* 2023;13:1124309. <https://10.3389/fonc.2023.1124309>

52. Pierantoni F, Basso U, Maruzzo M, Lamberti E, Bimbatti D, Tierno G, *et al.* Comprehensive geriatric assessment is an independent prognostic factor in older patients with metastatic renal cell cancer treated with first-line sunitinib or pazopanib: A single center experience. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(2):290–7. <https://10.1016/j.jgo.2020.09.009>
53. Chan CH, Maddison C, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. The association of comorbidity measures and mortality in geriatric rehabilitation inpatients by cancer status: RESORT. *Support Care Cancer.* 2021 Aug;29(8):4513-4519. <https://10.1007/s00520-020-05967-z>
54. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27(7-8). <https://10.1016/j.jgo.2020.09.009>
55. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD *et al.* Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(2):280-7. <https://10.1067/mtc.2002.119338>
56. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer.* 2000 Mar;36(4):453-71. [https://10.1016/s0959-8049\(99\)00319-6](https://10.1016/s0959-8049(99)00319-6)
57. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* 2004;291(20):2441-7. <https://10.1001/jama.291.20.2441>
58. Schimansky S, Lang S, Beynon R, Penfold C, Davies A, Waylen A *et al.* Association between comorbidity and survival in head and neck cancer: Results from Head and Neck 5000. *Head Neck.* 2019;41(4):1053-1062. <https://10.1002/hed.25543>
59. Monteiro AR, Garcia AR, Pereira TC, Macedo F, Soares RF, Pereira K, Serra T, Khouri L, Ribeiro J, Teixeira MM. ACE-27 as a prognostic tool of severe acute toxicities in patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy: a real-world, prospective, observational study. *Support Care Cancer.* 2021;29(4):1863-1871. <https://10.1007/s00520-020-05679-4>

60. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023.
61. Bøje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):81-90. <https://10.1016/j.radonc.2013.07.005>
62. Borrelli AM, Spencer K, Birch RJ. Adjusting for comorbidity in observational cancer studies: A systematic review to assess alignment between index and study. *Int J Oncol.* 2023 Jan;62(1):9. <https://10.3892/ijo.2022.5457>
63. Commission on Cancer. Standards for Oncology Registry Entry. American College of Surgeons; 2022. Disponible en: [https://www.facs.org/media/vssjur3j/store\\_manual\\_2022.pdf](https://www.facs.org/media/vssjur3j/store_manual_2022.pdf) Access: April, 2023
64. Soni PD. Selection Bias in Population Registry-Based Comparative Effectiveness Research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(5):1058-1060. <https://10.1016/j.ijrobp.2018.12.011>
65. Pearlstein KA, Basak R, Chen RC. Comparative Effectiveness of Prostate Cancer Treatment Options: Limitations of Retrospective Analysis of Cancer Registry Data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(5):1053-1057. <https://10.1016/j.ijrobp.2018.08.001>
66. NAACCR Discharge Data Work Group, editors. Discharge Data Best Practices Guide. Springfield, IL: North American Association of Central Cancer Registries; 2015. Disponible en: <https://www.naacr.org/wp-content/uploads/2016/11/Discharge-and-Claims-Data-Best-Practices-Guide.pdf> Access: April, 2023
67. Lichtensztajn DY, Giddings BM, Morris CR, Parikh-Patel A, Kizer KW. Comorbidity index in central cancer registries: the value of hospital discharge data. *Clin Epidemiol.* 2017;9:601-609. <https://10.2147/CLEP.S146395>
68. Chambers DA, Amir E, Saleh RR, Rodin D, Keating NL, Osterman TJ, Chen JL. The Impact of Big Data Research on Practice, Policy, and Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan;39:e167-e175 [https://10.1200/EDBK\\_238057](https://10.1200/EDBK_238057)

69. Penberthy LT, Rivera DR, Lund JL, Bruno MA, Meyer AM. An overview of real-world data sources for oncology and considerations for research. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(3):287-300. <https://10.3322/caac.21714>
70. Janssen A, Donnelly C, Elder E, Pathmanathan N, Shaw T. Electronic medical record implementation in tertiary care: factors influencing adoption of an electronic medical record in a cancer centre. *BMC Health Serv Res.* 2021 Jan 6;21(1):23. <https://10.1186/s12913-020-06015-6>
71. Penberthy L, Rivera DR, Ward K. The Contribution of Cancer Surveillance Toward Real World Evidence in Oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2019;(4):318-322. <https://10.1016/j.semradonc.2019.05.004>
72. Greenfield S, Aronow HU, Elashoff RM, Watanabe D. Flaws in Mortality Data: The Hazards of Ignoring Comorbid Disease. *Journal of the American Medical Association* 1988;260(15):2253-5. PMID: 3172404
73. Groth SS, Habermann EB, Massarweh NN. United States Administrative Databases and Cancer Registries for Thoracic Surgery Health Services Research. *Ann Thorac Surg.* 2020 Mar;109(3):636-644. <https://10.1016/j.athoracsur.2019.08.067>
74. Hua-Gen Li M, Hutchinson A, Tacey M, Duke G. Reliability of comorbidity scores derived from administrative data in the tertiary hospital intensive care setting: a cross-sectional study. *BMJ Health Care Inform.* 2019;26(1):e000016. <https://10.1136/bmjhci-2019-000016>
75. Ryan OF, Riley M, Cadilhac DA, Andrew NE, Breen S, Paice K *et al.* Factors Associated with Stroke Coding Quality: A Comparison of Registry and Administrative Data. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Feb;30(2):105469. <https://10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105469>
76. Wei MY, Luster JE, Chan CL, Min L. Comprehensive review of ICD-9 code accuracies to measure multimorbidity in administrative data. *BMC Health Serv Res.* 2020 Jun 1;20(1):489. <https://10.1186/s12913-020-05207-4>