- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 11:11:25

Impatto decisionale delle patologie associate nella scelta tra strategia aggressiva e conservativa nei pazienti ottuagenari con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST

Enrico Passamonti, Salvatore Pirelli

Divisione di Cardiologia, Istituti Ospitalieri, Cremona

Key words:
Acute coronary syndromes; Elderly.

Background. **Octogenarians are the fastest growing segment of our population and show a high prevalence of coronary disease. Despite these trends they are underrepresented in randomized controlled trials on acute coronary syndromes. Although older patients with acute coronary syndromes are at increased risk of death or reinfarction, they are less likely to be treated with an aggressive strategy.**

Methods. **In a retrospective analysis, we evaluated 176 consecutive octogenarians admitted to our Division of Cardiology with non-ST-elevation acute coronary syndrome, the causes of their exclusion from cardiac catheterization, and in particular the impact of associated comorbid conditions.**

Results. **Demographic characteristics, left ventricular ejection fraction and medical therapy were comparable in the groups of patients treated with a conservative or aggressive strategy. Cardiovascular risk factors and the TIMI risk score were similarly distributed between the two groups. The most important cause of exclusion from coronary angiography was the presence of comorbidity (77% of patients of this group). In order to assess the total comorbidity burden, we applied the Charlson comorbidity index to this group and found that 32% of patients excluded from aggressive strategy did not show a so severe associate disorder complexity.**

Conclusions. **The use of a validated index to measure associated disorders is advisable in our clinical practice to properly assess illness severity, in order to not deny an interventional procedure which could improve the quality of life of the oldest patients.**

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (11): 855-860)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 13 ottobre 2004; accettato il 15 novembre 2004.

Per la corrispondenza:
Dr. Enrico Passamonti
Via della Ceramica, 5
26100 Cremona
E-mail:
epassamonti@tin.it

Anche la nostra popolazione, come tutte quelle occidentali, si caratterizza, dal punto di vista demografico, per un progressivo invecchiamento dovuto sia all'aumento dell'attesa di vita che alla riduzione della natalità. In particolare la fascia degli ottuagenari è considerata "emergente"; secondo le proiezioni ISTAT la prevalenza degli ottuagenari passerà dal 4.2% del 1998 al 7.6% nel 2028 e la percentuale dei grandi anziani (> 80 anni) sul totale degli anziani (> 65 anni) crescerà dal 18.2% del 1998 al 23.4% del 2018.

Il carico gestionale che deriva dalla necessità di curare pazienti di età sempre più avanzata è in così palese aumento da non richiedere sofisticate indagini statistico-epidemiologiche: è riscontrabile facilmente nella pratica di tutti i giorni e pone quotidianamente una serie di interrogativi di non facile soluzione. La valutazione della migliore strategia terapeutica da adottare è rilevante non solo per il singolo soggetto, ma anche per la società in considerazione dei costi sempre più elevati dei trattamenti attuali.

La decisione di optare per un atteggiamento invasivo oppure conservativo è problematica anche perché i maggiori trial clinici che hanno preso in considerazione la valutazione dell'approccio terapeutico nei pazienti con cardiopatia ischemica presentavano tra i criteri di esclusione proprio l'età > 75 anni[1].

È noto che l'età rappresenta il più importante fattore prognostico nella stratificazione dei pazienti con sindrome coronarica acuta. Una subanalisi dei risultati del PURSUIT trial ha valutato la relazione tra eventi avversi (morte e reinfarto a 30 giorni) e parametri demografici e clinici di base di 9461 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento ST. All'analisi multivariata la variabile più predittiva nei confronti della mortalità è risultata l'età (χ^2 = 95) seguita in ordine decrescente di correlazione dalla frequenza cardiaca (χ^2 =

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 11:11:25

32), dalla pressione arteriosa, dalle alterazioni elettrocardiografiche e dai segni di scompenso[2].

È altresì noto che i pazienti con sindrome coronarica acuta a rischio più elevato traggono maggiore beneficio da un approccio aggressivo rispetto a quello conservativo. In particolare lo studio FRISC II[3] ha dimostrato che nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST il trattamento invasivo ha determinato i maggiori benefici proprio nei pazienti anziani (> 65 anni), oltre che nei maschi, nei pazienti con angina di maggiore durata, con dolore a riposo e con sottoslivellamento del tratto ST.

È di riscontro quotidiano tuttavia che ai pazienti più anziani vengono spesso precluse le strategie terapeutiche più aggressive.

Anche i trial randomizzati tendono, più o meno direttamente, ad escludere i pazienti più anziani che sono invece ben rappresentati nel mondo reale. L'analisi di uno studio epidemiologico sull'utilizzo delle risorse nei pazienti con angina instabile ha mostrato che l'età avanzata e il ricovero con caratteristica di urgenza erano i determinanti indipendenti associati ad una più bassa frequenza di procedure coronarografiche; anche se i dati sono relativi al 1996 esprimono una tendenza che è tuttora attuale[4].

Applicando i criteri di esclusione dei trial ESSENCE e TIMI 11B (segni di scompenso all'ingresso, insufficienza renale, blocco di branca sinistro o ritmo da pacemaker, recente stroke, recente intervento chirurgico, neoplasia in fase attiva, anemia acuta) ad un gruppo di 515 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST sono stati individuati 174 pazienti non eleggibili dei quali gli ottuagenari costituivano ben il 39.1%, mentre nel gruppo dei pazienti eleggibili erano solo l'8.5%[5].

Lo scopo del presente studio è stato verificare le motivazioni che condizionano, nella pratica quotidiana, la scelta della strategia adottata (invasiva/conservativa) nei pazienti ottuagenari con sindrome coronarica acuta e valutare le caratteristiche clinico-demografiche dei due gruppi di pazienti che sono stati indirizzati a differenti iter terapeutici.

A tale scopo abbiamo rivalutato retrospettivamente i pazienti ricoverati nel nostro Centro dal 2001 al 2003 riprendendo in esame la valutazione delle patologie associate eseguita a "colpo d'occhio" durante il ricovero, ed abbiamo provato ad applicare *a posteriori* un indice oggettivo delle comorbilità.

Materiali e metodi

Popolazione. Da gennaio 2001 a giugno 2003 abbiamo ricoverato 738 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST definita come comparsa di dolore toracico nelle 48 ore precedenti accompagnato ad alterazioni ischemiche del tratto ST e/o a positivizzazione della troponina I.

I pazienti con età ≥ 80 anni erano 176 e sono l'oggetto del presente lavoro.

Metodo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad elettrocardiogramma a 12 derivazioni, ad analisi seriata dei marcatori di citonecrosi miocardica e ad ecocardiogramma.

La valutazione globale del rischio è stata ottenuta secondo il TIMI risk score[6].

La troponina I è stata dosata con il metodo Dade Behring (Newark, DE, USA), con limite superiore della normalità pari a 0.15 ng/dl, coefficiente di variazione di circa il 20% al 97° percentile.

La valutazione della funzione ventricolare sinistra è stata effettuata entro la terza giornata con ecocardiogramma (eseguito con HP Sonos 5500, Hewlett Packard, Andover, MA, USA).

Come patologie associate sono state considerate vasculopatia cerebrale (esiti di stroke/attacco ischemico transitorio), demenza, insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl), arteriopatia obliterante arti inferiori, insufficienza respiratoria, neoplasie.

Come indice globale di presenza di comorbilità abbiamo utilizzato il punteggio di Charlson[7,8].

Analisi statistica. Il test statistico utilizzato per valutare la significatività delle differenze tra le variabili presenti nei due gruppi è il test del χ^2. Il test del χ^2 è il test statistico non parametrico applicabile per dati discontinui o qualitativi come i dati presenti nel nostro studio. Anche la numerosità campionaria e la distribuzione delle frequenze risultano compatibili con tali test.

Risultati

Le caratteristiche demografiche della popolazione globale e le terapie somministrate durante la degenza sono riportate in tabella I. L'età media è risultata di 84 anni con un range di 80-98 anni, le femmine costituivano il 48% della popolazione mentre i maschi erano il 52%.

Tutti i pazienti sono stati trattati durante la degenza con terapia farmacologica massimale: betabloccanti (62%), nitroderivati (88%), acido acetilsalicilico (92%), eparina non frazionata (15%), eparina a basso peso molecolare (49%), clopidogrel (15%), inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (13%).

Tabella I. Caratteristiche demografiche e terapia intraospedaliera della popolazione totale.

Età media (anni)	84 (80-98)
Sesso femminile	48%
Betabloccanti	62%
Nitrati	88%
Acido acetilsalicilico	92%
Clopidogrel	15%
Eparina non frazionata	15%
Eparina a basso peso molecolare	49%
Inibitori glicoproteina IIb/IIIa	13%

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 11:11:25

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti trattati con sola terapia medica (n = 125) confrontate con quelle dei pazienti avviati a coronarografia (n = 51) nell'ottica di una possibile rivascolarizzazione miocardica sono riassunte nella tabella II.

Dopo la coronarografia 33 pazienti (64%) sono stati rivascolarizzati (17 con rivascolarizzazione chirurgica e 16 percutanea) mentre 18 sono stati indirizzati alla sola terapia medica per anatomia coronarica non suscettibile di correzione.

L'età media tra i due gruppi è risultata simile. Non si sono osservate differenze significative per quanto riguarda la prevalenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa, fumo, pregresso infarto e pregressa rivascolarizzazione miocardica.

La prevalenza del sesso femminile è risultata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati in modo conservativo.

La prevalenza del TIMI risk score nei pazienti rispettivamente non avviati e avviati a coronarografia è riportata nella figura 1. Tra quelli a basso rischio (TIMI 0-2) nessun paziente veniva avviato a valutazione invasiva. Nei pazienti a rischio intermedio (TIMI 3-4) ed alto (TIMI 5-7) la prevalenza dell'uso di accertamenti invasivi rispetto alla strategia conservativa è risultata superiore rispettivamente soltanto del 2 e 8% (62 vs 60% e 38 vs 30%), differenze non significative statisticamente.

La figura 1 mostra come il progressivo aumento del rischio di eventi correlato alla fascia bassa, media e alta di TIMI risk score non ha comportato di per sé un maggior ricorso alla coronarografia in quanto, considerando la globalità dei pazienti a rischio medio ed alto, solo 1 su 2 è stato sottoposto ad esame invasivo. Non è stato quindi solo il rischio cardiovascolare la discriminante che ha determinato la selezione dei pazienti da trattare invasivamente piuttosto che indirizzare a terapia medica.

Le motivazioni dell'esclusione dei pazienti da accertamenti invasivi sono riportate in tabella III. Le specifiche patologie associate presenti nei pazienti avviati a coronarografia ed in quelli in cui la comorbilità è stata ritenuta tale da escludere i pazienti dagli accertamenti invasivi sono riportati in tabella IV.

L'indice di Charlson è stato calcolato per entrambi i gruppi. La prevalenza di punteggio basso (≤ 2) e punteggio alto (> 2) è riportata per i due gruppi in figura 2.

Tra i pazienti studiati con coronarografia il 90.2% (46/51 pazienti) presentava uno score basso e quindi la maggioranza dei pazienti trattati non aveva un grosso

Tabella II. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti avviati a terapia medica (gruppo A) e a coronarografia (gruppo B).

	Gruppo A (n=125)	Gruppo B (n=51)	p
Età media (anni)	85 (80-98)	82 (80-87)	–
Sesso femminile (%)	59	25	–
Frazione di eiezione (%)	44.7 (25-57)	42.6 (35-51)	–
Pregresso infarto (%)	45	42	0.629
Pregressa angioplastica coronarica (%)	6.4	13.7	0.118
Pregresso bypass aortocoronarico (%)	5.6	3.9	0.639
Diabete mellito (%)	24	21	0.709
Ipertensione arteriosa (%)	68	71	0.712
Dislipidemia (%)	55	49	0.483
Fumo (%)	20	30	0.163

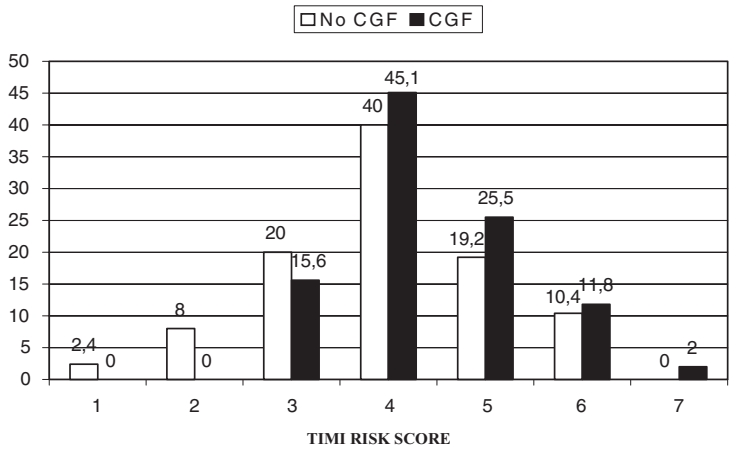

Figura 1. *TIMI risk score nei pazienti avviati a terapia medica e a coronarografia (CGF).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 11:11:25

Tabella III. Motivazioni dell'esclusione dei pazienti da accertamenti invasivi (125 pazienti).

TIMI risk score 0-2	12 (9.6%)
Età estrema (> 90 anni)	12 (9.6%)
Mancato consenso del paziente	10 (8%)
Decesso entro 2 ore	14 (11.2%)
Comorbilità	77 (61.6%)

"carico" di comorbilità; solo il 9.8% (5/51 pazienti) presentava uno score elevato.

La valutazione con indice di Charlson applicata ai pazienti indirizzati a terapia medica ha permesso di identificare che il 32% di questi presentava uno score basso mentre per il 68% (85/125 pazienti) è risultato alto.

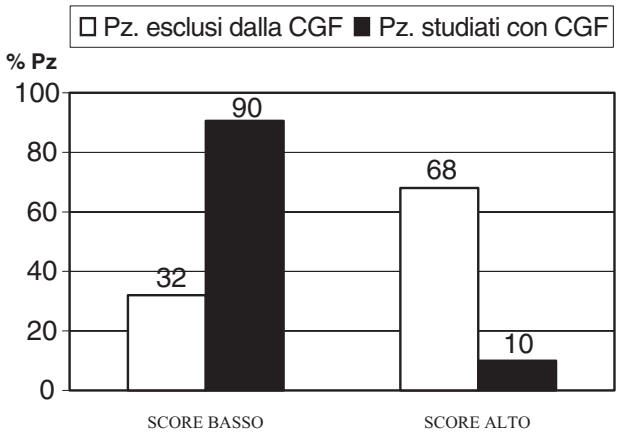

Figura 2. *Indice di Charlson nei pazienti avviati a coronarografia (CGF) o esclusi a causa delle comorbilità.*

Discussione

I risultati dello studio confermano che nei pazienti con sindrome coronarica acuta con sottoslivellamento ST la scelta del miglior approccio terapeutico è condizionata in modo significativo dalla presenza di comorbilità, indipendentemente dalle caratteristiche cliniche della sindrome coronarica. Infatti i due gruppi presentano caratteristiche demografiche (età e fattori di rischio) e cliniche (funzione contrattile e TIMI risk score) simili.

L'applicazione dell'indice di Charlson si è dimostrata una modalità di valutazione delle comorbilità semplice da utilizzare nella pratica clinica quotidiana ed efficace nel tentativo di obiettivare il quadro delle comorbilità sfuggendo al rischio di rendere soggettiva la loro valutazione.

La valutazione delle condizione generali eseguita a "colpo d'occhio" al letto del paziente è necessariamente basata su criteri poco razionali, legati all'emotività del momento e ad una serie di condizionamenti logistici ("affollamento" delle liste di pazienti da studiare) e quindi resta inevitabilmente improntata a scelte che possono addirittura prescindere dalla rilevanza del quadro clinico.

In letteratura sono descritti differenti metodi di valutazione prognostica di quelle patologie associate che sono in grado di determinare una riduzione dell'aspettativa di vita e che quindi possono inficiare i risultati degli studi longitudinali; non tutti sono considerati idonei per una popolazione di anziani.

Il "cumulative illness rating scale (CIRS)[9], l'"index of co-existent disease" (ICED)[10], l'indice di Kaplan-Feinstein[11] ed il già citato indice di Charlson[7], sono stati validati nell'applicazione ai pazienti anziani[12,13]. Quest'ultimo, pur con qualche limite, resta il più largamente utilizzato: contempla un ampio spettro di patologie e traccia una definizione del grado di severità lieve, media e severa. Le patologie associate descritte sono: malattia cerebrovascolare, demenza, insufficienza respiratoria cronica, insufficienza renale, infarto miocardico, scompenso cardiaco, valvulopatia, arteriopatia, diabete mellito, connettivopatie, neoplasia, epatopatia, AIDS, ulcera gastroduodenale[7].

Ogni patologia è espressa da un punteggio che varia tra 1 e 6 in relazione al rischio di mortalità (Tab. I); la somma dei punteggi costituisce l'indice di Charlson. È considerato basso uno score ≤ 2, elevato uno score > 2[8].

I valori di mortalità ad 1 anno dimostrata nello studio di Charlson in una coorte di 559 pazienti internistici nelle differenti classi di punteggio furono le seguenti: 8% con punteggio 0, 26% con punteggio 1-2, 52% con punteggio 3-4, 85% con punteggio ≥ 5.

L'indice di Charlson presenta tuttavia una serie di limitazioni:

• è un indice che è stato proposto nel 1987, anche se validato e rivisto in differenti studi anche recenti[14]; è quindi ragionevole pensare che alcune patologie, a distanza di 15 anni abbiano assunto un peso diverso nel-

Tabella IV. Prevalenza delle principali comorbilità nei pazienti avviati a terapia medica (gruppo A) e a coronarografia (gruppo B).

	Gruppo A (n=125)	Gruppo B (n=51)	p
Vasculopatia cerebrale	41 (33%)	6 (12%)	0.005
Demenza	16 (13%)	0	0.007
Insufficienza renale	21 (17%)	3 (6%)	0.053
Arteriopatia obliterante arti inferiori	17 (14%)	6 (12%)	0.729
Insufficienza respiratoria	24 (19%)	8 (16%)	0.652
Altro	40 (34%)	7 (14%)	0.012

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 11:11:25

la riduzione della sopravvivenza grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle possibilità terapeutiche mediche o chirurgiche;
• pur contemplando 19 differenti patologie (di cui viene indicata anche la definizione della gravità) non prende in considerazione una patologia diffusa, soprattutto nei pazienti coronaropatici, come l'ipertensione arteriosa;
• nel caso specifico dei pazienti con sindrome coronarica acuta la presenza di storia di scompenso (o disfunzione ventricolare sinistra), che rientra tra le condizioni cliniche a cui viene assegnato un punteggio (per la precisione 1 punto), può spingere verso un eventuale rivascolarizzazione per cui probabilmente non andrebbe considerato nella costituzione dello score che, se elevato, dovrebbe sconsigliare l'intervento.

L'indice confrontato con il giudizio clinico espresso dai medici in base alla visita e alle condizioni generali del paziente (malattia assente - malattia di grado lieve - di grado medio - di grado severo - terminale) ha dimostrato una netta superiorità: ad esempio i pazienti definiti con patologia di grado severo, ma con un indice di comorbilità ≤ 2 presentavano mortalità ad 1 anno (30%) inferiore a quelli valutati con patologia assente o lieve ma con uno score di 3 o 4 (41%)[7].

Il presente studio mette in evidenza che una valutazione delle patologie associate non suffragata da un metodo rigoroso può precludere la possibilità di una terapia aggressiva ad una buona parte dei pazienti anziani. Utilizzando un indice oggettivo, anche se imperfetto, abbiamo dimostrato che le comorbilità valutate a colpo d'occhio risultano un criterio di esclusione "sopravvalutato": un paziente su 3 di quelli scartati a causa delle patologie associate non presentava infatti un punteggio dell'indice di Charlson oggettivamente alto e avrebbe potuto trarre beneficio da un trattamento di tipo aggressivo. È quindi auspicabile che l'impiego di un metodo oggettivo di valutazione diventi consuetudine quotidiana, per poter offrire la possibilità di migliorare la prognosi ad un maggior numero di pazienti anziani nei quali la qualità di vita rimane condizionata per lo più dal problema coronarico.

Limiti dello studio. Lo studio presenta i limiti dell'analisi retrospettiva tra i quali, oltre alla mancanza di un gruppo di controllo, ricordiamo i seguenti:
1) la raccolta retrospettiva comporta alcuni ovvi problemi. I dati presenti in cartella risentono della variabilità legata alla pratica clinica piuttosto che non a motivi di studio. È infatti presumibile che esista una variabilità interoperatore nell'annotare i dati in cartella clinica;
2) verifica della diagnosi: nonostante l'anamnesi sia stata raccolta oltre che direttamente dal paziente anche dal colloquio tra personale paramedico e parenti, la severità delle patologie associate riferite potrebbero essere imprecise;
3) rappresentatività della popolazione: i pazienti dello studio sono ottuagenari con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento ST ricoverati in modo consecutivo in un reparto di Cardiologia in un periodo circoscritto. È verosimile che pazienti con un quadro meno grave di instabilità coronarica ma con un più pesante carico di comorbilità siano stati direttamente ricoverati in un reparto di Medicina.

Riassunto

Razionale. Gli ottuagenari rappresentano la sottopopolazione a più rapida espansione demografica. La prevalenza di sindrome coronarica acuta è alta in questa popolazione che, quando affetta da tale patologia, presenta un rischio di mortalità e di eventi avversi più elevato rispetto ai pazienti più giovani. Gli anziani tuttavia sono più facilmente esclusi da una strategia terapeutica più aggressiva, che si è dimostrata più efficace proprio nei pazienti a rischio maggiore.

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato con uno studio retrospettivo le motivazioni che ci hanno indotto ad escludere i pazienti dall'indagine coronarografica in un gruppo di 176 ottuagenari consecutivi ricoverati per sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

Risultati. Le caratteristiche demografiche così come la terapia medica e la funzione contrattile del ventricolo sinistro sono risultate analoghe nei due gruppi dei pazienti trattati con approccio aggressivo e conservativo. Non si sono documentate differenze significative neanche per quanto riguarda i fattori di rischio coronarici e il TIMI risk score. La più frequente causa di esclusione dall'approccio aggressivo è risultata la presenza di comorbilità (77% dei pazienti). Provando ad applicare l'indice di comorbilità di Charlson a questo gruppo abbiamo rilevato che il 32% dei pazienti esclusi dalla strategia invasiva non mostravano un carico di patologie associate così pesante come la valutazione a colpo d'occhio aveva giudicato.

Conclusioni. È auspicabile che l'utilizzo degli indici di valutazione delle patologie associate, opportunamente rivisti e corretti, diventino di pratica quotidiana, per evitare di negare una possibile rivascolarizzazione e quindi un miglioramento della qualità di vita ad un paziente anziano.

Parole chiave: Anziani; Sindromi coronariche acute.

Bibliografia

1. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286: 708-13.
2. Boersma E, Pieper K, Steyeberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. Circulation 2000; 101: 2557-67.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Tue, 08 Jul 2025, 11:11:25

3. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
4. Maffioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, et al. Epidemiologic study of resources in patients with unstable angina: the EARISA Registry. Am Heart J 2000; 140: 253-63.
5. Collet JP, Montalescot G, Fine E, et al. Enoxaparin in unstable angina patients: who would have been excluded from randomized pivotal trials. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 8-14.
6. Antman EF, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST-elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-42.
7. 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: 373-83.
8. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. N Engl J Med 2002; 346: 905-12.
9. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc 1968; 16: 622-6.
10. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: comorbidity and outcomes after hip replacement. Med Care 1993; 31: 141-54.
11. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis 1974; 27: 387-404.
12. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. Rev Epidemiol Sante Publique 2001; 49: 287-98.
13. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. J Clin Epidemiol 2003; 56: 221-9.
14. Bravo G, Dubois MF, Hebert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson comorbidity index for use in long-term care patients. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 740-5.