

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Fernández-Niño JA, Bustos-Vázquez E. Multimorbilidad: bases conceptuales, modelos epidemiológicos y retos de medición. *Biomédica*. 2016;36(2).

Recibido: 11-02-15

Aceptado: 22-10-15

Publicación en línea: 22-10-15

Multimorbilidad: bases conceptuales, modelos epidemiológicos y retos de medición

Multimorbidity: conceptual, epidemiological models and measurement challenges

Medición de la multimorbilidad

Julián A. Fernández-Niño ¹, Eduardo Bustos-Vázquez ²

¹ Centro de Información para Decisiones en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

² Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

Correspondencia:

Julián Alfredo Fernández-Niño, Centro de Información para Decisiones en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad No. 655 Colonia Santa María Ahuacatitlán, Cerrada Los Pinos y Caminera C.P. 62100, Cuernavaca, Mor. México.

Teléfono: (52) 1777329 3000, ext. 1833.

julian.fernandez@insp.mx

Contribución de los autores:

Ambos autores realizaron contribuciones a la concepción, el diseño del ensayo, análisis e interpretación de las fuentes originales. Así como a la redacción y aprobación de la versión final. Los autores asumen la responsabilidad con respecto a los aspectos que integran el documento.

La aparición y el incremento sostenido de los pacientes con perfiles clínicos complejos de enfermedades crónicas, han favorecido el uso cada vez más extendido del término "multimorbilidad", por lo que es indispensable disponer de una medición apropiada de esta condición en los estudios epidemiológicos; dado que estas condiciones representan un reto para el manejo clínico de los pacientes, los sistemas de salud y la investigación epidemiológica. Considerando lo anterior, en este manuscrito se revisarán las propuestas conceptuales subyacentes a la medición de la multimorbilidad, de acuerdo con su papel epidemiológico y se discutirán los retos metodológicos derivados de su medición. En este ensayo, se toman como referencia las definiciones clásicas de la comorbilidad, sus diferencias con el concepto de multimorbilidad y los papeles que ha tenido en los estudios epidemiológicos; así como los distintos modelos conceptuales de los que se derivan las definiciones operativas y las estrategias de medición de esta variable. La discusión de la multimorbilidad nos permite identificar una brecha importante entre el desarrollo conceptual moderno de multimorbilidad y las definiciones operativas existentes, a pesar de que existe un desarrollo teórico importante, que ha progresado desde la concepción clásica de comorbilidad hasta el concepto moderno y multidimensional de multimorbilidad. Sin embargo, las estrategias de medición no han correspondido a este avance conceptual, por lo que es necesario desarrollar nuevas propuestas metodológicas que nos permitan obtener información del verdadero impacto en la salud y sus implicaciones en la salud pública.

Palabras clave: comorbilidad, enfermedad crónica, modelos teóricos, estudios epidemiológicos, sesgo (epidemiología), envejecimiento.

The appearance of patients with complex clinical profiles related to chronic diseases has contributed to the increasingly widespread use of the term: “multimorbidity.” Therefore, a suitable measurement of this condition is essential to epidemiological studies; considering that these conditions represent a challenge for the clinical management of patients as well as for health systems and epidemiological investigations. Thus, this manuscript will review the conceptual proposals behind the measurement of multimorbidity, including its epidemiological role and the methodological challenges involved in measuring it. The essay discusses classical definitions of comorbidity, how they differ with the concept of multimorbidity and their roles in epidemiological studies. The various conceptual models that contribute to the operational definitions and strategies to measure this variable are also presented. The discussion of multimorbidity enables us to identify a significant gap between the modern conceptual development of multimorbidity and existing operational definitions. This gap exists despite the theoretical developments that have occurred from the classical concept of comorbidity to the modern and multidimensional conception of multimorbidity. Meanwhile, measurement strategies have not kept pace with this advance. Therefore, new methodological proposals need to be developed in order to obtain information regarding the actual impact on health and implications for public health.

Keywords: Comorbidity; chronic disease; models, theoretical; epidemiologic studies; bias (epidemiology); aging.

Desde la perspectiva epidemiológica, Feinstein llamó la atención por primera vez en el campo hasta 1970, sobre la necesidad de desarrollar una verdadera clasificación taxonómica de lo que entonces llamó “comorbilidad”, en miras a evaluar el efecto y las interrelaciones, tanto clínicas (1) como epidemiológicas (2), de la coexistencia de múltiples patologías en un mismo individuo. La aparición y el incremento sostenido de los pacientes con perfiles clínicos complejos de enfermedades crónicas, como consecuencia de la transición epidemiológica, vendría entonces por primera vez a representar un gran reto para el manejo clínico de los pacientes, como también para los sistemas de salud y para la misma investigación epidemiológica (3). En la actualidad, los pacientes con múltiples condiciones patológicas crónicas son la regla más que la excepción, incluso en las unidades de cuidado primario (4).

Como alternativas para entender este fenómeno, posteriormente se propuso el término de multimorbilidad, el cual contendría conceptualmente a la comorbilidad clásica y moderna (5). Esta propuesta teórica, surgiría de la necesidad de considerar los perfiles mórbidos complejos como relaciones diversas entre entidades clínicas y no clínicas; siendo así un concepto multidimensional, que incluso más recientemente ha progresado hasta incorporar también la funcionalidad y la esfera psicosocial (6). Es principalmente en este contexto complejo y reconociendo los múltiples impactos de la multimorbilidad sobre la salud (7); o su comportamiento como potencial modificador del efecto de las terapias en los ensayos clínicos (8), en el que se hace tan indispensable disponer de una medición apropiada de esta condición en los estudios epidemiológicos.

Esta definición operativa, como la de cualquier variable, debería derivarse del desarrollo conceptual y de los modelos teóricos existentes.

Este ensayo tiene como objetivo principal revisar las distintas propuestas conceptuales subyacentes a la medición de la multimorbilidad, en consideración de su papel epidemiológico y finalmente discutir los retos metodológicos derivados de su medición. Para realizar esta tarea, se efectuaron los siguiente pasos: primero: se revisaron las definiciones clásicas de la comorbilidad y sus diferencias con el concepto moderno de multimorbilidad, posteriormente se discuten los diversos papeles que la multimorbilidad ha tenido en los estudios epidemiológicos, para luego presentar los distintos modelos conceptuales de los que se derivan las definiciones operativas de la multimorbilidad. Lo cual finalmente provee los elementos necesarios para revisar y discutir las distintas estrategias de medición de esta variable y generar recomendaciones para su uso en los estudios epidemiológicos.

Definición conceptual de comorbilidad y multimorbilidad

La propuesta pionera dada por Feinstein definía la comorbilidad como: “cualquier *entidad clínica* que ha existido o que podría ocurrir *durante el curso clínico* de un paciente que tiene una *enfermedad índice* bajo estudio” (2). Dos aspecto, llaman la atención de esta definición primigenia: El primero es que establece que la comorbilidad implica no sólo otras enfermedades propiamente dichas, sino que el término *entidad clínica* se refiere a que se incorporan también condiciones reproductivas tales como el embarazo o el aborto, reacciones adversas sintomáticas, los trastornos mentales o de comportamiento, o cualquier otro cambio de perfil clínico que sea relevante (2). El segundo aspecto, de especial

importancia, porque será el que lo diferenciará de los conceptos modernos, es que se parte de que existe una “*enfermedad índice*”; esto es, que todas las comorbilidades se derivan y se definen a partir de una única patología. Esta definición, en su forma clásica fue utilizada por décadas y sigue siendo vigente para algunos autores (9).

Fue desde esta perspectiva, que el principal interés inicial recayó más sobre las implicaciones para el manejo clínico de los pacientes complejos; que sobre los problemas epidemiológicos. Feinstein estableció entonces criterios como la *toponimia* o la *cronometría*, los cuales permitirían establecer respectivamente, los criterios diagnósticos y el periodo dentro del cual, a partir de un tiempo cero (inicio de la enfermedad índice) se podría considerar que una segunda entidad clínica era atribuible a una enfermedad índice, para ello propuso además el uso de principios que llamó “decisiones de atribución” que permitían como su nombre lo indica, establecer razonablemente qué entidades clínicas podrían ser consideradas comorbilidades (2). El modelo empírico donde preliminarmente se exploró esta definición fue el de la diabetes (10). Sin embargo, tempranamente se reconoció que la definición clásica de comorbilidad contemplaba sólo el modo en como una enfermedad índice (como lo es la diabetes) incrementaba la aparición de otras entidades clínicas (las complicaciones de órgano blanco); y como a su vez estas en conjunto afectaban el pronóstico final de la enfermedad principal, pero no reconocía explícitamente el papel de las otras comorbilidades, que se encontraban presentes desde el tiempo cero y que también podrían afectar el curso clínico y el desenlace final de la enfermedad índice (10).

En resumen, la crítica principal a la definición clásica de comorbilidad se traduce entonces en que requería necesariamente de la existencia de una *enfermedad índice* que precedería temporal y causalmente, a las demás entidades clínicas catalogadas como comorbilidades. De manera que se excluye la posibilidad de que las otras enfermedades también pudieran ser antecedentes unas de otras, o que incluso pudieran ser independientes algunas entre sí, o de un modo más complejo, y como se discutirá más adelante, que configuraran diversos perfiles complejos con distinto grado de relación etiológica, clínica o fisiopatológica, que también pudieran ser de importancia clínica y epidemiológica (5). La identificación de estos perfiles complejos ha favorecido el desarrollo incluso de otros nuevos términos, como es el caso de “pacientes pluripatológicos” y que hace referencia a aquellos adultos de edad avanzada, enfermedades de gran complejidad, función limitada y vulnerabilidad, siendo estos especialmente útiles para la predicción de la mortalidad general y la discapacidad (11). Aunque como propone este ensayo más adelante, estos nuevos conceptos también podrían ser abarcados dentro del concepto moderno y amplio de multimorbilidad.

Por todo lo anterior, llegó a ser necesaria una definición más flexible que permitiera reconocer mejor, todas las diferentes configuraciones posibles de la coexistencia de patologías crónicas y otras entidades (clínicas y no clínicas), abriendo camino así al concepto de multimorbilidad. Aunque el concepto de multimorbilidad fue por primera vez usado en Alemania (12), su uso permaneció restringido a la literatura científica publicada en el idioma alemán hasta los noventa cuando comenzó a usarse internacionalmente de forma extendida (6). Mientras la comorbilidad implicaba la aparición de otra entidad clínica en el curso

de una enfermedad índice (9); la multimorbilidad de modo mucho más amplio, sólo implicaba la coexistencia de las enfermedades con distinto grado de relación entre sí, en un mismo individuo (4,9).

Fue bajo esa misma perspectiva que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la multimorbilidad sencillamente como: “la presencia de dos o más *condiciones* de salud” (13). La amplitud de esta definición permitió considerar todas las “condiciones” concurrentes en un individuo que en conjunto pudieran afectar globalmente su estado de salud, ya que el término “condición” también permite incluir no sólo patologías clínicas, sino otras entidades clínicas y no clínicas. Sin embargo, no es explícita en la consideración o no, de la esfera psicosocial. Por lo anterior, en un esfuerzo muy reciente por mejorar la definición de multimorbilidad de la OMS y las propuestas de otros autores, la *European General Practice Research Network*, realizó un consenso de expertos en el 2013 (6), enriquecida con una revisión sistemática de literatura, que identificó 132 definiciones en 416 documentos, generando la siguiente definición

“comprehensiva” de multimorbilidad:

“La multimorbilidad es definida como cualquier combinación de una enfermedad crónica con al menos otra enfermedad (*aguda* o crónica) o con un factor psicosocial (asociado o no) o con un factor somático” – Traducción libre- (6).

Esta definición tan amplia, permitiría tener un punto de referencia conceptual muy distinto, de particular importancia en los adultos mayores (AM). Ya que representa un salto conceptual desde una definición centrada solamente en la enfermedad, que es útil para el cuidado agudo, a una visión centrada en la funcionalidad física y social, que es útil para el cuidado a largo plazo, por cuanto la expresión “Cualquier

factor psicosocial o somático” presente en la definición anteriormente expuesta, necesariamente es multidimensional y considera al AM desde todas sus esferas (6). De manera que el AM, no es visto como una suma de patologías crónicas, que son independientes entre sí, o solamente derivadas de una enfermedad índice (la comorbilidad); sino que se reconoce la existencia de perfiles complejos que incorporan lo psicosocial (14).

En este ensayo se hace énfasis en los AM por ser los que tienen mayor prevalencia de multimorbilidad (4), y ya que esta condición poco se ha estudiado en otras poblaciones como la infantil. Sin embargo, algunos estudios en este grupo de edad centran este concepto en patologías derivadas de una sola enfermedad índice como la obesidad infantil (15), o en la concurrencia de infecciones prevalentes de la infancia como sucede en el poliparasitismo intestinal (16), con una potenciación asociada de los efectos sobre la anemia y la desnutrición (16) o incluso con relaciones paradójicas con otros parásitos como el de la malaria (17). Sólo algunos trabajos más recientes han abordado la multimorbilidad en la infancia multidimensionalmente al incorporar dentro de estos perfiles de enfermedades, a los aspectos psicosociales, como se ha hecho por ejemplo en el estudio de los trastornos mentales de la infancia (18).

En resumen de lo discutido hasta acá, el término de multimorbilidad tendría las siguientes diferencias principales con la concepción – clásica- de comorbilidad:

- No implica **necesariamente** la existencia previa de una “enfermedad índice” en el curso del cuál aparecen los otros padecimientos o condiciones de salud.

- El grado y tipo de relación etiológica, clínica o fisiopatológica de los padecimientos involucrados es altamente variable. Esto quiere decir que el término **no solamente** involucra aquellos perfiles en que un padecimiento lleva a otro o que complica el inicial, sino diversos modelos en donde pueden compartir o no una etiología común, en donde cursan con complicaciones o no del mismo sistema; o con complicaciones fisiológicas que pueden o no interactuar clínicamente de formas muy diversas.
- Podrían incorporar como concurrentes a la enfermedad crónica, otras “condiciones” que no son patologías, como factores psicosociales o somáticos. De modo que es un concepto multidimensional.
- De modo general, el término pretende ser altamente comprensivo y abarcaría las otras propuestas para denominar distintas relaciones entre patologías crónicas y otras condiciones de salud.

Finalmente, al revisar la literatura reciente se puede afirmar que el término multimorbilidad ha sido más ampliamente extendido en las últimas dos décadas, y que cada vez existe mayor consenso, sobre la mayor pertinencia del uso de este concepto en lugar del de comorbilidad (6). Prueba de esto, es que una búsqueda en MEDLINE, permite observar así que el uso del término multimorbilidad se ha incrementado más de 10 veces en los artículos científicos publicados en la última década (19).

Importancia y papel epidemiológico de la multimorbilidad en los AM

La prevalencia de multimorbilidad, definida bajo el criterio operativo de la OMS como la presencia de dos o más enfermedades crónicas (que es la definición operativa para lo cual existe información epidemiológica internacional disponible),

se incrementa progresivamente con la edad (20,21), llegando a ser mayor del 60% y del 70% en los mayores de 60 y 80 años respectivamente, lo cual es consistente en diversos estudios realizados en AM no institucionalizados de diversos países (22,23). Por todo lo anterior, esta condición puede considerarse, un problema emergente de salud pública global, cuya importancia obviamente se incrementaría de modo concurrente con la prevalencia independiente de cada enfermedad crónica, como también con el crecimiento y el envejecimiento de la población. En los Estados Unidos de América, se estima por ejemplo, que el número de personas que viven con multimorbilidad pasará de 60 millones en el año 2000 a 81 millones en el 2020 (24).

Los retos para la salud pública, los sistemas de salud y para el manejo clínico del incremento de pacientes con multimorbilidad, son enormes (3). Los AM son un grupo particularmente vulnerable a la existencia de multimorbilidad, como consecuencia obviamente, de que la presencia independiente o no de muchas patologías crónicas adquiridas a lo largo de la vida, no sólo se incrementa, sino que se agrava clínicamente con la edad (20,21). Pero además se trata de un grupo social donde la coexistencia de múltiples patologías con otras entidades clínicas y no clínicas, en un contexto familiar y social poco favorable, en especial con poco acceso a los servicios de salud, puede favorecer la aparición y progresión de múltiples eventos en salud asociados a los perfiles clínicos complejos, con un deterioro asociado significativo de la calidad de vida (24).

Desde una perspectiva epidemiológica, la multimorbilidad puede ser vista desde distintos papeles: como variable para definir población de interés, como variable modificadora de efecto, como variable confusora, y como variable predictora de

múltiples eventos en salud (8). En cualquiera de los papeles, en los que esta variable sea considerada la medición apropiada del constructo es relevante; aunque en algunos casos podría plantear retos específicos.

La primera, es la consideración de la no multimorbilidad como criterio de inclusión en los estudios, la cual es muy relevante especialmente en el contexto de los ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAC). Se ha señalado, que la mayoría de los ECAC y los meta-análisis derivados se realizan en personas con pocas o con una sola patología crónica, lo cual tiene como consecuencia limitaciones en la validez externa de la eficacia obtenida, ya que los estudios orientados bajo este paradigma de la enfermedad única no aplicarían a los perfiles complejos de multimorbilidad encontrados hoy con frecuencia en la práctica clínica (8).

Adicionalmente, es razonable y ya hay evidencia empírica que lo respalda, que muchas terapias podría tener una modificación de efecto sobre los resultados en salud, por la presencia de multimorbilidad (8). Al respecto, diversas metodologías de análisis epidemiológico para la detección de la heterogeneidad del efecto de las terapias por la presencia de multimorbilidad han sido desarrolladas, principalmente: el análisis estratificado por comorbilidades, análisis de resultados bidimensional de acuerdo a la multimorbilidad y el bienestar subjetivo, el ajuste por índices multidimensionales, los modelos de predicción de riesgo (25,26) y más recientemente el modelo de “Fraccionamiento recursivo” (8,27). Aquí es importante considerar que los estudios disponibles sobre modificación del efecto, consideran la multimorbilidad unidimensionalmente, de manera que no evalúan

como determinadas combinaciones de patologías clínicas (más que sólo el número de patologías) podrían modificar de modo distinto la eficacia de las terapias, comparadas con otras configuraciones de multimorbididades.

Otro papel epidemiológico de gran importancia es el de la multimorbididad vista por sí sola como una predictora de diversos eventos de salud, el cual es muy relevante de modo especial en los AM (19). En distintos estudios longitudinales, la presencia de multimorbididad (medida de muy diferentes maneras) ha sido consistentemente identificada como un predictor de: la baja percepción de salud (28), la discapacidad física (4,29,30), la más baja calidad de vida (24,31- 34) y la depresión (35,36).

También se ha estudiado el modo en que una enfermedad pudiera afectar la ocurrencia de otra, como es el caso de la gran controversia en torno a las asociaciones paradójicas ya mencionadas entre geohelmintiasis y malaria (17); o más recientemente, la llamada "*comorbilidad cáncer inversa*", un nuevo paradigma en este grupo de enfermedades, derivada del hallazgo de que los individuos con síndrome de Down, Parkinson, esquizofrenia, diabetes, anorexia, enfermedad de Alzheimer (entre otros problemas de salud) están protegidos contra diversas formas de cáncer, como son los tumores sólidos, tumores relacionados con el tabaco y el cáncer de próstata (37). Es esperable que existan interacciones inesperadas y paradójicas derivadas de la cada vez más frecuente concurrencia de patologías, que aún no han sido descubiertas, o cambios en los perfiles epidemiológicos derivados de los nuevos perfiles emergentes y de las causas competitivas de morbimortalidad.

Adicionalmente, diversos enfoques que intentan estudiar el impacto de la multimorbilidad sobre múltiples eventos simultáneos en salud, también han sido explorados (7), algunos de estas aproximaciones sugieren el uso de indicadores compuestos de desenlaces en salud (38), incluida la supervivencia, para la cual la multimorbilidad ha sido identificada como un predictor independiente muy importante en los AM (39,40).

Como potencial variable confusora, el papel de la multimorbilidad puede ser muy variable. Al respecto, Feinstein intuyó tempranamente que la presencia de múltiples patologías en los estudios de cohortes podría comportarse como una variable confusora relevante, de manera que las asociaciones observadas, entre ellas especialmente las relacionadas con el pronóstico, serían indistinguibles de los efectos debidos a la “disparidad pronostica inicial” explicadas por la concurrencia de varias patologías (2). Según el tipo de diseño y la asociación explorada, el papel de esta condición como confusor puede ser más o menos relevante. Otras consecuencias de la multimorbilidad de importancia en salud pública, pero que por espacio no se desarrollan, incluyen también: el incremento la demanda de servicios de salud (22,41), como también de la admisión hospitalaria y los gastos de atención (41,42).

El papel epidemiológico y la importancia en salud pública de la multimorbilidad es mucho más extenso y complejo de lo que puede discutirse en este ensayo, pero cualquier revisión de la epidemiología actual de las enfermedades crónicas o de los estudios de utilización de servicios de salud, fácilmente es convincente de la importancia de la medición e incorporación de esta condición a los estudios actuales o a la toma de decisiones en el nivel clínico y poblacional.

Modelos teóricos de multimorbilidad

Las diferentes definiciones de multimorbilidad discutidas hasta ahora son conceptualmente muy amplías. Los distintos modelos presentados a continuación, representan diferentes perspectivas, que no son necesariamente excluyentes y que se hizo el esfuerzo de identificar como las que son más influyentes en la literatura, porque ciertamente existen muchas propuestas diversas. Por apego a los autores, se usará el término comorbilidad, cuando así aparezca en sus textos originales, pero ya sabemos, que en muchos casos se están refiriendo conceptualmente a la multimorbilidad o por lo menos podemos decir que estas clasificaciones podrían ser aplicables genéricamente al concepto más amplio. De modo más general, debe considerarse que la discriminación realizada al principio de este documento del término de multimorbilidad y comorbilidad, se refiere más al contraste de este primer término con el de la comorbilidad **clásica** que era un concepto más acotado. Sin embargo, muchos autores en las últimas décadas, siguen usando el concepto de comorbilidad, para referirse a relaciones mucho más diversas que estarían, en nuestro juicio, mejor abarcadas por el concepto más amplio de multimorbilidad. Sin embargo, aunque usar este término aquí podría confundir, consideramos que no es preciso referir con un nombre distinto al dado por los autores, por eso cuando sea necesario se harán las aclaraciones al respecto.

Un primer modelo, propuesto desde la salud mental, discrimina entre una comorbilidad *homotípica* y otra *heterotípica* según el grado de relación etio-

fisiopatológica de las comorbilidades entre sí (43). La homotipía es un concepto ambiguo, que se refiere a que la segunda comorbilidad corresponde a la continuidad en el tiempo de un mismo trastorno o también puede referirse a la pertenencia de ambos trastornos a un mismo complejo sindromático. Mientras que en la comorbilidad heterotípica, se ubicaría la coexistencia de trastornos que aunque pueden estar relacionados entre sí, no pertenecen al mismo grupo diagnóstico. En este último caso, no tienen el mismo origen fisiopatológico, ni se considera que un trastorno es la extensión nosológica o del curso clínico del otro. Sin embargo, los mismos proponentes de estas definiciones, aceptan que los límites entre ambos subtipos con frecuencia pueden ser borrosos y que la definición se presta para cierta ambigüedad (43).

Muy relacionada con la anterior, en el contexto de las enfermedades crónicas, se ha propuesto también una clasificación entre comorbilidades *concordantes* y *discordantes*, de acuerdo a si las enfermedades pertenecen al mismo “perfil de riesgo fisio-patológico” (44). Son concordantes, si dos condiciones comparten un perfil de riesgo y es posible que puedan tener el mismo plan de manejo. En contraste, dos condiciones son discordantes, cuando no están vinculadas etiopatológicamente, no comparten factores de riesgo subyacentes, y no tienen el mismo plan de manejo, en la literatura menos reciente a este tipo de relaciones se le conocía como “trastornos no relacionados” (45). Además, existe evidencia, que las patologías discordantes podrían también afectar el cuidado médico y la atención de la diabetes (46). Desde el enfoque amplio de multimorbilidad descrito en la segunda sección de este ensayo, si existe una interrelación entre las patologías que afecta el bienestar del paciente, aun cuando no exista un vínculo

etio-patológico, se presentaría un perfil complejo de interés clínico y epidemiológico. Precisamente gran parte del problema, es que la mayor parte de los estudios epidemiológicos disponibles, han hecho énfasis en el estudio de comorbilidades concordantes, lo cual se ha traducido lamentablemente a que en las guías basadas en evidencia no se contemplen estrategias de manejo ni se discutan las diferencias en el pronóstico en los pacientes con comorbilidades no relacionadas (47).

De acuerdo con la relación temporal, la comorbilidad también ha sido clasificada como *concurrente* versus *sucesiva* (43). En la primera, los dos trastornos se presentan juntos, no sólo en el tiempo, sino también en su fenomenología. En esta categoría recaen casi todos los tipos de comorbilidad en los cuáles dos trastornos han coexistido al menos durante un periodo, aunque los tiempos de comienzo y finalización de ambos trastornos no se correspondan exactamente. En contraste, cuando dos trastornos no se corresponden en ningún momento del tiempo, es decir que nunca han estado presentes simultáneamente, se dice que existe una comorbilidad sucesiva. Puede parecer extraño al sentido común este último subtipo de comorbilidad, esto es porque las definiciones operativas convencionales implican que para hablar de comorbilidad (o multimorbilidad) las patologías deben concurrir en el tiempo. Sin embargo, dos o más patologías (o en general entidades clínicas) podrían estar íntimamente relacionadas entre sí, sin que su contemporaneidad sea necesaria.

Otra propuesta de comorbilidad clasifica los perfiles de acuerdo a si la presencia de una de las morbilidades modifica el riesgo de morir por la otra en: comorbilidad *definitoria* y *no definitoria* (10). Sin duda es relevante, el modo en una patología

coexistente modifica el riesgo de morir por otra patología, sin embargo los autores refiere que se requiere de la existencia de una enfermedad índice “sobre la cual” la otra entidad clínica modifique el pronóstico. Este enfoque podría ser ampliado, al ver la muerte como resultado de la interrelación entre las patologías múltiples, específicamente cuando existen perfiles clínicos complejos, tal como ha sido ya abordado en algunos estudios empíricos (29,38,39).

Una propuesta integradora de los distintos modelos de multimorbilidad (aunque los autores les llaman de comorbilidad) ha sido desarrollada por Valderas y cols. (5).

Estos autores proponen 5 modelos según la relación etiológica existente entre las morbilidades que las configuran. Muchas de las definiciones esbozadas hasta aquí podrían ser contempladas dentro de esta propuesta integradora. A continuación, se hará un contraste entre la propuesta de Valderas con las otras presentes en la literatura, principalmente con las revisadas en este ensayo. Es importante mencionar que todos estos modelos tienen la particularidad de ser multicausales y de incorporar diversas interrelaciones entre los factores etiológicos, incluyendo los determinantes sociales de los padecimientos involucrados en la multimorbilidad.

El primer modelo llamado: “Sin asociación etiológica”, contempla que las enfermedades coexistentes no tienen ninguna relación causal entre ellas, y sus factores de riesgo son diferentes, además de independientes entre sí. Sólo por dar un ejemplo sencillo: la caries y la depresión (Aunque con algún esfuerzo alguien podría señalar factores de riesgo comunes, esta relación no es tan clara ni tan fuerte). Este modelo de Valderas es probablemente equivalente a la definición de comorbilidad discordante (44) o de “trastornos no relacionados” (45), descrita anteriormente. También es probable que todas las comorbilidades sin asociación

etiológica, puedan ser catalogadas como heterotípicas (43), aunque en contraste no todos las comorbilidades heterotípicas carecerían necesariamente de asociación etiológica. Sin embargo, al menos en la definición y los ejemplos dados por Angold y colaboradores, no se excluye que las patologías si pudieran estar asociadas entre sí, aunque no sea en un “continúo” ni teniendo el mismo origen, no se excluye por ejemplo que perteneciera al segundo modelo.

Este segundo modelo, llamado de “causalidad directa”, contempla que siendo diferentes e independientes los factores de riesgo, una enfermedad pueda causar a la otra. Claramente este modelo es el que mejor corresponde con la definición clásica de comorbilidad propuesta por Feinstein (2). La primera enfermedad sería la patología *índice* (la diabetes) en el curso de la cual se presenta la segunda (*falla renal*). La distinción clásica hecha entre *enfermedad ancestral* (Aquella que es causa, o que se convierte, por sí misma, en la enfermedad índice) y la *enfermedad sobrevenida* (aquella que es causada por un nuevo proceso patológico y que fue predispuesto por los efectos anatómicos –nosotros agregaríamos fisiológicos- de la enfermedad índice en el sitio primario) sería también equivalente a este modelo (2). En la actualidad, otros autores usan las definiciones también equivalentes de comorbilidades *primarias* versus *secundarias* (43), que del mismo modo reconocen la relación causal de una patología con la otra.

En el tercer modelo denominado de “factores de riesgo asociados”, los factores de riesgo de las enfermedades que configuran la comorbilidad, están estrechamente relacionados entre sí. Por ejemplo, como el tabaco y el alcohol. Con una ligera variación del anterior, en el cuarto modelo llamado de “heterogeneidad”, los factores de riesgo no están como tal relacionados entre sí, sino que lo que sucede

es que los factores de riesgo de cada enfermedad, pueden a su vez causar la otra patología; y viceversa. Esta diferencia es sutil, pero podría cobrar importancia en los estudios etiológicos de la comorbilidad. Sin embargo, en últimas, ambos modelos se traducirían genéricamente en que las enfermedades tienen un origen etiológico común o etiologías distintas pero estrechamente relacionadas entre sí. Por ejemplo, compartir como causa el cigarrillo o el alcohol, en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón, respectivamente. La correspondencia de estos dos modelos con la propuesta de una comorbilidad concordante (44), no es del todo directa, o por lo menos no resulta tan clara. La razón es que compartir un origen etiológico (para lo que basta, siguiendo la lógica de Valderas, compartir un factor de riesgo o tener factores de riesgo relacionados), no implica que haya un vínculo etio-patológico. El problema entonces en nuestra opinión, es que compartir un factor de riesgo o factores de riesgo relacionados, cuando los mecanismos causales son diferentes y afectan distintos sistemas fisiológicos y órganos blancos, como el alcohol sobre la cirrosis y sobre la hipertensión, no garantiza un plan de manejo integral. De manera que la relación entre ambas definiciones no es nada fácil de trazar. Aunque se podría afirmar tal vez, no sin cierta duda, que todas las comorbilidades concordantes representan algunos de estos dos modelos (factores de riesgo asociados o heterogeneidad) pero que en contraste no siempre estos modelos equivalen a una comorbilidad concordante.

El último modelo de “independencia” se refiere a que no hay asociación etiológica real, pero una de las enfermedades presenta características diagnósticas que se deben realmente a la influencia de las demás, pero que no existe tampoco una

relación causal. Este modelo ya había sido de algún modo previsto por Feinstein cuando hablaba de las dificultades diagnósticas que podrían presentarse por la comorbilidad. De manera, que una patología dificultaba, potenciaba o retrasaba el diagnóstico de la segunda (2). Este modelo tiene mayores implicaciones en la clínica que en la epidemiología, por lo que no se desarrollará acá con más profundidad.

El aporte de la propuesta de los modelos de Valderas y colaboradores, es muy significativa teóricamente, y aunque el modelo de causalidad directa equivaldría a la comorbilidad clásica (por la presencia de lo equivalente a una enfermedad índice), los otros modelos dan pasos más allá considerando las interrelaciones entre las enfermedades y contemplan la existencia de perfiles complejos. Incluso aunque puede parecer en la representación esquemática, que se requiere que las enfermedades sean concurrentes, los propios autores, reconocen que las comorbilidades podrían ser sucesivas y tener distintos grados de relación en el tiempo, incluso sin presentarse en el mismo periodo (5) como es el caso de la llamada “comorbilidad sucesiva” (43). Sin embargo, no se comprende porque Valderas y colaboradores, llaman a todos sus modelos de “comorbilidad”, cuando ellos mismos reconocen que en el sentido clásico esta requiere de una enfermedad índice, en contraste de la multimorbilidad, que de manera muy amplia estos autores la definen como la presencia de múltiples enfermedades en un mismo individuo. Y de hecho, se podría afirmar como se sugería al principio de esta sección, que todos menos los de causalidad directa, pueden ampliarse para ser vistos como modelos de multimorbilidad.

Una mención relevante que podría hacerse para recapitular con todo lo discutido hasta aquí, es que las comorbilidades concordantes o discordantes (44) del mismo modo que las comorbilidades concurrentes o sucesivas (43) o las definitorias o no definitorias (10) o varios de los modelos de Valderas (5) no son necesariamente comorbilidades en el sentido clásico del término. Específicamente, las comorbilidades discordantes, aunque los autores les llaman así, implican necesariamente que no hay un padecimiento que pudiera considerarse como una enfermedad índice, porque de hecho el término incorpora morbilidades que “no están vinculadas etiopatológicamente, no comparten factores de riesgo subyacentes, y no tienen el mismo plan de manejo” (44), así que estas no serían comorbilidades en el sentido clásico del término. Incluso no todas las comorbilidades concordantes podrían ser comorbilidades clásicas, ya que para ser concordante podría bastar con que compartan un perfil de riesgo o factores comunes y no es indispensable tampoco para ello que una ocurra como consecuencia o en el curso de la otra, y en el caso que existiera una “enfermedad índice”, bien podría esta ser mejor considerada un subtipo de co-morbilidad concordante. Por las mismas razones expuestas, las comorbilidades concurrentes o sucesivas, o las definitorias o no definitorias, así como todos los modelos de Valderas, excepto el de causalidad directa, son concepciones mucho más amplias y complejas, cercanas a la multimorbilidad, so pena de como las haya llamado el autor.

En nuestro juicio, como ya mencionamos, la definición de multimorbilidad es mucho más amplia y puede contener a todas las propuestas revisadas en conjunto, incluyendo a la comorbilidad clásica, ya que permite la existencia de

relaciones diversas en cantidad y calidad entre las condiciones involucradas. La persistencia del uso del término comorbilidad en la literatura científica, es sin embargo inevitable debido las tradiciones académicas y a que los consensos recientes de definiciones aún no alcanzan aceptación por todos los autores; así que más allá de la necesaria solución del problema nominativo, por lo pronto un gran logro es reconocer la existencia de modelos que expresan relaciones diferentes entre las condiciones involucradas configurando diversos perfiles de multimorbilidad.

Una crítica adicional de estos modelos, es que están diseñados para patologías, mientras que la definición más holística de multimorbilidad, trabajada en este ensayo, considera como parte de esta condición los factores de riesgo psicosociales y las entidades no clínicas (6). Sin embargo, consideramos que los modelos de heterogeneidad y de factores de riesgo asociados, podrían ampliarse para considerar todos estos factores, superando el enfoque centrado en las enfermedades e incorporando lo psicosocial. Para Valderas y colaboradores, sin embargo, estas relaciones si son importantes, es por esto que desarrollan también el concepto de “carga de la morbilidad” definido como el impacto de distintas enfermedades tomando en cuenta su severidad pero también sus factores de riesgo psicosociales (5). Este concepto ha sido desarrollado de modo paralelo y se supone que abarca un marco más amplio que la multimorbilidad. Incluso conteniendo a los anteriores se encontraría un macro-concepto conocido como: “complejidad del paciente” que abarca todos los determinantes del bienestar del paciente considerando “otros atributos relacionados con la salud” (48). Sin embargo, es probable que estas otras definiciones fueran más necesarias cuando

el concepto de multimorbilidad era muy limitado. En nuestra opinión, los conceptos de “carga de la morbilidad” y “complejidad del paciente” ya están mejor abarcados por el nuevo concepto propuesto de multimorbilidad, presentado en este ensayo, el cual contempla de un modo integral los mismos componentes porque reconoce la multimorbilidad como mucho más, que la co-existencia de patologías múltiples (6).

Por encima de las amplias diferencias conceptuales, es claro que las definiciones operativas deben contemplar y reflejar la complejidad de las interrelaciones entre las entidades que conforman la multimorbilidad. A continuación se revisan las distintas propuestas de medición de la multimorbilidad y su relación con los desarrollos conceptuales presentados en este ensayo.

Estrategias de medición de la multimorbilidad: ¿Cuál es su relación con las definiciones operativas y los modelos conceptuales?

Las definiciones operativas de multimorbilidad disponibles en la literatura epidemiológica, podrían catalogarse en tres grandes grupos mostrados en la figura 1. Por definiciones operativas u operacionalización nos referimos a la traducción funcional en un proceso de medición bien definido, consistente y reproducible, para su incorporación como un factor a ser considerado en los estudios epidemiológicos. De manera que esperamos discutir en esta sección la brecha existente entre el concepto teórico y la medición de la multimorbilidad, específicamente a través de la relación entre los modelos conceptuales y las estrategias de medición disponibles.

Sin duda, la definición operativa más extendida en la literatura epidemiológica es el simple conteo de patologías crónicas. Según varias revisiones sistemáticas,

esta fue la definición operativa, utilizada en más del 80% de los estudios disponibles y es por esto que será la más discutida en esta sección del ensayo (6,49). Derivada de la anterior, en otros estudios, se trabaja también como una variable dicotómica (presencia si versus no) que permite reportar prevalencias de multimorbilidad, con el problema subsecuente que se obtienen obviamente grandes diferencias en las estimaciones, de acuerdo al número de patologías crónicas coexistentes por encima de las cuáles se considera que existe multimorbilidad, siendo los puntos de corte más utilizados al menos 2 o 3 patologías crónicas (20,21). Algunos autores han señalado algunas ventajas de esta medida, sobre todo en el contexto de estudios poblacionales (19) (figura 1). Sin embargo, son múltiples las limitaciones que se pueden identificar de las definiciones operativas de la multimorbilidad al utilizar esta estrategia las cuales se muestran en la figura 1. Como se quiere resaltar en este ensayo, el énfasis de las críticas de los autores, a las medidas de multimorbilidad se ha centrado en los dos primeros aspectos de las limitaciones y mucho menos en los problemas derivados de la poca correspondencia del desarrollo conceptual con las definiciones operativas, que tendrían implicaciones para la validez de constructo.

Sobre el primer aspecto (la comparabilidad de los estudios) el principal problema además de la heterogeneidad de las poblaciones – aspecto que no trataremos acá pues se refiere no a problemas de medición sino de la representatividad y la validez externa - son las diferencias en la lista de patologías crónicas sobre las que se realiza el conteo. Este problema se aborda más como de comparabilidad de resultados, que como podría ser de validez de medición, en razón a que hasta hace muy recientemente, no existía una propuesta de estándar de oro de esta lista

de patologías para realizar el conteo. Muestra de esto, es que en una revisión sistemática reciente (19), los autores encontraron que en los diversos estudios disponibles de multimorbilidad, el número de enfermedades consideradas para el conteo, oscilaba muy ampliamente desde sólo 4 hasta un estudio donde se preguntaron por 102 enfermedades (49). En esta misma revisión, se encontró una mediana de 14 enfermedades (media de 18.5), y que el 87,2% de los estudios incluyó entre 6 y 25 enfermedades. Es más que obvio, que ni los conteos ni las definiciones derivadas basadas en puntos de corte, en diversos estudios son comparables, cuando las listas con las que se construyen contemplan diversos números de condiciones (50). Para el caso particular de la estimación de prevalencias basadas, como el criterio de la OMS (≥ 2 enfermedad crónicas), obviamente la probabilidad de ser catalogado con multimorbilidad se incrementa si el número de patologías en la lista es más grande.

Otro problema muy relacionado con el anterior, es específicamente cuáles son las patologías consideradas en la lista, ya que obviamente incluso si en dos estudios se considera el mismo número de patologías, las enfermedades que conforman la lista pueden ser muy distintas. En la revisión de Diederichs (49), la diabetes, el accidente cerebrovascular, la hipertensión, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva, se encontraron en más del 80% de las listas utilizadas para hacer los conteos (Para la diabetes fue 97,4%), pero más allá de esas cinco enfermedades, la variabilidad de las patologías consideradas es muy amplia. La consecuencia obvia, desprendida de la anterior, es que al menos el 20% de los estudios, carecen de al menos una de las 5 entidades clínicas principales. Teniendo en cuenta que se trata de patologías muy prevalentes en casi todos los países, la

exclusión de una o varias de ellas, tendrían obvias consecuencias sobre la comparabilidad o incluso la validez de la medida. A esto se le sumaría, el problema de las diferencias en la consideración, de otras patologías, que aunque tengan más baja prevalencia, pueden ser importantes en determinadas poblaciones, y configurar complejos mórbidos diferentes.

En otra revisión sistemática más reciente que corroboró todos los anteriores hallazgos (19), los autores sugieren como una recomendación para los estudios epidemiológicos que los conteos deben realizarse con una lista estandarizada de 12 patologías. Diederichs y colaboradores, por su parte, en su revisión sugieren que sean 11 (49). Estos mismos autores sugieren que la lista sobre la cual se defina la presencia y conteo de las multimorbilidades, debería para estandarizarse en los estudios, considerar criterios de identificación de enfermedades crónicas relevantes, entre ellos: 1) tener una larga duración, 2) requerir un tratamiento continuo, 3) tener un impacto severo sobre las personas afectadas y 4) tener una alta prevalencia de manera que sean relevantes para el sistema de salud y la sociedad (49). Dichas listas podrían construirse con las estadísticas de prestación de servicios de salud y con las de mortalidad. Para el caso de los AM, todas las listas deberían considerar al menos estas enfermedades: el cáncer, la diabetes mellitus, la depresión, la hipertensión, el infarto de miocardio, enfermedad cardíaca isquémica crónica, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, EPOC, y la artritis. Aunque probablemente es necesario también incluir en esta lista otras morbilidades físicas y enfermedades mentales que también están presentes en los AM y que representan una condición de salud relevante que interactúa frecuentemente con el resto de las morbilidades (51).

Además otros autores han demostrado que el uso de grandes sistemas de información (51) podría permitir construir perfiles complejos que no tuvieran necesariamente ese límite definido pequeño de patologías. Sin embargo, las diferencias en la calidad de los sistemas de información en los países en desarrollo constituyen una potencial limitación práctica de esta perspectiva para la generación de estimaciones comparables. Por otro lado el reporte, de prevalencias, una vez estandarizadas las listas, Fortin además sugiere que se deberían reportar con dos puntos de corte (≥ 2 y ≥ 3); ya que hay diferencias sustanciales con ambas (20).

La segunda limitación relevante de los conteos, son los problemas de validez de la medición. Fundamentalmente, se pueden identificar dos desventajas muy importantes de los estudios disponibles. El primero es que son medidas basadas en autoreporte. En la mayoría de revisiones sistemáticas esa fue la estrategia, especialmente porque se trataba de estudios basados en encuestas de población general (6,20,49). Se ha descrito, que cuando se emplean exámenes médicos, se pueden encontrar prevalencias más altas, por lo que el autoreporte de antecedente de diagnóstico médico tendería a subestimar las prevalencias (21). En muy pocos estudios se intenta combinar el autoreporte, con el examen físico y la información de los registros médicos (52). Una combinación como ésta, de diversas fuentes de información para la determinación de las comorbilidades ha sido sugerida como preferible (20). Otro problema derivado del auto-reporte, pero que además se podría presentar con los datos de reportes clínicos, y que como agravante podría incluso ser de tipo diferencial, es el sesgo de detección, presentado porque los sujetos con algunas patologías graves podrían consultar

con mayor frecuencia a los sistemas de salud lo que incrementaría la probabilidad de ser diagnosticado por otras patologías menos relevantes clínicamente (53), por supuesto, estas diferencias incluso además se explicarían sólo por las diferencias existentes en el acceso y la calidad de los servicios de salud. El auto-reporte podría tener mayores limitaciones de medición en los AM, en especial cuando existen problemas de comunicación o deterioro cognitivo.

Sin embargo, el auto-reporte de salud es una medida cada vez más utilizada en los estudios epidemiológicos, debido a que se considera como un indicador válido y multidimensional del estado de salud (54). Este indicador se encuentra muy relacionado con la multimorbilidad, debido a que conforme se incrementa el número de morbilidades auto-reportadas la percepción de salud se ve afectada, lo que soporta que sea incorporado en los estudios epidemiológicos sobre el tema (55). A pesar de esto, la tendencia a notar y reportar la sensación de percepción de salud difieren entre los adultos jóvenes y los AM, debido a estos últimos son más propensos a experimentar nuevos y más graves eventos de salud con el tiempo, lo que se refleja en cambios en las diferentes percepciones de salud explicados por procesos de duelo alternados con otros psicológicos adaptativos, por lo que debe emplearse con cautela, en consideración que es una condición compleja de encuentro, entre la experiencia subjetiva, la salud mental y la salud física (56).

La tercera limitación de los conteos, estaría relacionada con que claramente no se corresponden con el gran desarrollo conceptual moderno de multimorbilidad. Es así como, no se consideran las entidades no clínicas, los factores de riesgo

psicosociales (soport social y afrontamiento), la gravedad clínica ni el contexto de los sujetos con patologías múltiples.

La mera presencia de varios patologías, como mencionamos al principio de este ensayo es muy frecuente en los AM, y la no consideración de los otros factores, no permite aproximarse a una visión holística del bienestar del paciente que considere ampliamente los efectos de las interrelaciones entre las patologías múltiples. En conclusión, las medidas basadas en listas de enfermedades, no superan el paradigma de la multimorbilidad basado en la enfermedad; y no permiten progresar hacia un modelo que incorpore la funcionalidad ni los aspectos sociales (57).

En el segundo grupo de estrategias de medición, se encuentran aquellas basadas en el uso o la generación de índices que además del número de patologías consideren la gravedad clínica y la funcionalidad, lo cual permite identificar el impacto y no solamente la presencia de multimorbilidad. Al respecto existen diversos desarrollos, pero sin embargo, no nos detendremos mucho en ellos, porque están orientados más a pacientes hospitalizados, no son tan útiles en población general y han sido relativamente menos implementados. En términos generales existen tres grandes perspectivas de este tipo de medidas (figura 1): en las primeras se hace un autoreporte de la severidad de la enfermedad de acuerdo a los síntomas presentados (58,59). El segundo grupo utiliza índices previamente validados de severidad, en los que a partir de modelos de regresión se estimaron pesos para 19 enfermedades, según el estado clínico y su riesgo asociado de muerte. El más utilizado y ampliamente validado es el índice de Charlson que es bien reconocido como predictor de mortalidad (60). En resumen, el índice de

Charlson es una escala sobre todo usada para estimar la esperanza de vida a los diez años, en función de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades coexistentes. Además de la edad, consta de 19 ítems cada uno con una patología, pero en la que se pondera según la gravedad clínica del paciente (60). La última aproximación relacionada con la anterior, también es la construcción de pesos, pero basados en signos o hallazgos clínicos, ejemplos de este desarrollo es la “Escala de enfermedad crónica” (61) u otros relacionados que incorporan datos de manejo clínico (62).

Los índices clínicos son cada vez más utilizados en diversos estudios de epidemiología como variables explicativas para diferentes modelos de riesgo predictivos de enfermedades crónicas, y son especialmente útiles en pacientes con cierto grado de severidad. De modo más específico, Alonso y cols. refieren que los usos índices de multimorbilidad derivados de estos modelos cada vez muestran una mayor precisión para establecer una relación con diversos resultados negativos en salud, como es el caso de la readmisión hospitalaria, la discapacidad y los costos de atención médica (63), y es allí donde probablemente radica su mayor aplicabilidad.

Las limitaciones de estas aproximaciones, además de no considerar lo psicosocial, es que han sido principalmente usadas en contextos de pacientes institucionalizados y aplicarían más en pacientes con cierto nivel mínimo de gravedad clínica. Adicionalmente los pesos con los que se construyen dichos índices podrían no ser aplicables a la población general, la cual obviamente es mucho más heterogénea, que las poblaciones clínicas cautivas donde estos índices fueron desarrollados y validados. Es por eso, que el uso de estas

estrategias de medición, aunque representa un avance con respecto al número de patologías, pues por lo menos considera el impacto clínico y la funcionalidad física, sigue estando limitado a poblaciones muy específicas, y no considera todavía toda la multidimensionalidad de la multimorbilidad. Adicionalmente, todas las estrategias anteriores tienen otro problema fundamental y es que ninguna reconoce las relaciones etiológicas que existen de las morbilidades entre sí, como lo sugieren los modelos de factores de riesgo asociados o de heterogeneidad (5) revisadas en la sección anterior de este ensayo. En este punto sensible, en el que se considera que existe la mayor ruptura entre el desarrollo teórico y las definiciones operativas existentes. El problema etiológicamente hablando, es que las primeras dos familias de perspectivas (Conteos y las basadas en severidad/funcionalidad), asumen en últimas que las enfermedades son independientes entre sí (Primer modelo de Valderas), y aunque las segundas consideran la potenciación clínica, tampoco incorporan su relación etiológica. Si las enfermedades fueran independientes entre sí, sería esperable estadísticamente por ley multiplicativa de la probabilidad, que la probabilidad de la coexistencia de morbilidades, fuera a igual al producto la probabilidad (la prevalencia) de cada patología, pero esto tempranamente se identificó que no era así (64). Se puede comprobar fácilmente que esta probabilidad conjunta observada es mayor que la esperada, de manera que es evidente que existe muchas veces algún grado de relación entre la ocurrencia de las patologías, más allá de la que se podría explicar por el incremento de la probabilidad de un segundo diagnóstico, en un paciente que ya tiene una enfermedad. La respuesta posible y que abre la puerta, al último grupo de estrategias de medición, es que las

patologías tienen causas relacionadas entre sí (tercer modelo de Valderas), comparten causas (cuarto modelo de Valderas) o incluso, aunque este si ha sido ya abordado clásicamente, que una patología es causa de otra (segundo modelo de Valderas).

Es sobre la exploración de esta posibilidad en la que existe el desarrollo metodológico más interesante al respecto, el cual sólo ha tenido cierto auge hasta los últimos años. En general este tipo de modelos recurren a diversas técnicas estadísticas, entre las cuáles pueden mencionarse: conteos condicionales, diferentes técnicas de análisis multivariado, y particularmente el análisis de clúster (65,66). Las precisiones estadísticas de estos métodos, escapan al alcance de este ensayo cuya perspectiva es epidemiológica, pero es fundamental resaltar su razonamiento subyacente, que consiste básicamente en analizar la estructura de correlación de las patologías al interior de una población. Estas técnicas estadísticas, se combinan con los criterios clínicos y epidemiológicos, lo que permite identificar complejos mórbidos, patrones de enfermedades o perfiles complejos, en los cuáles las enfermedades podrían estar relacionadas etiológicamente.

Este tipo de técnicas de análisis multivariado permite identificar los patrones más frecuentes de multimorbilidad que se presentan en los AM, entre los que encontramos la combinación de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, de las segundas con enfermedades mentales y estas últimas con las enfermedades musculo esqueléticas (66). Es así como al final en cada sujeto se determina la presencia de cada perfil del complejo mórbido identificado y permite entonces trabajar con la multimorbilidad de una forma mucho más específica que

lo que un conteo o un índice permite, ya que estos pueden tener el mismo valor numérico para pacientes con combinaciones de patologías muy diferentes, que tendrían consecuencias en salud potencialmente diversas.

Por otro lado, es importante resaltar que la especificación del tipo de relación etiológica entre las morbilidades que configuran un patrón determinado, ameritaría un análisis particular y más profundo en cada caso, en el cuál se considere el sentido de estas relaciones y sus factores de riesgo comunes asociados (5), pero este tipo de análisis sin duda constituye un primer gran paso, que supera la consideración de la multimorbilidad como la solo coexistencia o suma de patologías independientes. Sin embargo, una limitación obvia, es que estos patrones son construidos en general a partir del autoreporte de patologías crónicas, de manera que heredarían sus limitaciones de medición discutidas al comienzo de esta sección.

En los AM, es claro que la mayoría de patologías coexistentes no son independientes entre sí, y la naturaleza de las relaciones entre las comorbilidades es de una enorme complejidad, lo que plantea retos teóricos y metodológicos para su abordaje epidemiológico. Estas mismas técnicas que se utilizan para identificar patrones de enfermedades, podrían también incorporar los factores de riesgo psicosocial y las entidades no clínicas, para construir patrones de multimorbilidad más cercanos a la definición moderna del concepto.

Recomendaciones y conclusiones

Es evidente como se ha querido ilustrar en este ensayo, que no existe una total correspondencia entre el desarrollo conceptual moderno y las definiciones operativas existentes que son utilizadas en la vasta mayoría de estudios

epidemiológicos. El prolijo desarrollo teórico en las últimas décadas, en el cuál se ha progresado desde la concepción clásica de comorbilidad (2) hasta el concepto moderno y multidimensional de multimorbilidad (6), no ha encontrado, con contadas excepciones, un reflejo proporcional en el desarrollo de nuevas técnicas de medición de esta condición. Es importante resaltar que de nada sirve el desarrollo conceptual, si no permite saltar la brecha entre teoría y medida, de manera, que los modelos teóricos y los constructos existentes, se traduzcan en estrategias de medición estandarizadas, cuya validez y reproducibilidad sean evaluadas en diversos contextos.

El conteo de las enfermedades sigue siendo la estrategia de medición más utilizada de la multimorbilidad en la mayoría de estudios epidemiológicos, tanto en aquellos en los que esta condición es evaluada como confusora como en los que se estudia su papel como predictora de diversos eventos de salud, y es también la base para la definición del punto de corte -el número de patologías- por encima del que se considera que está presente la condición, lo cual permite estimar las prevalencias poblacionales de la multimorbilidad (20). En cualquier de los casos anteriores, la definición operativa y la estrategia de medición utilizada, tendrían serías implicaciones sobre la validez del resultado obtenido y en últimas, sobre la determinación de la real importancia en salud pública de esta condición.

Adicional a los problemas mencionados de los conteos, se ha querido poner en evidencia que esta medida obedece claramente a sólo uno de los modelos de relación etiológica aquella en que se asume independencia (5). Como es cada vez más claro, esta independencia rara vez se cumple y al contrario las enfermedades

se encuentran organizadas en patrones complejos explicados por sus relaciones etiológicas.

Es por esto que la identificación de los patrones de morbilidades usando técnicas de análisis multivariado es muy prometedora y probablemente constituye el desarrollo más importante de la última década en este tema de estudio. Aunque no se trata más que de la aplicación de técnicas estadísticas bien conocidas a este contexto particular, la premisa subyacente reconoce que existen relaciones etiológicas que configuran complejos de patologías interrelacionadas, lo cual permitiría explorar en un principio la existencia de los diversos modelos etiológicos que han sido previamente propuestos (5).

Pero incluso la anterior propuesta, podría quedarse corta para el propósito para el que son utilizados, ya que es probable que el estudio de determinadas multimorbilidades específicas requiera del desarrollo de nuevos modelos teóricos particulares. Pero sin duda, la identificación de los patrones y la documentación de estos, constituye ya un primer paso muy importante y permite tener una perspectiva epidemiológica más compleja de la multimorbilidad. Un rezago persistente sin embargo, es que no se considera aún con la misma atención, la multimorbilidad entre enfermedades crónicas con las patologías agudas, de la que existen muchos ejemplos de relevancia en salud pública, por ejemplo en el curso del VIH (67). El énfasis actual de la mayor parte de los modelos continúa estando lamentablemente en las entidades clínicas crónicas.

Adicionalmente, cada complejo mórbido merece ser abordado por estudios particulares, que exploren no sólo como las patologías que la constituyen están relacionadas entre sí etiológicamente, como ya lo mencionamos, sino también

como interactúan, independiente de su origen o relación fisiopatológica, para modificar el curso clínico, la eficacia de los tratamientos, la progresión de las enfermedades y la supervivencia. En este camino, el desarrollo de índices que consideran la severidad de la enfermedad, es muy relevante, aunque podrían tener poca aplicabilidad en la población general (19). La identificación en estudios longitudinales de perfiles mórbidos donde las terapias podrían tener eficacia distinta o el pronóstico clínico fuera muy diferente, es un campo de investigación de gran importancia la epidemiología clínica (8).

Pese a todas las limitaciones mencionadas de las estrategias de medición discutidas en este ensayo, otras consideraciones técnicas que contemplen su factibilidad y costo-efectividad en el contexto de estudios poblacionales, también deberían ser tenidas en cuenta. Es probable que un argumento a favor del conteo, sea que son de relativamente fácil aplicación a un muy bajo costo, especialmente en las encuestas nacionales de salud (20) y sin duda siguen teniendo todavía un gran valor informativo epidemiológico. Aunque para su mayor aplicabilidad como se discutió en la sección anterior, deben establecerse puntos de corte y listas de patologías estandarizadas.

De modo general, las críticas aquí planteadas deben sólo hacernos conscientes de sus limitaciones y de la necesidad de desarrollar otras propuestas de medición, pero no pueden traducirse en el total desuso de una definición operativa que puede y debe seguir siendo utilizada.

Finalmente, este ensayo no se detiene a contemplar los aspectos psicosociales de la multimorbilidad, pero es claro que no existe lamentablemente un esfuerzo metodológico tan grande en considerar estas dimensiones en la medición de esta

condición. Todas las estrategias de medición exploradas en este ensayo, incluso los perfiles complejos que incorporan los factores de riesgo, están basados en modelos centrados en la enfermedad. Aunque cierto progreso, ya existe con los índices que contemplan la funcionalidad y la severidad clínica e incluso con algunos pocos que incorporan la autopercepción de salud, lo cierto es que los factores psicosociales siguen siendo los grandes ausentes en la medición, y los pocos desarrollos existentes han sido poco extendidos y estandarizados. En este camino, hace menos de un mes, se ha propuesto, un nuevo modelo que permite abordar la multimorbilidad en los países en transición epidemiológica, en el cuál se contemplan tres grandes dimensiones: la complejidad del tratamiento, la interacción biológica de las enfermedades y un “modelo de la experiencia del paciente”. Este último estaría constituido a su vez por la adherencia al tratamiento, el uso de servicios y los desenlaces en salud (68). Sin embargo, no existe aún, una propuesta metodológica para la medición multidimensional de este modelo. También es importante considerar que las condiciones socio-económicas y los factores psicosociales pueden definir diversos perfiles de distribución de multimorbilidad, en esta perspectiva, deben utilizarse nuevos análisis desde el modelo de los determinantes sociales que consideren el impacto del nivel socio-económico sobre la configuración de los perfiles (69). Las diferencias de los perfiles incluso podrían constituir nuevos indicadores de inequidad en salud, constituyendo este un campo emergente de estudio.

Es en este último aspecto en el que consideramos que existe la mayor brecha entre el concepto actual y las definiciones operativas. Probablemente sea necesario desarrollar nuevas propuestas metodológicas que permitan medir la

multimorbilidad multidimensionalmente. Dentro de todas las tareas que existen en la investigación en la multimorbilidad, el desarrollo y validación de mejores estrategias de medición, que se correspondan mejor con los modelos conceptuales, sigue siendo una necesidad más que imperiosa. Una mejor estrategia de medición, no sólo permitiría una mayor validez de constructo, sino nos permitiría obtener mejor información epidemiológica del verdadero impacto en salud pública de la multimorbilidad.

La puerta ya ha sido abierta.

Agradecimientos

A Martha María Téllez-Rojo por sus valiosos comentarios a este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

El presente artículo no contó con ninguna financiación.

Referencias

1. **Feinstein AR.** The clinical design of statistics in therapy. *Ann Intern Med.* 1968;69:1287-312. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-69-6-1287>
2. **Feinstein AR.** The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis.* 1970;23:455-68. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
3. **Fortin M, Soubhi H, Hudon C , Bayliss EA, van den Akker M.** Multimorbidity's many challenges. *BMJ.* 2007;334:1016-7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39201.463819.2C>

4. **Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A.** Multimorbidity is common to family practice. Is it commonly researched? *Can Fam Physician.* 2005;51:245.
5. **Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M.** Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7:357-63. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.983>
6. **Le Reste JY, Nabbe P, Manceau B, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, et al.** The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. *J Am Med Dir.* 2013;14:319-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.01.001>
7. **Bayliss EA, Ellis JL, Shoup JA, Zeng C, McQuillan DB, Steiner JF.** Association of patient-centered outcomes with patient-reported and ICD-9-based morbidity measures. *Ann Fam Med.* 2012;10:126-33. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1364>
8. **Maciejewski ML, Bayliss EA.** Approaches to comparative effectiveness research in multimorbid populations. *Med Care.* 2014;52:23-30. <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0000000000000060>
9. **Bayliss EA, Ellis JL, Steiner JF.** Barriers to self-management and quality of life outcomes in seniors with multimorbidities. *Ann Fam Med.* 2007;5:395-402. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.722>
10. **Kaplan MH, Feinstein AR.** The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis.* 1974;27:387-404. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(74\)90017-4](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(74)90017-4)

11. **Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Nieto-Martín D, García-Morillo S, Goicoechea-Salazar J.** Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: these are the polypathological patients! *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61:475-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12142>
12. **Brandlmeier P.** Multimorbidity among elderly patients in an urban general practice. *ZFA (Stuttgart).* 1976;52:1269-75.
13. **World Health Organization.** The World Health Report 2008. Primary Health Cared Now more than ever. New York: The World Health Report; 2008. p. 14.
14. **Batstra L, Bos EH, Neeleman J.** Quantifying psychiatric comorbidity Lessons from chronic disease epidemiology. *Soc Psychiatr Epidemiol.* 2002;37:105-11.
15. **Perea-Martínez A, Bárcena-Sobrino E, Rodríguez-Herrea R, Greenawalt Rodríguez S, Carbajal-Rodríguez L, Zarco-Román J.** Obesidad y comorbilidades en niños y adolescentes asistidos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2009;30:167-74.
16. **Al-Delaimy AK, Al-Mekhlafi HM, Nasr NA, Sady H, Atroosh WM, Nashiry M, et al.** Epidemiology of Intestinal polyparasitism among orang asli school children in rural Malaysia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3074. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003074>
17. **Fernández-Niño JA, Idrovo AJ, Cucunubá ZM, Reyes-Harker P, Guerra ÁP, Moncada LI, et al.** Paradoxical associations between soil-transmitted helminths and Plasmodium falciparum infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106:701-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.07.012>
18. **Holguín-Acosta J, Osio-Uribe O, Sánchez-Mosquera Y, Carriozza-Moog G, Cornejo-Ochoa W.** Comorbilidad del trastorno de hiperactividad con déficit de

- atención (THDA) en una muestra poblacional de niños y adolescentes escolares, Sabaneta, Colombia, 2001. *Iatreia*. 2007;20:101-10.
19. **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*. 2011;10:430-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>
20. **Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H.** A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Medicine*. 2012;10:142-51. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1337>
21. **Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA.** Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:367-75. [http://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00306-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00306-5)
22. **Wolff JL, Starfield B, Anderson G.** Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162:2269-76. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.20.2269>
23. **Mollica RL, Gillespie J.** Care coordination for people with chronic conditions- 2007. [Fecha de consulta: 10 de enero de 2015]. Disponible en: www.partnershipforsolutions.org/DMS/files/Care_coordination.pdf
24. **Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Almirall J, Dubois MF, et al.** Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res*. 2006;15:83-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-005-8661-z>

25. **Kent DM, Hayward RA, Griffith JL, Vijan S, Beshanky JR, Califf RM.** An independently derived and validated predictive model for selecting patients with myocardial infarction who are likely to benefit from tissue plasminogen activator compared with streptokinase. *Am J Med.* 2002;113:104-11.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01160-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01160-9)
26. **Kent DM, Ruthazer R, Selker HP.** Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset?. *Stroke.* 2003;34:464-7.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000051506.43212.8B>
27. **Kiernan M, Kraemer HC, Winkleby MA, King AC, Taylor CB.** Do logistic regression and signal detection identify different subgroups at risk? implications for the design of tailored interventions. *Psychol Methods.* 2001;6:35-48. <http://dx.doi.org/10.1037/1082-989X.6.1.35>
28. **Zeng C, Ellis JL, Steiner JF, Shoup JA, McQuillan DB, Bayliss EA.** Assessment of morbidity over time in predicting health outcomes. *Med Care.* 2014;52:52-9. <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0000000000000033>
29. **Marengoni A, von Strass E, Rizzato D., Winblad B., Fratiglioni L.** The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons A community-based, longitudinal study. *J Intern Med.* 2009;265:288–95. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02017.x>
30. **Groll D, To T, Bombardier J, Wright JG.** The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:595-602. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.10.018>

31. **Sullivan PW, Ghushchyan VH, Bayliss EA.** The impact of co-morbidity burden on preference-based health-related quality of life in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2012;30:431-42. <http://dx.doi.org/10.2165/11586840-000000000-00000>
32. **Fortin M, Bravo G, Hudon C, Lapointe L, Dubois MF, Almirall J.** Psychological distress and multimorbidity in primary care. *Ann Fam Med*. 2006;4:417-22. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.528>
33. **Walker AE.** Multiple chronic diseases and quality of life: patterns emerging from a large national sample, Australia. *Chronic Illn*. 2007;3:202-18. <http://dx.doi.org/10.1177/1742395307081504>
34. **Loza E, Jover JA, Rodriguez L, Carmona L, EPISER Study Group.** Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:312-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.004>
35. **Wong SY, Mercer SW, Woo J, Leung J.** The influence of multi-morbidity and self-reported socio-economic standing on the prevalence of depression in an elderly Hong Kong population. *BMC Public Health*. 2008;8:119. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-119>
36. **Gunn JM, Ayton DR, Densley K, Pallant JF, Chondros P, Herrman HE, et al.** The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. *Soc Psychiatry Epidemiol*. 2012;47:175-84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-010-0330-z>

37. **Tabarés-Seisdedos R, Valderas JM.** Inverse comorbidity: the power of paradox in the advancement of science. *Journal of Comorbidity*. 2013;3:1-3.
<http://dx.doi.org/10.15256/joc.2013.3.19>
38. **Working Group on Health Outcomes for Older Persons with Multiple Chronic Conditions.** Universal health outcome measures for older persons with multiple chronic conditions. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2333-41.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04240.x>
39. **Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D.** Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: the FINE study (Finland, Italy, Netherlands Elderly). *J Clin Epidemiol*. 2001;54:680-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00368-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00368-1)
40. **Deeg DJ, Portrait F, Lindeboom M.** Health profiles and profile-specific health expectancies of older women and men: the Netherlands. *J Women Aging*. 2002;14:27-46. http://dx.doi.org/10.1300/J074v14n01_03
41. **Noël PH, Frueh BC, Larme AC, Pugh JA.** Collaborative care needs and preferences of primary care patients with multimorbidity. *Health Expect*. 2005;8:54-63. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-7625.2004.00312.x>
42. **Friedman B, Jiang HJ, Elixhauser A, Segal A.** Hospital inpatient costs for adults with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev*. 2006;63:327-46.
<http://dx.doi.org/10.1177/1077558706287042>
43. **Angold A, Costello EJ, Erkanli A.** Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:57-87.

44. **Piette JD, Kerr EA.** The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care.* 2006;29:725-31.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2078>
45. **Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL.** The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med.* 1998;338:1516-20.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199805213382106>
46. **Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW.** Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294:716-24.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.6.716>
47. **Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi Amatrian R.** Co-morbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2007;18:359-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2007.05.002>
48. **Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI.** Patient complexity: more than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med.* 2007;22:382-90.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-007-0307-0>
49. **Diederichs C, Berger K, Bartels DB.** The measurement of multiple chronic diseases—a systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:301-11. <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glq208>
50. **Schram MT, Frijters D, van de Lisdonk EH, Ploemacher J, de Craen AJ, de Waal MW, et al.** Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:1104-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.021>

51. **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.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
52. **Rijken M, van Kerkhof M, Dekker J, Schellevis FG.** Comorbidity of chronic diseases. *Qual Life Res*. 2005;14:45-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-004-0616-2>
53. **Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA.** Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Med J Aust*. 2008;189:72-7.
54. **Idler EL, Benyamini Y.** Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav*. 1997;38:21-37.
55. **Barros Marilisa BA, Zanchetta Luane M, Moura Ery C, Malta DC.** Auto-avaliação da saúde e fatores associados, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública*. 2009;43:27-37. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009000900005>
56. **Jylhä M.** What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model. *Soc Sci Med*. 2009;69:307-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.11.003>
57. **Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O'Dowd T, Watt GC.** Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *J Fam Pract*. 2009;26:79-80.
<http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmp020>
58. **Crabtree HL, Gray CS, Hildreth HJ, O'Connell JE, Brown J.** The Comorbidity Symptom Scale: a combined disease inventory and assessment of symptoms severity. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1674-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb03882.x>

59. **Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN.** The self-administered comorbidity questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum.* 2003;49:156-63.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.10993>
60. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
61. **Holman CD, Preen DB, Baynham NJ, Finn JC, Semmens JB.** A multipurpose comorbidity scoring system performed better than the Charlson Index. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1006-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.020>
62. **Von Korff M, Wagner EH, Saunders K.** A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:197-203.
[http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90016-G](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(92)90016-G)
63. **Alonso-Morán E, Nuño-Solinis R, Onder G, Tonnara G.** Multimorbidity in risk stratification tools to predict negative outcomes in adult population. *Eur J Intern Med.* 2015;26:182-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.02.010>
64. **Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA.** Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:675-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00358-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00358-9)
65. **Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L.** Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:225–30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x>

66. **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.09.021>
67. **Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al.** Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61:600-5. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e31827303d5>
68. **Oni T, McGrath N, BeLue R, Roderick P, Colagiuri S, May CR, et al.** Chronic diseases and multi-morbidity - a conceptual modification to the WHO ICCM model for countries in health transition. *BMC Public Health.* 2014;9:575. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-575>
69. **Orueta JF, García-Álvarez A, García-Goñi M, Paolucci F, Nuño-Solinís R.** Prevalence and costs of multimorbidity by deprivation levels in the basque country: a population based study using health administrative databases. *PLoS One.* 2014;9:e89787. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.008978>

Figura 1. Estrategias de medición de la multimorbilidad

