



Biomédica

ISSN: 0120-4157

biomedica@ins.gov.co

Instituto Nacional de Salud

Colombia

Fernández-Niño, Julián A.; Bustos-Vázquez, Eduardo
Multimorbilidad: bases conceptuales, modelos epidemiológicos y retos de su medición
Biomédica, vol. 36, núm. 2, junio, 2016, pp. 188-203
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84345718005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ENSAYO

Multimorbilidad: bases conceptuales, modelos epidemiológicos y retos de su medición

Julián A. Fernández-Niño¹, Eduardo Bustos-Vázquez²

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

El incremento continuo de pacientes con perfiles clínicos complejos debidos a enfermedades crónicas ha favorecido el uso cada vez más extendido del término multimorbilidad. Es indispensable disponer de una medición apropiada de esta condición, dado que representa un reto para el manejo clínico de los pacientes, los sistemas de salud y la investigación epidemiológica.

En este ensayo se revisan las propuestas conceptuales subyacentes a la medición de la multimorbilidad y se discuten los retos metodológicos involucrados, tomando como referencia las definiciones clásicas de comorbilidad, sus diferencias con el concepto de multimorbilidad y su papel en los estudios epidemiológicos, así como los distintos modelos conceptuales de los que se derivan las definiciones operativas y las estrategias de medición de dicha variable.

Se pudo determinar que hay una brecha importante entre el desarrollo del concepto de multimorbilidad y las definiciones operativas, a pesar del significativo avance teórico que ha permitido trascender la concepción clásica de comorbilidad para llegar al concepto actual de multimorbilidad. Sin embargo, las estrategias de medición no se han desarrollado al mismo ritmo del concepto, por lo que se requieren nuevas propuestas metodológicas que permitan obtener información sobre su verdadero impacto en la salud de las personas y sus implicaciones para la salud pública.

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

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2710>

Multimorbidity: conceptual basis, epidemiological models and measurement challenges

The growing number of patients with complex clinical profiles related to chronic diseases has contributed to the increasingly widespread use of the term 'multimorbidity'. A suitable measurement of this condition is essential to epidemiological studies considering that it represents a challenge for the clinical management of patients as well as for health systems and epidemiological investigations.

In this context, the present essay reviews the conceptual proposals behind the measurement of multimorbidity including the epidemiological and methodological challenges it involves. We discuss classical definitions of comorbidity, how they differ from 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 enabled us to identify a significant gap between the modern conceptual development of multimorbidity and the operational definitions. This gap exists despite the theoretical developments that have occurred in the classical concept of comorbidity to arrive to the modern and multidimensional conception of multimorbidity. Measurement strategies, however, 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 individuals' health and its implications for public health.

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

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2710>

En 1970, Feinstein llamó la atención sobre la importancia de la precisa clasificación taxonómica de lo que entonces llamó comorbilidad, con miras

a evaluar el efecto y las interrelaciones clínicas (1) y epidemiológicas (2) de la coexistencia de múltiples enfermedades en un mismo individuo. El

Contribución de los autores:

Ambos autores contribuyeron a la concepción y el diseño del ensayo, el análisis y la interpretación de las fuentes originales, así como a la redacción y la aprobación de la versión final.

constante incremento del número de pacientes con perfiles clínicos complejos debido a la presencia de enfermedades crónicas como consecuencia de la transición epidemiológica, representa un gran reto para su manejo clínico, así como para los sistemas de salud y para la investigación epidemiológica (3). En la actualidad, los pacientes con múltiples enfermedades crónicas son la regla más que la excepción, incluso en las unidades de cuidado primario (4).

En el afán de entender mejor este fenómeno, se propuso el término de multimorbilidad, el cual contendría los conceptos clásico y moderno de comorbilidad (5). La propuesta teórica detrás del término responde a la necesidad de concebir los perfiles de 'morbilidad' (*morbidity*) complejos como la relación entre diversos elementos clínicos y no clínicos, y constituye un concepto de múltiples dimensiones que más recientemente ha evolucionado hasta incorporar la funcionalidad y la esfera psicosocial (6). En este contexto, y reconociendo los diversos efectos de la multimorbilidad en la salud (7), y su potencial como elemento modificador de los resultados de los tratamientos en los ensayos clínicos (8), se planteó la urgencia de disponer de una medición apropiada de la condición en los estudios epidemiológicos. La definición operativa, como la de cualquier variable, debería derivarse del desarrollo conceptual y de los modelos teóricos existentes.

Así, el objetivo principal de este ensayo fue revisar las distintas propuestas conceptuales subyacentes a la medición de la multimorbilidad, considerando su papel epidemiológico y los retos metodológicos que se derivan de ella. Para lograrlo, primero se revisaron las definiciones clásicas de 'comorbilidad' y sus diferencias con el concepto moderno de multimorbilidad; se discutieron a continuación los diversos papeles de la multimorbilidad en los estudios epidemiológicos, y, por último, se presentaron los distintos modelos conceptuales de los que se han derivado las definiciones operativas de multimorbilidad. De esta manera se acopiaron

los elementos necesarios para revisar y discutir las distintas estrategias de medición de esta variable, y hacer recomendaciones sobre su uso en los estudios epidemiológicos.

Definición conceptual de comorbilidad y multimorbilidad

La propuesta pionera de 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 aspectos llaman la atención de esta primera definición: primero, establece que la comorbilidad implica la presencia de varias enfermedades y, también, de otras condiciones relacionadas con la salud reproductiva como el embarazo o el aborto, las reacciones adversas sintomáticas, los trastornos mentales o de comportamiento, o cualquier otro cambio relevante en el perfil clínico (2); el segundo aspecto tiene especial importancia porque marca la diferencia frente a los conceptos modernos y hace mención de una enfermedad índice, lo que implica que la comorbilidad se deriva y se define a partir de una única enfermedad. Esta definición fue utilizada por décadas y para algunos autores sigue teniendo vigencia (9).

En el marco de esta perspectiva, nuestro interés inicial se centró en las implicaciones del manejo clínico de los pacientes complejos más que en los problemas epidemiológicos. Feinstein estableció el criterio de toponimia para determinar los parámetros diagnósticos, y el de cronometría para precisar el periodo a partir del inicio de la enfermedad índice en que una segunda condición clínica podría atribuirse a esta. Para ello propuso, además, principios que llamó "decisiones de atribución", los cuales permitían, como su nombre lo indica, establecer razonablemente qué condiciones clínicas podrían considerarse comorbilidades (2). El modelo empírico con el que se exploró preliminarmente esta definición fue el de la diabetes (10). Sin embargo, tempranamente se reconoció que esta definición clásica de comorbilidad contemplaba solo el modo en que una enfermedad índice (como la diabetes) incrementaba la aparición de otras (complicaciones en los órganos blanco), y cómo el conjunto de estas afectaba, a su vez, el pronóstico final de la enfermedad principal, pero sin reconocer explícitamente el papel de las otras enfermedades concomitantes presentes desde un comienzo y que también podían afectar el curso clínico y el desenlace final de la enfermedad índice (10).

Correspondencia:

Julián Alfredo Fernández-Niño, Centro de Información para Decisiones en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad N° 655, Colonia Santa María Ahuacatitlán, Cerrada Los Pinos y Caminera, C.P. 62100, Cuernavaca, Morelos, México

Teléfono: (52-177) 7329 3000, extensión 1833

julian.fernandez@insp.mx

Recibido: 11/02/15; aceptado: 22/10/15

En resumen, la principal crítica a la definición clásica de comorbilidad se traduce en que necesariamente se requería de la existencia de una enfermedad índice que precediera temporal y causalmente a las demás condiciones clínicas involucradas, lo que excluía la posibilidad de que pudieran ser antecedentes unas de otras, incluso que algunas fueran independientes entre sí, o que configuraran diversos perfiles complejos con distinto grado de relación etiológica, clínica o fisiopatológica, y tuvieran importancia clínica y epidemiológica (5). La determinación de estos perfiles complejos ha favorecido el desarrollo de nuevos términos como el de “pacientes pluripatológicos”, el cual hace referencia a personas de edad avanzada, o con enfermedades de gran complejidad, o con función limitada y vulnerabilidad, que han sido especialmente útiles para la predicción de la mortalidad general y la discapacidad (11), aunque tales conceptos podrían quedar incorporados en el concepto más amplio de multimorbilidad, como se propone más adelante en este ensayo.

Por todo lo anterior, se vio la necesidad de una definición más flexible que permitiera reconocer mejor las diferentes configuraciones de la coexistencia de enfermedades crónicas y de otras condiciones clínicas y no clínicas, y se abrió el camino para el establecimiento del concepto de multimorbilidad. Aunque dicho concepto se empleó por primera vez en Alemania (12), y su uso se restringía a la literatura científica publicada en alemán, a partir de la década de los noventa comenzó a extenderse internacionalmente (6). Mientras la comorbilidad implicaba la aparición de otra entidad clínica en el curso de una enfermedad índice (9), la multimorbilidad solo implicaba la coexistencia de enfermedades con distinto grado de relación en un mismo individuo (4,9).

En esta misma perspectiva, 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” que pudieran afectar globalmente el estado de salud de un individuo, ya que el término “condición” permite incluir no solo las enfermedades sino otros aspectos clínicos y no clínicos, aunque no es explícita la inclusión de la esfera psicosocial. Por lo anterior, en un esfuerzo muy reciente por mejorar la definición de multimorbilidad de la OMS y tomar en consideración las propuestas de otros autores, la *European General Practice Research Network* promovió una reunión de expertos en el

2013 (6). Con base en una revisión sistemática de la literatura científica, los expertos identificaron 132 definiciones en 416 documentos, y acuñaron la siguiente definición integradora: “La multimorbilidad se define 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 de los autores) (6).

Esta definición tan amplia adopta un punto de referencia conceptual muy distinto, de particular importancia en los adultos mayores, y representa un viraje conceptual con respecto a la definición centrada en la enfermedad, útil para el cuidado de las condiciones agudas, hacia una visión centrada en la funcionalidad física y social, la cual resulta importante para el cuidado a largo plazo, por cuanto la expresión “cualquier factor psicosocial o somático” necesariamente alude a múltiples dimensiones y considera el cuidado de los adultos mayores en todas las esferas (6). Así, la condición del adulto mayor no se concibe como una suma de enfermedades crónicas independientes o 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 adultos mayores, pues constituyen el grupo con mayor prevalencia de multimorbilidad (4), y porque la condición poco se ha estudiado en otras poblaciones como la infantil, cuyo estudio se ha centrado en condiciones derivadas de una sola enfermedad índice, como la obesidad infantil (15), o en la concurrencia de infecciones prevalentes en la infancia, como la ‘poliparasitosis’ (16), y su asociación con la anemia y la desnutrición (16) o, incluso, su relación paradójica con otros parásitos como el de la malaria (17). Solo algunos trabajos más recientes han abordado la multimorbilidad en la infancia desde múltiples dimensiones, al incorporar en estos perfiles los aspectos psicosociales, como se ha hecho, por ejemplo, en el estudio de los trastornos mentales de la infancia (18).

Para resumir lo planteado hasta el momento, la multimorbilidad se diferenciaría de la concepción clásica de comorbilidad de la siguiente manera:

- No implica necesariamente la existencia previa de una “enfermedad índice” en cuyo curso aparecen otros padecimientos o condiciones de salud.
- El grado y el tipo de relación etiológica, clínica o fisiopatológica de los padecimientos involucrados varían ampliamente. Esto quiere decir que

el término no solamente involucra aquellos perfiles en los que un padecimiento lleva a otro o complica el inicial, sino diversos modelos que pueden compartir una etiología común y cursan, o no, con complicaciones del mismo sistema o complicaciones fisiológicas que pueden interactuar clínicamente de formas muy diversas (o no hacerlo).

- Se incorporan otras “condiciones” que no constituyen enfermedades y concurren con la enfermedad crónica, tales como los factores psicosociales o somáticos, es decir, es un concepto que involucra múltiples dimensiones.
- El término aspira a la integralidad y abarca otras propuestas para denominar distintas relaciones entre enfermedades crónicas y otras condiciones de salud.

Por último, al revisar la literatura científica reciente se puede afirmar que el término multimorbilidad se ha utilizado sobre todo durante las últimas dos décadas y que el consenso sobre la pertinencia de su uso frente al de comorbilidad es cada vez más amplio (6). Prueba de ello es que al buscar en Medline puede observarse 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 adultos mayores

La prevalencia de la multimorbilidad, concebida como la presencia de dos o más enfermedades crónicas según la definición de la OMS (que es la más utilizada en los estudios epidemiológicos a nivel internacional), se incrementa progresivamente con la edad (20,21), y se sitúa entre 60 y 70 % en los mayores de 60 y 80 años, respectivamente, tal como se ha confirmado en diversos países con adultos mayores que no están internados en instituciones (22,23). Puede afirmarse, entonces, que esta condición es un problema emergente de salud pública global, cuya importancia obviamente se incrementa al sumar la prevalencia de cada enfermedad crónica y considerar el crecimiento y el envejecimiento de la población. En los Estados Unidos se estima, por ejemplo, que la atención de las personas que viven con multimorbilidad pasará de USD\$ 60 millones en el 2000 a USD\$ 81 millones en el 2020 (24).

Los retos que esto implica para la salud pública, los sistemas de salud y el manejo clínico de los pacientes, son enormes (3). Los adultos mayores

son un grupo particularmente vulnerable a la multimorbilidad debido a la presencia de las enfermedades crónicas adquiridas a lo largo de la vida, lo que se incrementa y se agrava con la edad (20,21). Se trata de un grupo social afectado por múltiples enfermedades que coexisten con otras condiciones clínicas y no clínicas en un contexto familiar y social poco favorable, en especial cuando el acceso a los servicios de salud es deficiente, lo que puede favorecer la aparición y la progresión de condiciones de salud asociadas a perfiles clínicos complejos, con el consecuente deterioro de la calidad de vida (24).

Desde una perspectiva epidemiológica, la multimorbilidad puede operar como variable para definir la población de interés, como variable modificadora de efecto, como variable de confusión o como variable predictora de múltiples situaciones de salud (8). Cualquiera de estas variables puede considerarse relevante como medición apropiada del constructo, aunque en algunos casos podría plantear retos específicos.

En cuanto a la primera variable mencionada, la ausencia de multimorbilidad puede considerarse como criterio de inclusión en los estudios, lo cual es muy pertinente, especialmente en el contexto de los ensayos clínicos controlados aleatorios. Se ha señalado que la mayoría de estos ensayos y de los metanálisis se hacen en personas con pocas enfermedades crónicas, o con una sola, lo cual limita la validez externa de la eficacia obtenida, ya que los estudios que responden al paradigma de la enfermedad única no se ajustarían a los perfiles complejos de multimorbilidad, tan frecuentes hoy en la práctica clínica (8).

Además, ya hay evidencia empírica de que el efecto de muchos tratamientos se modificaría por la multimorbilidad (8). En este sentido, se han desarrollado varias metodologías de análisis epidemiológico para detectar los efectos de la multimorbilidad en los tratamientos, entre las que cabe destacar el análisis estratificado por comorbilidades, el análisis bidimensional de resultados frente 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). Es importante mencionar que los estudios sobre la modificación del efecto consideran la multimorbilidad de manera unidimensional, es decir, no evalúan cómo determinadas combinaciones de condiciones clínicas (y no solo su número) podrían modificar la eficacia de los tratamientos.

La multimorbilidad por sí sola también puede verse como una variable predictora de diversos eventos de salud, lo cual es muy relevante, especialmente cuando se trata de adultos mayores (19). En diversos estudios longitudinales se ha determinado que la multimorbilidad (medida de muy diferentes maneras) opera como predictor de la mala percepción de salud (28), de la discapacidad física (4,29,30), de una menor calidad de vida (24,31-34) y de la depresión (35,36).

También se ha estudiado la forma en que una enfermedad puede afectar la aparición de otra, como es el caso de la gran controversia en torno a la asociación paradójica entre geohelmintiasis y malaria (17), o de la llamada “comorbilidad inversa en cáncer”, un nuevo paradigma en este campo derivado del hallazgo de que los individuos con síndrome de Down, Parkinson, esquizofrenia, diabetes, anorexia o enfermedad de Alzheimer, entre otras, están protegidos contra diversas formas de cáncer (tumores sólidos, tumores relacionados con el consumo de tabaco y cáncer de próstata) (37). Es esperable que haya interacciones impensadas y paradójicas en el marco de la concurrencia cada vez más frecuente de enfermedades, así como cambios en los perfiles epidemiológicos debidos a esta nueva situación y a las causas competitivas de morbilidad.

Se han explorado, asimismo, diversos enfoques para estudiar el impacto de la multimorbilidad cuando concurren múltiples situaciones de salud (7). Algunas de estas aproximaciones sugieren el uso de indicadores compuestos de los resultados en salud (38), incluida la supervivencia, para la cual la multimorbilidad se ha establecido como un predictor independiente muy importante en los adultos mayores (39,40).

Como posible variable de confusión, la multimorbilidad puede ser muy cambiante. En este sentido, Feinstein intuyó tempranamente que la presencia de múltiples enfermedades en los estudios de cohortes podría ser una variable “de confusión relevante, de manera que las asociaciones observadas, especialmente con el pronóstico, no se distinguirían de los efectos debidos a la ‘disparidad pronóstica inicial’” explicada por la concurrencia de varias enfermedades (2). Según el tipo de diseño y la asociación explorada, el papel de la multimorbilidad como factor de confusión puede ser más o menos relevante. Otras consecuencias de la multimorbilidad de relevancia en salud pública (que en aras de la brevedad no se desarrollan

aquí), incluyen el incremento en la demanda de servicios de salud (22,41), la hospitalización y los gastos de atención (41,42).

El papel epidemiológico y la importancia en salud pública de la multimorbilidad rebasan los alcances de este ensayo, pero cualquier revisión de los estudios actuales sobre la epidemiología de las enfermedades crónicas o sobre la utilización de los servicios de salud, refrenda la importancia de la medición y la incorporación de esta condición en la investigación, y de su ayuda en la toma de decisiones a nivel clínico y poblacional.

Modelos teóricos de multimorbilidad

Las definiciones de multimorbilidad discutidas hasta ahora abarcan un amplio espectro. Los modelos que a continuación se presentan responden a diferentes perspectivas que no son necesariamente excluyentes. Se hizo el esfuerzo de determinar las más influyentes de acuerdo con los artículos consultados, porque, ciertamente, son muchas propuestas diversas. Por respeto a los autores, se mantuvo el uso del término comorbilidad cuando así aparecía en los textos originales, pero ya se sabe que en muchos casos este término es equivalente al concepto de multimorbilidad.

La diferenciación hecha al principio de este documento entre multimorbilidad y comorbilidad se refiere, sobre todo, a la diferencia entre la primera y el concepto clásico de comorbilidad. Sin embargo, en las últimas décadas muchos autores han seguido usando el término de comorbilidad para referirse a relaciones mucho más diversas que, a nuestro juicio, corresponderían mejor al concepto de multimorbilidad. El uso del término comorbilidad podría inducir a confusión, pero consideramos que no era preciso recurrir a otro distinto al dado por los autores, aunque cuando fue necesario se hicieron las aclaraciones pertinentes.

Un primer modelo, propuesto en el ámbito de la salud mental, discrimina entre comorbilidad “homotípica” y “heterotípica” según el grado de relación etiológica y fisiopatológica entre las comorbilidades (43). La homotipia es un concepto ambiguo que se refiere a que la segunda comorbilidad constituye un mismo trastorno que evoluciona en el tiempo, o también puede referirse a la pertenencia de ambos trastornos a un mismo síndrome. La comorbilidad heterotípica, por su parte, se refiere a la coexistencia de trastornos que, aunque pueden estar relacionados entre sí, no pertenecen al mismo grupo diagnóstico (es

decir, no tienen el mismo origen fisiopatológico), ni son la extensión nosológica del otro ni de su curso clínico. Sin embargo, quienes proponen estas definiciones aceptan que los límites entre ambos subtipos suelen ser borrosos y que implican cierto grado de ambigüedad (43).

En el contexto de las enfermedades crónicas también se ha propuesto una clasificación muy relacionada con la anterior, la cual divide las comorbilidades en concordantes y discordantes según si responden al mismo “perfil de riesgo fisiopatológico” (44). Así, dos comorbilidades serían concordantes si comparten un perfil de riesgo y puede aplicárseles el mismo plan de manejo. En contraste, dos condiciones serían discordantes cuando no están vinculadas etiológica ni patológicamente, no comparten factores de riesgo subyacentes, y no tienen el mismo plan de manejo. En los artículos menos recientes, a este tipo de relaciones se le denominaba de “trastornos no relacionados” (45). En este sentido, se ha reportado que las enfermedades discordantes podrían afectar también el cuidado médico y la atención de la diabetes (46). En el contexto de la multimorbilidad, si existe una interrelación entre las enfermedades que afecte el bienestar del paciente, incluso cuando no haya un vínculo etiológico ni patológico, se presentaría un perfil complejo de interés clínico y epidemiológico. Gran parte del problema reside, precisamente, en que la mayoría de los estudios epidemiológicos hace énfasis en las comorbilidades concordantes, lo cual se ha traducido, lamentablemente, en la ausencia en las guías basadas en la evidencia de estrategias de manejo y de una discusión sobre las diferencias en el pronóstico de los pacientes con comorbilidades no relacionadas (47).

Desde el punto de vista de la relación temporal, la comorbilidad también se ha clasificada como concurrente o sucesiva (43). En la primera, los dos trastornos se presentan simultáneamente y coinciden en su fenomenología, e incluye casi todos los tipos de comorbilidad en los que coexisten dos trastornos al menos durante un periodo, aunque los tiempos de comienzo y finalización de los trastornos no se correspondan exactamente. En contraste, cuando dos trastornos no coinciden en el tiempo, es decir que no se han presentado simultáneamente, se dice que existe una comorbilidad sucesiva. Este último tipo de comorbilidad puede parecer extraño juzgado desde el sentido común, porque las definiciones operativas convencionales implican que en la

comorbilidad (o multimorbilidad) las enfermedades deben concurrir en el tiempo. Sin embargo, dos o más enfermedades podrían estar íntimamente relacionadas entre sí sin que necesariamente sean contemporáneas.

Otra definición de la comorbilidad clasifica los perfiles de acuerdo con si la presencia de una de las enfermedades modifica el riesgo de morir por la otra y utiliza los términos de comorbilidad definitoria y no definitoria (10). Sin duda, es relevante la forma en que una enfermedad concomitante modifica el riesgo de morir por otra, sin embargo, los autores señalan que se requiere de la existencia de una enfermedad índice cuyo pronóstico se vea modificado por otra condición clínica. Este enfoque podría ampliarse y considerar la muerte como resultado de la interrelación entre las diversas enfermedades, específicamente cuando existen perfiles clínicos complejos, tal como se ha planteado en algunos estudios empíricos (29,38,39).

Una propuesta integradora de los distintos modelos de multimorbilidad (aunque en ella los autores emplean el término comorbilidad), es la desarrollada por Valderas, *et al.* (5), quienes proponen cinco modelos con base en la relación etiológica de las enfermedades implicadas. Muchas de las definiciones esbozadas hasta aquí podrían contemplarse en esta propuesta integradora. A continuación se compara la propuesta de Valderas, *et al.*, con otras registradas en la literatura científica, especialmente en los artículos revisados para este ensayo. Es importante mencionar que todos estos modelos tienen la particularidad de responder a múltiples causas y de incorporar diversas interrelaciones entre los factores etiológicos, incluidos los factores sociales determinantes de los padecimientos involucrados en la multimorbilidad.

El primer modelo, llamado modelo “sin asociación etiológica”, contempla que las enfermedades coexistentes no tengan ninguna relación causal entre ellas y que sus factores de riesgo sean diferentes e independientes entre sí, como, por ejemplo, la caries y la depresión, cuya relación no es tan clara ni tan estrecha, aunque con algún esfuerzo se podrían señalar factores de riesgo comunes. El modelo de Valderas, *et al.*, probablemente es equivalente a la definición de comorbilidad discordante (44), o de “trastornos no relacionados” (45), ya citada. También, es probable que todas las comorbilidades sin asociación etiológica puedan catalogarse como “heterotípicas” (43), aunque no todas ellas carezcan de asociación etiológica. Sin

embargo, al menos en la definición y los ejemplos dados por Angold, *et al.*, no se excluye que las enfermedades puedan estar asociadas entre sí, aunque no se den en un “continuo” ni tengan el mismo origen, lo cual permitiría plantear su pertenencia al segundo modelo.

En este segundo modelo, llamado de “causalidad directa”, una enfermedad puede causar otra a pesar de que los factores de riesgo sean diferentes e independientes: en el curso de la enfermedad índice, por ejemplo la diabetes, se presenta la segunda (falla renal). Este modelo es el que mejor corresponde con la definición clásica de comorbilidad propuesta por Feinstein (2). La distinción clásica entre enfermedad ancestral (la causante, o que se convierte por sí misma en la enfermedad índice) y la enfermedad sobrevenida (aquella causada por un nuevo proceso patológico debido a efectos anatómicos, o fisiológicos, agregaríamos nosotros), también correspondería a este modelo (2). Otros autores hablan de comorbilidades primarias y secundarias (43), que también reconocen la relación causal de una y otra enfermedad.

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, el tabaco y el alcohol. Con una ligera variación, en el cuarto modelo, llamado de “heterogeneidad”, los factores de riesgo no están relacionados entre sí, sino que los de una enfermedad pueden causar la otra y viceversa. Esta diferencia es sutil, pero podría cobrar importancia en los estudios etiológicos de la comorbilidad. En últimas, ambos modelos se traducirían en que las enfermedades tienen un origen etiológico común o etiologías distintas, pero estrechamente relacionadas entre sí, por ejemplo, las enfermedades causadas por el cigarrillo o el alcohol como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón.

La correspondencia de estos dos modelos con el de comorbilidad concordante (44) no es del todo directa, o por lo menos no resulta tan clara, ya que el compartir un origen etiológico (para lo cual, según la lógica de Valderas, *et al.*, basta compartir un factor de riesgo o tener factores de riesgo relacionados), no implica que haya un vínculo etiológico y patológico. El problema, entonces, es que cuando hay un mismo factor de riesgo o factores de riesgo relacionados, pero los mecanismos causales son diferentes y afectan distintos sistemas fisiológicos y órganos blanco

(como el alcohol en la cirrosis y la hipertensión), no se garantiza un plan de manejo integral. Así, la relación entre ambas definiciones no es nada fácil de trazar. Se podría afirmar, no obstante, que todas las comorbilidades concordantes encajan en alguno de estos dos modelos (factores de riesgo asociados o heterogeneidad), pero que ellos no siempre equivalen a una comorbilidad concordante.

El último modelo, llamado de “independencia”, plantea que no hay asociación etiológica real, pero que las características diagnósticas de una de las enfermedades se deben a la influencia de las demás, aunque no exista una relación causal. De algún modo, este modelo ya había sido previsto por Feinstein cuando hablaba de las dificultades diagnósticas que podrían presentarse por la comorbilidad, pues una enfermedad 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 profundizaremos en él.

El aporte teórico de la propuesta de Valderas, *et al.*, es muy significativo y, aunque el modelo de causalidad directa equivaldría al de comorbilidad clásica (por la presencia de una enfermedad índice), los otros modelos van más allá al considerar las interrelaciones entre las enfermedades y contemplar la existencia de perfiles complejos. Aunque de manera esquemática puede parecer 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 por qué Valderas, *et al.*, denominan como comorbilidad a todos sus modelos, cuando ellos mismos reconocen que, en su sentido clásico, esta requiere de una enfermedad índice, en contraste con la multimorbilidad, definida de manera muy amplia por estos autores como la presencia de varias enfermedades en un mismo individuo. De hecho, como se sugería al principio de esta sección, se podría afirmar que todos los modelos, a excepción de los de causalidad directa, pueden considerarse como multimorbilidad.

Para recapitular lo discutido hasta aquí, podría afirmarse que las comorbilidades concordantes o discordantes (44), las concurrentes o sucesivas (43), las definitorias o no definitorias (10), o los diversos modelos de Valderas, *et al.* (5), no son

comorbilidades en el sentido clásico del término. Específicamente, las comorbilidades discordantes, aunque los autores las llamen así, implican que no hay un padecimiento que pueda considerarse como la enfermedad índice, puesto que 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 no serían comorbilidades en el sentido clásico del término. Ni siquiera todas las comorbilidades concordantes podrían considerarse como comorbilidades clásicas, ya que para serlo bastaría con que compartieran un perfil de riesgo u otros factores, y tampoco sería indispensable que una ocurriera como consecuencia de la otra, o en su curso, y en el caso de que existiera una enfermedad índice, esta bien podría considerarse como un tipo de comorbilidad concordante. Por las mismas razones, las comorbilidades concurrentes o sucesivas, o las definitorias o no definitorias, así como todos los modelos de Valderas, *et al.*, excepto el de causalidad directa, serían concepciones mucho más amplias y complejas, cercanas a la multimorbilidad, independientemente de cómo las hayan llamado los autores.

A nuestro juicio, la definición de multimorbilidad es mucho más amplia y puede contener todas las propuestas revisadas, incluida la de comorbilidad clásica, ya que incorpora diversas relaciones entre las condiciones involucradas. La persistencia del uso del término comorbilidad en la literatura científica es, sin embargo, inevitable debido a las tradiciones académicas y a que los consensos recientes en torno a las definiciones aún no alcanzan la aceptación de todos los autores. No obstante, más allá de la necesaria solución del problema nominativo, constituye un gran logro el reconocimiento de la existencia de modelos que expresan relaciones diferentes entre las enfermedades y configuran diversos perfiles de multimorbilidad.

Otra crítica de estos modelos es que están diseñados para las enfermedades, mientras que la definición más holística de multimorbilidad incorpora los factores de riesgo psicosociales y las situaciones 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 los aspectos psicosociales. Para Valderas, *et al.*, sin embargo, estas relaciones sí son importantes, y por ello desarrollan también

el concepto de “carga de la morbilidad”, definido como el impacto de distintas enfermedades según su gravedad, 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, pues respondería a un concepto mucho más extenso conocido como “complejidad del paciente”, que abarca todos los factores determinantes de su bienestar y considera “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” se ven mejor reflejados en el nuevo concepto de multimorbilidad señalado en este ensayo, el cual contempla de un modo integral los mismos componentes, pero reconoce que es mucho más que la coexistencia de diversas enfermedades (6).

Más allá de las amplias diferencias conceptuales, es claro que las definiciones operativas deben contemplar y reflejar la complejidad de las interrelaciones entre las condiciones que conforman la multimorbilidad. A continuación se revisan las distintas propuestas de medición de la multimorbilidad y su relación con el desarrollo del concepto presentado 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 usadas en los estudios epidemiológicos podrían catalogarse en tres grandes grupos (figura 1). En el primero, las definiciones operativas se traducen en el plano de lo funcional mediante un proceso de medición bien definido, consistente y reproducible. Esperamos discutir en esta sección la brecha existente entre el concepto teórico y la medición de la multimorbilidad, estableciendo la relación entre los modelos conceptuales y las estrategias de medición disponibles.

Sin duda, los parámetros operativos más extendidos en la literatura epidemiológica recurren al simple conteo de enfermedades crónicas. En más de 80 % de los estudios disponibles esta fue la definición operativa y, por ello, será la más discutida en esta sección del ensayo (6,49). En otros estudios se la asume como una variable dicotómica (presencia *versus* ausencia), que permite reportar prevalencias de multimorbilidad. El problema es que así se

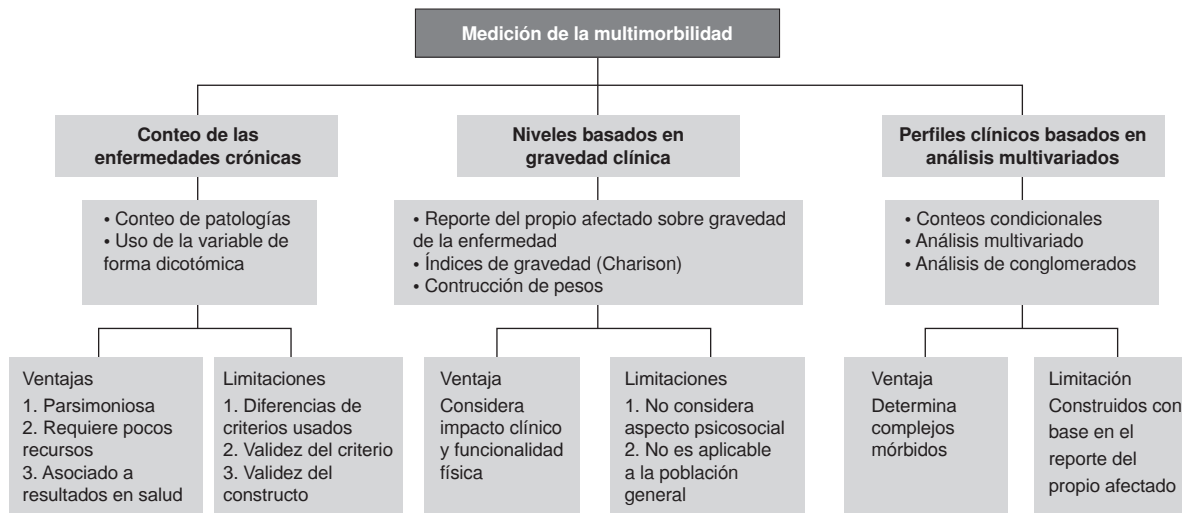


Figura 1. Estrategias de medición de la multimorbilidad

obtienen, obviamente, grandes diferencias en las estimaciones dependiendo del número de enfermedades crónicas coexistentes a partir del cual se considera que existe multimorbilidad (los puntos de corte más utilizados son, al menos, dos o tres enfermedades crónicas) (20,21). Algunos autores han señalado las ventajas de esta medida, sobre todo en el contexto de los estudios poblacionales (19) (figura 1).

Sin embargo, son múltiples las limitaciones que pueden detectarse en las definiciones operativas de la multimorbilidad (figura 1). Las críticas a las medidas de multimorbilidad se han centrado en los dos primeros aspectos de las limitaciones y mucho menos en los problemas derivados de la poca correspondencia entre el desarrollo conceptual y las definiciones operativas, lo que tendría implicaciones para la validez del constructo.

En cuanto al primer aspecto (la comparabilidad de los estudios), el principal problema, además de la heterogeneidad de las poblaciones (que no trataremos acá pues no se refiere a problemas de medición sino de representatividad y validez externa), son las diferencias en la lista de enfermedades crónicas que sirve para el conteo. Este problema se aborda más como algo relativo a la comparabilidad de resultados que a la validez de la medición, porque hasta hace muy poco no existía una propuesta de estandarización del conteo. Muestra de ello es que en una revisión sistemática reciente (19), los autores encontraron que en los diversos estudios sobre multimorbilidad el número de enfermedades consideradas para el

conteo oscilaba entre cuatro y 102 (49). En esa misma revisión, se encontró una mediana de 14 enfermedades (media de 18,5), y 87,2 % de los estudios incluía entre seis y 25 enfermedades. Es más que obvio que ni los conteos ni las definiciones basadas en puntos de corte en los diversos estudios son comparables si las listas con las que se construyen contemplan condiciones distintas (50). En el caso particular de la estimación de prevalencias basadas en el criterio de la OMS (más de dos enfermedades crónicas), obviamente la probabilidad de catalogar una condición como multimorbilidad se incrementa si el número de enfermedades en la lista es mayor.

Otro problema muy relacionado con este se refiere específicamente a cuáles son las enfermedades consideradas en la lista, ya que estas pueden ser muy distintas, incluso, si su número es el mismo en dos estudios. En la revisión de Diederichs (49), la diabetes, el accidente cerebrovascular, la hipertensión arterial, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva, se encontraron en más de 80 % de las listas utilizadas para hacer los conteos (la diabetes, en 97,4 % de ellas), pero más allá de esas cinco enfermedades, la variabilidad de las enfermedades consideradas es muy amplia. La consecuencia obvia es que, al menos, en 20 % de los estudios no se contempla ninguna de las cinco condiciones clínicas principales. Teniendo en cuenta que se trata de enfermedades muy prevalentes en casi todos los países, la exclusión de una o varias de ellas tendría obvias consecuencias sobre la comparabilidad o, incluso, sobre la validez de la medida. A esto se le sumaría

el problema de las diferencias en la consideración de otras enfermedades que, a pesar de su menor prevalencia, pueden ser importantes en determinadas poblaciones y configurar complejos mórbidos diferentes.

En otra revisión sistemática más reciente (que corroboró todos los hallazgos ya mencionados) (19), los autores recomiendan que en los estudios epidemiológicos los conteos deben hacerse con base en una lista estandarizada de 12 enfermedades. Diederichs, *et al.*, por su parte, sugieren en su revisión que sean 11 (49) y que el conteo de enfermedades debería estandarizarse con base en criterios relevantes de determinación de enfermedades crónicas, entre ellos, su larga duración, la necesidad de tratamiento continuo, su impacto sobre las personas afectadas, su gran prevalencia y, en consecuencia, su importancia para el sistema de salud y la sociedad (49). Dichas listas podrían construirse con las estadísticas de los servicios de salud y los datos de mortalidad. Para el caso de los adultos mayores, todas las listas deberían considerar, al menos, estas enfermedades: el cáncer, la diabetes mellitus, la depresión, la hipertensión, el infarto de miocardio, la enfermedad cardíaca isquémica crónica, las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la artritis. Sería igualmente necesario incluir en esta lista otras enfermedades físicas y mentales que también están presentes en los adultos mayores y que representan una condición de salud relevante por su interacción frecuente con el resto de las enfermedades (51). Además, otros autores han demostrado que el uso de grandes sistemas de información (51) podría permitir la elaboración de perfiles complejos con un mayor número de enfermedades. Sin embargo, las diferencias en la calidad de los sistemas de información en los países en desarrollo constituyen una potencial limitación práctica para la generación de estimaciones comparables. Por otro lado, además del reporte de prevalencias, Fortin sugiere la adopción de dos puntos de corte (dos enfermedades o más y tres o más) una vez estandarizadas las listas, ya que ello marca diferencias sustanciales (20).

La segunda limitación relevante de los conteos son los problemas de validez de la medición. Se pueden establecer dos desventajas muy importantes a partir de los estudios disponibles: primero, las medidas se basan en informes de los propios participantes. En la mayoría de las revisiones sistemáticas

esa fue la estrategia, especialmente porque se trataba de estudios basados en encuestas de población (6,20,49). Se ha señalado que cuando se emplean exámenes médicos se pueden encontrar prevalencias más altas, por lo que el reporte de los propios participantes tendería a subestimar las prevalencias (21). En muy pocos estudios se intenta combinar este tipo de reporte con el examen físico y la información de los registros médicos (52), lo cual sería preferible para determinar la comorbilidad (20). El segundo problema derivado del reporte de los propios participantes, aunque también se podría presentar con los datos de los informes clínicos e, incluso, ser de tipo diferencial, es el sesgo de detección, el cual se presenta porque los sujetos con algunas enfermedades graves suelen acudir con mayor frecuencia a los servicios de salud y ello incrementaría la probabilidad de que se les diagnostiquen otras enfermedades menos relevantes clínicamente (53). Por supuesto, dichas diferencias se explicarían, además, por las existentes en el acceso y la calidad de los servicios de salud. El reporte de los propios participantes podría tener limitaciones adicionales de medición en los adultos mayores, en especial, cuando existen problemas de comunicación o deterioro cognitivo.

Sin embargo, el reporte de los propios afectados es una medida cada vez más utilizada en los estudios epidemiológicos y se lo considera como un indicador válido que recoge múltiples dimensiones del estado de salud (54). Además, su relación con la multimorbilidad es estrecha, ya que conforme se incrementa el número de enfermedades reportadas por los propios afectados, la percepción de la salud cambia, lo que amerita su incorporación en los estudios epidemiológicos sobre el tema (55). Por otra parte, la información sobre la percepción del estado de salud difiere en los adultos jóvenes y los adultos mayores, pues estos son más propensos a experimentar nuevos problemas de salud cuya gravedad aumenta con el tiempo, lo que se refleja en el cambio de la percepción que tienen de su salud, en la que se alternan periodos de duelo con otros procesos psicológicos adaptativos. Por esta razón, dicho tipo de reporte debe emplearse con cautela, ya que refleja una experiencia subjetiva compleja que implica aspectos de salud mental y de salud física (56).

La tercera limitación de los conteos se relacionaría con el hecho de que no recogen el gran desarrollo conceptual actual de multimorbilidad, pues en ellos no se consideran los factores de riesgo

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

La simple presencia de varias enfermedades que, como se ha dicho, es muy frecuente en los adultos mayores, y el hecho de no considerar los otros factores, impiden la adopción de una visión holística del bienestar del paciente que considere adecuadamente los efectos de las interrelaciones entre las diversas enfermedades. En conclusión, las medidas basadas en listas de enfermedades no superan el paradigma de la multimorbilidad basado en la enfermedad, y no permiten avanzar hacia un modelo que incorpore la funcionalidad y 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 enfermedades, consideran la gravedad clínica y la funcionalidad, lo cual permite identificar el impacto y no solamente la presencia de la multimorbilidad. Existen diversos enfoques, pero no nos detendremos mucho en ellos porque se orientan más a pacientes hospitalizados y no son muy útiles en la población general, por lo que se han usado menos. En términos generales, existen tres grandes perspectivas sobre las medidas (figura 1): en la primera, se pide el reporte de los propios afectados sobre la gravedad de la enfermedad de acuerdo con los síntomas (58,59). En la segunda perspectiva, se utilizan índices de gravedad previamente validados mediante modelos de regresión que estiman el peso de cada una de 19 enfermedades según el estado clínico y el riesgo de muerte asociado. El más utilizado de estos índices es el de Charlson, validado como un buen predictor de la mortalidad (60). El índice de Charlson es una escala que se usa principalmente para estimar la esperanza de vida a diez años en función de la edad en que se evalúa y de las enfermedades concomitantes. Además de la edad, consta de 19 ítems que representan cada uno una enfermedad que se pondera según la gravedad clínica del paciente (60). Otra herramienta similar es la ponderación basada en signos o hallazgos clínicos, como en el caso de la escala de la enfermedad crónica (61) u otras que incorporan datos sobre el manejo clínico (62).

Los índices clínicos se utilizan cada vez más en los estudios de epidemiología como variables explicativas en modelos de riesgo predictivos de enfermedades crónicas, y son especialmente

útiles en pacientes con cierto grado de gravedad. Específicamente, Alonso, *et al.*, refieren que los índices de multimorbilidad derivados de estos modelos demuestran una mayor precisión para establecer la relación con los resultados negativos en salud, por ejemplo, la readmisión hospitalaria, la discapacidad y los costos de la atención médica (63), y es allí donde, probablemente, radica su mayor aplicabilidad.

Además de ignorar lo psicosocial, estas aproximaciones tienen la limitación de haber sido empleadas principalmente en pacientes hospitalizados y serían más aptas para pacientes con un nivel mínimo de gravedad clínica. El peso asignado a las enfermedades en dichos índices podría no ser aplicable a la población general, la cual es mucho más heterogénea que las poblaciones clínicas cautivas para las cuales se desarrollaron y validaron estos índices. Es por eso que, aunque el uso de estas estrategias de medición representa un avance con respecto al número de enfermedades, pues consideran el impacto clínico y la funcionalidad física, se restringe a poblaciones muy específicas y no considera las innumerables dimensiones de la multimorbilidad. Además, todas las estrategias anteriores tienen otro problema fundamental y es que ninguna reconoce las relaciones etiológicas de las enfermedades entre sí, como lo sugieren los modelos de factores de riesgo asociados o de heterogeneidad (5) revisados en la sección anterior de este ensayo. Es en este punto sensible en el que existe la mayor ruptura entre el desarrollo teórico y las definiciones operativas existentes. Desde el punto de vista etiológico, el problema es que los dos primeros grupos de perspectivas (las basadas en conteos, y las basadas en criterios de gravedad y funcionalidad), asumen, en últimas, que las enfermedades son independientes entre sí (primer modelo de Valderas, *et al.*), y las del segundo grupo, aunque consideran los aspectos clínicos, tampoco incorporan su relación etiológica.

Si las enfermedades fueran independientes entre sí, sería esperable que con base en la ley estadística multiplicativa de la probabilidad, la probabilidad de la coexistencia de enfermedades fuera igual a la de cada una (prevalencia), pero tempranamente se determinó que no era así (64). Se puede comprobar fácilmente que la probabilidad conjunta observada es mayor que la esperada, de manera que es evidente que muchas veces hay un grado de relación entre la aparición de las enfermedades que va más allá del que se podría explicar por el incremento en la probabilidad de un segundo

diagnóstico en un paciente que ya tiene una enfermedad. Una posible respuesta, que abre la puerta al último grupo de estrategias de medición, es que las causas de las enfermedades están relacionadas entre sí (tercer modelo de Valderas, *et al.*) o son compartidas (cuarto modelo de Valderas, *et al.*) o, incluso, que una enfermedad es causa de otra (segundo modelo de Valderas, *et al.*), aunque esta última alternativa sí ha sido abordada desde una aproximación clásica.

El desarrollo metodológico más interesante en este campo se ha dado precisamente en torno a esta posibilidad, aunque solo ha tenido cierto auge en los últimos años. En general, este tipo de modelos recurren a diversas técnicas estadísticas, entre las cuales pueden mencionarse los conteos condicionales, las diferentes técnicas de análisis multivariado y, en especial, el análisis de conglomerados (65,66). Las precisiones estadísticas de estos métodos escapan al alcance de este ensayo, cuya perspectiva es epidemiológica, pero es fundamental resaltar el razonamiento subyacente, que consiste básicamente en analizar la estructura de correlación de las enfermedades en una población dada. Estas técnicas estadísticas se combinan con los criterios clínicos y epidemiológicos, lo que permite determinar complejos mórbidos, patrones de enfermedades o perfiles complejos, en los cuales las enfermedades podrían estar relacionadas etiológicamente.

Las técnicas de análisis multivariado permiten determinar los patrones más frecuentes de multimorbilidad en los adultos mayores, entre los que encontramos la combinación de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, la de estas con enfermedades mentales, y la de estas últimas con las enfermedades musculoesqueléticas (66). Al final, en cada sujeto se determina la presencia de cada perfil del complejo mórbido identificado, lo que permite establecer la multimorbilidad de una forma mucho más específica que con base en un conteo o un índice, ya que estos pueden tener el mismo valor numérico para pacientes con combinaciones de enfermedades muy diferentes, cuyas consecuencias son potencialmente diversas.

Por otro lado, es importante resaltar que la especificación del tipo de relación etiológica entre las enfermedades que configuran un patrón determinado ameritaría un análisis particular y más profundo que considere el sentido de tales relaciones y sus factores comunes de riesgo (5). Este tipo de análisis constituye, sin duda, un primer paso que

supera la consideración de la multimorbilidad como la simple coexistencia o suma de enfermedades independientes. Sin embargo, una limitación obvia es que estos patrones se construyen, por lo general, a partir del informe de los propios afectados por enfermedades crónicas, de manera que tendrían las limitaciones de medición ya discutidas.

En los adultos mayores es claro que la mayoría de las enfermedades concomitantes no son independientes unas de otras, y la naturaleza de las relaciones entre ellas es de una enorme complejidad, lo que plantea retos teóricos y metodológicos para el análisis epidemiológico. Estas técnicas de determinación de patrones de enfermedades podrían también incorporar los factores de riesgo psicosocial y otros aspectos ajenos al ámbito clínico para, así, construir patrones de multimorbilidad más cercanos a la definición moderna del concepto.

Recomendaciones y conclusiones

Como se ha querido ilustrar en este ensayo, es evidente que no existe una correspondencia total entre el desarrollo conceptual y las definiciones operativas que se emplean en la vasta mayoría de los estudios epidemiológicos. Con contadas excepciones, el prolijo desarrollo teórico ocurrido en las últimas décadas, que ha ido desde la concepción clásica de comorbilidad (2) hasta el concepto de multimorbilidad con múltiples dimensiones (6), no se ha reflejado de manera 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 cerrar la brecha entre la teoría y la medición, de manera que los modelos teóricos y los constructos existentes se traduzcan en estrategias de medición estandarizadas cuya validez y reproducibilidad puedan evaluarse en diversos contextos.

El conteo de las enfermedades sigue siendo la estrategia de medición de la multimorbilidad más utilizada en la mayoría de estudios epidemiológicos, en los que se la evalúa como variable de confusión y en los que se estudia su papel como elemento predictor de diversas situaciones de salud; asimismo, es la base para establecer la definición del punto de corte (número de enfermedades) por encima del cual se considera que la condición está presente, lo que permite estimar las prevalencias poblacionales de la multimorbilidad (20). En cualquiera de los casos anteriores, la definición operativa y la estrategia de

medición utilizadas tendrían serias implicaciones para la validez del resultado obtenido y, en últimas, para la determinación de la importancia real de esta condición en la salud pública.

Además de los problemas de los conteos, se ha querido poner en evidencia que esta medida obedece únicamente a uno de los modelos de relación etiológica: aquel que la asume como independiente (5). Como es cada vez más claro, dicha independencia pocas veces se cumple; por el contrario, las enfermedades se organizan en patrones complejos explicados por sus relaciones etiológicas.

Es por esto que la determinación de los patrones de las enfermedades mediante el análisis multivariado es muy prometedora y probablemente constituye el desarrollo más importante de la última década en este campo de estudio. Aunque no se trata más que de la aplicación de técnicas estadísticas bien conocidas, la premisa subyacente reconoce que existen relaciones etiológicas que configuran complejos de enfermedades interrelacionadas, lo que inicialmente permitiría explorar la existencia de los diversos modelos etiológicos propuestos (5).

Pero incluso esta propuesta se quedaría corta, ya que es probable que el estudio de determinados tipos de multimorbilidad requiera del desarrollo de nuevos modelos teóricos. Sin duda, la determinación de los patrones y su documentación constituye ya un primer paso muy importante, y permite contar con una perspectiva epidemiológica de la multimorbilidad más compleja. Un rezago persistente, sin embargo, es que todavía no se le da la suficiente consideración a la multimorbilidad conformada por enfermedades crónicas y condiciones agudas, de la que existen muchos ejemplos de relevancia en salud pública, por ejemplo, en el curso de la infección por HIV (67). Lamentablemente, la mayor parte de los modelos continúa dándole énfasis a las enfermedades crónicas.

Además, cada complejo mórbido merece ser analizado mediante estudios específicos que exploren las formas de relación etiológica entre las enfermedades, y las formas de interacción, independientemente 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 gravedad de la enfermedad es muy relevante, aunque podrían tener poca aplicabilidad en la población general

(19). En los estudios longitudinales, la determinación de perfiles de morbilidad que podrían modificar la eficacia de los tratamientos o el pronóstico clínico, es un aspecto de la investigación de gran importancia en la epidemiología clínica (8).

Pese a todas las limitaciones mencionadas con relación a las estrategias de medición, también deberían tenerse en cuenta otras consideraciones técnicas que contemplen su factibilidad y costo-efectividad en el contexto de los estudios poblacionales. Es probable que un argumento a favor del conteo sea su aplicación relativamente fácil y a un muy bajo costo, especialmente en las encuestas nacionales de salud (20) y, sin duda, siguen teniendo un gran valor epidemiológico, aunque para aumentar su aplicabilidad deben establecerse puntos de corte y listas estandarizadas de enfermedades.

En general, las críticas aquí planteadas deben hacernos conscientes de las limitaciones y de la necesidad de desarrollar otras propuestas de medición, pero no pueden traducirse en descartar del todo una definición operativa que puede y debe seguir utilizándose.

Por último, este ensayo no se detiene en los aspectos psicosociales de la multimorbilidad, pero es claro que no ha habido un esfuerzo metodológico apreciable a la hora de considerarlos 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, se basan en modelos centrados en la enfermedad. Aunque se ha avanzado en el desarrollo de índices que contemplan la funcionalidad y la gravedad clínica, e incluso algunos pocos incorporan la percepción de la propia salud, lo cierto es que los factores psicosociales siguen siendo los grandes ausentes en la medición, y los pocos avances en este sentido no se han extendido ni estandarizado lo suficiente. En este sentido, muy recientemente se ha propuesto un nuevo modelo que permite abordar la multimorbilidad en los países en transición epidemiológica, en el cual 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 el cumplimiento del tratamiento, el uso de servicios y los resultados en salud (68). Sin embargo, no existe aún una propuesta metodológica para la medición de este modelo a partir de múltiples dimensiones.

Es importante considerar, igualmente, que las condiciones socioeconómicas y los factores psicosociales pueden definir diversos perfiles de distribución de la multimorbilidad; en esta perspectiva, sería importante utilizar análisis basados en el modelo de los factores sociales determinantes en salud (69). Las diferencias de los perfiles podrían, incluso, constituir nuevos indicadores de inequidad en salud y constituirían un campo emergente de estudio.

Consideramos que en este último aspecto se presenta la mayor brecha entre el concepto y las definiciones operativas. Sería necesario desarrollar nuevas propuestas metodológicas que permitan medir la multimorbilidad desde múltiples dimensiones. Entre las tareas pendientes de la investigación sobre la multimorbilidad, el desarrollo y la validación de mejores estrategias de medición que mejor correspondan a los modelos conceptuales, siguen siendo una necesidad más que imperiosa. Una mejor estrategia de medición no solo permitiría una mayor validez del constructo, sino la obtención de información epidemiológica válida sobre el verdadero impacto de la multimorbilidad en la salud pública. Esa puerta ya se ha abierto.

Agradecimientos

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

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El 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 comorbidity 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 Care. 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-Herrera 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 AP, 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. **Holgúin-Acosta J, Osio-Urbe O, Sánchez-Mosquera Y, Carroza-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/10.2165/11586840-00000-00000-00000>
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, Rodríguez 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, Boulton C, Fried LP, Boulton 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, Scaneli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi Amatrian R.** Comorbidity 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/gdq208>
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 Eryl 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-Solinís 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 ICC 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.0089787>