

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Policlínico Docente "Ramón González Coro", La Habana, Cuba
Centro de investigaciones y referencias de aterosclerosis de La Habana (CIRAH)

La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna

Comorbidity and its value for the general doctor in Internal Medicine

Miguel Ángel Blanco Aspiazu^I, Kou Shunchao^{II}, Li Xueqing^{III}

^I Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Máster en Educación Médica. Profesor Titular. Policlínico Docente "Ramón González Coro". Email: aspiazu@infomed.sld.cu

^{II} Médico general. Centro de investigaciones y referencias de aterosclerosis de La Habana (CIRAH). Email: shunchao2016@gmail.com

^{III} Médico general. Centro de investigaciones y referencias de aterosclerosis de La Habana (CIRAH). 313978426@qq.com

Cómo citar este artículo:

Blanco Aspiazu MA, Shunchao K, Xueqing L. La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna. Revista Habanera de Ciencias Médicas [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Mar 8];16(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1475>

Recibido: 28 de octubre de 2016

Aprobado: 12 de enero de 2017

RESUMEN

Introducción: La comorbilidad es un fenómeno que complejiza el cumplimiento de las funciones del médico generalista en la atención a pacientes en salas de medicina interna. **Objetivo:** Fundamentar las bases de la comorbilidad como variable, en tanto se define en lo conceptual, lo operacional y relaciones esenciales internas y externas con el enfoque en sistema de las funciones del médico clínico en las salas de Medicina Interna de los hospitales. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica que abordasen la comorbilidad y que facilitaran cumplir el objetivo de la investigación.

Desarrollo: En el plano conceptual se define la comorbilidad como la asociación de enfermedades donde una tiene carácter protagonista. Se presenta la definición conceptual de la comorbilidad. La relación entre enfermedades comórbidas puede estar explicada por asociaciones de clara dependencia patogénica o por coincidencia en el paciente sin relación patogénica directa. Existen numerosos y diversos instrumentos para operacionalizarla disponibles para su aplicación en investigación y la práctica clínica. **Conclusiones:** Las relaciones entre las diferentes enfermedades son multilaterales y

requieren de una interpretación etiopatogénica y fisiopatológica profunda para ser comprendida y analizada en el cumplimiento de las funciones asistenciales, investigativa, docentes y

administrativas del médico en salas de Medicina Interna.

Palabras clave: comorbilidad, pluripatología, clínica, medicina interna

ABSTRACT

Introduction: The comorbidity is a phenomenon that complicates general doctor's fulfillment of their functions regarding the care of patients at Internal Medicine Wards. **Objective:** To base the bases of comorbidity as a variable, insofar it is defined in the conceptual, the operational and essential internal-external relationships with a systemic approach of the functions of the clinical physician in the hospital's Internal Medicine wards. **Material and Methods:** A bibliographic revision that take into account comorbidity and allow to satisfy the objective was performed. **Development:** Conceptually, comorbidity is defined as the association of diseases in which one has a leading role character. The conceptual definition of comorbidity is presented. The

relationship between comorbid diseases can be explained by associations of a clear pathogenic dependence or by coincidence in the patient without direct pathogenic relationship. There are numerous and diverse instruments available to make it operable for its application in research and clinical practice.

Conclusions: The relations between different diseases are multilateral and need a deep etiopathogenic and fisiopathological interpretation to be understood and examined in the fulfillment of its asistencial, investigative, teaching and administrative functions of the doctor at Internal Medicine wards.

Keywords: comorbidity, multipathology, internal medicine, clinical

INTRODUCCIÓN

La Medicina Interna es la especialidad generalista dedicada a la atención médica integral del adulto dentro de nuestro Sistema Nacional de Salud, pero fundamentalmente en su nivel secundario. El trabajo del internista exige que el proceso de atención médica tenga necesariamente un enfoque en sistema coherente con varias complejidades.

Los enfermos que reciben atención por los internistas son cada vez más complejos y condicionan el papel creciente de esta especialidad como coordinadora y líder de trabajo en equipo^{1,2}

o como interconsultante de enfermos complejos de otros servicios de los hospitales.^{3,4}

Los autores consideran que hay cuatro componentes principales que determinan la necesidad del enfoque en sistema:

1. Las complejidades propias del paciente.
2. Las complejas condiciones de desarrollo del trabajo.
3. La elevada variabilidad clínica.
4. La atención en equipo cada vez más creciente y necesaria.



Figura. Elementos que complejizan del proceso de atención del internista

El caso particular de la *comorbilidad* merece atención especial y es el objeto de análisis en este artículo.

Las bases teóricas de un concepto son las que reflejan sus esencialidades y constituyen punto de partida para su interpretación en la práctica. La comorbilidad es un concepto que tiene su base filosófica en la Ley de la Acción Recíproca y de la Conexión Universal, la cual concibe el objeto de estudio como un sistema en el que todos sus elementos tienen relación entre sí, al tiempo que el sistema se relaciona con un contexto.⁵ Por lo que consideramos que no basta profundizar en su definición conceptual, sino abordar también las relaciones entre sus componentes y su definición operacional.

OBJETIVO

El objetivo de esta investigación es fundamentar las bases de la comorbilidad como variable, en

tanto se define en lo conceptual, lo operacional y relaciones esenciales internas y externas con el enfoque en sistema de las funciones del médico clínico en las salas de Medicina Interna de los hospitales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de fuentes bibliográficas que fueron localizadas mediante el motor de búsqueda Google Académico los descriptores: *comorbidity*, *pluripathology* en inglés y comorbilidad, pluripatología. Además, se utilizaron artículos de la biblioteca de los autores y la base de datos Scielo de la Biblioteca Virtual de Salud. Las fuentes en idioma inglés y español fueron revisadas y se seleccionaron aquellas que los autores consideraron facilitaron cumplir los objetivos. Se refleja en el texto la descripción e interpretación de la información obtenida de las fuentes que no repetían información de otras

originales al alcance. Las mismas aparecen como referencias de este artículo.

DESARROLLO

¿Qué es comorbilidad?

Una característica del paciente que va a las salas de Medicina Interna es su edad superior a los 60 años, ⁶ la presencia de más de un problema de salud y el riesgo incrementado de complicaciones. ⁷

La presencia de más de un problema de salud ha recibido varias denominaciones que precisan claridad.

En España varias sociedades científicas ya han abordado el tema y buscando consenso en definiciones con vistas al desarrollo del enfoque integrador en la elaboración de las *Guías de Práctica Clínica*. ⁸

Comorbilidad: Presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista ⁸ aguda o crónica que es el objeto principal de la atención.

Los autores consideran que la definición de los componentes de la comorbilidad adolece de los mismos problemas que afronta el internista en la práctica al utilizar los términos de síntoma, signo, síndrome y entidad nosológica. Por ejemplo, la fiebre es un síntoma, un signo, un síndrome donde el incremento de la temperatura corporal es el elemento a destacar y es parte también de

disímiles entidades nosológicas. El diagnóstico que recibe el enfermo no siempre es acabado en términos de que se suele limitar solo hasta el nivel de entidad nosológica, pero no tiene un enfoque biosicosocial.

Cabe pensar que utilizar la Clasificación Internacional de Enfermedades es la vía para resolver esta confusión. Sin embargo, en la práctica médica habitual se suele dejar fuera de las comorbilidades otros problemas de salud como los denominados síndromes geriátricos y las respuestas emocionales de los enfermos. ⁹

Otro término es el de pluripatología. Son pacientes pluripatológicos aquellos con enfermedades crónicas incluidas dentro de 2 ó más categorías diferentes predefinidas (Cuadro), en las que resulta difícil establecer los protagonismos, pues en general son equivalentemente complejas y con similar potencial de desestabilización, dificultades de manejo e interrelaciones mutuas. Concepto de Ollero y otros. ¹⁰ Se identifican aquí tres diferencias con la comorbilidad. Primero, se trata de enfermedades crónicas; segundo, no se logra definir claramente una entidad protagonista y tercero, la lista es limitada.

Definición funcional de paciente pluripatológico. Aquel que presenta enfermedades crónicas definidas en 2 ó más de las siguientes categorías clínicas: ¹⁰

Cuadro: Categoría Clínicas

Categoría A
A.1. Insuficiencia cardíaca que en situación de estabilidad clínica haya estado en grado II de la NYHA * (síntomas con actividad física habitual).
A.2. Cardiopatía isquémica.
Categoría B
B.1. Vasculitis y enfermedades autoinmunes sistémicas.
B.2. Enfermedad renal crónica definida por elevación de creatinina (> 1,4 mg/dl en varones, > 1,3 mg/dl en mujeres) o proteinuria, ** mantenida durante 3 meses.
Categoría C
C.1. Enfermedad respiratoria crónica que en situación de estabilidad clínica haya estado con disnea grado II de la MRC. *** (disnea a paso habitual en llano), o FEV1 < 65%, o SaO ₂ ≤ 90%
Categoría D
D.1. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal.
D.2. Hepatopatía crónica con datos de insuficiencia hepatocelular **** o hipertensión portal. *****
Categoría E
E.1. Ataque cerebrovascular.
E.2. Enfermedad neurológica con déficit motor permanente que provoque una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel < 60).
E.3. Enfermedad neurológica con deterioro cognitivo permanente, al menos moderado (Pfeiffer con 5 ó más errores).
Categoría F
F.1. Arteriopatía periférica sintomática.
F.2. <i>Diabetes mellitus</i> con retinopatía proliferativa o neuropatía sintomática.
Categoría G
G.1. Anemia crónica por pérdidas digestivas o hemopatía adquirida no subsidiaria de tratamiento curativo que presente hemoglobina < 10 mg/dl en 2 determinaciones separadas entre sí más de 3 meses.
G.2. Neoplasia sólida o hematológica activa no subsidiaria de tratamiento con intención curativa.
Categoría H
H.1. Enfermedad osteoarticular crónica que provoque por sí misma una limitación para las actividades básicas de la vida diaria (Índice de Barthel < 60).

* Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce la disnea, angina, cansancio o palpitaciones.

** Índice albúmina/creatina > 300 mg/g, microalbuminuria >3 mg/dl en muestra de orina o albúmina > 300 mg/día en orina de 24 h o > 200 g/min.

*** Incapacidad de mantener el paso de otra persona de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria o tener que para a descansar al andar en llano al propio paso.

**** INR > 1,7, albúmina < 3,5 g/dl, bilirrubina > 2 mg/dl.

***** Definida por la presencia de datos clínicos, analíticos, ecográficos o endoscópicos

La pluripatología, es un término que, según Bernabeu-Wittel y colaboradores, está asociado al anciano frágil, con polifarmacia, usuarios frecuentes del sistema sanitario y con múltiples ingresos hospitalarios.⁸

¿Por cuáles mecanismos se asocian las enfermedades?

El otro aspecto que complejiza el concepto de comorbilidad es la existencia de variados mecanismos para las asociaciones de enfermedades; la sesgada, la coincidente y la dependiente.¹¹

La comorbilidad sesgada es una asociación falsa que resulta de factores que afectan la real frecuencia de las asociaciones, por ejemplo, el Sesgo de Berkson que consiste en la sobrerrepresentación de asociaciones debido a que mientras más enfermedades tiene una persona más probabilidades tiene de buscar atención médica y ser incluido como muestra en investigaciones.

La comorbilidad por coincidencia, también denominada aleatoria o independiente es la que resulta de asociaciones sin explicaciones patogénicas, en las que la frecuencia de la asociación resulta del producto de las prevalencias de cada enfermedad. Este tipo de comorbilidad es también relevante pues afecta muchas veces las decisiones de tratamiento. El ejemplo más claro es la comorbilidad asociada al incremento de la edad. En el anciano se acumulan enfermedades procedentes de edades previas y se propician los efectos adversos de polifarmacia.¹²⁻¹⁴

Finalmente, la comorbilidad dependiente o asociativa, no aleatoria, por conglomerado, es la que tiene como base relaciones patogénicas entre las entidades en cuestión. Esta tiene una

frecuencia superior a la esperada por estadística siempre que no existan sesgos.

La aparición de comorbilidad no aleatoria o dependiente puede tener dos modelos explicativos. El modelo de susceptibilidad general a enfermar y el modelo de morbilidad mediada. El primero supone que existe un terreno fértil constituido por factores genéticos, epigenéticos y ambientales comunes para sufrir varias enfermedades. El segundo supone que una enfermedad incrementa o crea un terreno fértil para la aparición de otra enfermedad. Cualquiera de los dos modelos se puede manifestar en un mismo paciente e implican la interacción de factores sociales, psicológicos y de carácter biológico.

La interacción patogénica adquiere significado particular cuando aparece el síndrome geriátrico de fragilidad, considerado un estado que no es solo consecuencia de varias enfermedades, sino también un mediador patogénico para la aparición de enfermedades. Es un síndrome en el que existe disminución de la resistencia y las reservas fisiológicas para compensar (homeostenosis) del adulto mayor ante situaciones estresantes, a consecuencia del acumulativo desgaste de los sistemas fisiológicos, lo cual causa mayor riesgo a sufrir efectos adversos para la salud como caídas, morbilidad, discapacidad, hospitalización, institucionalización y muerte.¹⁵

De toda esta complejidad de la comorbilidad se deriva la necesidad de un enfoque de atención médica holístico y centrado en el paciente. Además en el plano investigativo el enfoque de la comorbilidad exige también tener en cuenta sus múltiples aristas, entidades nosológicas cuando estén definidas, así como las reacciones

emocionales contempladas en la CIE.

¿Cómo medir la comorbilidad?

La comorbilidad se suele medir de tres formas. La más simple es mediante la frecuencia de asociación entre dos entidades o problemas de salud.¹⁶⁻¹⁹ Otra variante es por conteo del número de enfermedades presentes en un individuo de forma matemática simple²⁰ o por medio de escalas de comorbilidad que combinan el número y gravedad de las enfermedades presentes.

El Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), introducido en 1987,²¹ cuenta con 19 aspectos, cada uno con un puntaje calculado a partir de su influencia en el riesgo ajustado de mortalidad al año, el cual se estableció según el modelo de riesgo proporcional de COX.²² Es muy utilizado, en ocasiones sin fundamentos patogénicos²³ y otras con fundamento, por ejemplo, para predecir hospitalizaciones, reacciones adversas a fármacos, mortalidad y deterioro cognitivo.²⁴⁻²⁸ En el caso de ancianos aunque cumple con la función de predecir mortalidad al año, no tiene en cuenta aspectos de reconocido valor pronóstico como los nutricionales, funcionales y sociales.²⁹ Este índice tiene una variante en la que se suman puntos a partir de la edad del paciente.²⁷

La edad añadida a los índices de comorbilidad incrementa su poder predictivo de mortalidad, tal y como demostraron Incalzi y otros, con el Índice de Comorbilidad que elaboraron para predecir mortalidad en ancianos con ingresos urgentes y además tiene en cuenta la severidad de diversas entidades.³⁰

El Índice de Enfermedades Coexistentes (IEC) fue diseñado por Greenfield y colaboradores,³¹ buscando reflejar las razones del cambio del estado de salud entre el ingreso y el egreso del paciente. Contiene dos subescalas, la de Severidad

de la Enfermedad Individual (SEI) y la de Severidad Funcional (SF). La SEI evalúa 14 sistemas corporales, a saber, 5 cardiovasculares, 2 vasculares y 7 no vasculares, en una escala de 0 (no enfermedad) a 4 (en peligro inminente para la vida). Se selecciona el sistema corporal de mayor puntaje. La SF evalúa las limitaciones funcionales en 12 dominios en una escala de 0 (no afectación) a 2 (afectación severa). Se utiliza el dominio funcional de mayor afectación. Luego se utilizan reglas de agrupación predeterminadas para combinar el SEI y el SF para obtener un puntaje entre 0 y 3.

El Conteo de Diagnósticos es un índice que consiste en la suma de los diagnósticos secundarios, lo cual predice la mortalidad general y el uso de recursos hospitalarios.³² Algunos autores han añadido el número de fármacos como consecuencia del conteo diagnóstico.

El puntaje de Enfermedades Crónicas (PEC) es una medida del riesgo ajustado basado en la edad, el sexo y los fármacos dispensados.³³ El puntaje refleja el estado general de salud y se incrementa con el número de enfermedades crónicas, número de fármacos y sus dosis, excluyendo algunos tratamientos sintomáticos.

El Índice de la Agencia de Calidad e Investigación en Atención a la Salud (IACIAS) incluye 30 aspectos de comorbilidad asociados al incremento de la estadía hospitalaria, los costos y la mortalidad en pacientes ingresados por enfermedades agudas.³⁴ Utiliza grupos de diagnósticos relacionados para el conteo de manera que cuenta como una las entidades del mismo grupo. Catorce de las entidades de este índice se han asociado con claridad a mortalidad en adultos mayores.³⁵

Los diferentes aspectos de estos índices no siempre tienen en cuenta la severidad del

deterioro funcional ni la adherencia al tratamiento. Baser y colaboradores demostraron poca colinealidad entre los últimos tres índices mencionados y evidenciaron que cada uno omite aspectos importantes considerados por otros.³⁶

La Evaluación de Comorbilidad del Adulto - 27 (ECA-27) es un instrumento validado en el campo de la Oncología.³⁷ Clasifica enfermedades específicas y condiciones en 3 grados según su severidad: Grado 1, si descompensación ligera; Grado 2, si descompensación moderada y grado 3, si descompensación severa. Una vez clasificados todos los sistemas orgánicos se otorga un puntaje que atiende a la peor condición presente en el paciente. En caso de que existan dos condiciones moderadas en diferentes sistemas orgánicos o grupo de enfermedades, entonces el puntaje se clasifica como severo. A este instrumento se le señalan como limitaciones el obtener datos de forma retrospectiva, pues puede haber información oculta en las historias clínicas y bases de datos ya sea por su contenido moral o por descuidos al registrar la información. Además no considera comorbilidades con relevancia clínica como las enfermedades de las válvulas cardíacas a no ser que produzcan arritmias o falla cardíaca, ni las anemias crónicas.³⁸

El Puntaje de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (SAA) es de uso en esta especialidad y de probada utilidad en relación con el pronóstico de mortalidad.³⁹ Se describió en 1940 para la evaluación del riesgo perioperatorio.^{40, 41}

Ejemplo de índices de comorbilidad desarrollado para entidades específicas es el Puntaje de Comorbilidad Específico para Epilepsia,⁴² derivado de las comorbilidades que aparecen en los índices de Charlson¹⁷ y Elixhauser³⁴ más reconocidos

factores predictores de mortalidad en epilépticos. Sus autores trabajaron con bases de datos y analizaron todos los factores relacionados con la mortalidad de los pacientes epilépticos de manera que incluyeron 11 comorbilidades procedentes de los índices mencionados y otras tres procedentes de la literatura con relación patogénica clara con la mortalidad en un epiléptico, tales como el tumor cerebral, el daño axonal cerebral y la neumonía por aspiración.

Los autores consideran que entre la diversidad de índices de comorbilidad el investigador debe seleccionar aquel que reúna como requisitos:

- Tener en cuenta la edad al añadir puntaje en la medida en que se incrementa la edad del enfermo.
- Tener en cuenta la gravedad de entidades que conduzcan a deterioro de la función de determinado órgano.
- El incremento de su puntaje se asocie a mayor polifarmacia, deterioro funcional y mortalidad.

El médico clínico puede utilizar el conocimiento sobre la frecuencia de comorbilidades en diversas entidades nosológicas para dirigir el diagnóstico hacia las comorbilidades que no estén identificadas. Tanto en la investigación científica, la docencia como la asistencia médica se impone cambiar el enfoque limitado a una entidad índice al extendido a las comorbilidades.⁴³

En el caso del tratamiento farmacológico, las decisiones deben considerar las contribuciones fisiopatológicas de las enfermedades asociadas de manera que los fármacos y sus dosificaciones se elijan como *un traje a la medida*.⁴⁴

En el área de las investigaciones son múltiples las preguntas de investigación que requieren respuestas.⁴⁵ Basta citar los instrumentos de medición de comorbilidad, su epidemiología, su

impacto en costos y calidad, su presencia en las *Guías de Práctica Clínica* y protocolos de diagnóstico y tratamiento, entre otros.

CONCLUSIONES

La comorbilidad es un fenómeno clínico frecuente asociado al envejecimiento y en el que se distinguen relaciones de diverso nivel patogénico entre una enfermedad protagonista y otra u otras satélites.

Existen numerosos y diversos instrumentos para medir comorbilidad y pluripatología, cuya utilización permite describir frecuencias de asociaciones entre enfermedades, pero requiere la

interpretación etiopatogénica y fisiopatológica profunda para ser comprendida y analizada en el cumplimiento de las funciones asistenciales, investigativa, docentes y administrativas del médico en salas de Medicina Interna. Este último requerimiento es coherente con la necesidad de la participación del internista en la coordinación y liderazgo de equipos de atención de tales enfermos.

Se infiere que en los protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como en las *Guías de Práctica Clínica* aplicadas en salas de Medicina Interna se deben afrontar las comorbilidades más relevantes según la enfermedad índice abordada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Santos de Toro M, Gil Rodríguez S, Benito Torres C, Rozas Lozano P. La organización de la asistencia sanitaria a pacientes crónicos con pluripatología: La experiencia de Ourense. *Galicia Clin*, 2012; 73 (1): 20-26.
- 2) Blanco Aspiazu MA, Díaz Hernández L, Cruillas Miranda S, Méndez Rosabal A, Gelado Rodríguez JL, Báez Sarría F. La Medicina Interna en el ambiente hospitalario. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2014 Feb; 13(1): 72-84. [citado 2017 Ene 26]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000100009&lng=es.
- 3) Monte Secades R, Rabuñal Rey R, Peña Zemsch M, Bal Alvarado M. Adscripción de un internista a un servicio de cirugía ortopédica y traumatología: encuesta de satisfacción. *Rev Clin Esp*. 2011; 211(5): 267-274.
- 4) Montero Ruiz E, López Álvarez J. La interconsulta médica: problemas y soluciones. *Med Clin. Barcelona*. 2011; 136(11): 488- 490.
- 5) Blanco Aspiazu MA, Rodríguez Collar TL, Morales González HA0. Algunas aplicaciones de las leyes de la dialéctica a la enseñanza de la clínica. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2011 Dic; 10(4): 513-520. [Citado 2016 Oct 27]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000400014&lng=es.
- 6) Zapatero Gaviria A, Barba Martín R, Canora Lebrato J, Losa García JE, Plaza Canteli S, Marco Martínez J, *et al*. Mortalidad en los servicios de Medicina Interna. *Med Clin. Barcelona*. 2010; 134:6-12.
- 7) Blanco-Aspiazu M, Díaz-Hernández L, Cruillas-Miranda S, Méndez-Rosabal A, Gelado-Rodríguez J, Báez-Sarría F. La medicina interna en el ambiente hospitalario. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [revista en Internet]*. 2013; 13(1):aprox.0p. [Citado 2015 May 10]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/263>.
- 8) Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaache del Campo R, Sánchez Gómez S, Casariego Vales E. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología Aten Primaria. 2014; 46(7): 385–92.
- 9) Blanco Aspiazu M, Blanco del Frade A, García Álvarez JA. Las historias psicosociales y el diagnóstico médico. *Rev haban cienc méd [revista en la Internet]*. 2015 Jun; 14(3): 307-318. [Citado 2015 Dic 20]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2015000300008&lng=es.
- 10) Ollero Baturone M, Álvarez M, Baron-Franco B, Bernabeu-Wittel M, Codina A, Fernández-Moyano A. Atención al paciente pluripatológico. Segunda edición. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud, Junta de Andalucía. 2007. [Consultado 18 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/pluri.pdf>.

- 11) Batstra L, Bos E, Neeleman J. Quantifying psychiatric comorbidity—lessons from chronic disease epidemiology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2002; 37(3): 105-11.
- 12) García Orihuela M, Suárez Martínez R, Sánchez Momblán ME. Comorbilidad, estado funcional y terapéutica farmacológica en pacientes geriátricos. *Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]*. 2012 Dic; 28(4): 649-657. [Citado 2017 Enero 24]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400008&lng=es
- 13) Barnett K, Mercer S, 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.
- 14) Dosa L, Roberts CEO, Corpc N, Kadamd UT Multi-drug therapy in chronic condition multimorbidity: a systematic review *Family Practice*. 2014; 31(6): 654- 63.
- 15) Ko FC. The clinical care of frail, older adults. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27:89-100.
- 16) Verdura-Vizcaíno EJ, Fernández-Navarro P, Vian-Lains A, Ibáñez A, Baca-García E. Características sociodemográficas y comorbilidad de sujetos con juego patológico e intento de suicidio en España. *Rev Colomb Psiquiat*. 2015; 44(3): 159-165.
- 17) Perdomo-Hernández M. Grado de pérdida de capacidad laboral asociada a la comorbilidad de los desórdenes músculo-esqueléticos en la Junta de Calificación de Invalidez. Huila. 2009-2012. *Rev.Univ.Ind.Santander. Salud*. 2014; 46 (3): 249-258.
- 18) Molina MR, Spessato B, Jansen K, Pinheiro R, Silva R, Souza LDM. Prevalence of comorbidities between mood and anxiety disorders: associated factors in a population sample of young adults in southern Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 2014; 30(11): 2413-22.
- 19) Ugarte-Gil C, Moore DAJ. Comorbilidad de tuberculosis y diabetes: problema aún sin resolver. *Rev Perú. Med Exp Salud Pública*. 2014; 31(1):137-42.
- 20) France EF, Wyke S, Gunn JM, Mair FS, McLean G, Mercer SW. Multimorbidity in primary care: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(597): e297-e307.
- 21) Charlson Mary E, Pompei Peter, Ales Kathy L, MacKenzie C.Ronald. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5): 373-383.
- 22) Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45: 613-19.
- 23) Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, *et al*. For the BRAIN-ICU Study Investigators. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N Engl J Med* 2013; 369: 1306-16.
- 24) Claydon-Platt K, Manias E, Dunning T. Medication-related problems occurring in people with diabetes during an admission to an adult teaching hospital: A retrospective cohort study. 2012; 97(2): 223-30.
- 25) Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, *et al*. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1298-306.
- 26) Sharabiani MTA, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Med Care*. 2012; 50: 1109-1118.
- 27) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994; 47: 1245-1251.
- 28) Helvik AS, Engedal K, Selbæk G. Three-year mortality in previously hospitalized older patients from rural areas - the importance of co-morbidity and self-reported poor health. *BMC Geriatrics*. 2013; 13:17.
- 29) Chan TC, Luk JK, Chu L, Chan FH. Validation study of Charlson Comorbidity Index in predicting mortality in Chinese older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; 14: 452-457.
- 30) Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, Landi F, Bruno E, Di Meo F, *et al*. The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. *Journal of Internal Medicine*. 1997; 242: 291-298.
- 31) Greenfield S, Aronow HU, Elashoff RM, Watanabe D. Flaws in mortality data: the hazards of ignoring comorbid disease. *JAMA*. 1988; 260: 2253-2255.
- 32) Melfi C, Holleman E, Arthur D, Katz B. Selecting a patient characteristics index for the prediction of medical outcomes using administrative claims data. *J. Clin Epidemiol*. 1995; 48: 917-26.
- 33) Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45: 197-203.
- 34) Elixhauser A, Steiner C, Harris DR. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998; 36: 8-27.

- 35) Johnston JA, Wagner DP, Timmons S, Welsh D, Tsevat J, Render ML. Impact of different measures of comorbid disease on predicted mortality of intensive care unit patients. *Medical Care*. 2002; 40: 929-40.
- 36) Baser O, Palmer L, Stephenson J. The Estimation Power of Alternative Comorbidity Indices. 2008, 11(5): 946-55.
- 37) Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004; 291: 2441-7.
- 38) Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and Overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck*. 2010, 32: 728-736.
- 39) Fairey AS, Jacobsen NE, Chetner MP et al. Associations between comorbidity, and overall survival and bladder cancer specific survival after radical cystectomy: results from the Alberta Urology Institute Radical Cystectomy database. *J Urol*. 2009; 182: 85-92.
- 40) Saklad M. Grading of Patients for Surgical Procedures. *Anesthesiology*. 1941; 2: 281-4.
- 41) Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*. 2012; 110: E222- E7.
- 42) Germaine-Smith C St, Liu M, Quan H, Wiebe S, Jette N. Development of an epilepsy-specific risk adjustment comorbidity index, *Epilepsia*. 2011, 52(12):2161-2167.
- 43) Yardley S, Cottrell E, Rees E, Protheroe J. Modelling successful primary care for multimorbidity: a realist synthesis of successes and failures in concurrent learning and healthcare delivery. *BMC Family Practice*. 2015; 16:23.
- 44) Jakovljević M, Ostojić L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Psychiatr Danub*. 2013 Jun; 25 Suppl 1:18-28.
- 45) Le Reste JY, Nabbe P, Lingner H, Lazic DK, Assenova R, Munoz M, et al. What research agenda could be generated from the European General Practice. Research Network concept of Multimorbidity in Family Practice? *BMC Family Practice*. 2015; 16:125