

## La comorbilidad en atención primaria

Luis Palomo<sup>a</sup> / Carlos Rubio<sup>b</sup> / Juan Gérvas<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro de Salud de Coria. Red Española de Atención Primaria. Cáceres. España.

<sup>b</sup>Centro de Salud Plaza de Argel. Red Española de Atención Primaria. Cáceres. España.

<sup>c</sup>Red Española de Atención Primaria. Madrid. España.

(The comorbidity in primary care)

### Resumen

La cronificación de un número cada vez mayor de enfermedades en poblaciones que viven cada vez más años acarrea un incremento de la comorbilidad. Su frecuencia se comprueba en los registros de morbilidad atendida y su importancia se manifiesta en el uso de los servicios, en los tratamientos, en la supervivencia, y en la calidad de vida de los pacientes afectados.

Una asociación frecuente, como diabetes y depresión, ocasiona más gastos en atención primaria, más atención urgente, más ingresos, más probabilidad de tener riesgo vascular, menor adherencia al tratamiento y a la dieta, peor percepción del estado físico y mental y, en general, más gastos totales. La tasa anual de mortalidad se multiplica en presencia de anemia o de insuficiencia cardíaca o renal. La percepción de la calidad de vida se relaciona más con la comorbilidad mental que con la física. La comorbilidad incrementa los ingresos evitables y las complicaciones prevenibles asociadas a ingreso hospitalario. La ideación suicida es mayor con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que con otras enfermedades crónicas orgánicas. El riesgo de crisis coronaria aguda se incrementa con la edad en pacientes con fibrilación auricular y la comorbilidad incrementa el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), la toma de antidepressivos y las visitas al psiquiatra.

**Palabras clave:** Comorbilidad. Atención primaria. Calidad de vida.

### Abstract

As patients live longer, and more illnesses become chronic, comorbidity rates increase. This increase shows in attended morbidity registers, and its importance is revealed by the use of services, treatments, the survival rates and the patients' life quality.

A frequent coexistence of illnesses, such as diabetes and depression, increases the cost of primary care and emergency treatments and the number of hospital admissions; increases the probability of cardiovascular risk and non-adherence to treatment and diet; causes a perception of poor physical and mental health and, on the whole, increases global costs. The annual mortality rate shoots up when anemia and cardiovascular or kidney failure occur. Mental comorbidity has a greater effect on the patients' perception of their life quality than physical comorbidity. Comorbidity increases the number of hospital admissions which could have been prevented, as well as the avoidable complications related to them. Suicidal thoughts occur more frequently in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) than in those suffering from other chronic organic illnesses. In patients suffering from atrial fibrillation, the risk of acute coronary crisis increases as they age and the comorbidity increases the use of angiotensin-converting enzymes (ICAE), antidepressant drugs and the visits to the psychiatrist.

**Key words:** Comorbidity. Primary care. Quality of life.

### Introducción

La mejora de las condiciones de vida y la eficacia de la atención sanitaria logran la supervivencia de pacientes que antes morían a consecuencia de enfermedades que hoy se transforman en crónicas. Por ejemplo, las cardiopatías congénitas en los niños, o el sida en jóvenes y adultos, o el infarto de miocardio en adultos y ancianos. La presencia de enfermedades crónicas crea un subconjunto de población con mayor pro-

babilidad de padecer varias enfermedades al tiempo, de padecer comorbilidad\*. Por otra parte, la pirámide de edad de la población enferma es una pirámide truncada. En los países desarrollados, la prolongación de la expectativa de vida lleva aparejada la acumulación de problemas de salud en los grupos de población de más edad. El padecimiento de varios problemas de salud a la vez en la misma persona tiene consecuencias sobre el momento del diagnóstico de las enfermedades, el pronóstico, el tratamiento, el uso de servicios y los resultados en salud.

Correspondencia: Luis Palomo.  
Centro de Salud de Coria.  
C/ Cervantes, s/n. 10800 Coria. Cáceres. España.  
Correo electrónico: luispalomo@wanadoo.es

\*En este trabajo se emplea el término comorbilidad como sinónimo de multimorbilidad, sin que este término implique una jerarquías entre enfermedades, a no ser que se haga mención expresa a una enfermedad índice. Por otra parte, el término comorbilidad es el comúnmente utilizado en la literatura médica internacional.

Hay otras razones importantes para medir comorbilidad: la primera razón se refiere a la capacidad de controlar su efecto como factor de confusión y de mejorar la validez interna de los estudios; en segundo lugar para tratar de identificar la modificación del efecto que produce; en tercer lugar, conocer la comorbilidad puede ser útil para predecir los resultados y la historia natural de la enfermedad; finalmente, por razones de eficiencia estadística, es necesario disponer de una variable válida que comprenda una medida completa de la comorbilidad y de otras condiciones concurrentes<sup>1</sup>.

La comorbilidad es frecuente y aumenta con la edad, como se refleja en los registros de los países con cierta tradición en el estudio de la morbilidad atendida en atención primaria. En Holanda afecta al 10% de los menores de 20 años y al 78% de los mayores de 80<sup>2</sup>. En el registro de Nijmegen afecta al 38% de los pacientes<sup>3</sup>.

El estudio de la calidad de vida en pacientes crónicos a través de varios estudios poblacionales demuestra que los pacientes con al menos una condición comórbida añadida declaran peor calidad de vida en todas sus dimensiones, tanto en las funciones físicas como en las mentales<sup>4</sup>. El uso de recursos asistenciales depende del grado de comorbilidad más que del propio diagnóstico; así, cuando se estratifica por el grado de comorbilidad, el número de visitas por condiciones comórbidas excede al número de visitas por la condición índice<sup>5</sup>. La comorbilidad más grave acarrea más disponibilidad para pagar, más gasto en lo marginal y más coste de la enfermedad principal<sup>6</sup>.

En este trabajo describimos las asociaciones con algunos problemas de salud frecuentes a partir de los datos de un estudio de morbilidad de base poblacional realizado en España. Los resultados los ponemos en su contexto mediante la revisión de las asociaciones encontradas con más frecuencia en la literatura médica internacional, a la vez que analizamos las consecuencias de la comorbilidad en términos de salud: supervivencia, calidad de vida y uso de servicios.

## Material y método

### *Datos procedentes del Estudio Nacional de Morbilidad en Atención Primaria*

La información empírica utilizada en este trabajo procede de la base de datos de un estudio nacional de morbilidad realizado a lo largo de un año natural en las consultas de 44 médicos de atención primaria (estudio observacional, prospectivo, descriptivo). Las características de este estudio se han descrito en publicaciones anteriores, así como sus limitaciones<sup>7,8</sup>. En resu-

men, entre el 1 de mayo de 1993 y el 30 de abril de 1994, los 44 médicos voluntarios repartidos por 10 Comunidades Autónomas identificaron la población atendida y registraron todos los episodios de enfermedad. Los episodios se codificaron según la clasificación CIP-SAP-2 Definida, y puede distinguirse entre episodios nuevos y prevalentes, y entre agudos y crónicos. Durante el año que duró el registro, la frecuentación fue del 61% de la población asignada. Se atendieron a 41.898 personas las cuales generaron 102.118 episodios. Para los propósitos de este trabajo analizamos la comorbilidad asociada entre las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico, con un factor de riesgo reconocido (tabaquismo), con un problema de salud mental frecuente (depresión) y con una entidad clínica presente en múltiples diagnósticos diferenciales, el hipotiroidismo.

### *Búsqueda bibliográfica*

Se realizó la búsqueda en Medline mediante la selección de trabajos originales publicados en los 5 últimos años (2000 a 2004), con las palabras clave utilizadas en tres categorías de descriptores: 1) del proceso de estudio (comorbilidad): *comorbidity* (y *multi-morbidity, concomitant disease, concomitant condition, coexistent disease*); 2) del entorno (atención primaria): *primary care, primary health care*, y 3) de las variables asociadas a: enfermedades índice (*depression, diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, asthma, coronary heart disease, congestive cardiac failure, hypothyroidism, chronic obstructive pulmonary disease*); al consumo de recursos (*resources allocation, health resources, health care rationing, health care utilization*); o a los costes de atención (*health care costs, health expenditure, costs analysis, medical care costs, costs and cost analysis*). Se vincularon los descriptores de las tres categorías con el operador AND.

Se seleccionaron los artículos originales en inglés, español y francés, tanto estudios observacionales como ensayos clínicos, realizados en atención primaria o con participación de atención primaria, o estudios de base poblacional que incluyeran a sujetos mayores de 15 años en los que se estudiase la relación de la comorbilidad con otros procesos o con enfermedades índice.

De los 31 trabajos encontrados<sup>5,9-38</sup>, 16 son estadounidenses, 11 europeos y 3 de otros países (Israel, Chile y uno multinacional de 6 países). La mayoría se realizó en el ámbito exclusivo de la atención primaria o en los dos niveles asistenciales (mixtos). Ocho eran estudios epidemiológicos con base poblacional (5 de ellos con población adscrita a compañías aseguradoras estadounidenses –Medicare, He-

althPartners– y 4 resultados de encuestas poblacionales) y 1 tenía como ámbito residencias de ancianos. Salvo 2 estudios de intervención, los demás eran observacionales, con predominio de los transversales (cuatro de ellos son cortes transversales dentro de grandes estudios longitudinales), seguidos de los estudios de cohortes prospectivos. Había 3 casos-contróles retrospectivos y un estudio retrospectivo de datos de demanda americano. Todos estaban realizados sobre población adulta o anciana. Aunque había uno que seleccionaba sujetos de menos de 65 años y a menores de 18 años, se admite en esta revisión porque más de 2/3 de su muestra la constituían sujetos adultos. Se han excluido varias revisiones sistemáticas que comparaban índices de comorbilidad entre sí.

### Frecuencia de la comorbilidad

En el conjunto del estudio de morbilidad realizado en España, los pacientes fueron atendidos por una media de 2,44 episodios/paciente. En el caso del hipotiroidismo, por cada enfermo se atendieron 4,30 episodios; en el caso de la depresión fueron 4,37, y 4,16 en los pacientes atendidos por tabaquismo (tabla 1). La comorbilidad se presentó con más frecuencia en mujeres con hipotiroidismo (87%) y en depresión (79%), y en varones en el tabaquismo (65%). En cuanto a las edades, el grupo de edad con más prevalencia de hipotiroidismo fue el de 25-44 años con un 40,6% de los casos (el 20,7% entre 45-65 años y el 7,5% por encima de 65 años); el 40,7% de los casos de depresión

**Tabla 1. Comorbilidad asociada con más frecuencia al hipotiroidismo, a la depresión y al tabaquismo. Porcentajes en presencia/ausencia de la enfermedad. Entre paréntesis figuran las razones de prevalencia**

Problema de salud	Hipotiroidismo n = 106/41.792	Depresión n = 858/41.040	Tabaquismo n = 398/41.500
HTA	16,04/10,26 (1,56)	19,11/10,09 (1,89)	8,04/10,29 (0,78)
Infección respiratoria aguda	16,04/27,61 (0,58)	28,44/27,56 (1,03)	19,35/27,66 (0,70)
Diabetes	7,55/3,94 (1,92)	5,48/3,91 (1,40)	
Obesidad	4,72/2,00(2,36)	4,08/1,96 (2,08)	10,05/1,93 (5,21)
Lipidemia	7,55/5,61 (1,35)	9,32/5,53 (1,69)	17,34/5,50 (3,15)
Anemia ferropénica	5,66/1,51 (3,75)	3,15/1,48 (2,13)	
Depresión	6,60/2,04 (3,24)		
Amigdalitis aguda	7,55/4,93 (1,53)		
Estreñimiento	4,72/1,41 (3,35)	4,31/1,36 (3,17)	
Cistitis e ITU	9,43/3,49 (2,13)	7,81/3,41 (2,29)	
Síntomas menopáusicos	4,72/0,69 (6,84)	1,98/0,67 (2,96)	
Artrosis	5,66/3,59 (1,58)	7,53/3,52 (2,14)	
Artrosis de columna	3,77/1,71 (2,20)		
Dolor de espalda	4,72/4,45 (1,06)	12,24/5,97 (2,05)	7,79/4,41 (1,77)
Osteoporosis	6,60/1,18 (5,59)		
Cefalea	3,77/1,50 (2,51)	1,75/0,62 (2,82)	
Alopecia	3,77/0,84 (4,49)		
Dermatofitosis, dermatomicosis	3,77/0,16 (23,56)		
Ansiedad		6,88/2,69 (2,56)	6,28/2,74 (2,29)
Insomnio		4,66/1,06 (4,40)	
Tabaquismo		1,98/0,94 (2,11)	
Conjuntivitis		3,50/2,05 (1,71)	
Cardiopatía isquémica		1,98/1,34 (1,48)	2,26/1,34 (1,69)
Insuficiencia cardíaca		1,98/0,79 (2,51)	
Varices		6,29/2,63 (2,39)	
Hemorroides		2,91/1,14 (2,55)	
Bronquitis aguda		3,85/3,56 (1,08)	11,06/3,49 (3,17)
EPOC y asma			8,04/3,09 (2,60)
Úlcus duodenal			4,77/1,71 (2,79)
Alteraciones de la función gástrica		6,41/2,21 (2,90)	2,51/2,29 (1,10)
Vértigo, vahído		3,96/2,33 (1,70)	
Debilidad, fatiga, cansancio,...		3,26/1,43 (2,28)	
Abuso del alcohol			6,03/0,47 (12,83)

HTA: hipertensión arterial; ITU: infección del tracto urinario; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

también ocurrió entre 25-44 años (el 17,2% entre 45-65 años y 12,8% por encima de los 65 años); en el caso del tabaquismo, también se concentraron entre 25-44 años el 51% de los casos, y el 33% entre 45-65 años.

En la tabla 1 se reflejan las asociaciones positivas con los problemas de salud más frecuentes, o las negativas también con problemas muy frecuentes en atención primaria, como infección respiratoria, hipertensión arterial y tabaquismo.

En la tabla 2 se reflejan las probabilidades cruzadas de presentar comorbilidad entre las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico.

### Asociaciones comórbidas

La prevalencia de comorbilidad se ha analizado sobre todo en estudios transversales, frecuentemente comparando interacción entre patología médica y psiquiátrica. Todos los estudios, salvo uno poblacional, tenían como ámbito la atención primaria; la diabetes y la depresión fueron los procesos crónicos más frecuentemente estudiados.

Los estudios transversales evaluaban depresión mayor y número de factores de riesgo vascular en diabéticos tipo 2<sup>9</sup>, o comorbilidad médica en pacientes con depresión<sup>10</sup> o asociada al riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial periférica<sup>11</sup>, o depresión y ansiedad en pacientes con diabetes y otras enfermedades médicas<sup>12</sup>, o el papel de la comorbilidad física en la interacción entre depresión y tendencia suicida<sup>13</sup>, o la severidad de síntomas depresivos en diabéticos tipo 1 y 2<sup>16</sup>, o prevalencia de asociación de comorbilidad médica y psiquiátrica<sup>17</sup> o, por último, prevalencia de comorbilidad en pacientes con cáncer<sup>19</sup> (tabla 3).

En diabéticos con depresión mayor había más probabilidad de tener más riesgo cardiovascular que en los diabéticos sin depresión<sup>9</sup>. La diabetes, comparada con otras enfermedades crónicas, se asoció a mayor ocurrencia de depresión y ansiedad<sup>12</sup>. Los pacientes con

depresión mostraban elevada prevalencia de comorbilidad, sobre todo en ancianos o en personas con bajas renta o nivel educativo y desempleo. Había mayor severidad de síntomas depresivos en presencia de comorbilidad<sup>10</sup> y se encontró mayor prevalencia de comorbilidad en enfermos con enfermedad arterial periférica, sobre todo arteriosclerótica<sup>11</sup>.

La probabilidad de ideación suicida fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que con otra enfermedad crónica orgánica: la coexistencia de enfermedad pulmonar y depresión magnificaba la ideación suicida<sup>13</sup>. Comparados con diabéticos con síntomas depresivos leves, los diabéticos con síntomas depresivos de severidad media o alta mostraban menor adhesión a las recomendaciones dietéticas, mayor porcentaje de días de interrupción de hipoglucemiantes y peor estado físico y mental<sup>16</sup>.

Dos tercios de los pacientes chilenos que presentaban al menos una enfermedad crónica orgánica tenían comorbilidad mental (las más frecuentes: trastornos de somatización, abuso de alcohol, depresión e hipocondría), y las mujeres chilenas tenían mayor prevalencia y probabilidad de diagnósticos psiquiátricos<sup>17</sup>. A mayor edad, en los pacientes con cáncer aumentaba el riesgo relativo de tener diagnóstico previo de enfermedad crónica (sobre todo enfermedades cerebro y cardiovasculares y artritis); los riesgos relativos de comorbilidad fueron mayores en afroamericanos, en mujeres y en los que tenían tiempo de escolarización inferior a 8 años e historia de tabaquismo. Las personas con diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular mostraron mayor probabilidad de presentar cada una de las otras condiciones<sup>19</sup>.

En estudios longitudinales se ha encontrado que en la prevalencia de 17 enfermedades crónicas entre asmáticos y no asmáticos (casos-controles) que acudían a consultas de atención primaria (Israel) había diferencias significativas entre ambos en hernia hiatal, bronquitis crónica, úlcera gástrica, sinusitis y glaucoma<sup>14</sup>. La prevalencia de riesgo de crisis coronaria aguda en pacientes con fibrilación auricular (estudio de cohortes de 1 año) aumentó con la edad en varones (del 48%

**Tabla 2. Porcentaje de casos con problemas de salud relacionados con el síndrome metabólico en presencia/ausencia de otros. Entre paréntesis, las razones de prevalencia**

Probabilidad de padecer	En presencia/ausencia de:			
	Diabetes	Obesidad	Hiperlipidemia	HTA
HTA	27,22/9,57 (2,84)	22,24/10,03 (2,22)	24,37/9,43 (2,58)	–
Obesidad	4,05/1,92 (2,11)	–	6,38/1,75 (3,65)	4,35/1,74 (2,50)
Hiperlipidemia	12,40/5,33 (2,33)	17,84/5,36 (3,33)	–	13,32/4,73 (2,82)
Diabetes	–	7,97/3,86 (2,06)	8,72/3,66 (2,38)	10,46/3,20 (3,27)

HTA: hipertensión arterial.

**Tabla 3. Características de los estudios sobre comorbilidad**<sup>5,9-38</sup>

Autor, año	Objetivos	Entorno	Tipo de estudio
Katon, 2004 <sup>9</sup>	Depresión, diabetes tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular en atención primaria	Atención primaria	Transversal
Herzog, 2004 <sup>27</sup>	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, anemia y mortalidad en ancianos	Poblacional	Cohortes a 2 años
Yates, 2004 <sup>10</sup>	Depresión y enfermedades médicas generales	Mixto*	Transversal
Greving, 2004 <sup>35</sup>	Comorbilidad y tendencia de uso de IECA y ARA-II en hipertensos	Atención primaria	Prospectivo, 5 años
Rius, 2004 <sup>28</sup>	Supervivencia según comorbilidad en 5 años	Poblacional	Cohortes a 5 años
Kazis, 2004 <sup>20</sup>	Comorbilidad y calidad de vida relacionada con la salud	Atención ambulatoria	Cohortes a 2 años
Diehm, 2004 <sup>11</sup>	Comorbilidad y factores de riesgo en enfermedad arterial periférica	Atención primaria	Transversal
Kessler, 2003 <sup>31</sup>	Comorbilidad mental y orgánica y tendencia al empeoramiento	Poblacional	Transversal
Cheng, 2003 <sup>21</sup>	Comorbilidad y calidad de vida relacionada con la salud	Atención primaria	Transversal
Bayliss, 2004 <sup>22</sup>	Comorbilidad en bienestar físico (calidad de vida)	Mixto	Cohortes a 4 años
Chisholm, 2003 <sup>32</sup>	Depresión con y sin comorbilidad médica y costes de atención sanitaria	Atención primaria	Transversal
Thomas, 2003 <sup>12</sup>	Diabetes tipo 2, comorbilidad médica y depresión/ansiedad	Atención primaria	Transversal
Starfield, 2003 <sup>5</sup>	Comorbilidad y uso de servicios sanitarios (visitas a médicos generales y especialistas)		Mixto
Wijnhoven, 2003 <sup>23</sup>	Comorbilidad orgánica y calidad de vida, pacientes asma/EPOC	Atención primaria	Transversal
Goodwin, 2003 <sup>13</sup>	Comorbilidad física, depresión y tendencia suicida	Atención primaria	Transversal
Consoli, 2003 <sup>38</sup>	Comorbilidad, depresión y enfermedades asociadas	Mixto	Transversal
Wolff, 2002 <sup>33</sup>	Comorbilidad y gastos/consumo recursos sanitarios	Poblacional	Transversal
Buntinx, 2002 <sup>29</sup>	Comorbilidad y mortalidad e ingresos a corto plazo en ancianos	Residencia ancianos	Cohortes a 6 meses
Koike, 2002 <sup>36</sup>	Depresión con y sin comorbilidad médica	Atención primaria	Ensayo clínico
Fillit, 2002 <sup>34</sup>	Comorbilidad, utilización de servicios y costes por paciente con Alzheimer	Poblacional	Casos y controles
Michelson, 2001 <sup>24</sup>	Número de enfermedades, comorbilidad y calidad de vida relacionada con la salud	Poblacional	Transversal
Wensing, 2001 <sup>25</sup>	Situación funcional, enfermedades crónicas, edad y comorbilidad	Atención primaria	Transversal
Ben-Noun, 2001 <sup>14</sup>	Prevalencia de comorbilidad en asmáticos y no asmáticos	Atención primaria	Casos y controles
Séculi, 2001 <sup>26</sup>	Comorbilidad y percepción del estado de salud (varones frente a mujeres)	Poblacional	Transversal
Carroll, 2001 <sup>15</sup>	Fibrilación auricular y prevalencia de factores de riesgo de crisis isquémica	Atención primaria	Cohortes a 1 año
Martinson, 2001 <sup>30</sup>	Inactividad física, mortalidad por todas las causas y comorbilidad	Poblacional	Cohortes a 3,5 años
Nutting, 2000 <sup>37</sup>	Comorbilidad física e inicio de tratamiento antidepressivo en pacientes con depresión	Atención primaria	Prospectivo de intervención
Ciechanowski, 2000 <sup>16</sup>	Diabetes tipos 1 y 2 y severidad de síntomas depresivos	Atención primaria	Transversal
Fullerton, 2000 <sup>17</sup>	Coexistencia de comorbilidad médica y psiquiátrica	Atención primaria	Transversal
Van den Akker, 2000 <sup>18</sup>	Diferencias entre 0, 1 o 2 o más nuevas enfermedades en 3 años	Atención primaria	Casos y controles
Ogle, 2000 <sup>19</sup>	Comorbilidad en pacientes con cáncer	Poblacional	Transversal

\*Mixto: intervienen atención primaria y especializada.

HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina-II; EPOC:

en 45-64 años al 64% en  $\geq 75$  años) y en mujeres (de 50 al 60% en los mismos grupos de edad). El 40% de los pacientes con fibrilación auricular tenían al menos un factor de riesgo<sup>15</sup> y dos o más nuevas enfermedades en 3 años<sup>18</sup>.

### Comorbilidad y uso de servicios

Los costes y el consumo de recursos se analizaron en 3 estudios poblacionales que medían el empeora-

miento debido a la comorbilidad física y mental, aisladas y combinadas, mediante encuesta de salud<sup>31</sup>; los gastos y los ingresos por procesos manejables en atención primaria (*ambulatory care sensitive conditions* o ACSC)<sup>33</sup> y las complicaciones prevenibles asociadas a ingresos en ancianos con comorbilidad, así como la relación entre comorbilidad y utilización de servicios de salud y costes por paciente en enfermos con Alzheimer<sup>34</sup> (tabla 3).

El deterioro (días de ausencia o disfunción en el trabajo) era mayor cuando coexistían comorbilidad orgánica y emocional, e insignificantes si sólo había co-

Muestra. Edad	Instrumento de comorbilidad
4.225 diabéticos tipo 2 (adultos)	Registros, cuestionario, grado de comorbilidad: escala basada en uso de medicamentos para enfermedades crónicas (« <i>Rx Risk</i> »)
1.136.201 ancianos	
1.500 con depresión	
10.706 hipertensos con tratamiento de 18 años o más	Presencia de comorbilidad específica (de 11 enfermedades seleccionadas). Grado de comorbilidad: escala basada en información sobre prescripción de fármacos (« <i>ATC-code</i> »)
6.641 de 40-84 años	Grado de comorbilidad: índice de Charlson adaptado (autodeclarado en entrevista)
2.425 veteranos	Cuestionario de severidad de 6 procesos crónicos (se crea un índice de comorbilidad)
6.880 de 65 años o mayores	Presencia de enfermedades aterotrombóticas (recogidos de la historia clínica)
8.098 de 15-54 años	Diagnóstico de 4 procesos orgánicos; 13 diagnósticos mentales (autodeclarado)
316 de 55-64 años con 1 o más enfermedades	Número e identidad de enfermedades crónicas (registros médicos)
1.574 (281 sólo tienen HTA)	Diagnóstico estructurado de 6 procesos crónicos (realizado por el médico)
2.193 con depresión con o sin comorbilidad	Diagnóstico de una o más de 12 enfermedades orgánicas o psiquiátricas (realizado por el médico general)
326 de 18-80 años	Diagnóstico de cada proceso crónico (de 5) o su ausencia (realizado por el médico o presente en la historia clínica)
Retrospectivo	170.447 de menos de 65 años. Registro de cada diagnóstico en cada visita (médico). Grado de comorbilidad: escala Adjusted Clinical Group
161 con EPOC; 399 con asma de 40-75 años	
3.000 de 18 años o más	Diagnóstico de algunos (de 8) procesos crónicos (médico)
2.082 enfermedades orgánicas	Diagnóstico de enfermedad crónica de más de 6 meses de diagnóstico, de una lista de 7 tipos (a partir de registros)
1.857 con depresión	
1.217.103 de 65 años o más	Diagnóstico de procesos crónicos (médico). Grado de comorbilidad: escala Adjusted Clinical Group
2.624 ancianos	Grado de comorbilidad: Índice de Charlson (bajo, moderado, alto)
1.356 de 18 o más años con depresión mayor (443/424)	Diagnóstico de 19 enfermedades crónicas (autodeclarado)
1.366 casos/13.660 controles	Grado de comorbilidad: índice de Charlson
2.277 con comorbilidad y 721 sin comorbilidad	N.º de enfermedades crónicas de 13 (autodeclaradas): 4 categorías
4.024 pacientes de 18 años o más	Presencia o ausencia de 25 problemas de salud (autodeclarado)
141 asmáticos y 423 no asmáticos	
1.459 varones y 1.993 mujeres de 60 años o más	Presentar o no alguna de 17 discapacidades o enfermedades físicas (autodeclarado)
502.493: cohorte 1.414 sujetos con fibrilación auricular	Presencia de factores de riesgo de crisis isquémica
1.901 de 40 años o más con 2 o más enfermedades crónicas	Tener o no 2 o más de 4 procesos crónicos. Comorbilidad: 1. Charlson modificado
92 sujetos con depresión mayor	Severidad y número problemas físicos (13) y mentales (autodeclarados)
367 diabéticos tipos 1 y 2 de 18 o más años	Grado de comorbilidad: escala basada en consumo de fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas: Chronic Disease Store (base datos)
15-65 años	Entrevista de salud a los pacientes que acuden a consulta de atención primaria
3.745 casos y controles 20 o más años	Cuestionario postal
15.626 de 40-84 años con cáncer	Autodeclaración de haber sido diagnosticado por el médico de alguno de 6 procesos crónicos

enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

morbilidad física<sup>31</sup>. Los ingresos por ACSC y las complicaciones prevenibles en el ingreso aumentaban con el número de enfermedades crónicas (4 o más enfermedades crónicas frente ninguna tenían 99 más probabilidades de ingresar por ACSC). Encontraron mayor gasto *per capita* al crecer el número de enfermedades crónicas: de 211 dólares sin ninguna a 13.973 entre los que tenían 4 o más<sup>33</sup>. Los costes ajustados en pacientes con Alzheimer fueron mayores que en controles similares en 7 de las 10 enfermedades crónicas más prevalentes, y mayores los costes en pacientes en estadios tempranos en 8 de cada 10 enfermedades crónicas<sup>34</sup>.

En un estudio de cohortes sobre comorbilidad y calidad de vida relacionada con la salud, encontraron que entre los que tenían índices más altos de comorbilidad en calidad física se triplicó el consumo de visitas médicas, y cuando los valores elevados lo eran en la dimensión de calidad mental el consumo fue 14 veces mayor<sup>20</sup>.

Dos estudios transversales que valoraban el impacto de la asociación depresión-comorbilidad, medida en días de ausencia al trabajo y en costes de atención sanitaria en sujetos que acuden a consulta de atención primaria, en 6 países<sup>32</sup>, y severidad de síntomas depresivos en

diabéticos tipo 1 y tipo 2<sup>16</sup>, encontraron que la presencia de comorbilidad médica aumentó los costes por utilización de recursos sanitarios en la depresión, aunque los resultados no fueron concluyentes al evaluar costes por días de ausencia al trabajo.

La comorbilidad supuso exceso de costes de la depresión en los 6 países del estudio<sup>32</sup>. En diabéticos con síntomas depresivos severos hubo mayor probabilidad de tener gastos de atención primaria, atención de urgencia, ingresos y asistencia por salud mental y especializada, y los gastos totales, ambulatorios y de atención primaria, fueron significativamente mayores que en procesos con severidad baja; no hubo diferencia entre los distintos grados de severidad de la depresión en diabéticos en la probabilidad de tener gastos de farmacia<sup>16</sup>.

Un análisis retrospectivo con datos de demanda, con una amplia muestra de menores de 65 años<sup>5</sup>, estudió el tipo de servicios que usaban personas con distinto grado de comorbilidad y el papel de los médicos generales y de los especialistas en la atención de personas con comorbilidad. Concluyó que el número de visitas al médico general y al especialista excedía al número de visitas por la enfermedad índice (hipertensión arterial) en todos los niveles de comorbilidad. En la mayoría de las enfermedades crónicas, el número de visitas fue mayor al médico general que al especialista en todos los grados de comorbilidad, por el contrario, con las enfermedades menos comunes acudían más al especialista.

### Comorbilidad y tratamiento de las enfermedades crónicas (tabla 3)

Un estudio prospectivo a 5 años, examinó la tendencia de uso de hipotensores del grupo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA-II) entre 1996 y 2000 y el efecto de la comorbilidad en esa tendencia, y concluyó que el incremento de uso de IECA en 5 años estaba asociado a la comorbilidad, cosa que no ocurría en el incremento de uso de ARA-II<sup>35</sup>.

Dos estudios de intervención sobre la depresión analizaron la diferencia entre deprimidos sometidos a atención usual de la depresión y a tratamiento de programa de mejora de calidad<sup>36</sup> o a tratamiento reforzado para la depresión<sup>37</sup>. A medio y largo plazo (6 meses y 12 meses), la probabilidad de tener depresión fue mayor si los sujetos tenían comorbilidad (definida como 1 o más enfermedades médicas) que si no la tenían; no se observó diferencia en el uso de antidepresivos o petición de consulta al especialista. A medio plazo, en pacientes con comorbilidad, había mayor probabilidad de tener depresión, usar antidepresivos y consultar al especialista en el grupo sometido a tratamiento de pro-

grama de mejora de calidad, invirtiéndose la probabilidad de tener depresión a 12 meses<sup>36</sup>. No se encontró efecto de la severidad de comorbilidad física o emocional sobre iniciar o completar tratamiento antidepresivo, pero se demostró interacción entre comorbilidad física o emocional y aceptabilidad del tratamiento: los problemas físicos disminuyeron la probabilidad de iniciar tratamiento para la depresión después de 6 meses sólo en pacientes que declararon que éste fue aceptable<sup>38</sup>.

### Comorbilidad y calidad de vida

El impacto de la comorbilidad en la calidad de vida relacionada con la salud se valoró en dos grandes estudios longitudinales estadounidenses<sup>20,22</sup> (tabla 3) a partir de 6 procesos crónicos: insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis, diabetes, EPOC, trastorno bipolar y estrés postraumático. Tener más de cuatro enfermedades crónicas predijo declive de la función física a los 4 años. En los procesos crónicos que se acompañaban de peor salud física (orgánicos), la salud mental era mejor, pero los que generaban peor salud mental (patología mental) también tenían baja la percepción de la calidad física. En dos encuestas poblacionales<sup>24,26</sup> se midió el impacto del número de problemas crónicos de salud sobre la calidad de vida en adultos/ancianos y sobre la autopercepción de salud en ancianos. Concluyeron que había peor calidad de vida cuando aumentaba el número de enfermedades crónicas; a mayor edad fue peor la percepción de la salud y mayor el número de enfermedades crónicas. Los mayores tendían a tener mejor calidad emocional y global en ausencia de comorbilidad, peor calidad física y emocional en todos los niveles de comorbilidad: de «pocas» a «muchas» enfermedades, y, paradójicamente, mejor función social con «algunas» (3-4 enfermedades) que los grupos de edad más jóvenes<sup>24</sup>. El hecho de envejecer no se asoció a peor estado de salud con 1 o 2 enfermedades crónicas. Para quienes tenían enfermedades crónicas, tener 1 o 2 más proporcionaba peor percepción de salud, pero con 2 enfermedades más percibían menos mala salud a mayor edad: la *odds ratio* a los 85 años era aproximadamente la mitad que a los 65 años<sup>26</sup>.

En 3 estudios transversales<sup>21,23,25</sup> realizados en población adulta/anciana que acudía a consultas de atención primaria, uno de ellos sólo en pacientes con asma/EPOC<sup>23</sup>, se encontró que había peores resultados en 8 aspectos de la calidad de vida en pacientes pregeriátricos atendidos en atención primaria pública con comorbilidad frente a sujetos del mismo grupo de edad de la población general<sup>21</sup>.

Se encontró peores valores de calidad física y emocional a mayor número de enfermedades crónicas y a

más edad, y peor calidad de vida, con resultados más desfavorables, en la EPOC, en insuficiencia cardíaca congestiva severa/infarto, en lumbalgia crónica y en artrosis de rodilla, cadera o mano. También se encontraron valores más negativos en todas las subescalas de calidad entre tener y no tener una enfermedad crónica, excepto en calidad mental, sobre la que ninguna de las 11 enfermedades crónicas orgánicas estudiadas tuvo efecto negativo e independiente, mientras en 7 de 11 lo tuvieron en calidad física<sup>25</sup>. La insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial tuvieron peor calidad de vida enfermedad específica asociadas a asma, y las osteomusculares peor calidad de vida global<sup>23</sup>.

---

### Comorbilidad y supervivencia

La predicción de mortalidad en función de la comorbilidad se evaluó en 4 estudios, 3 de cohortes prospectivos con cohortes poblacionales<sup>27,29,30</sup> y uno de ancianos institucionalizados<sup>28</sup>, que medían: 1) el efecto de la insuficiencia cardíaca congestiva, de la insuficiencia renal crónica y de la anemia en la mortalidad a los 2 años<sup>27</sup>, 2) el grado de comorbilidad en la supervivencia a largo plazo<sup>30</sup>, y a corto plazo junto a la predicción de hospitalizaciones<sup>29</sup>, y 3) el efecto de la inactividad física y de la comorbilidad en todas las causas de mortalidad<sup>30</sup>. Concluyeron que la tasa anual de mortalidad fue del 4% sin enfermedad cardíaca, del 8, 8 y 13% si había anemia, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca, respectivamente, y del 23% en presencia de las tres<sup>27</sup> (tabla 3).

El riesgo relativo de mortalidad ajustado aumentó a mayor severidad de la comorbilidad (a mayor valor del índice de Charlson), con significación a partir de valores medios ( $\geq 3$ )<sup>28,29</sup>; hubo mayor tasa de ingresos en grados moderado y alto de comorbilidad (significativo en alto)<sup>29</sup> y mayor mortalidad en sujetos inactivos (menos de 30 min de ejercicio semanal). Con un grado moderado/alto de comorbilidad (Charlson  $\geq 3$ ) se triplicó la probabilidad de morir durante el seguimiento<sup>30</sup>.

---

### Conclusiones y recomendaciones

Una de las lagunas históricas de la epidemiología en España la constituye la escasez, por no decir ausencia, de estudios de morbilidad atendida en atención primaria. Los datos que mostramos del estudio de morbilidad realizado en España muestran las frecuentes asociaciones entre las enfermedades seleccionadas, asociaciones que podrían obtenerse con otros procesos, sobre todo crónicos. Aquel estudio no tuvo continuidad; de haberla tenido podríamos documentar la elevada co-

morbilidad, que llega a afectar a más del 70% de los pacientes mayores de 70 años en registros poblacionales de otras latitudes<sup>39,40</sup> y en muestreos realizados en España<sup>41</sup>.

La comorbilidad complica la organización de los cuidados, al plantear, necesariamente, intervenciones sobre más de una enfermedad, de forma que, si las enfermedades crónicas y sus repercusiones en la vida cotidiana de los pacientes son la esencia de la medicina y de la enfermería de atención primaria, el manejo de los pacientes con comorbilidad representa un cambio radical en la práctica clínica y acrecienta la importancia de la continuidad y de la longitudinalidad de los cuidados. Así, por ejemplo, en atención primaria, la mayor comorbilidad incrementa la probabilidad de sufrir caídas, de tener ingresos hospitalarios, de presentar un ánimo deprimido, de sufrir insomnio, de tener problemas de visión y de estreñimiento<sup>41</sup>. En el hospital, la casuística de los mayores de 65 años ingresados se asocia a mayor complejidad, severidad y comorbilidad, lo que acarrea más días de estancia, mayor porcentaje de ingresos procedentes de urgencias, mayor porcentaje de estancias extremas y de reingresos y una mortalidad superior, con relación a los pacientes de menor edad<sup>42</sup>.

En los pacientes con cáncer, la complejidad y la gravedad de las enfermedades acompañantes resultan más importantes que el propio cáncer en el pronóstico de éste<sup>43</sup>. En pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, la edad avanzada, el sexo, la comorbilidad asociada (el 63,2% hipertensión arterial, el 36,4% diabetes, el 23,4% EPOC, el 10% deterioro cognitivo y el 10,5% insuficiencia renal), el tipo de cardiopatía y la presencia de disfunción sistólica son factores clínicos que determinan el pronóstico de morbimortalidad, y todos ellos son detectables en el momento de la hospitalización<sup>44</sup>.

Sin embargo, la comorbilidad nos puede sorprender con hallazgos paradójicos. Es el caso de la menor mortalidad en pacientes obesos con fallo cardíaco<sup>45</sup>, por eso la comorbilidad debería actuar de alicata para la mejor coordinación de los servicios, entre niveles (primaria y hospitalaria) y entre sectores (sobre todo, el sanitario y el social), para conocer mejor la historia natural de la enfermedad y para incrementar la supervivencia de los pacientes, como ocurre con afectados por insuficiencia cardíaca seguidos coordinadamente por médicos del hospital y de familia<sup>46</sup>.

La comorbilidad también interfiere con el diagnóstico, así por ejemplo, las barreras de acceso a los pacientes crónicos ocasiona empeoramiento de esas condiciones y retrasos en el diagnóstico de cáncer de mama<sup>47</sup>; en mujeres con minusvalía físicas o psíquicas el cáncer de mama se diagnostica más tarde<sup>48</sup>; por el contrario, en pacientes con patología mamaria benigna previa, el cáncer se diagnostica antes<sup>49</sup>.

Del examen de las consecuencias de la comorbilidad se deducen algunas conclusiones:

1. La percepción de la calidad de vida se relaciona más con la comorbilidad mental que con la física.

2. Aunque la percepción de la calidad de vida física y emocional empeora a mayor número de enfermedades y a más edad, parece existir un umbral de sufrimiento, relacionado con la edad, sobre el cual la suma de nuevas enfermedades no empeora la percepción de la calidad de vida.

3. La tasa anual de mortalidad se multiplica en presencia de anemia, de insuficiencia cardíaca o de insuficiencia renal (del 4 al 23% en presencia de las tres).

4. La comorbilidad incrementa los ingresos por procesos sensibles a la atención ambulatoria y las complicaciones prevenibles asociadas a ingreso hospitalario. Índices más altos de comorbilidad incrementan el consumo de visitas, sobre todo si hay comorbilidad mental.

5. La asociación de diabetes y depresión acarrea más gastos de atención primaria, más atención urgente, más ingresos y, en general, más gastos totales. Esa asociación acarrea más probabilidad de tener riesgo vascular, menor adhesión al tratamiento y a la dieta y peor percepción del estado físico y mental.

6. La ideación suicida es mayor con EPOC que con otras enfermedades crónicas orgánicas.

7. El riesgo de crisis coronaria aguda se incrementa con la edad en pacientes con fibrilación auricular, tanto en varones como en mujeres.

8. Con la comorbilidad se incrementa el uso de IECA, el riesgo de tener depresión, de tomar antidepresivos y de visitar al psiquiatra.

El análisis de la comorbilidad en los estudios publicados tiene la dificultad de su criterio de medida, que no es uniforme, si bien el índice de Charlson es el medidor más aceptado<sup>1</sup>. En vista de que la comorbilidad seguirá incrementándose en los países desarrollados y de que su influencia es muy elevada, tanto en la mortalidad asociada como en el incremento de recursos y en la peor percepción de la calidad de vida, parece recomendable registrarla en los estudios epidemiológicos, preferentemente mediante el índice de Charlson. Asimismo, para conocer el efecto de la comorbilidad en toda su extensión y magnitud, es aconsejable realizar estudios de morbilidad atendida de base poblacional de manera discrecional.

#### Bibliografía

1. Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:221-9.
2. Van den Akker M, Buntink K, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus A. Multimorbidity in general practice: Prevalence, inci-

dence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:367-75.

3. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J General Practice.* 1996;2:17-21.
4. Sprangers MAG, Regt EB, Andries F, Van Agt HME, Bijl RV, De Boer JB, et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *J Clin Epidemiol.* 2000; 53:895-907.
5. Starfield B, Lemke KW, Bernhardt T, Foldes SS, Forrest CB, Weiner JP. Comorbidity: Implications for the importance of primary care in «Case» Management. *Annals of Family Medicine.* 2003;1:8-14.
6. Liu L. Comorbidities and the willingness to pay for reducing the risk of a targeted disease: introducing endogenous effort for risk. *Health Econ.* 2004;13:493-8.
7. Palomo L, García L, Gérvas J, García A, López A, Sánchez F. Episodios de enfermedad atendidos en medicina general/de familia, según medio demográfico (I): morbilidad. *Aten Primaria.* 1997;19:469-76.
8. Palomo L. Morbilidad atendida y utilización de las consultas de medicina general/de familia por pacientes con enfermedades endocrinas, nutricionales y del metabolismo. Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura; 1999.
9. Katon WJ, Lin EH, Russo J, Von Korff M, Ciechanowski P, Simon G, et al. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med.* 2004;19: 1192-9.
10. Yates WR, Mitchell J, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Warden D, et al. Clinical features of depressed outpatients with and without co-occurring general medical conditions in STAR\*D. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:421-9.
11. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004;172:95-105.
12. Thomas J, Jones G, Scarinci I, Brantley P. A descriptive and comparative study of the prevalence of depressive and anxiety disorders in low-income adults with type 2 diabetes and other chronic illnesses. *Diabetes Care.* 2003;26:2311-7.
13. Goodwin RD, Kroenke K, Hoven CW, Spitzer RL. Major depression, physical illness, and suicidal ideation in primary care. *Psychosom Med.* 2003;65:501-5.
14. Ben-Noun L. Characteristics of comorbidity in adult asthma. *Public Health Rev.* 2001;29: 49-61.
15. Carroll K, Majeed A. Comorbidity associated with atrial fibrillation: a general practice-based study. *Br J Gen Pract.* 2001; 51:884-6.
16. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med.* 2000;160:3278-85.
17. Fullerton C, Florenzano R, Acuna J. [Comorbidity of chronic diseases and psychiatric disorders among patients attending public primary care]. *Rev Med Chil.* 2000;128:729-34.
18. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Knottnerus JA. Marginal impact of psychosocial factors on multimorbidity: results of an explorative nested case-control study. *Soc Sci Med.* 2000;50:1679-93.
19. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. *Cancer.* 2000;88:653-63.
20. Kazis LE, Miller DR, Skinner KM, Lee A, Ren XS, Clark JA, et al. Patient-reported measures of health: The Veterans Health Study. *J Ambul Care Manage.* 2004;27:70-83.
21. Cheng L, Cumber S, Dumas C, Winter R, Nguyen KM, Nieman LZ. Health related quality of life in pregeriatric patients with chronic diseases at urban, public supported clinics. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:63-6

22. Bayliss EA, Bayliss MS, Ware JE Jr, Steiner JF. Predicting declines in physical function in persons with multiple chronic medical conditions: what we can learn from the medical problem list. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:47-51.
23. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Hesselink AE, De Haan M, Schellevis FG. The influence of co-morbidity on health-related quality of life in asthma and COPD patients. *Respir Med*. 2003;97:468-75.
24. Michelson H, Bolund C, Brandberg Y. Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQoL) irrespective of age. *Qual Life Res*. 2001;9:1093-104.
25. Wensing M, Vingerhoets E, Grol R. Functional status, health problems, age and comorbidity in primary care patients. *Qual Life Res*. 2001;10:141-8.
26. Séculi E, Fusté J, Brugulat P, Juncá S, Rué M, Guillen M. Percepción del estado de salud en varones y mujeres en las últimas etapas de la vida. *Gac Sanit*. 2001;15:217-23.
27. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail*. 2004;10:467-72.
28. Rius C, Perez G, Martinez JM, Bares M, Schiaffino A, Gisbert R, et al. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:403-8.
29. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol*. 2002;5:1144-7.
30. Martinson BC, O'Connor PJ, Pronk NP. Physical inactivity and short-term all-cause mortality in adults with chronic disease. *Arch Intern Med*. 2001;161:1173-80. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2001;161:1848-50.
31. Kessler RC, Ormel J, Demler O, Stang PE. Comorbid mental disorders account for the role impairment of commonly occurring chronic physical disorders: results from the National Comorbidity Survey. *J Occup Environ Med*. 2003;45:1257-66.
32. Chisholm D, Diehr P, Knapp M, Patrick D, Treglia M, Simon G, et al. Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). *Br J Psychiatry*. 2003;183:121-31.
33. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162:2269-76.
34. Fillit H, Hill JW, Futterman R. Health care utilization and costs of Alzheimer's disease: the role of co-morbid conditions, disease stage, and pharmacotherapy. *Fam Med*. 2002;34:528-35.
35. Greving JP, Denig P, Van der Veen WJ, Beltman FW, Sturkenboom MC, De Zeeuw, et al. Does comorbidity explain trends in prescribing of newer antihypertensive agents? *J Hypertens*. 2004;22:2209-15.
36. Koike AK, Unutzer J, Wells KB. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1738-45. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2003;160:204-9.
37. Nutting PA, Rost K, Smith J, Werner JJ, Elliot C. Competing demands from physical problems: effect on initiating and completing depression care over 6 months. *Arch Fam Med*. 2000;9:1059-64.
38. Consoli SM. Depression and Organic Diseases Study. [Depression and associated organic pathologies, a still underestimated comorbidity. Results of the DIALOGUE study]. *Presse Med*. 2003;32:10-21.
39. Schellevis FG, Van der Velden J, Van de Lisdonk E, Van Eijk J, Van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:469-73.
40. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hogbergen SH, Van Eijk JT, Van Wel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *British J General Practice*. 1994;44:259-62.
41. Corrales D, Palomo L, Magariño MJ, Alonso G, Torrico P, Barroso A, et al. Capacidad funcional y problemas socioasistenciales de los ancianos del área de salud de Cáceres. *Aten Primaria*. 2004;33:426-33.
42. Varela J, Castells X, Riu M, Cervera AM, Vernhes T, Díez A, et al. El impacto del envejecimiento sobre la casuística del hospital. *Gac Sanit*. 2000;14:203-9.
43. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas R, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291:2441-7.
44. Galofré N, San Vicente L, Antón J, Planas F, Vila J, Grau J. Morbimortalidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. Factores predictores de reingreso. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:285-90.
45. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Joven IS, Jadbaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005;165:55-61.
46. Ezekowitz JA, Van Walraven C, McAlister FA, Armstrong PW, Kaul P. Impact of specialist follow-up in outpatients with congestive heart failure. *CMAJ*. 2005;172:189-94.
47. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care*. 2005;43:132-40.
48. Verger P, Aulagnier M, Souville M, Ravaud JF, Lussault PY, Garnier JP, et al. Women with disabilities: general practitioners and breast cancer screening. *Am J Prev Med*. 2005;28:215-20.
49. Keating NL, Landrum MB, Ayanian JZ, Winer EP, Guadagnoli E. The association of ambulatory care with breast cancer stage at diagnosis among Medicare beneficiaries. *J Gen Intern Med*. 2005;20:38-44.