

Síntomas depresivos como factor de riesgo para polifarmacia en pacientes mayores de 60 años

José Antonio Granados-Ponce,^a María Luisa Peralta-Pedrero,^{b,*} Catarina Munguía-Miranda,^c Juan Manuel López-Carmona,^d Armando Ávila-Leyva,^a Raymundo Rodríguez-Moctezuma^e

^aUnidad de Medicina Familiar No. 77, ^bUnidad de Investigación Epidemiológica y en Sistemas de Salud, ^cDelegación Estado de México Oriente, ^dUnidad de Medicina Familiar No. 91 y ^eMódulo de Investigación Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social Edo. de México, México

Recibido en su versión modificada: 15 de marzo de 2007

Aceptado: 16 de marzo de 2007

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre los síntomas depresivos no identificados por el médico de atención primaria y la polifarmacia en pacientes mayores de 60 años.

Material y métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos con 60 o más años de edad, con un máximo de una enfermedad, sin descompensaciones agudas, con registros confiables en sus expedientes durante los últimos 12 meses. Los criterios de exclusión fueron: deterioro cognitivo, artritis reumatoide, endocrinopatías (excepto diabetes mellitus), alcoholismo, tabaquismo, dependencia funcional, antecedentes de automedicación. Los criterios de eliminación fueron: diagnóstico previo de depresión o síntomas depresivos y hospitalización en los últimos 12 meses.

Se seleccionaron como casos pacientes a quienes, por lo menos, en 5 de las 6 últimas consultas recibidas, se hayan prescrito 4 o más fármacos en forma simultánea. Se incluyeron en el grupo de los controles pacientes los a quienes al menos en 5 de las 6 últimas consultas recibidas, se haya prescrito un máximo de 3 fármacos en forma simultánea.

Resultados: Participaron 200 pacientes por grupo, con edad promedio de 69 ± 6 años con los siguientes resultados: regresión logística (RM; $IC_{95\%}$) hipertensión arterial (6.0;3.6-10.3), diabetes mellitus 2 (3.7;2.3-5.9), síntomas depresivos (2.1;1.2-3.4), sexo femenino (1.7;1.1-2.7).

Conclusiones: La presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, síntomas depresivos no identificados por el médico y el sexo femenino favorecen la presencia de polifarmacia en el adulto mayor que acude a una unidad de medicina familiar.

Palabras clave:

Polifarmacia, adulto mayor, atención primaria, depresión, síntomas depresivos, casos y controles

SUMMARY

Objective: To determine the association between depressive symptoms not identified by the family physician and polypharmacy in patients over 60 years old.

Methods: A case-control design with non-probabilistic sampling. Inclusion criteria: ≥ 60 years old both sexes, without disease or with one disease-balanced illness, and with reliable recording in chart by the last 12 month. Exclusion criteria: cognitive deterioration, obstructive chronic lung disease, cardiopathy, infarct record, alcoholism, smoking addiction and functional dependence's. Elimination criteria: depression's previous diagnoses and hospitalization during a year before the study. The cases were patients who have simultaneously received 4 or more pharmacologic prescriptions in 5 of 6 last medical visits. The controls were patients who have simultaneously received 3 or less pharmacologic prescriptions in 5 of 6 last medical visits. Depressive symptoms: grading ≥ 6 (Yesavage and Brink scale).

Results: 200 patients per group, aged 69 ± 6 years agreed to participate. Logistics regression (OR; $CI_{95\%}$): hypertension (6.0;3.6-10.3), diabetes mellitus type 2 (3.7;2.3-5.9), depression (2.1;1.2-3.4), and female sex (1.7;1.1-2.7).

Conclusions: Hypertension, diabetes mellitus type 2, depressive symptoms not identified by the family physician, and female sex are risk factors for polypharmacy in the elderly.

Key words:

Polypharmacy, elderly adult, family physician, depression, depressive symptoms, cases and controls.

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Ma. Luisa Peralta Pedrero. Boulevard de los Díos, Manzana 319, lote 13-14, Ciudad Azteca, 55120 Ecatepec de Morelos, Mex., México. Tel.: + 52 (55) 5776-0963, Cel.: 044 (55) 1573-4183 y fax: + 52 (55) 5775-7784. Correo electrónico: maria.peralta@imss.gob.mx

Introducción

La depresión en el adulto mayor ocurre en 5 a 10 % de los pacientes que reciben atención primaria, en 11% de los hospitalizados y en 12 a 22 % de la población general. En este grupo de edad, la depresión es causa de sufrimiento, deterioro funcional y pérdida de la calidad de vida en relación con la salud.¹

Se ha encontrado que, en pacientes deprimidos, el deterioro funcional—en lo que respecta a las actividades de la vida diaria—y el índice de severidad de la enfermedad son iguales o peores que en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas. Desde el punto de vista socio-económico, se incrementan el número de consultas en atención primaria, el número de estudios de laboratorio y de gabinete realizados, así como los días de estancia intrahospitalaria.^{2,3}

En la atención primaria e inclusive de especialidad, existen barreras a nivel del propio paciente para identificar y tratar la depresión del adulto mayor. El paciente con depresión no la considera una enfermedad o no la manifiesta al médico por pensar que los medicamentos utilizados para su tratamiento pueden interferir con otros tratamientos o por tener miedo a los medicamentos que en ocasiones considera adictivos.¹ Se ha estimado que existe una omisión en el diagnóstico del 25 al 50 %.⁴⁻⁶ Existe cuatro veces más probabilidad que el médico de atención primaria envíe al paciente hacia cualquier especialidad otras que la psiquiatría o la psicología; esto contribuye al mal diagnóstico y favorece los tratamientos sintomáticos,⁵⁻⁸ situación que hace necesario determinar el impacto de los síntomas depresivos no identificados por el médico tratante y el número de medicamentos prescritos, con la finalidad de implementar estrategias tendientes a disminuir la frecuencia de la polifarmacia en el adulto mayor.

La Organización Mundial de la Salud define como polifarmacia la utilización de 4 o más fármacos en forma simultánea. La prevalencia de polifarmacia en el adulto mayor se estima en 34 %.⁹ Actualmente, se sabe que 3 a 10 % del total de los ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas a fármacos y, de estos, una tercera parte involucra a adultos mayores.¹⁰

La edad, las enfermedades crónico-degenerativas, la hospitalización reciente, el género femenino y el aumento de prescriptores se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de polifarmacia en el adulto mayor.¹¹

La proporción de adultos mayores que requieren atención médica es cada vez mayor y entre los principales problemas de este grupo poblacional se encuentra la polifarmacia; para implementar acciones que la puedan reducir, es necesario conocer los factores que le dan origen. Por otro lado, existen a menudo trastornos depresivos no diagnosticados ni tratados que se pueden expresar con síntomas psicosomáticos que podrían estar condicionando tratamientos sintomáticos con la probable prescripción de mayor cantidad de fármacos.

El objetivo de este estudio fue determinar la fuerza de asociación entre la presencia de síntomas depresivos no identificados por el médico tratante y la presencia de polifarmacia en el paciente mayor de 60 años que acude al primer nivel de atención médica.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles de mayo a noviembre de 2003, en la Unidad de Medicina Familiar No. 77 del IMSS, en el Estado de México. El tamaño de la muestra se calculó utilizando la fórmula para diseño de casos y controles no pareado con relación caso-control 1:1; nivel α de 0.05, poder de 80 % y razón de momios mínima esperada de 2.0. Con base en informes bibliográficos, la exposición a depresión no diagnosticada entre los controles se consideró del 10 %. El total de pacientes por grupo fue de 186, agregándose 7.5 %, por lo cual se reclutaron, mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos, 200 pacientes por grupo. Se solicitó consentimiento informado a cada paciente, se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos y no se realizó ninguna intervención. Se informó a los pacientes que en caso de determinar la presencia de síntomas depresivos se informaría a su médico tratante para confirmar el diagnóstico e indicarles tratamiento.

Se incluyeron pacientes mayores de 60 años de edad, de ambos sexos, con un máximo de un padecimiento cuyo expediente contenía datos confiables de las consultas recibidas durante los últimos 12 meses.

Se excluyeron a los pacientes que no aceptaron participar, a los que presentaron deterioro cognitivo de acuerdo con el cuestionario corto portátil *Mini-mental State* de Folstein, ajustado según la escolaridad, así como a aquellos que manifestaron alcoholismo positivo (5 o más consumiciones o "tragos" al menos una vez por semana), tabaquismo positivo (más de 5 cigarrillos al día), consumo de café (más de 3 tazas al día), ya que estas substancias causan alteración del estado de ánimo; también se excluyeron a los pacientes con dependencia funcional (actividades instrumentales de la vida diaria: según la escala de Katz grupos C,D,E,F,G) y con prescripción farmacológica no médica (los que tomaron sin prescripción médica algún fármaco por 15 días, al menos en dos ocasiones en los últimos 2 meses), a aquellos con artritis reumatoide, endocrinopatías (excepto diabetes mellitus 2), cardiopatías, antecedentes de infarto o enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con descompensación aguda. Lo anterior se hizo con la finalidad de evitar el efecto confusor de la dependencia funcional, la costumbre de automedicación y las enfermedades que frecuentemente requieren de prescripción farmacológica múltiple.

Criterios de eliminación de casos y controles

- Tener registrado en el expediente, en los últimos 12 meses, el diagnóstico de depresión o de síntomas depresivos.
- Haber sido hospitalizados en ese mismo periodo y acudir a consulta en otros centros de atención médica.

Definición de casos

Se seleccionaron a los pacientes a quienes, al menos en 5 de las 6 últimas consultas recibidas, se les haya prescrito 4 o más fármacos en forma simultánea.

Cuadro I. Comparación de edad, estado cognitivo, glucemia y tensión arterial de los adultos mayores que participaron en el estudio

	Pacientes con polifarmacia n = 200		Pacientes sin polifarmacia n = 200		Significación estadística p**
	μ (DE)	min-máx	μ (DE)	min-máx	
Edad	69 (6)	60-89	69 (6)	60-90	0.80
Estado cognitivo*	1(1)	0-3	1 (1)	0-3	0.90
Glucemia	125 (± 91)	70-381	81 (85)	70-309	0.00
TA Sistólica	133 (11)	93-163	130 (12)	88-182	0.02
TA Diastólica	82 (20)	63-111	79 (7)	63-106	0.01

TA: tensión arterial, μ (DE): promedio y desviación estándar, min.-máx.: mínimo-máximo.

*Se utilizó el Test de Minimental: 0-3 sin deterioro cognitivo, 4 o más daño intelectual (ajustado por escolaridad).

** t de student para muestras independientes.

Definición de controles

Se escogieron pacientes a quienes, al menos en 5 de las 6 últimas consultas recibidas, se les haya prescrito un máximo de 3 fármacos en forma simultánea.

Como variable independiente, se consideró una puntuación de 6 o más en la escala de Yesavage y Brink, clasificando al paciente como portador de síntomas depresivos. Esta escala ha probado ser válida para identificar síntomas depresivos específicamente en población geriátrica y se cuenta con una versión en español. Tiene una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 77 %.¹²

Como variables socio-demográficas y potencialmente confusas, se consideraron el género, la escolaridad, la ocupación, el estado civil, la morbilidad, el nivel de glucemia y la tensión arterial.

Un médico familiar previamente capacitado aplicó las escalas antes referidas, midió la tensión arterial con esfigmomanómetro aneroide calibrado con técnica estandarizada. La tensión arterial registrada fue resultado del promedio de 2 lecturas tomadas con 5 a 10 minutos de diferencia.

Se efectuó análisis descriptivo con frecuencias simples absolutas y relativas. Se aplicó a las variables independientes análisis bivariado y regresión logística.

Resultados

El promedio de edad y el estado cognitivo fueron similares en ambos grupos. La tensión arterial, aunque presentó diferencia estadísticamente significativa desde el punto de vista clínico, fue parecida (Cuadro I). Ningún paciente presentó dependencia funcional; el 96 % de los casos y el 98 % de los controles pertenecieron al nivel A de Katz y el resto al nivel B.

Se determinó que 48 pacientes del grupo control y 82 del grupo de casos presentaron síntomas depresivos. En los primeros, el 77 % presentó síntomas leves y 23 % severos; en los segundos, esta proporción fue de 71 % y 29 %, respectivamente.

Los diagnósticos registrados en los expedientes de los pacientes participantes fueron similares en los dos grupos de estudio, a excepción de la hipertensión arterial sistémica y la

diabetes mellitus, que fueron más frecuentes en los casos que en los controles (Cuadro II). En los pacientes diabéticos únicamente, la proporción de pacientes con glucemia mayor de 140 mg/dl fue del 80 % en el grupo de los casos y del 75 % en el grupo de los controles. Considerando sólo los hipertensos, la tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg se presentó en 26 % de los casos y en 34 % de los controles. La tensión arterial diastólica fue mayor o igual a 90 mmHg en 12 % de los casos y en 16 % de los controles.

En el análisis bivariado, el sexo femenino, la menor escolaridad, los ingresos nulos, la glucemia de 140 mg/dl o más, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y la depresión se identificaron como factores de riesgo con significancia estadística para la presencia de polifarmacia (Cuadro III).

Cuadro II. Diagnósticos registrados en los expedientes de los pacientes que participaron en este estudio

Diagnóstico	Pacientes con polifarmacia n = 200 (%)	Pacientes sin polifarmacia n = 200 (%)	p*
Hipertensión arterial sistémica	161 (81)	107 (54)	0.00
Diabetes mellitus	124 (62)	81 (41)	0.00
Enfermedad articular degenerativa	92 (46)	87 (44)	23
Obesidad exógena	27 (14)	17 (9)	06
Gastritis	25 (13)	19 (10)	17
Amigdalitis aguda	22 (11)	17 (9)	21
Onicomicosis	17 (9)	18 (9)	56
Colitis	14 (7)	13 (7)	54
Insuficiencia venosa periférica	13 (7)	13 (7)	54
Dislipidemias	12 (6)	7 (3)	15
Infección de vías urinarias	11 (6)	11 (6)	56
Tiña de los pies	10 (5)	4 (2)	08
Neuropatía	7 (3)	4 (2)	25
Nefropatía	4 (2)	1 (1)	18

*Comparación de proporciones para muestras independientes.

Cuadro III. Fuerza de asociación de factores de riesgo para polifarmacia en el adulto mayor. Análisis crudo

	Pacientes con polifarmacia n = 200	Pacientes sin polifarmacia n = 200	RM (IC _{95%})
Sexo femenino	148	115	2.1 (1.4-3.3)
Escolaridad			
Primaria	118	129	1.6 (1.0-2.4)
Sin escolaridad	73	53	2.0 (0.9-5.2)
Ocupación			
con ingresos	132	105	1.8 (1.2-2.7)
Estado civil			
con pareja	134	135	1.02 (0.7-2)
Síntomas depresivos*	82	48	2.0 (1.0-3.5)
Hipertensión arterial sistémica	164	104	4.2(3- 7)
TA sistólica \geq 140	43	35	70(4-1.3)
TA diastólica \geq 90	20	17	71(3-1.5)
Diabetes mellitus 2	126	79	2.6(2-4)
Nivel de glucemia**			
Glucemia \geq 140	97/122	55/73	1.3(6-2.7)

* Escala de Yesavage y Brink de 0-5 normal, de 6 a 9 depresión leve y 10 o más depresión establecida; para el análisis se utilizó: 0 a 5 normal y 6 o más presencia de síntomas depresivos.

** En el grupo de los casos, sólo se contaron 122 pacientes con glucemia de 126 diabéticos; en el grupo de los controles, sólo se contaron 73 pacientes con glucemia de 79 diabéticos.

Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple con el procedimiento *stepwise* para la selección de variables y la estadística de *Wald* para seleccionar las variables que tienen un impacto significativo. En el modelo, se utilizó como variable dependiente la presencia o ausencia de polifarmacia y como variables independientes la edad, el sexo, la escolaridad, la ocupación, la glucemia, los síntomas depresivos, la diabetes mellitus 2 y la hipertensión arterial sistémica. Ningún

Cuadro IV. Consultas a segundo nivel recibidas por los pacientes de la muestra

Servicio de interconsulta	Pacientes con polifarmacia n = 200 (%)	Pacientes sin polifarmacia n = 200 (%)
Medicina Interna	5 (2.5)	2 (1)
Cirugía general	1 (0.5)	4 (2)
Ginecología	1 (0.5)	2 (1)
Ortopedia	9 (4.5)	3 (1.5)
Dermatología	1 (0.5)	3 (1.5)
Angiología	1 (0.5)	2 (1)
Uroología	2 (1)	3 (1.5)
Optometría	1 (0.5)	1 (0.5)
Otorrinolaringología	1 (0.5)	2 (1)
Oftalmología	4 (2)	5 (2.5)
Urgencias	2 (1)	2 (1)
Neurología	1 (0.5)	0
Medicina Interna y oftalmología	0	1 (0.5)
Ninguno	171 (85)	170 (85)

na de las variables presentó colinealidad. El modelo que mejor explica la presencia de polifarmacia incluyó sexo femenino, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y síntomas depresivos (Cuadro IV).

La razón de prescripción de fármacos por paciente y por consulta fue de 5 para los de polifarmacia y de 3 para los pacientes sin polifarmacia.

El número de interconsultas solicitadas fue similar para los pacientes con o sin polifarmacia (RM = 0.80 IC_{95%} 0.45-1.41, p = 0.42). En ningún caso se solicitó interconsulta con los servicios de psicología o psiquiatría (Cuadro V).

Discusión

La presencia de síntomas depresivos en el anciano ocasiona discapacidad, mala evolución de la comorbilidad y mayor utilización de los recursos de atención a la salud.^{5,13} Sin embargo, nunca se ha explorado la polifarmacia como consecuencia de la demanda asistencial de estos pacientes, quienes no resuelven su problemática de salud por omisión del diagnóstico.

Entre los factores de riesgo más importantes en la presencia de polifarmacia en el adulto mayor, la literatura refiere la mayor edad, el sexo femenino, el deterioro cognitivo, las enfermedades crónico-degenerativas, la baja escolaridad, la disminución de actividades instrumentales de la vida diaria, la mala autoperccepción de salud, los múltiples prescriptores, las interconsultas a especialidad, las hospitalizaciones recientes y la prescripción inapropiada.¹⁴⁻¹⁶ También se ha determinado que el deterioro cognitivo y la discapacidad se asocian con la presencia de síntomas depresivos,¹ por tal motivo decidimos evitar el efecto confusor de estas variables al incluir pacientes sin deterioro cognitivo ni discapacidad.

El efecto de la mayor o menor edad en el desarrollo de la polifarmacia aún no se encuentra completamente aclarado. Existe un solo estudio longitudinal que apoya esta hipótesis y varios transversales con resultados contradictorios; es probable que esta asociación exista y sea una asociación no lineal con incremento a partir de los 60 años y decremento después de los 75 años o bien que se trate de una diferencia relativa ocasionada por el mejor estado de salud de los sobrevivientes.^{8,11,17,18} Aunque no se puede apoyar esta asociación con los resultados obtenidos, consideramos que hace falta desarrollar más estudios analíticos al respecto.

Cuadro V. Magnitud de la asociación de factores de riesgo para polifarmacia. Regresión logística

Factor de riesgo	RM	IC _{95%}	p
Hipertensión arterial	6.0	3.6-10.3	.000
Diabetes mellitus	3.7	2.3-5.9	.000
Síntomas depresivos	2.1	1.3-3.4	.003
Sexo femenino	1.7	1.1-2.7	.035

R² = 0.1705; Log Likelihood -229.98363

Nuestros resultados confirman publicaciones previas que dicen que la polifarmacia como la depresión predominan en el sexo femenino.^{1,18} Al realizar regresión logística, nuestros resultados apoyan la asociación del sexo femenino con polifarmacia y demuestran que a pesar de ajustar esta variable, la asociación de polifarmacia con síntomas depresivos persiste.

Es bien conocido que las enfermedades crónico-degenerativas son frecuentes en esta edad y se han relacionado con depresión y polifarmacia.^{15,18} Los resultados obtenidos son congruentes con lo anterior pues, como se puede observar en el Cuadro II, en el grupo de los casos la proporción de pacientes con hipertensión arterial sistémica es significativamente mayor a la proporción de pacientes con este padecimiento en el grupo de controles.

Una limitante de este estudio es que una proporción mayor de pacientes con polifarmacia presentó glucemia, en comparación con los pacientes sin polifarmacia. Se observó que, aunque la glucemia promedio de ambos grupos se encuentra dentro de límites adecuados, una mayor proporción de pacientes con polifarmacia se encuentra, al utilizar el punto de corte de 140 mg/dl, por encima de esta cifra en comparación con el grupo de los controles (diferencia estadísticamente significativa $X^2 = 6.3$, $p = 0.01$).

A este respecto, ya se ha demostrado la asociación entre el deficiente control glucémico y la depresión,²¹ lo que a su vez condiciona mayor utilización de fármacos, situación que concuerda con los resultados obtenidos.

Así mismo, se determinó que a pesar de que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus se asocian con una mayor prescripción de fármacos, la asociación de la depresión con polifarmacia persiste a pesar de controlar estas variables.

En conclusión, mediante regresión logística el modelo que mejor se ajusta incluye en orden decreciente de magnitud de asociación con polifarmacia a la hipertensión arterial, a la diabetes mellitus 2, a los síntomas depresivos no identificados por el médico y al sexo femenino; se encuentra pendiente investigar si la confirmación del diagnóstico de depresión y el tratamiento específico disminuyen el nivel de polifarmacia.

Referencias

1. Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert NB, Benoit D, Mulsant H, Olin J, Oslin W. Assessment of late life depression. *Biol Psychiatry* 2002;52:164-174.
2. Hays R, Wells KB, Sherbourne C, Spritzer K. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:11-19.
3. Simon G, Ormel J, Vonkorff, Barlow W. Health care costs associated with depressive and anxiety disorders in primary care. *Am J Psychiatry* 1995;152:352-357.
4. Simon GE, Goldberg S, Tiemens M, Bedirhan U. Outcomes of recognized and unrecognized depression in an international primary care study. *General Hospital Psychiatry* 1999;21:97-105.
5. Greenberg P, Stiglin L, Finkelstein SN, Berndt E. Depression: a neglected major illness. *J Clin Psychiatry* 1993;54:419-424.
6. Unützer J. Diagnosis and treatment of older adults with depression in primary care. *Biol Psychiatry* 2002;52:285-292.
7. Volkers A, Nuyen J, Verhaak P, Schekkevus F. The problem of diagnosing major depression in elderly primary care patients. *J Affect Disord* 2004;82:259-263.
8. Stek M, Gussekloo J, Beekman T, Tilburg W, Westendorp J. Prevalence, correlates and recognition of depression in the oldest old: The leiden 85-plus study. *J Affect Disord* 2004;78:193-200.
9. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002;809-817.
10. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green Ch, Scott AJ, Walley Tj, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.
11. Arbas E, Garzon R, Suárez A. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Aten Primaria* 1998;22:165-70.
12. Martínez de la Iglesia J, Vilches O, Herrero D, Colomer A, Taberna A, Luque L. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam* 2002;12:620-630.
13. Schnittker J. Chronic illness and depressive symptoms in late life. *Soc Sci Med* 2005;60:13-23.
14. Wolf M, Bukowski Z, Conran J, Sirotovskaya K, Kagan V, Mosnaim A. An analysis of factors contributing to polypharmacy. *Biol Psychiatry* 1995;37:649.
15. Pedrera Z, Canal M, Lavado G. Study on the health of the elderly in Extremadura: medication and most frequent chronic diseases. *Rev Esp Salud Pública*. 1999;73:10-15.
16. Veehof LJ, Steward R, Haaijer R, Ruskamp F, Meyboom B. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract* 2000;17:261-267.
17. Steward R, Moore M, May F, Marks RG, Hale WE. A longitudinal evaluation of drug use in an ambulatory elderly population. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1353-1359.
18. López-Torres L, Cerdá R, Fernández C, Requena M. Factores asociados al consumo de medicamentos en personas ancianas. *Med Clin* 1997;108:56-60.
19. Lustman P, Anderson RJ, Freedland K, Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-942.