

Francisco Rosagro Escámez<sup>1</sup>  
Francisca González-Javier<sup>2,3</sup>  
Juan R. Ordoñana<sup>2,3</sup>

# Factores ambientales y genéticos asociados al consumo de psicofármacos en mujeres adultas. Un estudio de gemelos de base poblacional

<sup>1</sup>Centro de Salud Mental de Adultos de San Andrés  
Murcia

<sup>2</sup>Registro de Gemelos de Murcia  
Facultad de Psicología  
Universidad de Murcia

<sup>3</sup>Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB). Murcia

**Introducción:** Nuestro objetivo es determinar la prevalencia de consumo de psicofármacos, en una muestra de mujeres adultas, relacionándolo con variables sociodemográficas y con la presencia de trastornos mentales. Adicionalmente se pretende analizar la contribución relativa de factores ambientales y genéticos a dicho consumo.

**Método:** La muestra consiste en una cohorte, de base poblacional, formada por 437 parejas de gemelas nacidas entre 1940 y 1966. La información se recoge a través de entrevista individual que incluye situación laboral, nivel de estudios, situación de pareja, menopausia, presencia de trastorno mental y consumo de psicofármacos. Se utilizan modelos de regresión logística y se aplica el diseño clásico de estudios de gemelos para estimar la contribución relativa de factores genéticos y ambientales a la variación interindividual.

**Resultados:** En el último mes, el 34,0% de las mujeres entrevistadas habían consumido algún tipo de psicofármaco. El consumo aumenta con la edad, en mujeres inactivas laboralmente, menopáusicas, y que refieren haber padecido trastorno mental. Al controlar por edad, el efecto de todas las variables, a excepción de la presencia de patología, perdía significación. La heredabilidad estimada del consumo de psicofármacos es de un 52%. Esta estimación es similar (46%) para el consumo de las dos categorías estudiadas.

**Conclusiones:** El consumo de psicofármacos en la muestra analizada es elevado. Este consumo se asocia, principalmente a la presencia de trastornos mentales y a la edad. Aproximadamente la mitad de la variación interindividual en el consumo de psicofármacos es atribuible a factores genéticos, mientras que el resto se debería a factores ambientales exclusivos de cada individuo.

**Palabras clave:** Farmacoepidemiología, Psicofarmacología, Heredabilidad, Estudios de gemelos

*Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(4):232-41

## Environmental and genetic factors associated with psychoactive medication use in adult females. A population-based twin study

**Introduction:** Our objective is to determine the prevalence and factors associated to psychotropic medication consumption in a sample of adult females. Additionally, this study seeks to analyze the relative contribution of environmental and genetic factors to psychoactive medication use.

**Method:** Sample consists of a population-based cohort comprising 437 pairs of female twins born between 1940 and 1966. Information is collected through individual interviews, and it includes employment status, educational level, partner status, menopause, presence of mental disorders and psychoactive medication use. Logistic regression models are applied. The relative contribution of genetic and environmental factors to interindividual variation is analyzed through the classical twin design.

**Results:** In the past month, 34.0% of the women interviewed had consumed psychoactive medication. Consumption increases with age, in women out of the labor market, menopausal, and reporting a history of mental disorders. When controlling for age, all variables lost significance, except the presence of mental health problems. Heritability estimates for psychoactive medication use was 52%. This estimate is similar (46%) for consumption in the two categories studied.

**Conclusions:** There is a high prevalence of psychoactive medication use in this sample. This consumption is mainly associated with age and presence of mental disorders. About half of the interindividual variation in psychotropic

Correspondencia:  
Ordoñana, Juan R.  
Área de Psicobiología  
Universidad de Murcia  
Campus de Espinardo  
30100 Murcia  
Correo electrónico: ordonana@um.es. Tel: 868 887791

medication use is attributable to genetic factors, while the rest of the variance would be due to environmental factors unique to each individual.

**Key words:** Pharmacoepidemiology, Psychopharmacology, Heritability, Twin studies

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el consumo de psicofármacos en nuestro país, tanto en la práctica médica como en la población general, ha experimentado un incremento significativo. Dicho incremento se ha producido principalmente en el consumo de ansiolíticos y antidepresivos<sup>1</sup>. Este hecho, que no ha ido seguido de un incremento proporcional del estado de salud de la población, ha estimulado el interés por investigar los aspectos epidemiológicos de la sobre-prescripción y excesivo consumo de dichos fármacos<sup>2</sup>. En el Sistema Nacional de Salud, el grupo de tranquilizantes ocupa el tercer lugar entre los más prescritos, solamente superado por los analgésicos y anti-inflamatorios<sup>1</sup>.

Además, en España el gasto farmacéutico constituye del 18 al 20% del total del gasto sanitario y esta cifra ha sufrido un incremento constante durante los últimos años. Los psicofármacos, en particular los antidepresivos y las benzodiazepinas, tienen un gran peso en este gasto y se encuentran entre los más consumidos en la población general, lo que les confiere un interés indudable para la salud pública y les convierte en un reto para la planificación sanitaria<sup>3</sup>.

Los estudios en este ámbito presentan gran variabilidad de resultados, debido fundamentalmente a su heterogeneidad y amplia diversidad metodológica (muestra, edad, extensión de la población a estudio, temporalidad, fuentes de información, o formas de consumo)<sup>4</sup>. Así, existen importantes diferencias en cuanto al consumo de psicofármacos, variando entre el 4-12% según el país analizado<sup>5</sup>. En nuestro entorno existe menos información acerca del consumo real<sup>2</sup>. Según diferentes estudios, entre un 10 y un 20% de la población general consume psicofármacos, alcanzando casi el 30% en la población mayor de 65 años<sup>1,6-8</sup>. El estudio ESE-MeD<sup>3</sup> analizó la frecuencia de consumo de fármacos psicotrópicos en población general española, concluyendo que el 16% consumió algún psicofármaco, siendo las benzodiazepinas (11,4%) y los antidepresivos (4,7%) los más consumidos. Según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2011-12<sup>8</sup> en las 2 últimas semanas, un 16,9% de los entrevistados había consumido relajantes o hipnóticos y un 7% antidepresivos o estimulantes. Estos porcentajes se habían incrementado desde un 10,4% y 5,6%, respectivamente, obtenidos en la edición de 2006 de la ENS<sup>7</sup>. Por otra parte, datos de la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España<sup>9</sup>, reflejan una prevalencia de consumo de hipnosedantes en población adulta (tranquilizantes y/o somníferos), en el año 2009, del 13,4 % (11 % tranquilizantes y 6,3% somníferos) y del 14,5% en 2011. Esta prevalencia se incrementa claramente

con la edad y es mayor en mujeres, llegando hasta un 27% en mujeres de 55 a 64 años<sup>10</sup>.

## Factores relacionados con el consumo de psicofármacos

El consumo de psicotrópicos se ha relacionado con factores como la edad, género, estado civil, nivel de estudios, situación laboral y estatus social<sup>1-5,11-20</sup>. En diferentes estudios se ha comprobado una mayor proporción de consumo de psicofármacos en personas mayores ( $\geq 55$ ), aumentando el consumo con la edad, y en las mujeres<sup>1-3,5,11-14,16,17,20-23</sup>. Edad y género se asocian al consumo con independencia de la salud mental<sup>16</sup>. En cuanto al estado civil, el consumo parece ser mayor entre aquellos que habían estado casados previamente (personas viudas y divorciadas) y menor entre los solteros<sup>3,20</sup>, si bien estos autores no diferencian este efecto en función del sexo. Hay evidencias que sugieren que, mientras el matrimonio es un factor protector contra la enfermedad mental en los varones, actúa como importante fuente de estrés en las mujeres<sup>12</sup>. El consumo también varía en función del tipo de convivencia familiar, las personas que viven solas consumen más cantidad de psicofármacos que las que viven en familia<sup>15,20</sup>. Por otro lado, los años de estudio muestran una asociación inversa con el consumo de psicofármacos (i.e., menor consumo a mayor formación)<sup>1,12,14,22</sup>. En cuanto a la situación laboral, las mayores probabilidades de consumo se encuentran entre los jubilados, desempleados y amas de casa<sup>1,3,14,22</sup>.

La presencia de un amigo o familiar consumidor habitual de psicofármacos figura en un porcentaje importante de los que se automedican con psicofármacos<sup>18</sup>. La existencia de disfunción familiar grave también se ha asociado a un mayor consumo<sup>22</sup>, al igual que la presencia de problemas sociales o la falta de apoyo social<sup>12, 24,25</sup>.

Los psicofármacos son generalmente prescritos por médicos generales<sup>5,26,27</sup> aunque existen estudios que sugieren un alto consumo de psicotrópicos fuera del control médico<sup>2</sup>. En cuanto al co-consumo, la mayoría de estudios han encontrado una asociación positiva entre consumo de alcohol y uso de psicofármacos<sup>1,14,16,25,28,29</sup>. Otros, sin embargo, hallan una asociación negativa, lo que se explicaría por el hecho de que los sujetos que beben obtienen los efectos deseados del alcohol y no necesitarían consumir psicofármacos<sup>14,16</sup>. También se ha observado una asociación significativa entre las mujeres fumadoras y el consumo de psicofármacos; derivada posiblemente de la relación entre el hábito tabáquico y episodios de ansiedad o depresión<sup>14,16</sup>. En la mayoría de los estudios se observa que la presencia de enfermedad física y/o psíquica incrementa significativamente el consumo de psicofármacos<sup>2,3,12,14,15,23,30</sup>. Sin embargo, se ha visto que la presencia de enfermedad psíquica se asocia a tratamiento psicofarmacológico en un número limitado de casos; es

decir, todavía queda un alto porcentaje de individuos con trastorno mental que no consumen psicofármacos<sup>2,3,6,31</sup>.

La revisión realizada pone de manifiesto la necesidad de continuar realizando estudios farmacoepidemiológicos, con la finalidad de orientar y facilitar la labor de educación para la salud y evitar, de este modo, los posibles riesgos derivados del consumo inapropiado de este tipo de fármacos<sup>1,14</sup>. En la misma línea, resulta necesario profundizar en la identificación de patrones de consumo en la población y establecer la relación con otros factores de tipo sociodemográfico y psicosocial<sup>18</sup>. Adicionalmente, podría haber otros factores implicados que no se han estudiado aún suficientemente. En particular, la posible influencia de factores genéticos no ha recibido suficiente atención por el momento. De acuerdo con la literatura, parece claro que presencia de trastorno mental y consumo de psicofármacos son variables relacionadas pero independientes que, por tanto, no tienen por qué estar influidas por exactamente los mismos factores. Mientras que el análisis de los factores genéticos implicados en la enfermedad mental tiene una larga historia y ha producido una enorme cantidad de información científica, el análisis de los factores genéticos implicados en el consumo de psicofármacos no ha seguido un camino paralelo. Son muy pocos los estudios en esta línea y sus informes estiman la contribución genética al consumo de psicofármacos entre el 30-40%<sup>32,33</sup>. Por otra parte, no se han encontrado efectos significativos del ambiente compartido sobre este fenotipo. Esto sugeriría que casi la mitad de la variación interindividual en el consumo de psicofármacos podría deberse a causas genéticas, mientras que el resto estaría explicado por factores ambientales individuales de cada sujeto.

Atendiendo a las cuestiones apuntadas, el objetivo de este trabajo es doble. Por un lado, pretende analizar la prevalencia del consumo y las características asociadas al uso de psicofármacos, en una muestra poblacional de mujeres adultas. Por otro, llevar a cabo un estudio clásico de gemelos con objeto de analizar la contribución relativa de factores genéticos y ambientales al fenotipo de interés. Para ello analizaremos el consumo de dos grandes grupos farmacológicos: *tranquilizantes, sedantes e hipnóticos* (fundamentalmente benzodiazepinas), y *antidepresivos* en una cohorte de 827 mujeres nacidas en partos múltiples.

## MÉTODOS

### Participantes

La muestra proviene de una cohorte formada por parejas de mujeres gemelas, nacidas entre los años 1940 y 1966, participantes en el Registro de Gemelos de Murcia (RGM)<sup>34,35</sup>. El RGM es un registro de gemelos, tanto monocigóticos (MZ) como dizigóticos (DZ), de base poblacional gestionado desde la Universidad de Murcia y con la colaboración de la Con-

sejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Los participantes en el RGM son localizados a través de las bases de datos del sistema regional de salud y son seleccionados si cumplen los criterios de inclusión: parejas con ambos miembros vivos en el momento de incorporarse al registro, residencia administrativa en la comunidad autónoma, y ausencia de trastorno o discapacidad que pueda limitar su participación voluntaria y consciente en el registro. En conjunto el RGM cuenta, en la actualidad, con un total de 2.281 participantes reclutados. El Registro en sí, así como los procedimientos de investigación derivados del mismo, han sido aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Murcia.

Para este trabajo se han seleccionado los datos disponibles de parejas femeninas que constan en el RGM. Las mujeres participantes en el registro fueron contactadas inicialmente en 2007, a través de una entrevista telefónica diseñada para establecer un primer contacto, recabar su consentimiento a participar en el registro y recoger información básica sobre aspectos demográficos, de salud y estilos de vida. En esta ocasión se recabó información sobre 874 mujeres. Posteriormente (2009/2010), se llevó a cabo una segunda recogida de información, en entrevista personal. En esta segunda oleada, participaron 827 mujeres, de las cuales 700 habían participado también en la primera ocasión.

Con objeto de optimizar la información para análisis se han seleccionado los datos recogidos en la segunda oleada. Así pues, la muestra final con la que se ha contado para este trabajo está compuesta por 827 mujeres que se distribuyen en 437 pares gemelares: 217 pares MZ (200 de ellos completos) y 220 pares DZ (190 completos). La edad promedio es de 52,5 años (DE=7,4), siendo el rango de 43 a 70 años.

### Medidas

El instrumento de medida utilizado es un inventario elaborado específicamente para este estudio. Está basado en el desarrollado y validado para estudios con muestras similares desde el Registro de Gemelos de Holanda, e incorpora cuestiones relativas a salud, morbilidad y factores socio-demográficos adaptadas de encuestas epidemiológicas de nuestro entorno<sup>7</sup>. En particular, los datos sobre presencia de trastornos mentales y consumo de psicofármacos fueron recogidos utilizando el listado de enfermedades (¿Ha padecido alguna vez/ en los últimos veinticuatro meses *depresión, ansiedad u otros trastornos mentales?*) y medicamentos (¿Ha tomado en el último mes *tranquilizantes, relajantes, pastillas para dormir o antidepresivos, estimulantes?*) contenidos en la ENS-2006.

La cigosidad de las gemelas ha sido establecida mediante marcadores de ADN y, cuando esto no ha sido posible, se aplicó un cuestionario elaborado específicamente para este registro, a través de la adaptación del cuestionario de 12 ítems utilizado por el Registro de Gemelos de Holanda.

## Análisis estadístico

Como variables dependientes (VD) del estudio se han tenido en cuenta el consumo de psicofármacos, en general, y por clase terapéutica: tranquilizantes, relajantes o hipnóticos y antidepresivos o estimulantes. Con el fin de simplificar los análisis de regresión logística, las variables independientes (VI) analizadas, excepto la edad, fueron categorizadas de manera binaria: tener pareja actualmente o no tenerla; ser trabajadora en activo (i.e., fuera de casa) o inactiva; estudios primarios o menos y secundarios o más; haber iniciado/pasado la menopausia o no; y haber sufrido o no trastorno mental recientemente (últimos 24 meses) o de forma sostenida (tanto en 2007 como en 2009).

Para evaluar la asociación entre las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres de la muestra con la utilización de fármacos psicotrópicos, con cada VD se aplicaron modelos de regresión logística binaria. En primer lugar, modelos de regresión logística simple para comprobar la capacidad de asociación estadística de cada predictor por separado. A continuación, con objeto de seleccionar el conjunto de factores con mayor capacidad predictiva, se aplicó regresión logística múltiple. Se tomaron como categorías de referencia: la situación laboral activa, tener pareja, estudios secundarios o más, no haber iniciado aún la menopausia y no haber padecido un trastorno mental. El análisis de sujetos procedentes de la misma familia produce dependencia en los datos, por este motivo los análisis de regresión fueron realizados ajustando las estimaciones de error estándar para tener en cuenta dicha dependencia. Este método proporciona estimaciones de estadísticos robustas para las características del modelo. Los análisis se realizaron por medio del paquete estadístico STATA 12.0<sup>36</sup>. El nivel de significación estadística se estableció en  $\alpha=0,05$  y el intervalo de confianza (IC) en 95%.

## Análisis genético

La estimación de heredabilidad fue realizada mediante un estudio clásico de gemelos, utilizando el paquete estadístico Mx<sup>37</sup>. Este diseño consiste, básicamente, en comparar el grado de similitud, con respecto a un carácter seleccionado, entre gemelos MZ y DZ. Los gemelos MZ son genéticamente iguales, mientras que los DZ comparten, en promedio, la mitad de su genoma. Cuando existe información fenotípica de ambos tipos gemelares, la varianza total de un rasgo puede descomponerse en varianza debida a factores genéticos (A), ambiente compartido (C) y ambiente no compartido (E). Una mayor similitud entre gemelos MZ que entre gemelos DZ se interpreta como resultado de una influencia genética sobre las diferencias individuales en el rasgo estudiado. Si los gemelos DZ se parecen entre sí más de la mitad del parecido entre MZ, esto se interpreta como una indicación de la presencia de efectos ambientales compartidos. Estos

se refieren a factores intra-familiares, que contribuyen a un mayor parecido entre individuos que han convivido en el mismo ambiente familiar. Por último, los factores ambientales no compartidos, son aquellos que afectan específicamente a cada individuo y, por tanto, contribuyen a diferenciar a los miembros de una pareja, independientemente de su cigosidad.

Siendo categóricas, las variables dependientes fueron analizadas por medio de un modelo de umbral de susceptibilidad (*Threshold liability model*). Este modelo de análisis asume que las categorías reflejan una medida imprecisa de una distribución de susceptibilidad subyacente, que tendría uno o más umbrales para discriminar entre categorías. Esta susceptibilidad puede estar influida por factores tanto genéticos como ambientales y se distribuye normalmente, con una media igual a 0 y una varianza igual a 1. La similitud de las parejas gemelares puede, por tanto, ser estimada por la correlación en esta escala de susceptibilidad. Dicha correlación se denomina tetra o policórica y presenta los valores clásicos en este tipo de análisis.

Para poder utilizar todos los datos, independientemente de que el par esté o no completo, se ha utilizado el método de estimación de Máxima Verosimilitud con Información Completa (*Full Information Maximum Likelihood -FIML*) en datos crudos. En este método, se calcula el doble del logaritmo negativo de la verosimilitud (-2LL) y los parámetros se estiman de forma que la verosimilitud de los datos crudos es maximizada. Las correlaciones entre gemelos han sido estimadas en un modelo saturado. Los modelos anidados son comparados a través de la prueba de razón de verosimilitud (*Likelihood Ratio Test-LRT*), obtenida de la diferencia entre el modelo más y el menos restringido [ $\chi^2=(-2LL_0)-(-2LL_1)$ ]. El estadístico resultante tiene una distribución  $\chi^2$  con grados de libertad (*gl*) equivalentes a la diferencia en *gl* entre ambos modelos. Cuando el ajuste de un modelo más restringido difiere significativamente del ajuste de otro menos restringido, se entiende que la restricción impuesta en el modelo anidado no es adecuada para los datos. Un cambio no significativo sugiere que la reducción en parámetros es aceptable. El modelo de mejor ajuste, más parsimonioso, se selecciona en función de la LRT y comparando el Criterio de Información de Akaike (*Akaike's Information Criterion-AIC*), cuyo valor es menor cuanto mejor es el ajuste<sup>38</sup>.

## RESULTADOS

### Prevalencia de consumo y de trastornos mentales

Las características sociodemográficas de la muestra se resumen en la Tabla 1. En el último mes, el 34,0% de las mujeres entrevistadas referían haber consumido algún tipo de psicofármaco; concretamente, el 31,2% fármacos tranquilizantes, relajantes o hipnóticos y el 15,0% antidepresivos o

Tabla 1	Características sociodemográficas de la muestra	
	N	%
Total	827	100,0
Situación laboral		
Laboralmente inactivas	418	50,6
Laboralmente activas	398	48,1
NS/NC	11	1,3
Situación de pareja		
Sin pareja actual	172	20,8
Con pareja actual	647	78,2
NS/NC	8	1,0
Nivel de estudios		
Estudios primarios o menos	417	50,4
Estudios secundarios o más	387	46,8
NS/NC	23	2,8
Menopausia		
No menopausia	295	35,7
Menopausia	520	62,9
NS/NC	12	1,4

NS: no lo sabe; NC: no contesta

estimulantes. Analizando el consumo sostenido, el 12,7% de las mujeres referían consumo de algún tipo de psicofármacos en los dos momentos de recogida de datos (tanto en 2007 como en 2009); con un 9,7% para tranquilizantes, relajantes o hipnóticos y un 4,5% para antidepresivos o estimulantes.

Respecto a la prevalencia de enfermedad mental, el 34,9% refieren haber padecido, recientemente, algún tipo de trastorno mental. De estas, un 26 % ya mencionaban la presencia de algún trastorno dos años antes.

## Factores relacionados con el consumo

### *Variables sociodemográficas y consumo de psicofármacos*

En la Tabla 2 se muestra la relación del consumo de psicofármacos con las diferentes características sociodemográficas de la muestra. Todas las variables sociodemográficas analizadas, a excepción de la situación de pareja ( $p>0,05$ ), muestran una relación estadísticamente significativa con el consumo de psicofármacos en todas las categorías evaluadas. Dicho consumo parece aumentar conforme se incrementa la edad y cuando el nivel de estudios es básico. Así, el 40,0% de las mujeres que manifiestan tener únicamente estudios primarios, han consumido algún psicofármaco en el

último mes, frente al 27,6% entre las que tienen, al menos, estudios secundarios. De forma más específica, estos porcentajes son de un 18,9% para antidepresivos y un 35,3% para tranquilizantes (10,9% y 27,0% respectivamente en mujeres con estudios secundarios).

En relación con la situación laboral, la probabilidad de consumo fue mayor entre aquellas mujeres sin actividad fuera de casa (desempleadas, jubiladas o que se dedicaban a labores domésticas) que entre las mujeres que eran laboralmente activas. Las frecuencias fueron, para el consumo general: 42,4% frente a 25,5%; para el de antidepresivos: 20,7% frente a 9,3%; y para el consumo de fármacos tranquilizantes: 39,2% frente a 23,2%.

Finalmente, las mujeres que manifestaron haber iniciado/pasado la menopausia muestran un mayor consumo de psicofármacos que aquellas que aún no han iniciado este proceso. Concretamente, el consumo de psicofármacos en general fue de 38,5% frente a 26,4%; el consumo de antidepresivos de 18,0% frente a 9,6%; y el de tranquilizantes de 34,9% frente a 25,6%.

### *Trastorno mental y consumo de psicofármacos*

En cuanto a haber padecido un trastorno mental reciente, los datos establecen una clara asociación con las 3 categorías analizadas ( $p<0,001$ ). El 69,8% de las mujeres que refieren haber padecido trastornos de este tipo, consumen algún tipo de psicofármaco en la actualidad (61,9% tranquilizantes y 39,2% antidepresivos). Cuando el trastorno aparece sostenido en el tiempo (estaba ya presente en 2007), estos porcentajes se incrementan, de forma que un 84,9% de estas mujeres dice consumir actualmente algún psicofármaco (74,3% tranquilizantes y 63% antidepresivos).

### *Análisis multivariante*

Los análisis de regresión logística múltiple mostraron que para las tres VD analizadas, los predictores seleccionados por el modelo de regresión múltiple fueron, exclusivamente, la edad y el haber padecido un trastorno mental previo, tanto de carácter reciente como sostenido (Tabla 3). Así, la edad incide significativamente sobre el consumo de psicofármacos en general (OR: 1,05; IC 95%: 1,03-1,08) y, en un grado similar, sobre las dos categorías de medicación analizadas. Por otra parte, haber padecido un trastorno mental anterior, incrementa notablemente la probabilidad de consumo (OR: 9,63; IC 95%: 6,36-14,60), especialmente en el caso de los antidepresivos (OR: 29,46; IC 95%: 13,14-66,03). De forma independiente, el trastorno sostenido en el tiempo también mostraba una asociación positiva, aunque de menor magnitud, con la probabilidad de consumo (OR: 3,43; IC 95%: 1,69-6,95). Dicha asociación se mantenía para ambos tipos de psicofármacos.

Tabla 2	Consumo de fármacos psicotrópicos según la clase terapéutica y las variables sociodemográficas y de enfermedad mental. Regresión logística simple											
	Consumo general de psicofármacos				Tranquilizantes, relajantes o hipnóticos				Antidepresivos o estimulantes			
	n	OR	95% IC	p	n	OR	95% IC	p	n	OR	95% IC	p
Edad	820	1,05	1,03-1,07	<0,001	822	1,05	1,03-1,07	<0,001	820	1,06	1,03-1,09	<0,001
Pareja	814	1,07	0,74-1,54	0,340	816	1,08	0,74-1,58	0,700	814	1,12	0,71-1,77	0,615
N. Estudios	797	1,74	1,27-2,39	0,001	799	1,47	1,07-2,03	0,018	797	1,89	1,23-2,92	0,004
Situación Laboral	811	2,15	1,57-2,94	<0,001	813	2,14	1,55-2,95	<0,001	811	2,54	1,69-3,81	<0,001
Menopausia	809	1,75	1,25-2,45	0,001	809	1,56	1,12-2,18	0,009	809	2,07	1,29-3,32	0,003
TM Reciente	816	13,13	9,24-18,66	<0,001	818	9,27	6,59-13,03	<0,001	816	33,45	17,04-65,64	<0,001
TM Sostenido	696	14,32	7,35-27,86	<0,001	698	8,12	4,64-14,20	<0,001	696	15,69	8,70-28,32	<0,001

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; TM: trastorno mental; N. Nivel

Tabla 3	Consumo de fármacos psicotrópicos según la clase terapéutica y las variables sociodemográficas y de enfermedad mental. Regresión logística múltiple								
	Consumo general de psicofármacos (n=680) 82,2%			Tranquilizantes, relajantes o hipnóticos (n=682) 82,5%			Antidepresivos o estimulantes (n=680) 82,2%		
	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
Edad	1,05	1,03-1,08	<0,001	1,05	1,02-1,07	0,001	1,07	1,03-1,11	<0,001
TM Reciente	9,63	6,36-14,60	<0,001	7,06	4,72-10,56	<0,001	29,46	13,14-66,03	<0,001
TM Sostenido	3,43	1,69-6,95	0,001	2,32	1,26-4,25	0,007	4,01	2,21-7,28	<0,001

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza

Tabla 4	Correlaciones tetracóricas entre gemelas monocigóticas (rMZ) y dicigóticas (rDZ). Intervalo de confianza (IC) 95%	
	rMZ (n=200 pares)	rDZ (n=190 pares)
Consumo de medicación psicoactiva (Cualquiera)	0,54 (0,341, 0,701)	0,21 (-0,022, 0,426)
Tranquilizantes, relajantes o hipnóticos	0,45 (0,247, 0,638)	0,22 (-0,019, 0,439)
Antidepresivos o estimulantes	0,43 (0,130, 0,668)	0,31 (0,012, 0,564)

### Influencia relativa de factores genéticos y ambientales

El tipo de muestra utilizada permite llevar a cabo un diseño clásico de gemelos para estimar la distribución de la

varianza fenotípica entre sus componentes genéticos y ambientales. Como cabía esperar, las correlaciones tetracóricas obtenidas fueron consistentemente mayores entre gemelas MZ que entre DZ (Tabla 4). Esta mayor similitud de las MZ apunta hacia la presencia de factores genéticos implicados en el fenotipo de interés.

Los resultados del ajuste de modelos genéticos se muestran en la Tabla 5. En los modelos saturados, los umbrales pudieron ser restringidos a ser iguales entre todos los grupos sin que el ajuste fuera significativamente peor ( $p>0,05$ ). Por tanto, como cabía esperar, se asume que no existen diferencias por orden entre parejas ni por cigosidad. En todos los casos, el modelo ACE presentó un ajuste adecuado, sin presentar diferencias significativas con los modelos saturados, por lo que se procedió a ajustar modelos anidados analizando sucesivamente si los modelos AE, CE o E podían explicar los datos sin pérdida significativa de ajuste. Los modelos que mejor ajustaban, en los tres casos, eran aquellos que distribuían la varianza entre factores genéticos y ambientales únicos de cada individuo (AE). No se detectó evidencia de la presencia de factores ambientales compartidos en ninguno de los tres fenotipos estudiados.

Tabla 5		Resultados de los modelos genéticos								
Modelo	Componentes	Bondad del ajuste						Estimaciones de los parámetros		
		-2LL	gl	AIC	$\Delta\chi^2$	$\Delta gl$	P	A	C	E
Consumo de medicación psicoactiva (Cualquiera)										
1	ACE	1027,1	817	-606,8	--			0,52	0	0,48
2	AE	<b>1027,1</b>	<b>818</b>	<b>-608,9</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1,00</b>	<b>0,52</b>	--	<b>0,48</b>
3	CE	1031,8	818	-604,2	4,67	1	0,03	--	0,38	0,62
4	E	1054,2	819	-583,8	27,06	2	<0,001	--	--	1
Tranquilizantes, relajantes o hipnóticos										
1	ACE	1003,09	819	-634,9	--			0,46	0	0,54
2	AE	<b>1003,09</b>	<b>820</b>	<b>-636,9</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1,00</b>	<b>0,46</b>	--	<b>0,54</b>
3	CE	1005,48	820	-634,5	2,38	1	0,12	--	0,34	0,65
4	E	1022,83	821	-619,2	19,73	2	<0,001	--	--	1
Antidepresivos o estimulantes										
1	ACE	684,75	817	-949,25				0,24	0,19	0,57
2	AE	<b>685,08</b>	<b>818</b>	<b>-950,92</b>	<b>0,33</b>	<b>1</b>	<b>0,56</b>	<b>0,46</b>	--	<b>0,54</b>
3	CE	685,11	818	-950,88	0,37	1	0,54	--	0,37	0,63
4	E	696,71	819	-941,29	11,96	2	<0,001	-	-	1

Los modelos con mejor ajuste se destacan en negrita. AIC: Criterio de Información de Akaike. Proporción de varianza explicada por: Factores genéticos aditivos (A); factores ambientales compartidos (C); y factores ambientales no compartidos (E)

Las estimaciones de la distribución de la varianza se muestran en la parte derecha de la Tabla 5. Como se puede observar, las estimaciones de heredabilidad indican que aproximadamente la mitad de la varianza observada en el consumo de medicación psicoactiva (i.e., 0,52 para el consumo en general; 0,46 tanto para el consumo de tranquilizantes como para el de antidepresivos) es debida a factores genéticos, mientras que el resto se debería a factores ambientales propios de cada individuo.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este estudio se planteaba con dos objetivos complementarios: analizar la prevalencia y los factores asociados al consumo de psicofármacos en un grupo poblacional (i.e., mujeres adultas) con rasgos específicos y de especial interés; y estimar la heredabilidad de dicho consumo en población general, como un fenotipo con características propias.

Las cifras de prevalencia de consumo obtenidas son elevadas (34,4% para el consumo en general; 31,2% tranquilizantes y 15% antidepresivos). Este hecho se explica por la composición de la muestra, formada únicamente por mujeres adultas. Es un hallazgo constante en la literatura que este grupo presenta un mayor consumo de psicofármacos que la población masculina y de menor edad<sup>1-3</sup>. De hecho, la

última Encuesta Nacional de Salud publicada (ENS-11/12), arroja unas cifras de consumo muy similares para población de estas características (Tranquilizantes: 24,7% y 36,5% para mujeres de 45 a 64 años y de 65 o más, respectivamente; Antidepresivos: 13% y 14,5% para los grupos de edad mencionados)<sup>9</sup>. Además, encontramos que el grupo de psicofármacos más habitualmente consumido es el de las benzodiazepinas, por encima del grupo de los antidepresivos, dato que también concuerda con los estudios revisados<sup>3,20,22</sup>.

En la literatura, el consumo de psicofármacos se relaciona, además de con el sexo femenino y la edad avanzada, con la patología física (sobre todo crónica) y psiquiátrica, consumo de otra medicación, pérdida de apoyo social, área urbana, vivir solo (separado, divorciado o viudo), no trabajar fuera del hogar, y bajo nivel educativo<sup>3,20,22,31</sup>. Nuestros datos coinciden inicialmente con parte de estos resultados. Así, se evidencia que a mayor edad aumentan las cifras de consumo, que dicho consumo es mayor entre las mujeres que son laboralmente inactivas (principalmente amas de casa y jubiladas), cuando han iniciado/pasado la menopausia y que según aumenta el nivel de estudios disminuye el consumo. No encontramos relación entre el consumo y la situación de pareja, sin embargo. En este sentido, cabe señalar que un análisis complementario mostró que tampoco existían diferencias significativas en consumo, entre las diferentes situaciones que daban lugar a que no existiera convivencia

actual en pareja (solteras, separadas/divorciadas y viudas). Por otra parte, como resulta obvio, existe un mayor consumo entre aquellas mujeres que refieren haber padecido algún tipo de enfermedad mental.

El análisis multivariante, sin embargo, muestra la limitación de los efectos de estas variables en este grupo de población. Únicamente la edad y haber padecido un trastorno mental, tanto reciente como sostenido, mantienen la significación en este modelo. La interpretación de esta pérdida de significación vuelve a recaer sobre las características de la muestra. Las variables sociodemográficas analizadas están íntimamente relacionadas con la edad. Según se incrementa ésta, crece paralelamente la probabilidad de pertenecer al grupo de mujeres laboralmente inactivas (i.e., jubiladas y amas de casa) y con menor nivel de estudios. Obviamente, también es mayor la probabilidad de haber iniciado la menopausia. Esta estrecha relación hace que finalmente sea la edad la que acapara el valor predictivo sobre el consumo de psicofármacos.

Por otro lado, la otra variable que parece constituirse como un factor de riesgo para este consumo es haber padecido un trastorno mental, ya se haya producido éste durante los últimos 24 meses, o de forma sostenida en el tiempo. La influencia de este factor es tan elevada que consigue que ambas categorías se mantengan como factores de riesgo independientes para el consumo de psicofármacos. Por otra parte, hay que tener en cuenta que, a pesar del importante efecto registrado, no existe una correspondencia perfecta entre padecer trastorno mental y consumir psicofármacos. Así, un 28,2% de aquellas mujeres que habían tomado medicación psicoactiva en el último mes, decían no haber sufrido ningún trastorno mental recientemente. Este elevado porcentaje podría ser explicado, en parte, por la existencia de otras indicaciones aprobadas para estos fármacos tales como el efecto relajante muscular que proporcionan las benzodiazepinas, o la utilización de algunos tipos de anti-depresivos en las migrañas y otras patologías<sup>27,39</sup>. Pero, por otra parte, podría sugerir que un porcentaje relevante de sujetos puede estar consumiendo psicofármacos de forma inadecuada<sup>27,40</sup>, lo que conlleva importantes implicaciones de salud pública que merecen ser analizadas. Probablemente, se necesita profundizar en la investigación de estos aspectos, mayor atención dirigida a analizar el complejo mecanismo que condiciona la prescripción y el uso de psicofármacos en la población, así como el desarrollo de estrategias de intervención en salud dirigidas a mejorar estos resultados.

El otro objetivo principal de este estudio consistía en analizar la contribución relativa de factores genéticos y ambientales al consumo de psicofármacos. La estimación de la heredabilidad obtenida a través de los modelos aplicados indica que, aproximadamente, la mitad de la varianza en esta muestra sería atribuible a factores genéticos y la otra mitad a factores ambientales individuales. Esta estimación es simi-

lar para cualquier tipo de consumo, lo que sustenta la fiabilidad del resultado. Aunque existe una considerable cantidad de literatura acerca de la influencia genética en el inicio y frecuencia de consumo de drogas ilegales y áreas afines, como el consumo de alcohol o tabaco<sup>41,42</sup>, hemos encontrado pocos trabajos comparables. Por ejemplo, Allgulander et al.<sup>32</sup> estimaron una heredabilidad del tratamiento con medicación psicoactiva en gemelos suecos, independiente del sexo, de 0,49. Otro estudio informó de una heredabilidad de 0,28 para el uso de tranquilizantes auto-informado<sup>33</sup>. Aunque no es directamente comparable, nuestra estimación en esta muestra está en un rango similar. Es decir, nuestros datos confirman que los factores genéticos juegan un papel importante en este fenotipo. Dichos factores podrían ser compartidos en parte con patología mental subyacente y, en parte, ser específicos para el consumo de medicación psicoactiva. Especialmente si tenemos en cuenta el alto porcentaje de consumidores que dicen no haber sufrido trastorno mental recientemente. La presencia de morbilidad psicológica leve o rasgos de personalidad (e.g., neuroticismo) podrían actuar como mediadores de tales influencias específicas. Por otra parte, no hemos encontrado impacto alguno de factores ambientales compartidos. Es decir, el ambiente intra-familiar, si alguna vez tuvo un efecto sobre este fenotipo, dejó de tenerlo según se incrementaba la edad y las experiencias individuales concomitantes.

### Limitaciones del estudio

El tipo de población utilizada, a la vez que una fortaleza, puede ser también visto como una limitación de nuestro estudio, ya que impide la comparación con otros grupos de edad y con varones. Los datos recogidos, además presentan también algunas limitaciones. En primer lugar, la referencia temporal del consumo de psicofármacos fue adaptada y, como resultado, no es exactamente la misma que en otros estudios epidemiológicos. Si bien esto puede introducir algunas diferencias en cuanto a la comparación con encuestas de referencia españolas, entendemos que deben ser de escasa magnitud. Por otra parte, esto no invalida los resultados ni afecta, en ningún modo, a la estimación de distribución de varianza. En una línea similar, la referencia temporal del consumo de medicación y de haber padecido trastorno mental no es la misma, hecho común en encuestas de este tipo. Otra limitación es que no puede eliminarse por completo el sesgo de recuerdo y el error por ser datos auto-informados, lo que implica que los resultados deben ser considerados de forma conservadora. Los datos sobre presencia de trastornos mentales fueron recogidos utilizando el listado de enfermedades contenidos en la ENS-2006, pero el diagnóstico de enfermedad mental no fue confirmado clínicamente a través de criterios diagnósticos (DSM-IV-R/ CIE-10). Tampoco se recogieron datos sobre frecuencia de consumo, dosis o duración del tratamiento, datos que habrían aportado mayor profundidad al análisis. Por último, los cambios hormonales

producidos durante la menopausia pueden producir modificaciones en el estado de ánimo que podrían relacionarse con el consumo, independientemente de la edad. Sin embargo, nuestro estudio no está diseñado para identificar tales cambios convenientemente.

## Implicaciones

Este es de los pocos estudios poblacionales sobre uso de medicación psicoactiva realizado mediante entrevista directa en España y es el único que permite una estimación de la heredabilidad de este fenotipo. Así, a pesar de las limitaciones mencionadas, creemos que podría constituirse como un punto de referencia para futuros estudios. Los resultados alcanzados son de utilidad, por un lado, como información de partida para el análisis y planificación de políticas de salud, así como intervenciones de mejora de la prescripción y hábitos de consumo de psicofármacos. Por otro, representan una base necesaria para el desarrollo posterior de análisis más específicos en los que se trate de diseccionar el papel de los factores genéticos en el consumo de medicación psicoactiva, independientemente de la presencia de patología psiquiátrica.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a las gemelas su participación, así como al equipo completo de colaboradores en el Registro de Gemelos de Murcia. El RGM ha contado con financiación de la Fundación Séneca. Agencia Regional para la Ciencia y la Tecnología (08633/PHCS/08 & 15302/PHCS/10), y del Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI11560/2009).

## BIBLIOGRAFÍA

- Secades Villa R, Rodríguez García E, Valderrey Barbero J, Jiménez García JM, Fernández Hermida JR, Vallejo Seco G. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el Principado de Asturias. *Psicothema*. 2003;15(4):650-5.
- Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Peña-Martín C, Artal J, Arias-Bal M, Iglesias C, et al. Orígenes y razones del consumo de psicofármacos y analgésicos en la población general. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 1990;10(32):21-31.
- Codony M, Alonso J, Almansa J, Vilagut G, Domingo A, Pinto-Meza A, et al. Psychotropic medications use in Spain. Results of the ESEMeD-Spain study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(Suppl 2):29-36.
- Alonso-Formento JE. Patrón de consumo de psicofármacos en la población geriátrica de Zaragoza y su relación con la psicopatología. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, 2006.
- Ohayon MM, Caulet M. Insomnia and psychotropic drug consumption. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1995;19(3):421-31.
- Ricci-Cabello I, Ruiz-Pérez I, Plazaola-Castaño J, Montero-Piñar I. Morbilidad psíquica, existencia de diagnóstico y consumo de psicofármacos. Diferencias por Comunidades Autónomas según la Encuesta Nacional de Salud de 2006. *Revista Española de Salud Pública*. 2010;84:29-41.
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. Resultados de adultos. Comparativa España y Región de Murcia. 2006. [http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar\\_publicacion&tid=159&tidsec=88](http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&tid=159&tidsec=88)) y <http://www.mspsi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestasCCAA.htm>
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. 2013. <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- DGPNSD. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Informe de 2011. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011.
- DGPNSD. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. EDADES 2011-2012. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2004;420:55-64.
- Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Pena C, Arenal-González A, Cuesta MJ, Artal JA. Patterns of psychotropic drug use in a Spanish rural community. *British Journal of Psychiatry*. 1989;155:633-41.
- Cooperstock R, Parnell P. Research on psychotropic drug use: A review of findings and methods. *Comprehensive Psychiatry*. 1976;17(5):607-15.
- Carrasco P, Astasio P, Ortega P, Jimenez R, Gil A. Factors related to psychotropic drugs consumption among the Spanish adult population. Data from the Spanish National Health Surveys for 1993, 1995 and 1997. *Medicina Clínica*. 2001;116:324-9.
- Boeuf-Cazou O, Niezborala M, Marquie JC, Lapeyre-Mestre M. Factors associated with psychoactive drug initiation in a sample of workers in France: results of the VISAT cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19:296-305.
- Carrasco-Garrido P, Jimenez-García R, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, de Miguel AG. Psychotropics use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 and 2003. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16:449-57.
- Isacson D, Carsjö K, Haglund B, Smedby B. Psychotropic drug use in a Swedish community—Patterns of individual use during 2 years (1980 y 1981). *Social Science & Medicine*. 1997;44:1871-80.
- Martínez GI ML, Rodríguez MA, Mesa PA, Muñoz JE, Bedoya J. Características del consumo de fármacos psicotrópicos en estudiantes de ciencias de la salud. *Vitae*. 2008;15:244-50.
- Ohayon MM, Caulet M. Psychotropic drug consumption related to sleep complaints in a representative French sample. *European Psychiatry*. 1996;11(Suppl 4):394s.
- Mateo R, Rupérez O, Hernando M, Delgado MA, Sánchez R. Consumo de psicofármacos en atención primaria. *Atención Primaria*. 1997;19:47-50.
- Legrain M, Lecomte T. The consumption of psychotropics in France and some European countries. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1998;56:67-75.
- Villena Ferrer A, Téllez Lapeira JM, Morena Rayo S, Donato Gallart E, Almar Marqués E. Consumo de psicofármacos. Influencia de la disfunción familiar. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:143-8.
- Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Hernández Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R. National trends (2003-

- 2009) and factors related to psychotropic medication use in community-dwelling elderly population. *International Psychogeriatrics* 2013;25:328-38.
24. Voyer P, Cohen D, Lauzon S, Collin J. Factors associated with psychotropic drug use among community-dwelling older persons: A review of empirical studies. *BMC Nursing*. 2004;13:3.
  25. Turrina C, Zimmermann-Tansella C, Micciolo R, Siciliani O. A community survey of psychotropic drug consumption in South Verona: prevalence and associated variables. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1993;28:40-4.
  26. Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Use of addictive anxiolytics and hypnotics in a national cohort of incident users in Norway. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68:311-9.
  27. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Family Practice*. 2011;12:99.
  28. Zimmermann-Tansella C, Donini S, Ciommei AM, Siciliani O. Social factors associated with the use of psychotropic drugs: Alcohol abuse and minor psychiatric morbidity in the community. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1988;77:14-21.
  29. Zimmermann-Tansella C, Donini S, Ciommei AM, Siciliani O. Family factors associated with the use of psychotropic drugs, alcohol abuse, and minor psychiatric morbidity in the community. *Comprehensive Psychiatry*. 1988;29:460-6.
  30. Cerdá Esteve MA, Barral Tafalla D, Gudelis M, Goday A, Farre Albaladejo M, Cano JF. Prevalencia del consumo de fármacos psicoactivos en una población de obesos. *Endocrinología y Nutrición*. 2010;57:155-9.
  31. Ayalon L, Gross R, Yaari A, Feldhamer E, Balicer R, Goldfracht M. Characteristics associated with purchasing antidepressant or anti-anxiety medications through primary care in Israel. *Psychiatric Services*. 2011;62:1041-6.
  32. Allgulander CN J, Rice JP. Psychopathology and treatment of 30,344 twins in Sweden. II. Heritability estimates of psychiatric diagnosis and treatment in 12,884 twin pairs. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1991;83:12-5.
  33. Pedersen N. Twin similarity for usage of common drugs. *Progress in Clinical and Biological Research*. 1981;69(Pt C):53-9.
  34. Ordonana JR, Perez-Riquelme F, Gonzalez-Javier F, Carrillo E, Gomez-Amor J, Martinez-Selva JM. An initiative in Spain for the study of women's health: the Murcia Twin Registry. *Twin Research & Human Genetics*. 2006;9:865-7.
  35. Ordonana JR, Rebollo-Mesa I, Carrillo E, Colodro-Conde L, Garcia-Palomo FJ, Gonzalez-Javier F, et al. The Murcia Twin Registry: a population-based registry of adult multiples in Spain. *Twin Research & Human Genetics*. 2013;16:302-6.
  36. Support ST. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP StataCorp, 2011.
  37. Neale MC. *Mx: Statistical modeling (5th ed.)*. Box 126 Medical College of Virginia, Richmond, VA 23298: Department of Psychiatry, 1999.
  38. Akaike H. Factor analysis and AIC. *Psychometrika*. 1987;1(52):317-32.
  39. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *British Journal of Psychiatry*. 2012;200:393-8.
  40. Nyborg G, Straand J, Brekke M. Inappropriate prescribing for the elderly--a modern epidemic? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68:1085-94.
  41. Flint J, Greenspan RJ, Kendler KS. *How Genes Influence Behavior*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
  42. Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P. *Behavioral Genetics*. 5th ed. New York: Worth Publishers, 2008.