
Combinación de sustancias psicoactivas y conducción de vehículos

M. Farré, P.N. Roset y J. Camí

Departament de Farmacologia i Toxicologia. Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción

El consumo de dos o más psicofármacos puede deberse a la prescripción de más de un medicamento por necesidades terapéuticas, o al empleo de especialidades farmacéuticas que contengan más de un principio activo (incluyendo al alcohol como excipiente). Al margen de la prescripción médica, existe la automedicación mediante preparados psicoactivos de libre dispensación. También es relevante el uso de sustancias de consumo social (alcohol, nicotina y cafeína), así como el eventual abuso de algunos fármacos o drogas.

En un estudio transversal en nuestro medio, se observó que un 6,4% de conductores españoles refería tomar dos o más fármacos habitualmente, mientras que un 22,5% consumía un solo fármaco, y un 24% ingería diariamente alcohol¹. Los mismos autores han descrito que entre los pacientes tratados crónicamente con medicamentos un 21% toma fármacos activos sobre el sistema nervioso central². Otros estudios han descrito la presencia simultánea de alcohol y fármacos en un 10-17% de los conductores accidentados³⁻⁵. En aquellos que dijeron haber consumido alcohol, se detectó un consumo concomitante de benzodiazepinas en un 14% y de *cannabis* en un 8%⁶. En conductores accidentados que no aparentaban estar intoxicados por el alcohol, se detectó un consumo simultáneo de cocaína y *cannabis* en un 12%⁷. En los exámenes forenses de conductores que sufrieron siniestros en los que se descubrió la presencia de cocaína, heroína, o metadona, se confirmó la presencia simultánea de alcohol en un 50% de los conductores positivos a cocaína o heroína, y en un 30% de los positivos a metadona⁸. Por lo tanto, existen razones para pensar que la combinación de algunas sustancias psicoactivas podría ser causa de una mayor accidentabilidad.

Los fármacos psicoactivos pueden dividirse a grandes rasgos y según sus efectos subjeti-

vos en sedantes, estimulantes y sustancias neutras. Atendiendo a sus efectos sobre el rendimiento psicomotor, estas sustancias lo pueden empeorar, mejorar o no tener efecto (neutras). En general, los sedantes empeoran el rendimiento psicomotor y provocan la aparición de efectos subjetivos como somnolencia, dificultad de atención y alteración de los procesos cognoscitivos y de la memoria, mientras que los estimulantes, en ciertas condiciones, pueden mejorar el rendimiento psicomotor. En la tabla I se resumen los efectos de los distintos psicofármacos sobre el rendimiento psicomotor.

Durante el desarrollo de nuevos fármacos psicoactivos, las autoridades reguladoras exigen el estudio específico de los efectos sobre el rendimiento psicomotor, por razones de seguridad. Esto viene especificado en las fichas técnicas y prospectos normalizados de los medicamentos (RD 2236/1993 de 17 de diciembre, BOE 18 de febrero de 1994). Sin embargo, estos estudios podrían ser insuficientes, y en determinados casos, podría considerarse indispensable la realización de estudios de interacción con otros fármacos, en especial con el alcohol y, en menor medida, con otros psicofármacos como los ansiolíticos e hipnóticos (benzodiazepinas o azaspironas), los antidepresivos, los antipsicóticos, los fármacos antihistamínicos, los bloqueadores alfa y betaadrenérgicos, o los antagonistas del calcio. La mayoría de los estudios realizados hasta el presente se ha centrado en el ensayo de la combinación de sedantes entre sí, puesto que la eventual potenciación de sus efectos sedantes podría ser responsable de un aumento de accidentes en la actividad diaria. Otra línea de investigación se ha dirigido a estudiar si mediante la administración de sustancias de carácter estimulante se podrían disminuir los efectos deletéreos del alcohol o de otros psicofármacos, habitualmente sedantes. En definitiva, los estudios de interacción pueden ayudar

TABLA I
EFECTOS DE LOS DISTINTOS PSICOFÁRMACOS Y ALGUNAS DE SUS COMBINACIONES
SOBRE EL RENDIMIENTO PSICOMOTOR

	Rendimiento psicomotor		
	Efecto principal	Alcohol	Benzodiacepinas
<i>Sedantes</i>			
Alcohol ^a	↓↓↓		
Benzodiacepinas ^a			
Ansiolíticas	↓↓	↓↓↓↓	
Hipnóticas	↓↓↓	↓↓↓↓	
Barbitúricos ^a	↓↓↓	↓↓↓↓	
Buspirona ^a	~	↓↓↓	↓↓↓
Antidepresivos ^a			
Tricíclicos	↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
ISRS	~	↓↓↓	↓↓↓
Neurolépticos ^a	↓↓↓	↓↓↓↓	
Antihistamínicos H ₁ ^a			
Clásicos	↓	↓↓↓↓	
Nuevos	~	↓↓↓	
Bloqueadores beta ^a	↓		
Cannabis ^a	↓	↓↓↓(↓)	
Opioides ^a	↓	↓↓↓(↓)	↓↓↓(↓)
<i>Estimulantes</i>			
Anfetaminas ^b	↑↑	↓	
Cocaína ^b	↑↑	↓	
Cafeína ^b	↑	↓↓(↓)	↓↓
Nicotina ^b	↑	↓↓	
<i>Otros</i>			
Alucinógenos	(↓↓↓)		
Flumazenilo	~	↓↓↓	~
Naloxona/Naltrexona	~	↓↓↓	

Símbolos. ↑: mejor rendimiento; ↓: peor rendimiento; ~: sin efectos.

^aLa combinación de sedantes produce suma de efectos (efecto aditivo); ^blos efectos de los estimulantes se observan especialmente en situaciones de fatiga y de privación de sueño; ISRS: inhibidores selectivos de la captación de serotonina.

a comprender mejor los mecanismos de acción de estos fármacos, además de aportar datos sobre la seguridad de sustancias susceptibles de ser prescritas o usadas de manera concomitante.

El término interacción hace referencia estrictamente a la aparición de unos efectos diferentes a los esperados por simple adición tras la administración combinada de 2 fármacos. El sentido de la interacción puede ser sinérgico o de potenciación, cuando los efectos combinados son superiores a la suma de los efectos individuales o, por el contrario, de antagonismo

si la combinación produce menos efectos. Según el mecanismo responsable, las interacciones pueden tener una base farmacocinética, farmacodinámica o ambas a la vez. La interacción farmacocinética se debe a cambios en las concentraciones de los fármacos generalmente debidas a la influencia de un fármaco en la absorción o el metabolismo del otro. La interacción farmacodinámica se establece en los receptores, o a través de la acción sobre mecanismos distintos implicados en la obtención de la misma respuesta. Las interacciones en el receptor se asocian a fenómenos de agonismo

parcial o de antagonismo, puesto que por su propia naturaleza no es posible obtener una respuesta superior a la del ligando más potente a determinadas concentraciones. En cambio, las interacciones en los mecanismos efectores pueden ser tanto de potenciación como de antagonismo. En neuropsicofarmacología, la existencia de una gran interrelación entre los distintos sistemas de neurotransmisores puede dar lugar a que aparezcan múltiples interacciones tras la administración combinada de varias sustancias psicoactivas.

Métodos de estudio

El modelo experimental para el estudio de las interacciones se basa en el ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego y con diseño cruzado (u ocasionalmente paralelo), en voluntarios sanos. La evaluación de la respuesta se realiza mediante una batería de cuestionarios y pruebas de rendimiento psicomotor o en el ensayo de una simulación de conducción⁹. Es imprescindible estudiar cuatro condiciones distintas: cada fármaco por separado, la combinación y el placebo. Además, es importante que al menos uno de los 2 fármacos individualmente produzca efectos medibles, para poder asegurar que el modelo experimental y los métodos de evaluación de la respuesta son sensibles a éstos. A menudo será necesario enmascarar los tratamientos mediante una doble simulación (*double-dummy*) para asegurar el doble ciego. Por otro lado, los sujetos deben ser entrenados con todas las pruebas del estudio, para evitar el efecto del aprendizaje en los resultados, y deberían tener conocimiento o experiencia previa con los efectos de los fármacos, para minimizar la variabilidad de la respuesta debida a las expectativas. A ser posible, los estudios deberían analizar las concentraciones plasmáticas de las sustancias implicadas y analizar su perfil farmacocinético, puesto que algunos de los efectos de la combinación pueden deberse a interacciones farmacocinéticas. En este caso, la modelización farmacocinética-farmacodinámica puede ser especialmente útil para ayudar a interpretar y entender los resultados.

En general, los estudios realizados hasta la actualidad cumplen con la mayoría de los requisitos mencionados. Los sujetos seleccionados son voluntarios sanos, jóvenes y del sexo masculino. Parece demostrado que los efectos conductuales de los psicofármacos no difieren sustancialmente entre los pacientes y los vo-

luntarios sanos. Existen excepciones, como sería el caso de la analgesia con opioides. En cuanto a la edad, el efecto perturbador de las benzodiazepinas sobre el rendimiento psicomotor se incrementa con la edad de los sujetos¹⁰, mientras que los jóvenes podrían ser más sensibles a la sensación subjetiva de sedación. Parece que los efectos del alcohol difieren entre varones y mujeres, observándose diferencias de signo contrario según el tipo de prueba de rendimiento psicomotor, y sensaciones subjetivas de intoxicación más intensas en los primeros¹¹. La farmacocinética de algunos medicamentos puede presentar grandes diferencias entre individuos en función de ciertos rasgos genéticos, esencialmente los relativos a su capacidad metabólica. Este factor debería tenerse en cuenta en la selección de sujetos para estudios con antidepresivos, neurolépticos, opioides, bloqueadores betaadrenérgicos o nicotina.

Habitualmente, los estudios se realizan en administración a dosis única, aunque lo ideal sería realizar estudios con distintas dosis y tras administración múltiple. Evaluar los efectos tanto tras la primera administración de las sustancias, como una vez alcanzadas las concentraciones en equilibrio estable, permitiría el análisis exhaustivo de la interacción a dosis única y múltiple, la posible aparición de fenómenos de tolerancia a los efectos de los fármacos, y la importancia del desarrollo de tolerancia en la interacción. Los estudios a dosis únicas podrían considerarse suficientemente sensibles si puede asumirse o se conoce que no existe tolerancia. Los estudios con distintas dosis permiten analizar la sensibilidad del modelo, la linealidad de la respuesta y los efectos de las diferentes posibilidades de combinaciones. La suma de los efectos de 2 fármacos en un modelo no lineal, o cuando sus efectos individuales se encuentran justo por debajo del límite de sensibilidad del modelo, puede producir una respuesta aparentemente aumentada, que podría interpretarse como una interacción de potenciación⁹.

Generalmente se utilizan pruebas de rendimiento psicomotor en un laboratorio en lugar de realizar estudios de conducción real. Estas últimas, a pesar de su nombre, no dejan de ser condiciones artificiales de conducción. Por ello, hay que considerar los resultados de las pruebas como medidas intermedias (*surrogate end-points*), que podrían no tener relación directa con los efectos clínicos, al no poder considerar todos los factores individuales y del en-

torno implicados en la conducción de vehículos.

Las pruebas de rendimiento psicomotor deben ser complementadas con cuestionarios de efectos subjetivos, puesto que la combinación de sustancias psicoactivas podría provocar cambios en los efectos subjetivos sin correlación con las manifestaciones objetivas. Debe analizarse el nivel de riesgo que es capaz de asumir el sujeto y su agresividad, puesto que los efectos de la interacción a este nivel pueden no ser evidenciados por las pruebas de rendimiento psicomotor y, en cambio, podrían afectar ampliamente a la seguridad de la conducción. Estos aspectos pueden ser evaluados mediante cuestionarios psicométricos.

Las condiciones en las que se realizan tanto las pruebas de rendimiento psicomotor como la administración de los cuestionarios deben estar controladas, puesto que la susceptibilidad de los sujetos a los efectos de algunas sustancias puede modificarse con el grado de activación y estrés, así como según el grado de privación de sueño, el cansancio, la motivación del sujeto o la incentivación de su respuesta.

El orden de administración de los fármacos también influye en la aparición de interacciones. En general, se observa una mayor respuesta cuando se administran los fármacos de tal manera que coincida el inicio de efectos de ambos, que cuando se añade uno de ellos tras la aparición de los efectos del otro. Este fenómeno podría explicarse si la aparición de tolerancia aguda a los efectos del primero comportase el desarrollo de tolerancia cruzada con los efectos del segundo.

También puede ser importante el momento del día en el que se realizan los estudios. Parece que los accidentes son más frecuentes y graves en las primeras horas de la tarde o de la madrugada. Entre las causas, cabe descartar que no exista un fenómeno de cronofarmacología.

En muchos estudios, la demostración de la inexistencia de interacción no está bien fundamentada por falta de poder estadístico. Los requerimientos metodológicos y estadísticos para la demostración de equivalencia son mucho más exigentes que para la demostración de diferencias. Por definición, para falsear una hipótesis sólo se requiere la evidencia de que en un caso particular ésta no se cumple, mientras que para aceptarla se necesita demostrar que en cualquier caso ésta es cierta. Esto, pues, comportaría la realización de estudios con distintos tipos de población, con varios niveles de dosis de los fármacos, tanto tras la administra-

ción única como repetida, y con varias baterías de pruebas de efectos subjetivos y de rendimiento psicomotor. Además, para aumentar la precisión de las medidas y, con ello, el poder del estudio, el tamaño de la muestra de los estudios de interacción debería ser mayor⁹.

Interacciones más significativas

Existen interacciones de base farmacocinética que modifican los efectos de los psicofármacos. Algunos antimicrobianos como la eritromicina y la roxitromicina, o el ketoconazol y el itraconazol, son capaces de interferir el metabolismo del triazolam y del midazolam en el citocromo P450_{3A}, aumentando sus concentraciones plasmáticas y, por ello, sus efectos sobre el rendimiento psicomotor¹²⁻¹⁴. Algunos antidepresivos, como la fluoxetina y la fluvoxamina, aumentan las concentraciones plasmáticas del diazepam¹⁵ o del alprazolam¹⁶ por mecanismos de inhibición metabólica. El alcohol también puede inhibir el metabolismo de algunas benzodiacepinas, así como aumentar la velocidad de absorción de éstas y de algunos antidepresivos al acelerar el tiempo de vaciado gástrico.

Los efectos de la combinación de fármacos psicoactivos con el alcohol son, en general, de tipo aditivo en lo que se refiere a los efectos sedantes y perturbadores del rendimiento psicomotor¹⁷⁻²². En los casos excepcionales en los que estos efectos han parecido potenciarse, la interacción tiene naturaleza farmacocinética²³.

La combinación de alcohol y *cannabis* produce efectos aditivos en la perturbación del rendimiento psicomotor y mayor sensación de intoxicación²⁴. Estos efectos son menos acentuados en sujetos consumidores habituales de *cannabis*, puesto que parece que se desarrolla tolerancia tanto a los efectos de ésta como tolerancia cruzada con el alcohol²⁵.

Existen numerosos trabajos que han estudiado la administración combinada de benzodiacepinas y antidepresivos. Los resultados comunican una sumación de los efectos subjetivos y del empeoramiento del rendimiento psicomotor⁹. En algunos casos la interacción obedece a mecanismos farmacocinéticos^{15,16}.

Antagonismo de los efectos de los sedantes

Durante muchos años se ha estudiado la posibilidad de antagonizar con fármacos los efectos conductuales del alcohol y otros sedantes. Los resultados han sido variables como conse-

cuencia de algunas de las limitaciones expuestas en el apartado de "Métodos de estudio".

Existen algunos estudios que demuestran cómo la cafeína parece revertir los efectos del alcohol sobre el rendimiento psicomotor^{26,27}, mientras que en otros estudios no se demuestra ningún cambio^{28,29}. Estas discrepancias pueden deberse a diferencias en el diseño. En general, dosis elevadas de cafeína podrían revertir los efectos de dosis moderadas de alcohol. Así mismo, parece que la cafeína puede antagonizar el empeoramiento del rendimiento psicomotor inducido por el diazepam y el lorazepam^{30,31}, aunque se han descrito disminuciones de las concentraciones de diazepam tras la administración simultánea de cafeína³².

La nicotina parece revertir los efectos del alcohol sobre el rendimiento psicomotor²⁹. Los efectos combinados de la cafeína y la nicotina podrían reducir los efectos del alcohol en la misma medida que lo hacen por separado, lo que confirma que la combinación de ambos fármacos no provoca efectos aditivos²⁹.

La administración de antagonistas opioides (naloxona o naltrexona) no altera los efectos del alcohol sobre el rendimiento psicomotor, si bien podría aumentar la sensación de sedación³³⁻³⁵. Por otra parte, el antagonista benzodiazepínico flumazenilo revierte de forma completa los efectos de las benzodiazepinas³⁶.

La administración de cocaína puede reducir la sensación de embriaguez y la perturbación del rendimiento psicomotor provocadas por el alcohol^{37,38}. El alcohol reduce el metabolismo de la cocaína e induce la producción de cocaetilena, un metabolito con actividad biológica similar a la cocaína³⁷.

Así mismo, la administración de *d*-anfetamina puede mejorar la alteración del rendimiento inducida por el alcohol, sin disminuir la sensación subjetiva de embriaguez³⁹.

Para establecer de forma concluyente la importancia de los efectos de la combinación de psicofármacos en la conducción de vehículos, en especial las combinaciones múltiples y las interacciones entre sedantes y estimulantes, se necesitan más estudios epidemiológicos y experimentales enfocados sobre este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez FJ, Prada R, Del Río MC. Drugs and alcohol consumption amongst Spanish drivers. *Forensic Sci Int* 1992; 52: 221-225.
2. Del Río MC, Álvarez FJ. Medication use by the driving population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1996; 5: 255-261.
3. McLean S, Parsons RS, Chesterman RB, Dineen R, Johnson MG, Davies NW. Drugs, alcohol and road accidents in Tasmania. *Med J Aust* 1987; 147: 6-11.
4. Joo S. Nachweis von Drogen und Medikamenten bei verkehrsauffälligen Kraftfahrern. *Blutalkohol* 1995; 32: 84-91.
5. Stoduto G, Vingilis E, Kapur BM, Sheu WJ, McLellan BA, Liban CB. Alcohol and drug use among motor vehicle collision victims admitted to a regional trauma unit: demographic, injury, and crash characteristics. *Accid Anal Prev* 1993; 25: 411-420.
6. Staub C, Lacalle H, Fryc O. Présence de psychotropes dans le sang de conducteurs responsables d'accidents de la route ayant consommé en même temps de l'alcool. *Soz Präventivmed* 1994; 39: 143-149.
7. Brookoff D, Cook CS, Williams C, Mann CS. Testing reckless drivers for cocaine and marijuana. *N Engl J Med* 1994; 331: 518-522.
8. Haberman PW, Noble JA, Dufour MC. Alcohol use in combination with cocaine, heroin and methadone by medical examiner cases. *J Stud Alcohol* 1995; 56: 344-347.
9. Mattila MJ, Mattila ME, Nuotto E. Measuring drug-alcohol and drug-drug interactions of psychotropic drugs on human skilled performance. En: Hindmarch I, Stonier PD, editores. *Human psychopharmacology, measures and methods*. Vol 4. Chichester: Wiley, 1993; 165-194.
10. Nikaido AM, Ellinwood EH Jr, Heatherly DG, Gupta SK. Age-related increase in CNS sensitivity to benzodiazepines as assessed by task difficulty. *Psychopharmacology* 1990; 100: 90-97.
11. Hindmarch I, Bhatti JZ, Starmer GA, Mascord DJ, Kerr JS, Sherwood N. The effects of alcohol on the cognitive function of males and females and on skills relating to car driving. *Human Psychopharmacol* 1992; 7: 105-114.
12. Oikkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg J-J et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 298-305.
13. Mattila MJ, Idänpään-Heikkilä JJ, Törnwall M, Vanakoski J. Oral single doses of erythromycin and roxithromycin may increase the effects of midazolam on human performance. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73: 180-185.
14. Oikkola KT, Backman JT, Neuvonen PT. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481-485.
15. Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, Tenbarge JB, Bergstrom RF. The effects of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 412-419.
16. Fleishaker JC, Hulst LK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 35-39.

17. Mattila MJ. Interactions of benzodiazepines on psychomotor skills. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18 (Supl): 21-26.
18. Linnoila M, Johnson J, Dubyoski K, Buchsbaum MS, Schneinin M, Kilts C. Effects of antidepressants on skilled performance. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18 (Supl): 109-120.
19. Seppälä T, Strömberg C, Bergman I. Effects of zimeldine, mianserin and amitriptyline on psychomotor skills and their interaction with ethanol. A placebo controlled cross-over study. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 181-189.
20. Linnoila M, Stapleton JM, Lister R, Moss H, Lane E, Granger A et al. Effects of adinazolam and diazepam, alone and in combination with ethanol, on psychomotor and cognitive performance and on autonomic nervous system reactivity in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 371-377.
21. Linnoila M, Stapleton JM, Lister R, Moss H, Lane E, Granger A et al. Effects of single doses of alprazolam and diazepam, alone and in combination with ethanol, on psychomotor and cognitive performance and on autonomic nervous system reactivity in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 21-28.
22. Wilkinson CJ. The acute effects of zolpidem, administered alone and with alcohol, on cognitive and psychomotor function. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 309-318.
23. Wickstrom E, Godtliebsen OB. The effects of quazepam, triazolam, flunitrazepam and placebo, alone and in combination with ethanol, on daytime sleep, memory, mood and performance. *Human Psychopharmacol* 1988; 3: 101-110.
24. Chait LD, Perry JL. Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance. *Psychopharmacology* 1994; 115: 340-349.
25. Marks DF, MacAvoy MG. Divided attention performance in cannabis users and non-users following alcohol and cannabis separately and in combination. *Psychopharmacology* 1989; 99: 397-401.
26. Hasenfratz M, Bunge A, Dal Pra G, Batting K. Antagonistic effects of caffeine and alcohol on mental performance parameters. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 46: 463-465.
27. Azcona O, Barbanj MJ, Torrent J, Jané F. Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 393-400.
28. Nuotto E, Mattila MJ, Seppälä T, Konno K. Coffee and caffeine and alcohol effects on psychomotor function. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 68-76.
29. Kerr JS, Sherwood N, Hindmarch I. Separate and combined effects of the social drugs on psychomotor performance. *Psychopharmacology* 1991; 104: 113-119.
30. Roache JD, Griffiths RR. Interactions of diazepam and caffeine: behavioral and subjective dose effects in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 26: 801-812.
31. Rulsh CR, Higgins ST, Bickel WK, Hughes JR. Acute behavioral effects of lorazepam and caffeine, alone and in combination, in humans. *Behav Pharmacol* 1994; 5: 245-254.
32. Gohneim MM, Hinrichs JV, Chiang C-K, Loke WH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between caffeine and diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 75-80.
33. Catley DM, Jordan C, Frith CD, Lehane JR, Rhodes AM, Jones JG. Alcohol induced discoordination is not reversed by naloxone. *Psychopharmacology* 1981; 75: 65-68.
34. Bird KD, Chesher GB, Pert J, Starmer GA. Naloxone has no effect on ethanol-induced impairment of psychomotor performance in man. *Psychopharmacology* 1982; 76: 193-197.
35. Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O, Buongiorno G, Hsuing H. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1.463-1.467.
36. Giffiths R, Evans SM, Guarino JJ, Roache JD, Furman WR, Liebson I et al. Intravenous flumazenil following acute and repeated exposure to lorazepam in healthy volunteers: antagonism and precipitated withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 1.163-1.174.
37. Farré M, De la Torre R, Llorente M, Lamas X, Ugena B, Segura J et al. Alcohol and cocaine interactions in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1.364-1.373.
38. Foltin RW, Fischman MW, Phippen PA, Kelly TH. Behavioral effects of cocaine alone and in combination with ethanol or marijuana in humans. *Drug Alcohol Depend* 1993; 32: 93-106.
39. Perez-Reyes M, White WR, McDonald SA, Hicks RE. Interaction between ethanol and dextroamphetamine: effects on psychomotor performance. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 75-81.

DISCUSIÓN

M. REPETTO: Al hilo de lo que se ha comentado en este artículo y también con referencia a discusiones anteriores, me gustaría comentar que a partir de nuestros datos de 1993-1994, se ha evidenciado cierto descenso en la prevalencia de la alcoholemia entre conductores involucrados en accidentes, mien-

tras que el número de casos que presentaban concentraciones sanguíneas de fármacos ha aumentado. También me gustaría puntualizar que considero que es más importante disponer de la información sobre las concentraciones sanguíneas de fármacos que de la dosis empleada. Sin embargo,

no comparto algunas de las opiniones sobre la dificultad en disponer de datos epidemiológicos al respecto. Aunque existen problemas para ello, no creo que sean insolubles, puesto que probablemente las principales limitaciones se encuentren en el muestreo y en la información a los profesionales. A modo de ejemplo, el Instituto Nacional de Toxicología de Sevilla podría contribuir sustancialmente a mejorar la situación si recibiera para analizar más muestras de conductores accidentados. No existen limitaciones económicas importantes dado que se dispone de medios y se trabaja en concierto con instituciones sanitarias dependientes de la Seguridad Social. Por ello, probablemente los principales problemas deriven de quién realiza el muestreo, en qué condiciones se practica, el tipo de muestra, que preferiblemente sea de sangre, y quizás en la necesidad de una adecuada mentalización entre médicos forenses y clínicos. Nuestra experiencia fue bastante negativa cuando intentamos iniciar un programa de determinación de monóxido de carbono en conductores accidentados, partiendo de ciertas evidencias de un comportamiento anómalo por parte de conductores sin alcoholemia pero con valores altos de carboxihemoglobina. A pesar de haber informado de forma insistente a los profesionales responsables, no recibimos más que un número muy reducido de muestras. De ahí que una adecuada mentalización y una conveniente coordinación permitirían, como mínimo, disponer de más información sobre las circunstancias del accidente, del individuo y del muestreo, lo que facilitaría poder proceder a su posterior análisis e interpretación mediante la realización de estudios epidemiológicos.

M. FARRÉ: Creo que ésta es la vía que intentan afrontar otros países como los EE.UU. Como ya se ha comentado, el principal problema que surge después de la determinación de las concentraciones de fármacos en sangre u orina es el de su interpretación. La detección de dichas concentraciones después de una colisión no es prueba suficiente para atribuirle la causalidad del accidente. Es por ello que, para una interpretación más aproximada, se requieren unas bases experimentales sólidas que nos aporten suficiente información al respecto. Finalmente, estoy completamente de acuerdo en que si dispusiéramos de datos sobre las concentraciones de fármacos y accidentes, aunque ello

no sería nada fácil, como mínimo podríamos intentar interpretarlos.

S. CUÉLLAR: Únicamente querría felicitar al ponente por abordar el interesante tema de las interacciones con toda la problemática que su enorme desconocimiento supone. Si bien la combinación de fármacos psicotrópicos y alcohol es un aspecto que debe considerarse básico, creo que merecen también un comentario las interacciones entre el alcohol y otras sustancias como los antihipertensivos, por el riesgo de somnolencia o de caída brusca de la tensión arterial que pueden ocasionar. Así mismo, convendría incidir en la importancia de las interacciones con fármacos como la fenilbutazona, los antiepilépticos y otros utilizados en neuropsiquiatría, y su potencial repercusión en la capacidad de conducción de vehículos. Por otro lado, existe el capítulo de las interacciones que pueden inducir efectos no estrictamente psicomotrices pero, que indirectamente, provocan alguna alteración de la capacidad para conducir. Un ejemplo sería la típica reacción antabús, no únicamente referida a la interacción del alcohol con el disulfirán, sino también con el metronidazol y sustancias similares. Por último, me gustaría saber si se dispone de datos sobre la incidencia, aunque sea a nivel cualitativo, de las interacciones en la accidentalidad.

M. FARRÉ: Después de una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre el tema, únicamente han aparecido los trabajos que han sido presentados. La única información de la que se dispone es la que ha adelantado J. Álvarez sobre la posible participación de los fármacos en alrededor del 10% de muertes por accidentes de circulación. También disponemos de datos sobre drogas de abuso que me ofrezco a facilitarle, fundamentalmente por estudios llevados a cabo en los EE.UU., donde disponen de métodos sencillos y fácilmente accesibles para la determinación de sustancias en orina.

A. MORENO: También soy de la opinión de que el tema de las interacciones medicamentosas es clave dentro del contexto general de esta reunión. En primer lugar, y respecto a los datos que ha presentado de interacción entre alcohol y drogas de abuso, ¿han sido realizados a través de ensayos clínicos en voluntarios? En segundo lugar, ¿cómo han sido tratados dichos estudios desde el punto de vista ético? Otro aspecto fundamental debido al creciente porcentaje de la automedi-

cación en nuestro país sería incidir en el papel de este hábito en la génesis de interacciones. Muchos de los productos empleados como automedicación son mezcla de principios activos, algunos de los cuales son susceptibles de producir algún tipo de sedación. Sería el caso de los antigripales utilizados por los enfermos con el fin de poder desarrollar una actividad normal, lo que lleva a su empleo durante la conducción de vehículos, desconociendo el riesgo potencial que ello puede suponer.

M. FARRÉ: Los experimentos presentados se realizaron siempre en voluntarios sanos con experiencia previa en el empleo de drogas de abuso y los estudios fueron convenientemente autorizados por los correspondientes comités éticos y las autoridades sanitarias.

A. IGUALADA: Respecto a los estudios que ha comentado el Dr. Repetto y que realizan en el Instituto Nacional de Toxicología, quisiera aportar algunos datos obtenidos de un trabajo sobre fallecidos procedentes de accidentes de tráfico, que está llevando a cabo el *Institut Català de Seguretat Viària* conjuntamente con el Instituto Nacional de Toxicología y la Clínica Médico-Forense. A partir de 176 fallecidos se constató que en un 54% de ellos se detectó presencia de alcohol en sangre, por encima o no de los límites legales. En cambio, los conductores fallecidos con presencia de drogas en sangre, como anfetaminas, cocaína, etc., no alcanzaron el 5% de la muestra. Una lectura sencilla de estos datos sería que el conductor que toma este tipo de drogas habitualmente no conduce, mientras que el consumidor de alcohol, a pesar de ello, no deja de conducir.

I. MARTÍNEZ MIR: Me gustaría conocer si se han estudiado las potenciales interacciones que existen en los medicamentos que contienen alcohol como excipiente. En una revisión reciente del Catálogo de Especialidades Far-

macéuticas y del *Vademécum*, como principales fuentes de referencia para médicos y farmacéuticos, hemos encontrado que 189 medicamentos contenían alcohol como excipiente y que en 64 de ellos existía una potencial interacción. Principalmente se trata de antihistamínicos H_1 , neurolépticos y antiepilépticos como la fenitoina. Se ha descrito que concentraciones de alcohol de 0,5 g/l son suficientes para modificar las pautas de conducción cuando se asocian a antihistamínicos H_1 . Por otro lado, dado que en las combinaciones de fármacos que aparecen en los repertorios consultados y en las que figura este dato, las concentraciones de alcohol oscilan entre 5 y 50 g/l, estas interacciones potenciales podrían ser muy importantes. ¿Conoce la existencia de estudios que analicen esta situación? Por otra parte, ¿se ha planteado el Ministerio revisar estas interacciones, a fin de especificar en los prospectos y en la información dirigida a los profesionales sanitarios la posible repercusión que ello pueda tener?

M. FARRÉ: No creo que existan estudios de interacciones entre, por ejemplo, la mezcla de un excipiente alcohólico y un antihistamínico en los que se individualicen los componentes para poder analizar posteriormente su combinación y las posibles interacciones. Aunque sería muy interesante disponer de dicha información, en la documentación de registro de las especialidades farmacéuticas, al tratarse en general de productos antiguos, probablemente esto no existe. Sería interesante que se especificasen las posibles alteraciones farmacocinéticas resultantes de la combinación de las sustancias, así como los valores de alcoholemia alcanzados a las dosis habituales. Lógicamente que el problema dependerá de la concentración de alcohol del producto y de la dosis administrada, además de la capacidad del antihistamínico en alterar el rendimiento psicomotor.