

# Y Originales

## La influencia de los psicofármacos en la conducción

Jesús Matos Larrinaga\*, Leticia Olave Porrúa\*, Antonio Cano-Vindel\*,  
Esperanza Dongil Collado\*\* e Itziar Iruarrizaga Díez\*

\* Universidad Complutense de Madrid

\*\* Universidad Católica de Valencia

Recibido: 12/07/2011 · Aceptado: 24/08/2011

### Resumen

Con el objetivo de condensar los últimos avances de la investigación en la interacción de los psicofármacos en las habilidades implicadas en la conducción se realizó una búsqueda en PubMed y PsycINFO con las palabras clave benzodiazepines, antidepresants, neuroleptics AND drive, driving y drivers. En el trabajo se revisaron todos los artículos publicados desde enero del 2006 hasta octubre de 2010.

### Palabras Clave

Benzodiazepinas, antidepresivos, neurolépticos, psicofármacos, conducción, conductores.

### Abstract

*In order to condense the latest developments in research into the interaction of psychoactive drugs in the skills involved in driving, a search in PubMed and PsycINFO was made, using keywords benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics AND drive, driving and drivers. In the paper all articles published from January 2006 until October 2010 were reviewed.*

### Key Words

Benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, psychoactive drugs, driving, drivers.

Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Itziar Iruarrizaga  
Dpto. Psicología Básica II (Procesos Cognitivos)  
Facultad de Psicología · Universidad Complutense de Madrid  
Campus de Somosaguas s/n  
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)  
e-mail: iciariru@psi.ucm.es



Durante los últimos años hemos asistido a una auténtica revolución tecnológica, los seres humanos hemos conseguido proezas impensables hace unos siglos: desde hacer desplazamientos de miles de kilómetros en pocas horas hasta ganarle terreno a la muerte gracias al asombroso y rápido desarrollo de disciplinas como la medicina o la farmacología. El estilo de vida en los países occidentales pasa por el uso habitual de vehículos a motor como principal medio de transporte, lo que ha ocasionado que las muertes debidas a accidentes de tráfico se encuentren entre los primeros puestos de las listas de problemas sin resolver de los gobiernos. Asimismo, es bien conocida la estrecha relación existente entre consumo de sustancias y accidentabilidad y se ha puesto de manifiesto la imperiosa necesidad de tomar tanto medidas que regulen la conducción de las personas que se encuentran en tratamiento con psicofármacos como estrategias preventivas eficaces del consumo de psicofármacos, alcohol y otras drogas (Cano Vindel, Iruarizaga, Ramos, Dongil, Mae Wood y Salguero, en prensa).

## BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas (BZD) son sustancias depresoras del sistema nervioso central. Son prescritas por los profesionales para aliviar los síntomas de ansiedad y como ayuda para conciliar el sueño o sedar, es decir, son utilizadas como ansiolíticos e hipnóticos. Son una potencial droga de abuso ya que los sujetos que padecen trastornos de ansiedad consiguen reducir los síntomas con su consumo. El tratamiento con BZD es paliativo ya que no cura los trastornos, por lo que la necesidad de tomar

BDZ para funcionar con normalidad puede ser constante a lo largo del tiempo.

En un estudio llevado a cabo en 12 países de Europa, se constató que el consumo de antidepresivos había sufrido un aumento considerable desde el año 2000 al año 2005, debido principalmente a que en las guías terapéuticas se habían empezado a recomendar los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y para el del trastorno de pánico (Allgulander et al., 2003), aún así, las BZD, que eran el tratamiento de elección anterior, no sufrieron un descenso significativo (Ravera et al., 2009).

En España los datos que ofrece el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías señalan un incremento del consumo de tranquilizantes, sedantes y pastillas para dormir con receta. El uso de estas sustancias casi se duplicó del año 2005 al año 2007, del 3,9 al 6,9%, del 2,7 al 3,8% y del 5,1 al 8,6% respectivamente (EMCDDA 2009), teniendo además en cuenta que estos datos provienen de un cuestionario autoinformado y que, con certeza, el porcentaje de población que usa estas sustancias debe ser mayor.

## Accidentabilidad en carretera y consumo de sustancias

En España la Dirección General de Tráfico ofrece datos de fallecidos en accidentes de tráfico. En el año 2008 el 40% de los conductores fallecidos daba positivo para alguna sustancia de las examinadas, el 6,97% lo hacía por consumo de psicofármacos. En el caso de los peatones fallecidos el 33% daba positivo en alguna sustancia, siendo el 11,3% del total



de positivos personas que habían consumido psicofármacos horas antes del accidente fatal.

Las cifras de heridos hospitalizados en Cataluña muestran que son muchos más los hombres que padecen un accidente bajo el efecto de sustancias con porcentajes de 34,4% frente al 16,2% de mujeres, siendo el alcohol y el cannabis las drogas más prevalentes en heridos tras un accidente de tráfico (Santamariña-Rubio et al., 2009).

Los datos señalan que la interacción entre sustancias y carretera es potencialmente peligrosa, lo que justifica la redacción del presente documento, para ello se realizó una búsqueda en PubMed y PsycINFO con las claves "Benzodiazepines" OR "antidepressants" OR "neuroleptics" AND "Traffic Accidents" OR "trafic" OR "drivers", y se revisaron todos los artículos publicados desde enero de 2006 hasta noviembre de 2010.

### Presencia de benzodiazepinas en conductores

A continuación se ofrece en la Tabla I un resumen de los estudios revisados sobre la prevalencia de accidentes de tráfico bajo el efecto de BZD.

En estudios con personas fallecidas tras un accidente de tráfico, los datos van en la dirección de los obtenidos por la DGT en el año 2008. En el estudio realizado por Mravčík et al. (2007) en la República Checa, el 41,9% de conductores fallecidos daba positivo en alguna sustancia, y el 3,6% del total lo hacía por consumo de BZD. Los datos se repiten en un estudio del 2010 en el que el 3,9% del total de 1.040 fallecidos tenían estas sustancias en la sangre (Mravčík et al., 2010). En el norte de Suiza el

porcentaje de conductores fallecidos bajo los efectos los psicofármacos es de 7% (Ahlm et al., 2009), datos que de nuevo concuerdan con los españoles. En estudios similares realizados fuera de Europa se encontró que el porcentaje era considerablemente mayor, por ejemplo 15,9% de una muestra de 5.789 fallecidos en Jordania, conducía bajo los efectos de las BZD (Hadidi et al., 2009).

Cuando hablamos de conductores heridos los porcentajes son considerablemente más altos que los encontrados en fallecidos aunque aparecen variaciones importantes dependiendo del país. En un estudio con 100 pacientes hospitalizados se encontró que un 43% daba positivo para alguna sustancia, el 42% de los positivos tenían BZD en sangre (Ricci et al., 2008). Algo similar ocurría en Victoria (Australia) el 15,6% de los heridos habían consumido BZD (Ch'ng et al., 2007). En el norte de Suiza, en el mismo estudio que se comentó en el párrafo anterior, el porcentaje de personas heridas que había ingerido algún psicofármaco era del 13% (Ahlm et al., 2009). Estos resultados son muy distintos a los encontrados en California, en los que el 18,5% daba positivo para alguna sustancia y solamente el 7,5% de los positivos había consumido BZD (Siliquini et al., 2007) y algo similar ocurre en Grecia ya que solamente el 4% de los accidentados había consumido BZD (Papadodima et al., 2008). En estudios con personas mayores la prevalencia de conductores bajo la influencia de alguna sustancia era del 39% en toda Alemania y de 43% en la ciudad de Hamburgo. El porcentaje de los positivos que lo hacían por BZD era de 24,5% y 23% respectivamente (Iwersen-Bergmann et al., 2009).



**Tabla I.** Resumen de los estudios revisados sobre la prevalencia de accidentes de tráfico bajo el efecto de BZD

Autor y año	Breve descripción	Prevalencia de la presencia en sangre de BZD tras un accidente de tráfico
Ahlm et al. (2009)	Norte de Suiza. Se tomaron muestras en accidentes con heridos y fallecidos durante dos años.	El 7% de los fallecidos daba positivo para algún psicofármaco. En el caso de los heridos el 13%.
Christophersen et al. (2008)	Noruega. Análisis de sospechosos de conducir bajo el efecto de sustancias psicoactivas.	Una o más drogas fueron detectadas en el 80% de los casos. Las más prevalentes eran las BZD con un porcentaje de positivos entre el 38-57%.
Ch'ng et al. (2007)	Victoria, Australia. 436 heridos en accidentes de tráfico.	15,6% daba positivo para BZD.
Gjerde et al. (2008)	Noruega. Se tomaron 12.000 muestras de saliva de forma aleatoria en distintos puntos del país.	El 1,4% de los conductores daba positivo en BZD.
Hadidi et al. (2009)	Jordania. 5.789 autopsias de fallecidos en accidentes de tráfico.	El 15,9% daba positivo para BZD.
Holmgren et al. (2007)	Suiza. 22.777 casos de conductores sospechosos de conducir bajo los efectos de alguna sustancia.	Entre el 80 y el 85% de los examinados dieron positivo para alguna o varias sustancias. El 10% lo hizo en BZD.
Ingsathit et al. (2009)	Tailandia. Se tomaron 1.635 muestras aleatorias a conductores en diferentes regiones.	Un 0,2% tenía BZD en la orina.
Iwersen-Bergmann et al. (2009)	Alemania. Más de 40.000 muestras analizadas de personas mayores que cometían infracciones de tráfico.	El 39% daba positivo en alguna sustancia. El 24,5% de los positivos que habían tenido un accidente tenía BZD en sangre.
Iwersen-Bergmann et al. (2009)	Hamburgo. 10.000 muestras analizadas de personas mayores que cometían infracciones de tráfico.	El 43% daba positivo en alguna sustancia. El 23% de los positivos que habían tenido un accidente tenía BZD en sangre.
Jones et al. (2007)	Suecia. 7.759 casos de conductores sospechosos de conducir bajo los efectos de sustancias.	Se encontraron altos porcentajes de personas bajo los efectos de las BZD a niveles terapéuticos y con receta. Diazepam [N = 1.950 (26%)] y nordazepam [N = 2.168 (28%)].
Karjalainen et al. (2010)	Finlandia. Se analizaron 31.963 pertenecientes a personas que habían dado positivo en alguna sustancia mientras conducían entre los años 1977 y 2007.	El 77% de la muestra daba positivo para dos sustancias o más. Cuando aparecían más de una sustancia, las BZD fueron encontradas en un 20% de los casos en combinación con alcohol y en un 18% de los casos combinadas con anfetaminas.
Keller et al. (2009)	Salzburgo, Austria. 1.167 análisis a personas sospechosas de conducir bajo los efectos de sustancias psicotrópicas.	20% de los análisis daban positivo para BZD.
Mravčík et al. (2010)	República Checa. 1.040 análisis en conductores fallecidos.	3,9% de los fallecidos dio positivo para BZD.



**CONT. Tabla I.** Resumen de los estudios revisados sobre la prevalencia de accidentes de tráfico bajo el efecto de BZD

Autor y año	Breve descripción	Prevalencia de la presencia en sangre de BZD tras un accidente de tráfico
Mravčík et al. (2007)	República Checa. 1.213 fallecidos.	41,9% daba positivo para alguna sustancia. El 3,6 del total de fallecidos tenía BZD en sangre, siendo la sustancia más prevalente después del alcohol.
Officer (2009)	Escocia. Tres grupos de casos de 1996 a 2000 (102 casos), 2003 (26 casos) y 2008 (295 casos) de conductores detenidos por el uso de drogas.	En más del 80% de los casos aparecían BZD. (El alcohol no estaba incluido en el estudio).
Papadodima et al. (2008)	Grecia. Análisis de sangre de involucrados en accidentes de tráfico entre los años 1998 y 2004.	El 4% del total daba positivo para BZD.
Ricci et al. (2008)	100 pacientes de ambos sexos de entre 18 y 65 años de edad examinados después de un accidente de tráfico.	El 43% daban positivo para alguna sustancia. El 42% de los positivos tenían BZD en sangre.
Senna et al. (2010)	Suiza. 4.794 análisis durante el año 2005 en sospechosos de conducir bajo la influencia de sustancias, de los cuales 4.243 eran hombres y 543 eran mujeres	El 89% dio positivo en alguna sustancia. El 6 % lo hizo para BZD.
Siliquini et al. (2007)	Piedmont, California, EEUU. Muestras tomadas en urgencias después de un accidente de tráfico en sujetos de entre 18 y 60 años de edad.	El 18,5% daba positivo para alguna sustancia. El 7,5% de los positivos tenía BZD en sangre.

En algunos casos los porcentajes de personas que han consumido BZD son muy superiores en heridos que en fallecidos, en otros estudios esta tendencia es menos clara, aún así, los porcentajes de ambos grupos son muy superiores a los encontrados en estudios en los que se realizó un muestreo al azar, por ejemplo, en distintos puntos de Noruega, se tomaron 12.000 muestras de saliva en conductores, y solamente un 1,4% de los conductores había consumido BZD (Gjerde et al., 2008). Fuera de Europa, encontramos un estudio en el que esta tendencia es aún más fuerte, es en Tailandia, donde solamente un 0,2% de conductores seleccionados aleatoriamente había consumido BZD (Ingsathit et al., 2009).

El cuarto tipo de estudio que se ha encontrado relacionado con la prevalencia de conducción bajo los efectos de las BZD, consiste en análisis a sospechosos de conducir bajo los efectos de sustancias. En estos casos los porcentajes son mucho mayores. En Noruega, el 80% de los análisis fueron positivos para más de una sustancia, las BZD aparecieron en porcentajes entre el 38% y el 57% (Christophersen et al., 2008). En otro estudio similar con una muestra de 31.963 personas, el 77% dio positivo para dos sustancias o más, las combinaciones con BZD eran las más prevalentes encontrándose en el 20% de los casos junto al alcohol y en el 18% junto con anfetaminas (Karjalainen et al.,



2010). En Suiza las prevalencias son más bajas, Senna et al. (2010) encontraron que el 89% de los conductores conducía bajo los efectos de alguna sustancia, pero solamente el 6% lo hacía bajo los efectos de las BZD, los datos coinciden con los publicados por Holmgren et al. (2007) en el mismo país, que señalaban que entre el 80% y el 85% de los análisis daban positivo para alguna sustancia pero solo el 10% llevaba BZD en sangre. En Salzburgo (Austria) el porcentaje era de 20% en una muestra de 1.167 personas (Keller et al., 2009). En Suecia se encontraron porcentajes altos de personas que usaban la sustancia a niveles terapéuticos y con receta médica diazepam [N = 1.950 (26%)] y nordazepam [N = 2.168 (28%)] de un total de 7.759 análisis en sospechosos de conducir bajo los efectos de una sustancia (Jones et al., 2007). En Escocia, en un estudio con detenidos por el uso de drogas en la conducción, se encontró que más del 80% de 423 personas había consumido BZD, el alcohol no estaba incluido en este estudio.

### Efectos psicomotores de las benzodiacepinas

Los efectos psicomotores de las BZD han sido ampliamente estudiados desde que a finales de los años 60 sustituyeron a los barbitúricos en los tratamientos farmacológicos de la ansiedad y el insomnio. Los efectos secundarios más comunes son la descoordinación de diferentes partes del cuerpo, dificultad a la hora de articular palabras, visión doble y vértigo.

Recientemente se ha investigado la relación entre la dosis de BZD y la competencia en pruebas de sobriedad. En un estudio llevado a cabo por Smink et al. (2008) se clasificó a los

conductores en tres grupos, los que presentaban dosis sub-terapéuticas, los que presentaban dosis terapéuticas y los conductores con dosis altas de la sustancia en sangre, en total se analizaron 171 casos. Las pruebas que correlacionaron negativamente (las puntuaciones altas en las pruebas indicaban buena competencia) con la dosis fueron el test de Romberg, que mide la sensibilidad propioceptiva pidiendo al sujeto que cierre los ojos e intente caminar en línea recta, las observaciones de la conducta, caminar y caminar después de dar vueltas. No se encontraron diferencias en la dilatación de la pupila, orientación ni en la presencia de nistagmos. Además, en algunos sujetos se han encontrado efectos secundarios como agitación, locuacidad, confusión, desinhibición, agresividad, comportamiento violento y pérdida del control de los impulsos (Bramness et al., 2006).

### Relación entre benzodiacepinas y accidentabilidad

La literatura científica reconoce desde hace años que consumir BZD aumenta considerablemente el riesgo de sufrir un accidente de tráfico. Por ejemplo, en un estudio de revisión de publicaciones desde el 1 de junio de 2009 a agosto de 2010 en el que se incluyeron 66 estudios se encontró que el riesgo de tener un accidente bajo los efectos de las BZD era más alto que en usuarios que no habían tomado ninguna sustancia. El riesgo era mayor en las primeras semanas de consumo, además se asoció un mayor riesgo a las BZD de vida media o larga. Sin embargo, la evidencia de que exista sentimiento de culpa tras un accidente en usuarios bajo los efectos de estas sustancias es escasa (Smink et al., 2010). En otra revisión



sistemática sobre artículos desde el año 1978 hasta julio del 2008 que investigaban el riesgo asociado al consumo de fármacos durante la conducción, se concluyó que el riesgo asociado al consumo de BZD está ampliamente estudiado y demostrado (Orriols et al., 2009).

Asimismo, en un metaanálisis del año 2009 en el que se revisaron 406 artículos y se analizaron 27, se encontró que la probabilidad de sufrir un accidente bajo los efectos de la sustancia se multiplicaba por 1,61 en el caso de los estudios que utilizaban grupos de caso y de control. En el caso de estudios de cohorte, la probabilidad de tener un accidente en un usuario de la sustancia se multiplicaba por 1,60. En los estudios con simulador, aunque no se hallaron hallazgos consistentes, los conductores que habían consumido BZD se desviaban de la línea media del carril más que los conductores de los grupos control, con una diferencia de 0,8 entre las medias estandarizadas de ambos grupos (Rapoport et al., 2009).

En otro estudio reciente en el que se estudió la relación entre BZD de vida larga, media y corta con la edad de los conductores se encontró que el consumo de BZD de acción larga y media en usuarios de entre 25 y 54 años multiplican por 1,68 (en el caso de las de vida larga) y por 1,59 (en el caso de las de vida media) la probabilidad de tener un accidente. En el caso de usuarios de 55 años o más, la probabilidad de sufrir un accidente se multiplicaba por 2,06 en el caso de las BZD de larga vida y por 1,50 en el caso de las de vida media. Estos efectos no se encontraron en ninguno de los grupos con sustancias que desaparecen rápidamente del organismo (Dubois et al., 2008). Dando apoyo a lo expuesto

anteriormente, en los primeros 7 días de tratamiento con BZD la probabilidad de sufrir un accidente se multiplica por 2,9 en usuarios que tomaban BZD como tranquilizantes y por 3,3 en usuarios que las tomaban como inductores del sueño (Engeland et al., 2007).

Asimismo, se han estudiado las diferencias entre la gravedad de los accidentes en usuarios que habían consumido alguna droga y la sustancia consumida. Esto es posible gracias al "Injury Severity score (ISS)" que es una medida anatómica que proporciona una puntuación global en pacientes con múltiples lesiones. En el estudio no se encontraron diferencias entre los ISS de conductores que habían consumido alcohol y pacientes que habían consumido otras sustancias, incluidas las BZD (Smink et al., 2008).

En otra revisión, en este caso de estudios del rendimiento de sujetos en simuladores de conducción en los cuales se evaluaba la velocidad, la dirección, la desviación de la línea media del carril, el tiempo de reacción, exactitud de frenado y errores de conducción, se encontró que las BZD y los antidepresivos tricíclicos son las sustancias que más deterioro causan, dependiendo de la población estudiada, de la dosis y del tiempo transcurrido desde la toma (Rapoport y Baniña, 2007), y se estima que el consumo de sustancias, entre otras las BZD, constituye uno de los factores más influyentes de quedarse dormido al volante (Volná y Sonka, 2006).

### Otros hipnóticos, fármacos Z

Estas sustancias se utilizan como hipnóticos, pero no pertenecen a la familia farmacológica de las BZD. Son fármacos de nueva generación



y tienen menos efectos secundarios que las BZD pues actúan de manera más selectiva en el sistema GABA del cerebro. Aun así, estos compuestos, tienen efectos en la memoria y en la conducta psicomotora que dependen principalmente del tiempo transcurrido tras su consumo y de la dosis. Estos efectos son mínimos por la mañana, si se ha tomado el fármaco por la noche (Zammit, 2009), esto es debido a que estas sustancias tienen una vida más corta que las BZD y aunque inducen bien el sueño, su capacidad para mantenerlo es limitada; no obstante, se están desarrollando nuevos fármacos como el zolpidem que actúa de manera prolongada, conservando la rapidez de actuación (Bogan, 2008).

Los fármacos Z están asociados a la dependencia pero experimentalmente se ha demostrado que en dosis terapéuticas y con seguimiento psiquiátrico el riesgo es mínimo (Zammit, 2009). En un estudio en Noruega se investigó la relación entre la concentración en sangre de zopiclona y zolpidem y el nivel de deterioro mediante una prueba clínica y se encontraron relaciones positivas entre la concentración en sangre de la zopiclona y el nivel de deterioro pero, sin embargo, esta relación no se encontró con el zolpidem (Gustavsen et al., 2009). Estos datos son apoyados por un metaanálisis en el que se investigó la interacción de los hipnóticos con la conducción la mañana siguiente de su aplicación. Los resultados muestran que la zopiclona es tan insegura como las BZD mientras que el zolpidem y el zaleplon a dosis recomendadas no tienen efectos sobre la conducción (Verster et al., 2006). En otro estudio se encontró una correlación positiva entre el deterioro de las capacidades cognitivas

y psicomotoras y la concentración de zopiclona, en el caso del zolpidem no se encontró esta correlación (Gustavsen et al., 2009). Por otra parte, Berthelon et al. (2008) compararon el procesamiento visual de sujetos a los que se les había administrado estas sustancias con el procesamiento visual de sujetos que habían tomado flunitracepam (compuesto benzodiazepínico) y no encontraron diferencias significativas a la mañana siguiente en ninguno de los grupos con respecto al grupo control.

Según la opinión de los médicos de atención primaria del Reino Unido en el año 2006, los pacientes tratados con drogas Z se sentían más descansados por la mañana, podían hacer vida normal, tenían menos riesgo de tolerancia a la sustancia, dormían más horas, no producían somnolencia por el día, tenían menos riesgo de accidentes de tráfico y son más seguras para las personas mayores (Siriwardena et al., 2006).

### Sistemas para la detección de benzodiazepinas en conductores

En los últimos años se han desarrollado métodos de detección inmediatos de drogas muy poco invasivos, hay dispositivos que detectan hasta 29 sustancias en saliva en 15 minutos con solo una muestra (Badawi et al., 2009). No obstante, Gjerde et al. (2008) constataron que para la mayoría de sustancias la dispersión de las concentraciones no permitía con fiabilidad predecir la concentración en sangre. Para el diazepam y el nordiazepam, los ratios de concentración fueron 0.036 y 0.027, respectivamente. Datos apoyados por los encontrados por Wille et al. (2009), donde los compuestos benzodiazepínicos tenían un ratio muy reducido (diazepam: 0,02, nordiazepam:



0,04, oxazepam: 0,05 y temazepam: 0,1). En otro estudio en el que se recogieron muestras de sangre y saliva de conductores, se encontró que la especificidad, sensibilidad y exactitud del test de detección de drogas en saliva para las BZD era de 74,4%, 84,2% y 79,2%, respectivamente (Pehrsson et al., 2008). Ello pone de manifiesto que, si bien los nuevos métodos de detección en saliva ofrecen muchas ventajas, resulta necesario desarrollar más los marcadores biológicos que detectan la presencia de sustancias en la saliva dado que aún resultan inciertos fundamentalmente en la detección de cannabis y BZD (Pil y Verstraete, 2008).

En cuanto a detecciones en orina, los detectores ELISA han demostrado una exactitud del 96% para BZD (Kirschbaum et al., 2010). Para la detección de zolpidem hay pruebas que lo discriminan de otros hipnóticos no benzodiazepínicos con una exactitud del 90% (Huynh et al., 2009) lo que supone una mejora importante respecto a los análisis de saliva.

## ANTIDEPRESIVOS

En la categoría de antidepresivos hay cabida para varios tipos de sustancias, las más populares son los antidepresivos tricíclicos y los ISRS, siendo estos últimos los más usados hoy en día.

El tratamiento con antidepresivos y la terapia cognitivo conductual son los tratamientos de primera elección para pacientes con episodios depresivos mayores. En España, según el estudio ESEMeD, el 11,47% de la población tendrá un trastorno del estado de ánimo a lo largo de su vida (Haro et al., 2006). Los antidepresivos en Europa han sufrido un incremento de consumo debido al incremento

de la utilización de los ISRS para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y del trastorno de pánico (Ravera et al., 2009).

### Prevalencia de antidepresivos en conductores

En la literatura revisada, se concede mucha menos importancia a la presencia de antidepresivos en la sangre de conductores que a la presencia de BZD. En un estudio llevado a cabo en Suiza y publicado recientemente, en el que se tomaron muestras de conductores sospechosos de conducir bajo los efectos de alguna sustancia se encontraron porcentajes de conductores bajo el efecto de antidepresivos mucho más bajos que de conductores bajo los efectos de otras sustancias como el alcohol, el cannabis o las anfetaminas (Senna et al., 2010). Además, cuando se encontraban antidepresivos en sangre, generalmente se encontraban en niveles terapéuticos (Jones et al., 2009).

Por otro lado, Officer (2009) encontró que entre conductores arrestados los antidepresivos sedantes junto con los antieméticos y antihistamínicos eran las medicinas que más prevalencia presentaban, frecuentemente con dosis de alcohol en sangre dentro del intervalo permitido por la ley (Officer, 2009).

### Efectos psicomotores de los antidepresivos

Brunnauer et al. (2008) realizaron un estudio con simuladores de conducción en pacientes deprimidos con y sin tratamiento farmacológico: el 65% de pacientes depresivos tratados con reboxitina (inhibidor selectivo



de la recaptación de la noradrenalina) y mirtazapina (agonista de la adrenalina y noradrenalina) no pasaban el criterio mínimo exigido por las autoridades alemanas para conducir pero, tras 14 días de tratamiento, ambos grupos mejoraron en reactividad, atención selectiva y disminuyeron la frecuencia de los accidentes, llegando a tener un riesgo menor que los pacientes deprimidos sin tratamiento. En otro estudio de similares características se midieron los efectos de la mirtazapina, y se vio que a los 30 días de tratamiento el número de accidentes descendía significativamente (Shen et al., 2009).

Asimismo, Iwamoto et al. (2008) compararon el deterioro cognitivo en la conducción de un antidepresivo tricíclico (amitriptilina) y un ISRS (paroxetina) y se comprobó que, a las 4 horas de la administración de los fármacos, el grupo tratado con una dosis aguda de amitriptilina mostraba deficiencias en la conducción en contextos de vía urbana a velocidades bajas además de causar somnolencia subjetiva, mientras que el grupo tratado con paroxetina no mostró deterioro significativo. Estos datos apoyan los encontrados en Alemania con pacientes deprimidos tratados con diferentes tipos de antidepresivos. Los usuarios tratados con ISRS y ISRNa mostraban mejores resultados en tiempo de reacción, tolerancia al estrés y atención selectiva (Brunnauer et al., 2006). Por otra parte, la concentración en el plasma sanguíneo de amitriptilina correlaciona positivamente con el rendimiento siguiendo la dirección de la carretera, efecto que no se encontró para ninguna otra variable de rendimiento en la conducción ni de rendimiento cognitivo (Iwamoto et al., 2008) aunque, en

otro estudio con la misma sustancia, se vio que la desviación de la línea media del carril se incrementaba hasta ser superior que en personas con un índice de alcoholemia de 0.5 mg/ml o más, aunque desaparecía a las dos semanas de tratamiento (Veldhuijzen et al., 2006).

Wingen et al. (2006) señalaron que a las 52 semanas de empezar el tratamiento, los pacientes que tomaban ISRS o ISRNa mostraban déficit en la habilidad de conducción, pero puesto que también obtenían puntuaciones más elevadas en la escala de depresión de Hamilton que las personas del grupo control, los autores atribuyeron los fallos a los síntomas depresivos más que a la medicación.

### **Antidepresivos y riesgo de accidentes**

Hooper et al. (2010) llevaron a cabo un estudio con población militar en el que investigaron numerosas variables que pudieran predecir posibles accidentes mortales de vehículos a motor. La única variable que mostró un efecto positivo fue el tratamiento con antidepresivos (OR= 3,19). Hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio, ya que está hecho con una población muy específica y puede haber factores como la restricción de rango que afecten a la validez del estudio al trasladar las conclusiones a la población general.

En otro estudio realizado en Noruega, se midió por separado el riesgo de padecer un accidente bajo los efectos de antidepresivos sedantes (antidepresivos tricíclicos, mianserina y mirtazapina) y de antidepresivos no sedantes (ISRS, moclobemida, reboxetina y venlafaxina). El índice de ratios estandarizados para los antidepresivos sedantes fue de 1,4 y de los antidepresivos no sedantes fue de 1,6 y, si bien



no hubo diferencias significativas entre sexos, se observó un ligero incremento del riesgo de sufrir accidentes en personas jóvenes (18-34 años) que se encontraban en tratamiento con antidepresivos sedantes (Bramness et al., 2008).

En otro estudio en el que se investigaban los factores médicos que influyen en el riesgo de padecer un accidente, se encontró que sentirse deprimido multiplicaba por 2,43 las probabilidades de sufrir un accidente al volante, mientras que estar con medicación antidepresiva multiplicaba la probabilidad por 1,70 (Sagberg, 2006). Según Gibson et al. (2009) hay un riesgo asociado al uso de ISRS pero tras al menos cuatro semanas de uso continuado.

La medicación para pacientes con trastorno bipolar es diferente, el litio multiplica por 1,3 el riesgo de sufrir un accidente de tráfico y el valproato lo hace por 0,9 (Bramness et al., 2009). Como en el caso de las BZD, Volná y Sonka (2006) consideran entre los factores que más influyen en quedarse dormido al volante el haber tomado antidepresivos sedantes.

## NEUROLÉPTICOS

El caso de estos medicamentos es diferente a los tratados anteriormente. En primer lugar, son recetados a personas con trastornos psicóticos, es decir, no son fármacos potenciales de abuso; en segundo lugar, es un reto terapéutico que los pacientes se adhieran a la medicación, por lo que la prevalencia de consumo de estas sustancias es mucho menor que la prevalencia de BZD y de antidepresivos; en tercer lugar, el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia

incluye déficit neuropsicológicos en la atención, la memoria de trabajo, aprendizaje verbal y la resolución de problemas. Además estos déficit se han asociado a deficiencias en el funcionamiento diario como en el desempeño de un trabajo, en la conducta social y en otras actividades de la vida cotidiana (Matza et al., 2006), por lo que la habilidad para conducir puede estar deteriorada en estos pacientes aún antes de haber tomado ningún fármaco. Por último, el número de estudios que relacionan estos fármacos con la conducción es muchísimo menor que los estudios que relacionan otro tipo de sustancias y su influencia al volante.

### Neurolépticos y conducción

En un estudio realizado con personas con esquizofrenia tratados con monoterapia farmacológica se midió el grado de deterioro de las habilidades psicomotrices y la habilidad para conducir mediante un simulador. Antes del alta, el 25% de los pacientes estaban presentaban un déficit significativo que les incapacitaba para la conducción. Los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos demostraban un mejor nivel en las medidas psicomotrices y en el simulador de conducción (Brunnauer et al., 2009).

En otro estudio Geiger et al. (2007) evaluaron en personas con esquizofrenia la capacidad de conducción antes de ser dados de alta. Todos los pacientes estaban tratados con terapia farmacológica y solamente el 20% de ellos mostraban niveles equiparables a sujetos sanos. A los 6 meses el 50% de los pacientes cumplía los criterios alemanes para ser considerado capacitado para la conducción. Además, la tolerancia al estrés y el tiempo de reacción son



variables que resultaron seriamente afectadas en estos pacientes. Los porcentajes de sujetos capacitados para la conducción que se presentan en estos estudios son muy bajos lo que implica un serio riesgo para la conducción. Lo que no se sabe es si tales déficit se deben a la medicación o a la propia enfermedad en sí. Un reto para la farmacología actual es encontrar nuevos antipsicóticos que no solo mejoren los síntomas positivos y negativos, sino que también mejoren las capacidades cognitivas y psicomotrices asociadas a la patología.

## CONCLUSIONES

La influencia de las BZD en la conducción es clara. Dependiendo del tipo de sustancia, de la dosis y de la vida media en el organismo, los efectos son más o menos potentes. La terapia psicológica ha demostrado ser igual o más eficaz en los trastornos de ansiedad y no tiene efectos secundarios que puedan influir en la conducción, los profesionales de la salud deben saber esto y advertir a los pacientes que existen alternativas al consumo de estas sustancias.

En cuanto a los antidepresivos, la influencia no está tan clara en algunos casos. Los ISRS y los ISRN parecen tener muchos menos efectos sobre las habilidades implicadas en la conducción que los antidepresivos tricíclicos. Aún así, se debería advertir a los pacientes de que la sustancia que están tomando puede repercutir negativamente en sus aptitudes al volante.

Los neurolépticos a su vez están indicados para enfermedades del espectro psicótico. Los déficit cognitivos asociados a estas enferme-

dades enmascaran la influencia real de esta familia de psicofármacos en la conducción. No obstante, un porcentaje muy reducido de personas que toman esta medicación cumplen los criterios mínimos para poder realizar una conducción segura.

Se ha visto que la mayoría de los psicofármacos mencionados a lo largo del texto ejercen una influencia negativa en las aptitudes implicadas en la conducción, por ello es necesario que los profesionales conozcan estas características y adviertan de los peligros potenciales del uso de estas sustancias. Una buena opción es que en los casos en los que a juicio del profesional dos psicofármacos sean equivalentes a nivel terapéutico, se prescriba aquel que conlleve menos efectos secundarios. Tenemos que tener en cuenta que lo que está en juego en muchos de los casos es la vida de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahlm, K., Björnstig, U. & Oström, M. (2009) Alcohol and drugs in fatally and non-fatally injured motor vehicle drivers in northern Sweden. *Accid Anal Prev.* Jan;41(1):129-36.

Allgulander, C., Bandelow, B., Hollander, E., Montgomery, S.A., Nutt, D.J., Okasha, A., Pollack, M.H., Stein, D.J. & Swinson, R.P. (2003). World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr.* Aug;8(8 Suppl 1):53-61. Review.

Badawi, N., Simonsen, K.W., Steentoft, A., Bernhoft, I.M. & Linnet K. (2009). Simultaneous screening and quantification of 29 drugs of abuse in oral fluid by solid-phase extraction



and ultraperformance LC-MS/MS. *Clin Chem. Nov*;55(11):2004-18. Epub 2009 Oct 1.

Berthelon, C., Longcamp, A., Coquerel, A., & Denise, P. (2008). Residual effects of zolpidem, zopiclone and flunitrazepam on the processing of visual information in driving context. *European Review of Applied Psychology*. Volume 58, Issue 2, June 2008, Pages 111-116.

Bogan, R.K. (2008). Treatment options for insomnia--pharmacodynamics of zolpidem extended-release to benefit next-day performance. *Postgrad Med. Sep*;120(3):161-71.

Bosker, W.M. & Huestis, M.A. (2009). Oral fluid testing for drugs of abuse. *Clin Chem. Nov*;55(11):1910-31. Epub 2009 Sep 10.

Bramness, J.G., Skurtveit, S., Neutel, C.I., Mørland, J. & Engeland, A. (2009). An increased risk of road traffic accidents after prescriptions of lithium or valproate? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jun;18(6):492-6.

Bramness, J.G., Skurtveit, S., Neutel, C.I., Mørland, J. & Engeland, A. (2008). Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry.* Jul;69(7):1099-103.

Bramness, J.G., Skurtveit, S. & Mørland, J. (2006). Flunitrazepam: psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. *Forensic Sci Int.* Jun 2;159(2-3):83-91.

Brunnauer, A., Laux, G. & Zwick, S. (2009). Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* Dec;259(8):483-9.

Brunnauer, A., Laux, G., David, I., Fric, M., Hermisson, I. & Möller, H.J. (2008). The impact of reboxetine and mirtazapine on driving simulator performance and psychomotor function in depressed patients. *J Clin Psychiatry.* Dec;69(12):1880-6.

Brunnauer, A., Laux, G., Geiger, E., Soyka, M. & Möller, H.J. (2006). Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry.* Nov;67(11):1776-81.

Cano Vindel, A., Iruarrizaga, I., Ramos, J., Dongil, E., Mae Wood, C. y Salguero, M. (en prensa). Estrés, ansiedad, depresión y vulnerabilidad al accidente. En F. Tortosa Gil y C. Civera-Mollá (Dirs.). *Prevención de Riesgos en los Comportamientos Viales II*. Valencia: Precovir.

Ch'ng, C.W., Fitzgerald, M., Gerostamoulos, J., Cameron, P., Bui, D., Drummer, O.H., Potter, J. & Odell, M. (2007). Drug use in motor vehicle drivers presenting to an Australian, adult major trauma centre. *Emerg Med Australas*;19(4):359-65, 2007 Aug.

Christoffersen, A.S & Mørland, J. (2008). Frequent detection of benzodiazepines in drugged drivers in Norway. *Traffic Inj Prev.* Jun;9(2):98-104.

Dubois, S., Bédard, M. & Weaver, B. (2008). The impact of benzodiazepines on safe driving. *Traffic Inj Prev.* 2008 Oct;9(5):404-13.

EMCDDA (2009) Annual report on the state of the drugs problem in Europe, Lisbon, November 2009.

Engeland, A., Skurtveit, S. & Mørland J. (2007). Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2007 Aug;17(8):597-602.



- Geiger, E., Brunnauer, A. & Laux, G. (2007). Driving Ability in Schizophrenic Patients - Stability and Course. *Psychiat Prax*; 34: S87-S89.
- Gibson, J.E., Hubbard, R.B., Smith, C.J., Tata, L.J., Britton, J.R. & Fogarty, A.W. (2009). Use of self-controlled analytical techniques to assess the association between use of prescription medications and the risk of motor vehicle crashes. *Am J Epidemiol*. Mar 15;169(6):761-8.
- Gjerde, H., Normann, P.T., Pettersen, B.S., Assum, T., Aldrin, M., Johansen, U., Kristoffersen, L., Øiestad, E.L., Christophersen, A.S. & Mørland, J. (2008). Prevalence of alcohol and drugs among Norwegian motor vehicle drivers: a roadside survey. *Accid Anal Prev*. Sep;40(5):1765-72.
- Gustavsen, I., Al-Sammurraie, M., Mørland, J. & Bramness, J.G. (2009). Impairment related to blood drug concentrations of zopiclone and zolpidem compared to alcohol in apprehended drivers. *Accid Anal Prev*. May;41(3):462-6.
- Hadidi, M.S., Ibrahim, M.I., Abdallat, I.M. & Hadidi, K.A. (2009). Current trends in drug abuse associated fatalities - Jordan, 2000-2004. *Forensic Sci Int*. Apr 15;186(1-3):44-7.
- Haro, J.M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., Codony, M., Dolz, M., Dolz, M. & Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina clínica*; 126(12).
- Holmgren, A., Holmgren, P., Kugelberg, F.C., Jones, A.W. & Ahlner, J. (2007). Predominance of illicit drugs and poly-drug use among drug-impaired drivers in Sweden. *Traffic Inj Prev*. Dec;8(4):361-7.
- Hooper, T.I., DeBakey, S.F., Pearse, L., Pratt, S. & Hoffman, K.J. (2010). The use of electronic pharmacy data to investigate prescribed medications and fatal motor vehicle crashes in a military population, 2002-2006. *Accid Anal Prev*. Jan;42(1):261-8.
- Huynh, K., Wang, G., Moore, C., Barhate, R., Coulter, C., Rodrigues, W., Catbagan, P. & Soares, J. (2009). Development of a homogeneous immunoassay for the detection of zolpidem in urine. *J Anal Toxicol*. Oct;33(8):486-90.
- Ingsathit, A., Woratanarat, P., Anukaranonta, T., Rattanasiri, S., Chatchaipun, P., Wattayakorn, K., Lim, S. & Suriyawongpaisal, P. (2009). Prevalence of psychoactive drug use among drivers in Thailand: A roadside survey. *Accident Analysis & Prevention*. Vol. 41, no. 3, pp. 474-478. May.
- Instituto nacional de toxicología y ciencias forenses (2008). Memoria análisis toxicológico muertes 2008.
- Iwamoto, K., Kawamura, Y., Takahashi, M., Uchiyama, Y., Ebe, K., Yoshida, K., Iidaka, T., Noda, Y. & Ozaki N. (2008). Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci*. Oct;62(5):610-6.
- Iwersen-Bergmann, S., Andresen, H., Püschel, K., Heinemann, A. & Renteln-Kruse, W. (2009). Use of psychotropic substances by the elderly and driving accidents. *Z Gerontol Geriatr*. Jun;42(3):193-204.
- Jones, A.W., Kugelberg, F.C., Holmgren, A. & Ahlner, J. (2009). Five-year update on the occurrence of alcohol and other drugs in blood samples from drivers killed in road-traffic crashes in Sweden. *Forensic Sci Int*. Apr 15;186(1-3):56-62. Epub Feb 18.



Jones, A.W., Holmgren, A. & Kugelberg, F.C. (2007). Concentrations of scheduled prescription drugs in blood of impaired drivers: considerations for interpreting the results. *Ther Drug Monit.* Apr;29(2):248-60.

Karjalainen, K.K., Lintonen, T.P., Impinen, A.O., Lillsunde, P.M. & Ostamo, A.I. (2010). Poly-drug findings in drugged driving cases during 1977–2007. *Journal of Substance Use.* Vol 15(2), Apr 2010, pp. 143-156.

Keller, T., Keller, A., Tutsch-Bauer, E. & Monticelli, F. (2009). Driving under the influence of drugs and alcohol in Salzburg and Upper Austria during the years 2003-2007. *Leg Med (Tokyo).* Apr;11 Suppl 1:S98-9.

Kirschbaum, K.M., Musshoff, F., Wilbert, A., Röhrich, J. & Madea, B. (2010). Direct ELISA kits as a sensitive and selective screening method for abstinence control in urine. *Forensic Sci Int.* Oct 6.

Matza, L.S., Buchanan, R., Purdon, S., Brewster-Jordan, J., Zhao, Y. & Revicki, D.A. (2006). Measuring changes in functional status among patients with Schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophr Bull.* Oct;32(4):666-78.

Mravčík, V., Zábbransky, T. & Vorel, F. (2010). Ethanol and other psychoactive substances in fatal road traffic accidents in the Czech Republic in 2008. *Cas Lek Cesk;*149(7):332-6.

Mravčík, V., Vorel, F. & Zábbranský, T. (2007). Drugs and fatal traffic accidents in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health.* Dec;15(4):158-62.

Officer J. (2009). Trends in drug use of Scottish drivers arrested under Section 4 of the Road Traffic Act--a 10 year review. *Sci Justice.* Dec;49(4):237-41.

Orriols, L., Salmi, L.R., Philip, P., Moore, N., Delorme, B., Castot, A. & Lagarde, E. (2009). The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Aug;18(8):647-58

Papadodima, S.A., Athanaselis, S.A., Stefanidou, M.E., Dona, A.A., Papoutsis, I., Maravelias, C.P. & Spiliopoulou C.A. (2008). Driving under the influence in Greece: a 7-year survey (1998-2004). *Forensic Sci Int.* Jan 30;174(2-3):157-60.

Pehrsson, A., Gunnar, T., Engblom, C., Seppä, H., Jama, A., Lillsunde, P. (2008). Roadside oral fluid testing: comparison of the results of drugwipe 5 and drugwipe benzodiazepines on-site tests with laboratory confirmation results of oral fluid and whole blood. *Forensic Sci Int.* Mar 5;175(2-3):140-8.

Pil, K. & Verstraete, A. (2008). Current developments in drug testing in oral fluid. *Ther Drug Monit.* Apr;30(2):196-202.

Rapoport, M.J., Lanctôt, K.L., Streiner, D.L., Bédard, M., Vingilis, E., Murray, B., Schaffer, A., Shulman, K.I. & Herrmann, N. (2009). Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *Clin Psychiatry.* 2009 Apr 21;70(5):663-73.

Rapoport, M.J. & Baniña, M.C. (2007). Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs.* 2007;21(6):503-19.

Ravera, S., Hummel, S.A., Stolk, P., Heerdink, R.E., de Jong-van den Berg, L.T.W. & de Gier, J.J. (2009). The use of driving impairing medicines: a European survey. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1139-1147

Ricci, G., Majori, S., Mantovani, W., Zappaterra, A., Rocca, G. & Buonocore, F. (2008). Prevalence of alcohol and drugs in urine of



- patients involved in road accidents. *J Prev Med Hyg.* Jun;49(2):89-95.
- Sagberg, F. (2006). Driver health and crash involvement: a case-control study. *Accid Anal Prev.* Jan;38(1):28-34.
- Santamariña-Rubio, E., Pérez, K., Ricart, I., Rodríguez-Sanz, M., Rodríguez-Martos, A., Brugal, M.T., Borrell, C., Ariza, C., Díez, E., Beneyto, V.M., Nebot, M., Ramos, P. & Suelves, J.M. (2009). Substance use among road traffic casualties admitted to emergency departments. *Inj Prev.* Apr;15(2):87-94.
- Senna, M.C., Augsburg, M., Aebi, B., Briellmann, T.A., Donzé, N., Dubugnon, J.L., Iten, P.X., Staub, C., Sturm, W., Sutter, K. (2010). First nationwide study on driving under the influence of drugs in Switzerland. *Forensic Sci Int.* May 20;198(1-3):11-6.
- Shen, J., Moller, H.J., Wang, X., Chung, S.A., Shapiro, G.K., Li, X. & Shapiro, C.M. (2009). Mirtazapine, a sedating antidepressant, and improved driving safety in patients with major depressive disorder: a prospective, randomized trial of 28 patients. *J Clin Psychiatry.* Mar;70(3):370-7.
- Siliquini, R., Chiadò, Piat, S., Gianino, M.M. & Renga G. (2007) Drivers involved in road traffic accidents in Piedmont Region: psychoactive substances consumption. *J Prev Med Hyg.* 2007 Dec;48(4):123-8.
- Siriwardena, A.N., Qureshi, Z., Gibson, S., Collier, S. & Latham, M. (2006). GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. *Br J Gen Pract.* Dec;56(533):964-7.
- Smink, B.E., Egberts, A.C., Lusthof, K.J., Uges, D.R. & de Gier J.J. (2010). The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs.* Aug 1;24(8):639-53.
- Smink, B.E., Movig, K.L., Lusthof, K.J., De Gier, J.J., Uges, D.R. & Egberts, A.C. (2008). The relation between the use of psychoactive substances and the severity of the injury in a group of crash-involved drivers admitted to a regional trauma center. *Traffic Inj Prev.* Jun;9(2):105-8.
- Smink, B.E., Lusthof, K.J., de Gier, J.J., Uges, D.R., Egberts, A.C. (2008). The relation between the blood benzodiazepine concentration and performance in suspected impaired drivers. *J Forensic Leg Med.* Nov;15(8):483-8.
- Veldhuijzen, D.S., van Wijck, A.J., Verster, J.C., Kenemans, J.L., Kalkman, C.J., Olivier, B. & Volkerts, E.R. (2006). Acute and subchronic effects of amitriptyline 25mg on actual driving in chronic neuropathic pain patients. *J Psychopharmacol.* Nov;20(6):782-8.
- Verster, J.C., Veldhuijzen, D.S., Patat, A., Olivier, B. & Volkerts, E.R. (2006). Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf.* Jan;1(1):63-71.
- Volná, J. & Sonka, K. (2006). Medical factors of falling asleep behind the wheel. *Prague Med Rep.* 2006;107(3):290-6.
- Wille, S.M., Raes, E., Lillsunde, P., Gunnar, T., Laloup, M., Samyn, N., Christophersen, A.S., Moeller, M.R., Hammer, K.P., Verstraete, A.G. (2009). Relationship between oral fluid and

blood concentrations of drugs of abuse in drivers suspected of driving under the influence of drugs. *Ther Drug Monit.* Aug;31(4):511-9.

Wingen, M., Ramaekers, J.G., Schmitt, J.A. (2006). Driving impairment in depressed patients receiving long-term antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. Sep;188(1):84-91

Zammit, G. (2009). Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf.*;32(9):735-48.