
Evaluación de la actividad psicomotora de los fármacos

M.J. Barbanoj, R.M. Antonijuan, C. García-Gea, E. Masana y A. Morte

Area d'Investigació Farmacològica. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Departament de Farmacologia i Psiquiatria. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción

Uno de los supuestos básicos en psicofarmacología humana es la utilización de los cambios en la ejecución psicomotora como manifestación del efecto de los fármacos sobre el sistema nervioso central (SNC).

Según Hindmarch¹, la ejecución psicomotora sería la resultante de la coordinación de los sistemas sensoriales y motores a través de los procesos de integración y organización del SNC. El procesado de la información se vería influenciado por la personalidad, la memoria y la motivación individual, mientras que la función global de los mecanismos de integración estaría gobernada por el estado de activación del SNC. Mecanismos complejos de retroalimentación y sistemas adaptativos completarían el proceso por el que los estímulos ambientales producen respuestas conductuales apropiadas y coordinadas.

Objetivos de la investigación conductual

La elección del tipo de tarea a utilizar en la evaluación de la actividad psicomotora debería realizarse en función de los objetivos concretos planteados en un estudio particular. Siguiendo a Sanders y Wauschkuhn², tales objetivos, en sentido amplio y bajo una perspectiva general, podrían clasificarse en "proceso-orientados" o en "tarea-orientados".

Las pruebas utilizadas en ambos tipos de aproximaciones podrían ser las mismas, si bien los criterios que condicionarían su elección serían distintos. En la aproximación orientada en el tipo de proceso, la prueba se escogerá como representativa del eventual proceso interno que subyace en su ejecución experimental. Los experimentos son diseñados con la finalidad de establecer las relaciones entre los efectos psicológicos particulares de un fármaco y sus diferentes acciones sobre el SNC incrementando así el conocimiento sobre las

bases neuroquímicas, fisiológicas y biológicas de las funciones mentales del hombre. Los resultados obtenidos utilizando esta aproximación se generalizan a algún proceso o mecanismo interno, si bien hay que tener en cuenta que tales inferencias deben efectuarse con precaución ya que difícilmente puede considerarse que una tarea concreta refleja una única función como, por ejemplo, memoria, velocidad o codificación perceptiva. La ejecución de una tarea, por simple que ésta sea, siempre se lleva a cabo a través de un conjunto de procesos internos, tanto sensoriales como centrales y motores.

En la aproximación orientada en el tipo de tarea, que sería en la que se integraría el tema de la presente reunión: "Fármacos y conducción de vehículos", la prueba se escogerá como representativa de una habilidad o aspecto relevante de una habilidad. Se basa en la asunción de que diferentes características de una ejecución determinada pueden ser debidamente evaluadas en determinados diseños experimentales, esto es, que la prueba escogida puede relacionarse con tal ejecución en la vida real. Los experimentos son planteados con la finalidad de describir la naturaleza e intensidad de los cambios producidos por los fármacos psicoactivos en la ejecución conductual, orientándose, principalmente, a la identificación de fármacos sin efectos deletéreos sobre la conducta y, en menor medida, a la evaluación de la mejoría en el rendimiento psicomotor. Cambios en la ejecución psicológica pueden afectar a la seguridad y al bienestar, tanto de los individuos que toman un determinado fármaco como de aquellas personas que entran en contacto con ellos. Las situaciones que han sido investigadas son numerosas, entre otras: conducción de vehículos, pilotaje de aviones, barcos en el mar y vuelos espaciales, tareas militares, ocupaciones industriales o conductas en el aula escolar³.

Tipo de paradigmas utilizados en la aproximación tarea-orientada

Esta aproximación es francamente atórica y presenta, en general, unas correlaciones entre los criterios de medida y las habilidades objeto de estudio no muy elevadas². Las razones que han sido mencionadas como posibles responsables de tal situación incluyen, entre otras: *a)* diferencias en el nivel de práctica entre la prueba seleccionada y la conducta objeto de estudio, ya que existe la posibilidad de que a medida que se va progresando en la práctica, habilidades inicialmente separadas se transformen en una nueva habilidad integrada; *b)* diferencias en la carga perceptivo-motora entre la prueba seleccionada y la conducta objeto de estudio, o *c)* diferencias en el estado de motivación. La generalización efectuada a las situaciones complejas de la vida real a partir de la ejecución en las pruebas seleccionadas debe ser extremadamente cautelosa, si bien este tipo de inferencias no son nada infrecuentes en la investigación de los efectos de los fármacos psicoactivos⁴.

Los paradigmas utilizados podrían diferenciarse según se lleven a cabo "en vivo" o "en el laboratorio", y en este último caso se podrían distinguir tres situaciones: *a)* simulación de actividades complejas; *b)* baterías de pruebas independientes, y *c)* actividad evocada cerebral.

"En vivo"

En las situaciones de la vida real el individuo establece sus propias interacciones con el medio. Éste se caracteriza por presentar patrones complejos de estímulos que deben ser atendidos y procesados, mientras que la acción apropiada también debe ser escogida y ejecutada. La incertidumbre presente en las situaciones de la vida real puede, sin embargo, limitarse en el diseño de un estudio experimental: los estímulos pueden restringirse artificialmente y las respuestas evaluables definirse de forma estricta³.

Los sujetos pueden intentar compensar cualquier empeoramiento percibido concentrándose en el subgrupo de habilidades objeto de evaluación. Por ejemplo, en un estudio sobre la repercusión del alcohol en la conducción de vehículos, cuando los sujetos eran instruidos para que se concentraran en la precisión más que en la velocidad, la primera no se vio significativamente afectada; sin em-

bargo, cuando las instrucciones sobre precisión/velocidad no fueron dadas, la precisión empeoró significativamente³. Las medidas de seguridad, como el control dual del sistema o las instrucciones para una conducción cautelosa, pueden afectar también a los resultados, a pesar de su importancia. En un estudio sobre la repercusión del alcohol en el pilotaje de aviones, un copiloto estaba presto a tomar el control de la situación y un médico se encontraba sentado detrás del piloto; el copiloto tuvo que ser utilizado frecuentemente⁵. Una limitación adicional en los estudios realizados directamente en situaciones de la vida real es la selección de las habilidades objeto de estudio, dado que no pueden medirse todas las actividades implicadas en ellas. Se pueden utilizar observadores que evalúen subjetiva y globalmente la conducción⁶; sin embargo, sólo han sido desarrolladas evaluaciones objetivas para subhabilidades concretas: conducción en línea recta⁷, conducción bordeando obstáculos⁸, frenado³ y mantenimiento de la velocidad³. Los errores de organización y procedimiento, si bien importantes, han sido evaluados en pocas ocasiones⁵.

A pesar de los problemas mencionados, los estudios "en vivo" constituyen el paradigma más próximo a la situación de un individuo "no observado" y "no evaluado" realizando su normal ocupación. Los mejores estudios serían aquellos que impondrían una interferencia experimental mínima, tanto sobre los requerimientos normales relacionados con la tarea, como sobre la conducta natural del sujeto. La característica de "realidad" de este tipo de estudios tendría como ventaja el hecho de que los sujetos manifestarían sus actitudes naturales en relación a la tarea. Además, las implicaciones de orden práctico derivadas de los estudios efectuados "en vivo" son de deducción más directa que las derivables de estudios en el laboratorio.

"En el laboratorio": simulando actividades complejas

En la actualidad existen simuladores de numerosas habilidades técnicas: conducción de vehículos⁹, pilotaje de aviones¹⁰, pilotaje de helicópteros³ y control del puente de mando de barcos³.

La simulación representa un compromiso entre los estudios "en vivo" y los efectuados mediante baterías de pruebas. La ejecución puede llevarse a cabo en condiciones replica-

bles y seguras, características estas de los estudios efectuados en el laboratorio, mientras que los requerimientos de la tarea son presuntamente similares a aquellos que le son propios en la situación real. Sin embargo, los simuladores varían ampliamente en cuanto a este último factor y su correlación con la tarea "en vivo" frecuentemente no está demostrada. Normalmente poseen más que una validez de construcción una validez aparente, dado que se asemejan a la tarea a efectuar en la vida real pero no se dispone de correlaciones estadísticas demostrativas³. El control de los estímulos en los simuladores tiene la ventaja de la replicabilidad, pero puede conllevar la predictibilidad en diseños con medidas repetidas. Como en los estudios en situaciones reales, existe el problema de la selección de las habilidades a evaluar y su medición. Los simuladores pueden también reproducir sólo ciertos aspectos de la situación real. Por ejemplo, los simuladores de vuelo no reproducen unas condiciones de movimiento del todo apropiadas, lo que produce una variante del mareo de movimiento denominada "mareo del simulador", con unos niveles de incidencia que exceden el 50% en los simuladores de helicóptero más nauseogénicos. Los pilotos experimentados, dado su mayor conocimiento de las condiciones reales de movimiento, son más susceptibles que los sujetos que se inician³.

"En el laboratorio": baterías de pruebas independientes

En un gran número de estudios realizados en el laboratorio se utilizan diferentes pruebas cuya justificación se establece por su analogía con habilidades de la vida real^{11,12}; sin embargo, salvo escasas excepciones, sus correlaciones con las tareas "en vivo" tampoco han sido demostradas. La aseveración de que las baterías de pruebas de laboratorio muestran efectos en habilidades relacionadas con la conducción de vehículos ha sido repetidamente efectuada sin una clara justificación empírica¹³.

Si aceptamos tal analogía, las baterías de pruebas de laboratorio presentarían ciertas ventajas, como la posibilidad de controlar variables aleatorias y de manipular experimentalmente variables de interés. Sin embargo, difieren en muchos aspectos de las tareas a efectuar en situaciones reales, por ejemplo, en cuanto a la duración temporal. Frecuentemente sólo se realizan durante cortos espacios de

tiempo: 30 s¹⁴, o uno¹⁵ o 4 min³, si bien la duración global de toda la batería de pruebas se aproxima más a la situación real¹⁶. Aunque quizá la mayor diferencia entre estas pruebas y la vida real estriba en los requerimientos. En el laboratorio, los sujetos en general son instruidos para que actúen lo más rápido y precisamente posible, si bien esta conducta de "máximo esfuerzo" no es frecuente en condiciones normales, dado que habitualmente la gente se autoorganiza su trabajo a una velocidad confortable que pueda ser mantenida durante largos períodos de tiempo.

Una revisión rápida de la bibliografía revela que las pruebas de laboratorio utilizadas en la evaluación de la denominada actividad psicomotora de los fármacos son diversas, a menudo complejas, con frecuencia no sensibles al efecto del fármaco, muchas veces de difícil replicación y diseñadas con el objetivo adicional de evaluar funciones psicológicas específicas como, por ejemplo, atención, memoria o coordinación. Excede los límites del presente artículo presentar esas diferentes pruebas, que sin duda serán descritas en la próxima presentación. Cada prueba tiene sus propias ventajas e inconvenientes, pero lo eventualmente cuestionable es hasta qué punto cada investigador ha integrado su aproximación en un marco teórico. La mayoría de estudios relacionados con la investigación farmacológica deberían considerarse superficiales en relación a la evaluación crítica de la tarea utilizada para objetivar el efecto de los fármacos sobre el SNC². La mayoría presentan un planteamiento, ni "tarea-orientado" (sin excesiva preocupación por establecer sus correspondencias con tareas "en vivo"), ni "proceso-orientado" (sin excesiva preocupación en investigar los mecanismos psicológicos básicos subyacentes a los efectos farmacológicos) sino más bien lo que podría denominarse "superficie-orientado". Aparte de por tradición, en estos estudios el principal criterio para seleccionar una tarea específica es su "sensibilidad a los efectos de los fármacos", y han sido escasamente comunicadas consideraciones teóricas adicionales.

"En el laboratorio": actividad evocada cerebral

Los potenciales evocados cerebrales son patrones de cambio en los voltajes registrados en el cuero cabelludo como consecuencia de la actividad sincrónica de poblaciones neuronales implicadas en el procesamiento de infor-

mación. Según Donchin¹⁷ estos registros deberían ser considerados como una secuencia de componentes sobrepuestos, cada uno posiblemente representando la actividad de diferentes poblaciones neuronales y originándose según diferentes relaciones con las variables experimentales.

Se han utilizado diversos parámetros para caracterizar los diferentes componentes de los potenciales evocados, entre otros, la latencia de los picos de la respuesta desde el estímulo elicitor, la polaridad de la respuesta (deflexión de la línea base hacia una negatividad o una positividad) y su amplitud. No es necesario comentar que tal sistema clasificatorio fundamentará más la descripción técnica de los registros que su relación con distintas funciones. Sin embargo, tomando tales criterios, se han distinguido tres categorías: exógenos, mesógenos y endógenos¹⁸. Los componentes exógenos (hasta 100 ms) se definen como los que varían principalmente como consecuencia de las características físicas del estímulo; los componentes mesógenos (entre 100 y 300 ms) serían los que se verían afectados tanto por las características físicas del estímulo (intensidad, frecuencia y localización) como por factores situacionales, fisiológicos y psicológicos, y los componentes endógenos (más allá de 300 ms) serían los que se relacionan, principalmente, con ciertas manipulaciones psicológicas. La naturaleza del proceso evaluado se situaría a lo largo del continuo sensorio-cognitivo-motor dependiendo del elemento generador de la actividad: potenciales evocados sensoriales, como respuesta a estímulos sensoriales: visuales, auditivos y/o somáticos, o potenciales evocados motores, como consecuencia previa a la realización de un acto motor.

Estas evaluaciones de indudable interés, entre otras razones, por el alto grado de resolución en el dominio temporal que las caracteriza (del orden de ms) que posibilita un estudio pormenorizado de la cronometría de la actividad psicomotora, elemento de máxima utilidad ante una aproximación orientada en el proceso, se enfrentan al inconveniente que resulta de la aparente artificialidad de su realización. Esta característica ha generado un importante debate en relación a la generalización de las implicaciones de orden práctico derivables de los resultados obtenidos con tales evaluaciones, máxima preocupación cuando nos encontramos ante una aproximación orientada en la tarea.

Justificación teórica de la investigación conductual

Dentro del marco teórico general de la investigación sobre la conducta humana los fármacos psicoactivos han sido considerados tradicionalmente como pertenecientes a la categoría de los denominados "estresores orgánicos", prevaleciendo la noción de que su modo de acción, al igual que el de los denominados "estresores ambientales", se veía limitado a la estimulación o sedación. Sin embargo, la hipótesis de que los estresores tendrían unos efectos generales y no específicos sobre el nivel de activación y estado de ánimo ha ido cambiando gradualmente hacia la hipótesis de un efecto preciso sobre los diferentes aspectos del procesamiento de información. Este cambio ha sido consecuencia de una nueva concepción sobre la relación entre conducta y actividad de estructuras cognitivo-energéticas altamente específicas¹⁹. Tal concepción está parcialmente basada en la analogía existente con las computadoras, en el sentido de que el cerebro humano, de manera similar a los ordenadores, incorpora una información, la procesa y finalmente emite una respuesta. Una vez la información ha accedido al SNC, pasa a través de una serie de etapas de procesamiento, puede o no ser retenida, puede o no hacerse consciente y puede o no originar una respuesta conductual. Las etapas de procesamiento implicarían, entre otros, procesos de identificación y clasificación, tanto de la información como de su origen; asignación de significación; comparaciones, bien con otra información que llega o bien con información almacenada en memoria. Es de destacar la controversia todavía existente sobre diversos aspectos organizativos de la estructura y funcionalismo cerebral, que afecta a conceptos como la atención, la división de los diferentes tipos de memoria, o el propio modo de procesar la información, en serie o en paralelo²⁰. En este contexto, los estresores tendrían efectos específicos dependiendo, no sólo del tipo de estresor, sino también del tipo de tarea, concretamente implicados. Así, la acción de los fármacos sobre el SNC, si bien frecuentemente asociada con aspectos energéticos de la conducta, podría relacionarse con efectos directos sobre mecanismos de procesamiento cognitivo incluidos en las funciones perceptivas, mnésicas, motoras o de raciocinio.

Factores tales como la personalidad, la motivación, el aprendizaje y la experiencia previa,

influyen y modulan el establecimiento de relaciones entre los estímulos y las respuestas. Eysenck²¹ y Claridge²² comunicaron la existencia de una relación en "U" invertida entre algunas dimensiones de personalidad y la ejecución de tareas sensorio-motoras, como por ejemplo, entre neuroticismo y el rotor de persecución. También han sido descritas relaciones significativas entre neuroticismo y cambios en la ejecución con benzodiazepinas. En estudios donde se pretende evaluar el efecto de fármacos psicoactivos en voluntarios normales, la interacción entre personalidad y ejecución puede minimizarse preseleccionando a los sujetos, por ejemplo, incluyendo sólo a aquellos con puntuaciones dentro de una desviación estándar de las puntuaciones normativas para su edad y sexo. Las intenciones de los sujetos, el nivel de retribución económica y las expectativas de investigadores y sujetos pueden tener influencias importantes en los resultados experimentales²³. Tales variables sólo pueden ser controladas con el uso de diseños experimentales a doble ciego y con una selección cuidadosa de los voluntarios. La motivación intrínseca de la situación experimental es también un determinante importante de la ejecución. La acción de los fármacos sobre la ejecución conductual también puede verse afectada por tal factor. Fergus y Hindmarch²⁴ no pudieron demostrar ningún empeoramiento en el tiempo de reacción, tras 30 mg de administración de temazepam o de placebo, en un simulador de conducción automovilística. Sin embargo, Hindmarch²⁵ encontró un empeoramiento significativo en el tiempo de reacción tras 30 mg de tratamiento con temazepam en relación a placebo en una típica prueba de laboratorio. Los protocolos, dosis y sujetos experimentales fueron similares en ambos estudios, interpretándose los resultados contrarios como consecuencia de la diferente situación experimental: la evaluación del tiempo de reacción con un simulador de conducción automovilística es una situación con un nivel de motivación intrínseca superior al originado con una prueba de laboratorio. La sensibilidad de una prueba debería, pues, asegurarse incluyendo un control positivo como tratamiento adicional en el diseño experimental. Cualquier prueba que implique la coordinación de los sistemas sensoriales y motores como, por ejemplo, el rotor de persecución, está sujeta a los efectos de la práctica y el aprendizaje ya que, tras la repetición de la prueba, el sujeto adquiere habilidades que facilitan su ejecu-

ción²⁶. Estos efectos de la práctica y el aprendizaje son fácilmente controlables. Antes de iniciar el estudio todos los sujetos deben ser entrenados en las tareas hasta que sus "curvas de aprendizaje" alcancen una meseta. En diseños donde se utilicen realizaciones repetidas de pruebas con códigos, procedimientos aritméticos mentales, memorización de material, cancelación de letras o estímulos secuenciales similares, es necesario cambiar de forma aleatoria el código, la letra a cancelar o el material a memorizar, cada vez que se efectúa la prueba para prevenir el recuerdo o familiarización con la solución o respuesta.

Todo ello condiciona una elevada complejidad en las relaciones entre la actividad conductual abierta del organismo y los estímulos que afectan al individuo en un momento particular en el tiempo, haciendo que la tarea de proporcionar un modelo de conducta fidedigno y parsimonioso sea extraordinariamente difícil. Así, diversos autores han aislado, lo que podrían denominarse, las variables principales que configurarían la reacción psicomotora. De esta forma, Hindmarch¹ identifica cuatro componentes esenciales: a) aspectos de procesamiento sensorial; b) mecanismos de procesado e integración central; c) las respuestas motoras abiertas, y d) la coordinación sensorio-motora global. En su aproximación no utiliza como componentes explicativos de la conducta psicomotora conceptos como atención o concentración. Wesnes²⁷ distingue diferentes áreas funcionales de interés, en particular: atención, ejecución intelectual, ejecución psicomotora, percepción y memoria y aprendizaje. Vogel²⁸ establece las siguientes áreas en la conducta: a) reflejos simples; b) función cortical; c) ejecución perceptivo-motora; d) toma de decisiones, y e) pruebas de concentración. Sin duda existen otras conceptualizaciones de las variables principales que configuran el rendimiento psicomotor; sin embargo, sirven las expuestas como modelo para comunicar la confusa situación hallada en la teorización de los resultados de los estudios en psicofarmacología humana; por ejemplo, una prueba, por otra parte calificada de "elemental" como es el tiempo simple de reacción, es clasificada de distinta forma según cada autor: como medida de coordinación de sistemas sensoriales y motores¹, como medida de atención²⁷ o como medida de reflejos simples²⁸. Saletu²⁹, por otro lado, utiliza bajo el nombre de tiempo de reacción, en cierto modo en contraposición a un tiempo de reacción ante elección múltiple, una tarea

en la que se requiere el reconocimiento simultáneo de dos estímulos. No es infrecuente encontrarnos ante una prueba que recibe la misma denominación por parte de diversos autores pero que evaluada su definición particular fácilmente se identifica con requerimientos de procesado distintos.

Aproximación integrada en la investigación conductual

La evaluación de la actividad psicomotora únicamente mediante la utilización de cualquiera de las tareas incluidas en los diferentes paradigmas descritos presenta importantes limitaciones, especialmente en relación a la extensión de su aplicabilidad práctica en la vida cotidiana. Complementar su estudio con la evaluación de los cambios subjetivos y los cambios electroencefalográficos asociados proporciona, con frecuencia, elementos decisivos en la interpretación de los resultados.

En un ensayo cuyo objetivo consistía en determinar el efecto sobre la actividad psicomotora de dosis crecientes de 5, 10 y 15 mg de diazepam, la incorporación de escalas de autoevaluación subjetiva permitió observar una disociación entre la magnitud del deterioro experimentado en las pruebas conductuales y en las evaluaciones subjetivas, en especial con la dosis de 10 mg en la que los sujetos llevaron a cabo una infravaloración subjetiva en relación a las alteraciones objetivas ocasionadas³⁰. En otro ensayo, cuyo objetivo consistía en determinar la seguridad conductual de dosis periféricamente equivalentes de antihistamínicos H₁, 25 mg de hidroxicina, 10 mg de cetiricina, 120 mg de terfenadina y 10 mg de loratadina, la incorporación de registros de EEG permitió establecer una diferenciación entre los nuevos fármacos "no sedantes": mientras que dosis de 120 mg de terfenadina, 10 mg de loratadina y 10 mg de cetiricina contrariamente a dosis de 25 mg de hidroxicina no se diferenciaban del placebo en las pruebas conductuales, sólo dosis de 10 mg de cetiricina, al igual que de 25 mg de hidroxicina aunque con menor intensidad, ocasionaron cambios diferenciables de placebo en el EEG³¹. En los dos ejemplos descritos, el cambio experimentado en la interpretación práctica de los resultados como consecuencia de haber incorporado técnicas adicionales a las pruebas de evaluación de la ejecución psicomotora es manifiesto y de una trascendencia aplicada incuestionable.

BIBLIOGRAFÍA

- Hindmarch I. Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 189-209.
- Sanders AF, Wauschkuhn CH. Drugs and information processing in skilled performance. En: Hindmarch I, Ott H, editores. *Benzodiazepine receptor ligands, memory and information processing*. Berlín: Springer-Verlag, 1988; 23-47.
- Parrott AC. Assessment of psychological performance in applied situations. En: Hindmarch I, Stonier PD, editores. *Human psychopharmacology: measures and methods*. Vol. 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1987; 93-112.
- Willumeit HP, Ott H, Neubert W. Simulated car driving as a useful technique for the determination of residual effects and alcohol interaction after short- and long-acting benzodiazepines. *Psychopharmacology* 1984; 1: 182-192.
- Billings CE, Wick RL, Gerke RJ, Chase RC. Effects of ethyl alcohol on pilot performance. *Aerospace Med* 1973; 44: 379-382.
- De Gier JJ, Hart BJ, Neimens FA, Bergman H. Psychomotor performance and real driving performance of outpatients receiving diazepam. *Psychopharmacology* 1981; 73: 340-344.
- O'Hanlon JF, Haak T, Blaauw GJ, Riemersma JB. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. *Science* 1982; 217: 79-81.
- Betts TA, Birtle J. Effect of two hypnotic drugs on actual driving performance next morning. *BMJ* 1982; 285: 852.
- Crancer A, Dille JM, Delay JC, Wallace JE, Haykin MD. Comparison of the effects of marijuana and alcohol on simulated driving performance. *Science* 1969; 164: 851-854.
- Janowsky DS, Meacham MP, Blaine JD, Schoor M, Bozzetti LP. Simulated flying performance after marijuana intoxication. *Aviat Space Environ Med* 1976; 47: 124-128.
- Landauer AA, Milner G, Patman J. Alcohol and amitriptyline effects on skills related to driving behavior. *Science* 1969; 163: 1.467-1.468.
- Johnson LC, Chernik DA. Sedative hypnotics and human performance. *Psychopharmacology* 1982; 76: 101-113.
- Clayton AB. The effects of psychotropic drugs upon driving-related skills. *Hum Factors* 1976; 18: 241-252.
- Linnoila M, Saario I, Maki M. Effect of treatment with diazepam or lithium and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 337-342.
- Saario I, Linnoila M, Mattila MJ. Modification by diazepam or thioridazine of the psychomotor skills related to driving: a subacute trial in neurotic out-patients. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 843-848.
- Ghoneim MM, Mewaldt SP. Effects of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory. *Psychopharmacology* 1975; 44: 257-262.

17. Donchin E. Event-related brain potentials: a tool in the study of human information processing. En: Begleiter H, editor. *Evoked brain potentials and behavior*. Nueva York: Plenum Press, 1979; 13-88.
18. Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenberger W, Birbaumer N. *Slow brain potentials and behavior*. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1982.
19. Sanders AF. Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychol* 1983; 53: 61-95.
20. Wesnes K, Simpson P, Christmas L. The assessment of human information-processing abilities in psychopharmacology. En: Hindmarch I, Stonier PD, editores. *Human psychopharmacology: measures and methods*. Vol. 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1987; 79-92.
21. Eysenck HJ. *Experiments with drugs*. Oxford: Pergamon, 1963.
22. Claridge GS. *Drugs and human behaviour*. Londres: Allen Lane, 1970.
23. Ayd FJ. Motivations and rewards for volunteering to be an experimental subject. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 771-781.
24. Fargus PCG, Hindmarch I. A 1,4 benzodiazepine, temazepam: effect on reaction time related to car driving. *IRCS Med Sci* 1974; 2: 1.173.
25. Hindmarch I. A 1,4 benzodiazepine, temazepam (K3917): its effects on some psychological parameters of sleep and behaviour. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1.836-1.839.
26. Schulz R, Reimann IW. Practice effect of volunteers in repeated psychometric testing. How to handle this intervening variable in clinical pharmacology studies? *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1988; 10: 657-661.
27. Wesnes K. The effects of psychotropic drugs upon human behaviour. En: Wittenborn JR, editor. *Modern problems of pharmacopsychiatry: behavior and pharmacology*. Vol. 12. Basilea: Karger, 1977; 37-58.
28. Vogel JR. Objective measurement of human performance changes produced by anti-anxiety drugs. En: Fielding S, Lal H, editores. *Industrial pharmacology. Anxiolytics*. Vol. 3. Nueva York: Futura Publishing Co. Inc., 1979; 343-374.
29. Saletu B. *Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf*. Basilea: Karger, 1976.
30. Barbanoj MJ, Azcona O, Martín M, Gich I, Gorina E, Izquierdo I et al. Dose ranging study of buspirone vs diazepam on psychomotor performance and self-rating reports. Barcelona: Proceedings of the Third Congress of the Mediterranean Society of Therapy, 1988.
31. Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F et al. Assessing acute adverse vigilance-related CNS effects of "non-sedative" antihistamines: relevance of the "integrated approach" in phase I studies. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 65.

DISCUSIÓN

F.J. ÁLVAREZ: Relacionado con el rendimiento psicomotor y con gran número de actividades, se encuentra el tema de la adopción de conductas de riesgo. ¿El efecto de los fármacos sobre la actividad psicomotora debe considerarse de forma separada de su posible influencia en la adopción de conductas de riesgo, o bien es difícil establecer esta diferenciación?

M.J. BARBANOJ: En realidad, se tendrían que valorar por separado. La selección de estrategias para enfrentarnos a determinados problemas es un aspecto que ha estado sistemáticamente relegado, probablemente por la propia complejidad de la formulación teórica que subyace a todo lo que es toma de decisiones y elección de estrategias para afrontar un problema concreto. El efecto de los fármacos es valorado, habitualmente, sobre el resultado final de la ejecución psicomotora, pero previamente a dicha ejecución psicomotora intervienen procesos de planteamiento de estrategia o plan de actuación, donde también podrían incidir los medicamentos. La falta de estudios sistematizados

orientados a estas fases previas conlleva que, a pesar de su importancia, los efectos de los fármacos sobre las conductas de riesgo no sean lo suficientemente analizados.

S. ERILL: Anteriormente se han presentado una serie de técnicas muy atractivas y de complejidad variable, las cuales permiten identificar las acciones de los fármacos sobre el sistema nervioso central. Un aspecto que me parece fundamental es saber si dichas técnicas permiten únicamente discernir entre respuestas positivas o negativas, o bien son capaces de encontrar relaciones dosis-respuesta. A mi entender, existe el peligro de atribuir mayor validez a una determinada técnica cuanto más compleja e instrumental sea ésta. En el caso de los potenciales evocados visuales, por ejemplo, existen evidencias de que son sensibles de manera dependiente de la dosis a escopolamina. Sin embargo, creo que aparecen pocos trabajos en la bibliografía que incidan en este aspecto fundamental.

M.J. BARBANOJ: Estoy totalmente de acuerdo en que un aspecto fundamental para generalizar

y entender la aplicación práctica de todo lo que se ha comentando es que su evaluación pueda efectuarse con técnicas que sean sensibles a pequeños cambios, es decir, que se pueda obtener una relación dosis-respuesta entre concentraciones de fármaco y efectos analizados. Cuanto más nos alejamos del paradigma en vivo, las técnicas utilizadas nos permiten una mayor diferenciación, aunque también nos alejamos más del poder de generalización de los resultados. Es evidente que si queremos clasificar de una manera estricta los diferentes fármacos de un deter-

minado grupo terapéutico en función de su peligrosidad o queremos ordenarlos en cuanto al efecto de las diferentes dosis, esto se debería llevar a cabo con tareas de laboratorio que nos van a permitir llegar a resultados generalizables. Si, por el contrario, esto se realiza mediante paradigmas que teóricamente están más próximos a la situación real, la sensibilidad de éstos es mucho menor. Varios estudios demuestran que en las pruebas de laboratorio y en la actividad evocada cerebral se refleja esta dependencia de la dosis en los resultados.