



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION EN
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**Estudio de utilización de medicamentos
con pictograma “Medicamentos y
Conducción”: prevalencia de consumo
en la población de Castilla y León.**

Presentada por Eduardo Gutiérrez Abejón para
optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Francisco Herrera Gómez
F. Javier Álvarez González.
2019

El peldaño de una escalera nunca fue diseñado para descansar, sino para sostener el pie de un hombre lo suficiente para permitirle poner el otro un poco más arriba.

Thomas Henry Huxley (1825-1895) Zoólogo inglés

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado de alguna forma en la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Profesor F. Javier Álvarez González, por confiar en mí y facilitarme la oportunidad de realizar este proyecto. Por haberme brindado su apoyo, su experiencia, su tiempo y su consejo.

Al Dr. Francisco Herrera Gómez, por su incalculable apoyo y por todo el tiempo que ha dedicado en la planificación y desarrollo de este proyecto.

A los coautores de los artículos por haberme permitido presentarlos en este compendio, en especial a Paloma Criado Espegel, con la que he compartido muchas horas de trabajo en la Dirección Técnica de Asistencia Farmacéutica.

Al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, a la Dirección Técnica de Asistencia Farmacéutica de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León y a la Dirección General de Tráfico por la aprobación del estudio y por la cesión de datos respectivamente, sin los cuales no habría sido posible la realización de este trabajo.

A Begoña Valdés, secretaria del Área de Farmacología por su simpatía y colaboración en muchos momentos de la realización de este proyecto.

Por último hacer mención a mi familia, cuyo aliento y ánimos han sido fundamentales para lograr el objetivo de realizar esta Tesis Doctoral, en especial a mis padres Vicente y Ana, que con su ejemplo nos han enseñado a mi hermana Ana y a mí a no conformarnos en ningún aspecto de la vida, especialmente en el académico y profesional.

A todos ellos, muchas gracias.

**Estudio de utilización de medicamentos con
pictograma “Medicamentos y Conducción”:
prevalencia de consumo en la población de
Castilla y León.**

Eduardo Gutiérrez Abejón.

2019.

INDICE

Capítulo 1: Introducción General	13
ABREVIATURAS	15
INDICE DE TABLAS.	17
INDICE DE FIGURAS.	18
1. ANTECEDENTES.	21
1.1. La magnitud de las colisiones de tráfico.	21
1.2. Enfermedad, sustancias y rendimiento psicomotor.	26
1.3. Medicamentos y riesgos de implicación en colisiones de tráfico.	29
1.4. Medicamentos, efectos adversos y capacidad de conducir.	34
1.5. Regulación sobre la presencia de drogas y medicamentos en la conducción.	37
1.6. Información incluida en los medicamentos sobre los efectos en la conducción.	40
1.7. Clasificación DRUID.	46
1.8. Comunicación del riesgo a los pacientes.	49
2. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS.	65
2.1. Justificación.	65
2.2. Hipótesis general.	67
2.3. Hipótesis específicas.	68
3. OBJETIVOS.	69
3.1. Objetivo general.	69
3.2. Objetivos específicos.	69
4. METODOLOGIA.	71
4.1. Tipo de estudio.	71
4.2. Población.	71

4.3.	Censo de conductores.	71
4.4.	Medicamentos seleccionados.	73
4.5.	Fuente de información.	75
4.6.	Variables.	76
4.7.	Análisis estadístico.	79
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CESIÓN DE DATOS.	81
6.	RESULTADOS, APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA TESIS DOCTORAL.	83
7.	PERSPECTIVAS DE FUTURO.	85
7.1.	Nº de pacientes que han tomado algún tipo de medicamento.	85
7.2.	Antidepresivos.	86
7.3.	Opioides.	89
7.4.	Medicamentos oftalmológicos.	92
8.	CONCLUSIONES.	95
9.	BIBLIOGRAFIA.	99
Capítulo 2.		113
	Use of driving-impairing medicines by a Spanish population: a population-based registry study	113
	ABSTRACT	115
	1. BACKGROUND	117
	2. METHODS	120
	3. RESULTS	124
	4. DISCUSSION	131
	5. CONCLUSIONS	136
	6. REFERENCES	139
Capítulo 3.		149

The Problem of Benzodiazepine Use and Its Extent in the Driver Population: A Population-Based Registry Study 149

ABSTRACT 151

1. INTRODUCTION 153

2. METHODS 156

3. RESULTS 158

4. DISCUSSION 163

5. CONCLUSIONS 168

6. REFERENCES 170

1.1 APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA 177

Capítulo 4. 179

Antipsychotics in the general population and the driver population: comparisons from a population-based registry study. 179

ABSTRACT 181

1. Introduction 182

2. Methods 184

3. Results 186

4. Discussion 190

5. Footnotes 194

6. References 194

Capítulo 1: Introducción General

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

ATC: Clasificación Anatómico Químico Terapéutica.

CE: Comisión Europea.

CIP: Código de Identificación del Paciente.

DDD: Dosis Diaria Definida.

DGT: Dirección General de Tráfico.

DIM: Driving Impairing Medicines.

DRUID: Driving Under Influence of Alcohol and Drugs.

ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas.

MUFACE: Mutualidad General de los Funcionarios Civiles del Estado.

MUJEJU: Mutualidad General Judicial.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio.

PA: Principio Activo.

PIB: Producto Interior Bruto.

RD: Real Decreto.

RDL: Real Decreto Ley.

RR: Riesgo Relativo

SNC: Sistema Nervioso Central.

SSRI: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

STROBE: STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology.

TSI: Tarjeta Sanitaria Individual.

UE: Unión Europea.

UVA: Universidad de Valladolid.

USP: United States Pharmacopeia.

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Ranking mundial de las causa de muerte a nivel global.	21
Tabla 2. Tasa de colisiones debido al consumo de medicamentos. Los 15 tipos de fármacos con mayor Odds Ratio.	31
Tabla 3. 50 principios activos más consumidos en Castilla y León en 2018.	32
Tabla 4. Principales efectos adversos de la medicación relacionados con la conducción.	35
Tabla 5. Población incluida en TSI en Castilla y León en los años 2015 y 2016	72
Tabla 6. Censo de conductores de Castilla y León en los años 2015 y 2016.	73
Tabla 7. Listado de PA del grupo de las benzodiazepinas.	74
Tabla 8. Listado de PA del grupo de los antipsicóticos.	74
Tabla 9. Evolución del porcentaje de población que ha tomado medicamentos (2015-2018)	86
Tabla 10. Lista de medicamentos antidepresivos más consumidos.	87
Tabla 11. Evolución de la población que ha consumido algún tipo de antidepresivo (2015 – 2018).	87
Tabla 12. Evolución de la población que ha consumido al menos un antidepresivo de forma diaria (2015 – 2018).	88
Tabla 13. Medicamentos opioides más consumidos en Castilla y León en el año 2018.	89
Tabla 14. Evolución de la población que ha consumido opioides (2015-2018)	90
Tabla 15. Medicamentos oftalmológicos más consumidos en Castilla y León.	92

INDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Evolución en el número de colisiones de tráfico con víctimas en la Unión Europea (UE) (2003-2018).	22
Figura 2. Evolución del número de muertes por millón de habitantes por país de la UE (2010-2018).	23
Figura 3. Prescripción de medicamentos al paciente conductor de vehículos.	37
Figura 4. Reverso de una sanción de tráfico que se envía a los conductores sancionados en materia de drogas y conducción.	39
Figura 5. Ficha Técnica y Prospecto del Orfidal® (lorazepam).	41
Figura 6. Pictogramas usados en diferentes países europeos.	43
Figura 7. Pictograma “Medicamentos y Conducción en España”.	44
Figura 8. Ejemplos de medicamentos con el pictograma en su cartonaje	45
Figura 9. Estructura del proyecto DRUID según los distintos bloques o tareas (WPs).	46
Figura 10. Categorías DRUID de Medicamentos en relación con su efecto sobre la capacidad de conducir.	49
Figura 11. Carteles divulgativos sobre el pictograma medicamentos y conducción.	55
Figura 12. Tríptico “Medicamentos y conducción”.	56
Figura 13. Tríptico “Medicamentos para dormir y conducción”.	57
Figura 14. Tríptico “Medicamentos para la depresión y conducción”.	58
Figura 15. Tríptico “Personas mayores, medicamentos y conducción”.	59
Figura 16. Página Web “Medicamentos y Conducción”.	60
Figura 17. Ficha del principio activo alprazolam. Fuente: web “Medicamentos y conducción”.	61
Figura 18. Recomendaciones sobre la conducción y manejo de máquinas para el principio activo alprazolam. Fuente: web “Medicamentos y Conducción”.	62

Figura 19. Distribución del consumo de antidepresivos por tipo, grupos de edad y sexo en el año 2018. 88

Figura 20. Distribución del consumo general y del consumo diario de opioides por sexo y grupo de edad. Valores medios período 2015-2018. 91

Figura 21. Distribución del consumo de medicamentos oftalmológicos en 2018. 93

1. ANTECEDENTES.

1.1. La magnitud de las colisiones de tráfico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), dedicó la jornada del Día Mundial de la Salud del 7 de abril de 2014 a la seguridad vial bajo el eslogan “la seguridad vial no es accidental”. Según la OMS, desde el punto de vista de la salud pública sería más correcto utilizar los términos “colisiones de tráfico” o “lesiones por colisión de tráfico” en vez de “accidentes de tráfico” (1). La gran mayoría de colisiones y lesiones por colisiones de tráfico son evitables y por lo tanto prevenibles, por lo que el término “accidente” no sería el más adecuado.

Según el *Global Status Report On Road Safety* de la OMS, cada año se producen 1,35 millones de muertes en el mundo debido a las colisiones de tráfico, ocupando estas, según datos del año 2016, la octava causa de muerte a nivel global (Tabla 1) y la primera en el caso de niños y adultos de 5 a 29 años de edad (2).

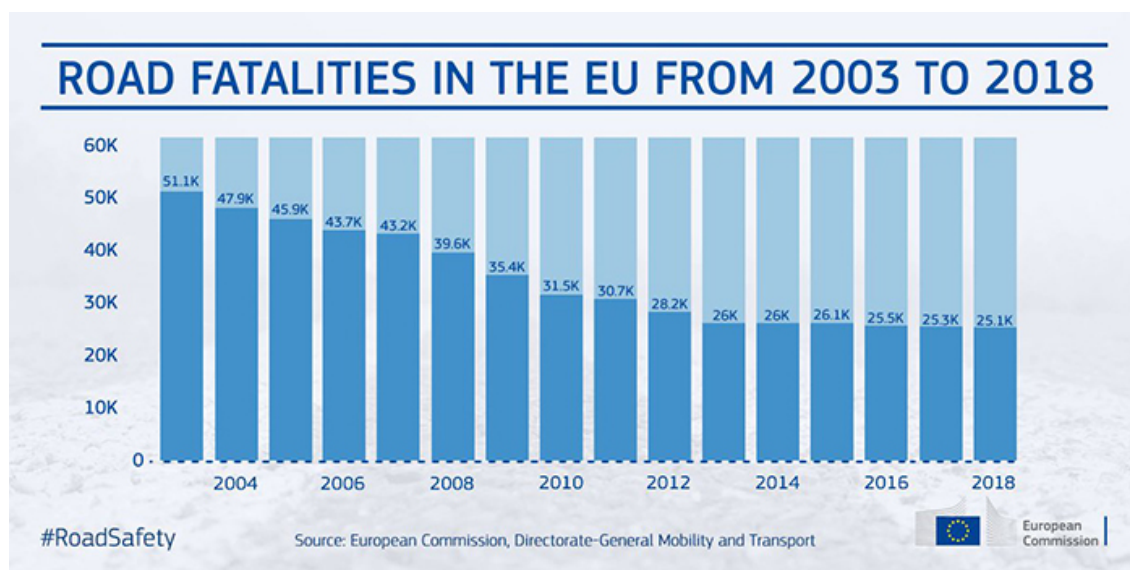
Tabla 1. Ranking mundial de las causa de muerte a nivel global (2).

Puesto	Causa	% total de muertes
1	Enfermedad isquémica del corazón	16,6
2	Accidente cerebrovascular	10,2
3	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5,4
4	Infecciones respiratorias de vías bajas	5,2
5	Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	3,5
6	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	3
7	Diabetes Mellitus	2,8
8	Colisiones de tráfico	2,5
9	Enfermedades diarreicas	2,4
10	Tuberculosis	2,3

2016 WHO Global Health Estimates

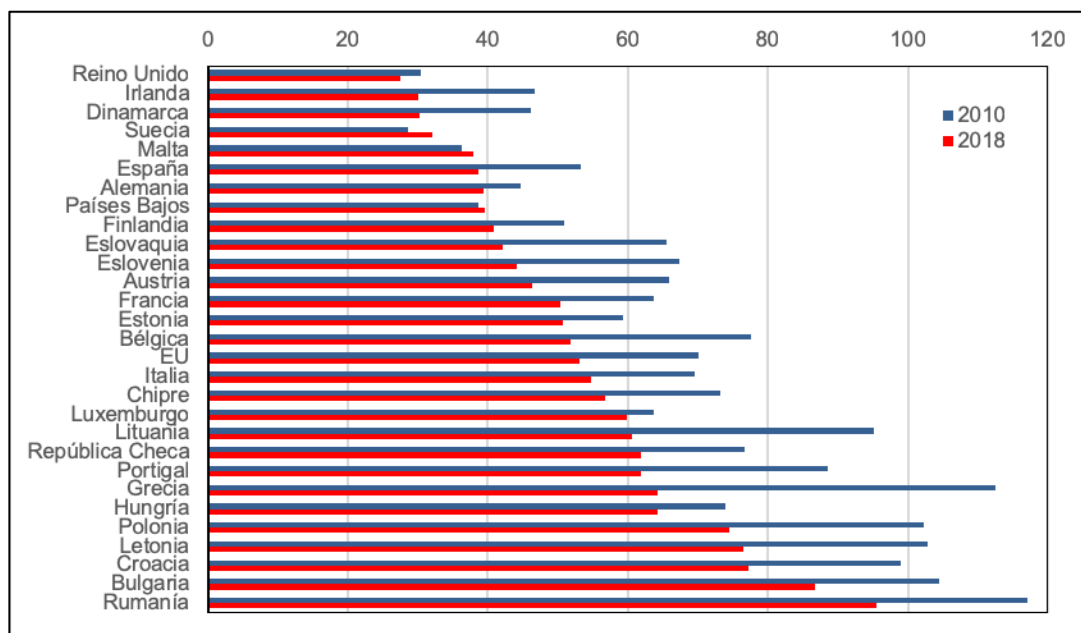
En Europa, en el año 2018, murieron 25.100 personas en colisiones de tráfico, lo que supuso una disminución del 21% con respecto a los datos del año 2010, y del 50% con respecto a los del año 2003 (Figura 1) (3).

Figura 1. Evolución en el número de colisiones de tráfico con víctimas en la Unión Europea (UE) (2003-2018) (3).



Según el índice de víctimas por cada millón de habitantes, los países con mejores resultados para el año 2018 son Reino Unido (28), Dinamarca (30), Irlanda (30), Suecia (32) y Malta (38), situándose España a continuación con 39 víctimas por millón de habitantes. En comparación con los datos del año 2010, los países que han experimentado una mayor disminución en cuanto a muertes por millón de habitantes son Grecia (45%) y Lituania (43%), seguidos de Portugal (35%) y Eslovenia (34%). En España la disminución fue del 29% (Figura 2) (4).

Figura 2. Evolución del número de muertes por millón de habitantes por país de la UE (2010-2018) (4).



Según un informe de la Comisión Europea (CE), por cada persona fallecida en una colisión de tráfico, hay otras 5 que sufren lesiones, por lo que en el año 2018, alrededor de 135.000 personas resultaron heridas de gravedad en el ámbito de la UE (5).

Según el informe de la OMS, fuera del entorno del continente europeo, el índice por millón de habitantes es, en general, más elevado, de esta forma para el año 2016, en la región de África se produjeron 266 muertes por millón de habitantes, seguido por el sureste asiático con 207, mediterráneo oriental con 180, pacífico oeste con 169, y las américas con 156 (2).

Existe una fuerte asociación entre el riesgo de sufrir una colisión de tráfico y el nivel de ingresos de los países, aunque también influyen otros factores como el grado de permisividad de la legislación vial, la concienciación de la población... Si se analizan las muertes por millón de habitantes por países fuera de la UE,

se observa que los mayores índices se dan en lugares como Liberia (360), Burundi, República Dominicana y Zimbabue (350), Congo, República Centroafricana y Venezuela (340), mientras que los valores mas bajos se observan en países como Japón e Israel (40), Canadá y Australia (60), Nueva Zelanda (80) o Estados Unidos (120) (6).

Además del riesgo de morbilidad, las colisiones de tráfico conllevan un coste económico importante, tanto para las personas que sufren la colisión, como para sus familias, y para los países a los que pertenecen, ya sea debido a los costes del tratamiento, la pérdida de productividad y del tiempo de trabajo... Estos costes pueden llegar a suponer alrededor de un 3% del producto interior bruto (PIB) (7).

Tras el análisis del número de muertes por colisiones de tráfico y el coste asociado a las mismas, hay que establecer cuales son los principales factores de riesgo asociados. Estos factores pueden ser: velocidad, conducción bajo los efectos del alcohol, otras drogas y medicamentos, no utilización de los sistemas de retención, conducción distraída, infraestructura vial insegura, vehículos inseguros, atención inapropiada tras el accidente, e incumplimiento de las normas (7).

A nivel europeo, se han realizado diversos estudios para investigar la conducción bajo la influencia del alcohol, drogas y medicamentos. En el año 2011, en Holanda, un total de 661 personas murieron en colisiones de tráfico y se estimó que entre 33 y 66 colisiones estaban asociadas con el consumo de medicamentos (8).

En un estudio realizado en España sobre 3.407 conductores en el año 2012 (9), se observó que un 2% de los conductores dio positivo para alguno de los medicamentos analizados.

En el año 2009, el 28% de los conductores de Estados Unidos con lesiones fatales tras sufrir una colisión de tráfico dieron positivo en una o más drogas ilícitas. Trabajos recientes sugieren que la conducción bajo los efectos de las drogas se está incrementando (10).

Otro estudio canadiense concluyó que el 18% de los conductores habían consumido drogas o medicamentos en el periodo de dos horas alrededor de la acción de conducir. Asimismo, en una revisión de la literatura, se indicó que entre el 5% y el 25% de los conductores involucrados en colisiones dan positivo por drogas (11).

Resumiendo la situación actual en España, según datos de la Dirección General de Tráfico (DGT) (12), en el año 2017 se produjeron 102.233 colisiones de tráfico, de las cuales 1.672 fueron mortales. Dichas colisiones se saldaron con 1.830 personas fallecidas, 9.546 heridos hospitalizados y 129.616 heridos no hospitalizados. En el año 2018, según recoge la fiscalía de Seguridad Vial, se dictaron 56.173 sentencias por conducir con exceso de alcohol (tasa superior a 0,60mg/l en aire o 1,2 gr/l en sangre) o bajo la influencia de drogas, siendo las más comúnmente detectadas el cannabis, cocaína y anfetaminas (3).

El impacto de las colisiones de tráfico en la sociedad es altamente significativo, por lo que las iniciativas relacionadas con la reducción de la utilización en conductores de fármacos que afectan a la conducción son necesarias, especialmente si se consume alcohol de forma concomitante. Los legisladores y los responsables de la asistencia sanitaria tienen que afrontar esta realidad, y actuar de acuerdo con los nuevos conocimientos con el fin de prevenir la conducción bajo los efectos de estas sustancias (13).

1.2. Enfermedad, sustancias y rendimiento psicomotor.

La conducción de vehículos a motor es un aspecto importante para la inclusión social de los individuos en los países desarrollados (14).

La conducción de vehículos a motor es una tarea compleja en la que intervienen diferentes capacidades cognitivas y psicomotoras. Algunos de los medicamentos más comúnmente prescritos pueden influir en dichas capacidades, y por lo tanto, influir en las habilidades del individuo para realizar una conducción segura (15).

Hay varios factores que influyen en la probabilidad de sufrir una colisión de tráfico tras haber consumido alguna sustancia psicoactiva, como son un control deficiente del vehículo, deterioro en las habilidades básicas de conducción y una disminución en la capacidad de tomar decisiones por parte del conductor del vehículo (16).

Los medicamentos pueden afectar las habilidades visuales, cognitivas y/o motoras necesarias para una conducción segura. La aptitud para conducir

vehículos está supeditada a la visión, el cerebro, y el sistema musculoesquelético que realizan las tareas implicadas en la acción de conducir de forma coordinada (17).

La conducción es una actividad que requiere de diferentes niveles de anticipación. Los efectos del tratamiento neuroléptico en la conducción deben probarse tanto en tareas que miden las funciones psicomotoras como en tareas relacionadas con el control anticipativo como, por ejemplo, la dirección, el frenado o acercarse a una situación de tráfico peligrosa (18).

La conducción de vehículos es una tarea rutinaria, realizada por individuos que pueden estar a la vez consumiendo sustancias con actividad psicoactiva que afectan al sistema nervioso central (SNC), especialmente los medicamentos psicotrópicos. Están ampliamente documentados en la literatura los efectos nocivos de las benzodiacepinas, los antipsicóticos típicos o los antidepresivos tricíclicos sobre las habilidades psicomotoras del individuo, como pueden ser la ralentización del tiempo de reacción, e incluso una reducción del estado de alerta, lo que puede incrementar el riesgo a la hora de realizar una conducción de forma segura.

Por otra parte, aunque diferentes estudios han revelado un aumento del riesgo de colisión en individuos en tratamiento con este tipo de fármacos, en ocasiones puede ser complicado discernir el efecto de los fármacos de los propios efectos de la enfermedad subyacente para la cual se han prescrito los medicamentos (11).

Por ejemplo, en el caso de los pacientes con esquizofrenia, podrían ser más susceptibles a colisiones debido a las disfunciones cognitivas y psicomotoras que produce el trastorno en sí, que debido a los efectos adversos no deseados del tratamiento antipsicótico (18). En este sentido, datos clínicos sugieren que el tratamiento con los antipsicóticos de última generación, como la risperidona, amilsuprida, olanzapina o quetiapina puede tener un efecto positivo sobre la cognición y la psicomotricidad, lo que puede ser de gran relevancia para la integración social de este tipo de pacientes (19).

Datos clínicos también sugieren que hay efectos diferenciales del tratamiento antipsicótico en tareas relacionadas con las habilidades de conducción, con una ventaja de los antipsicóticos atípicos sobre los neurolépticos convencionales, causando los primeros un menor deterioro en comparación con los segundos sobre el rendimiento cognitivo (18). No obstante, un elevado porcentaje de pacientes con esquizofrenia deberían considerarse no aptos para conducir, incluso cuando se estabilizan en el tratamiento con antipsicóticos atípicos (20).

En cuanto al debate sobre la capacidad de conducción en individuos con trastornos mentales, se cree que hay una proporción significativa de individuos que están conduciendo, y que son capaces de hacerlo de forma segura. Así, en un estudio australiano, resultó que el 44% de los individuos con algún trastorno mental en las zonas rurales y el 35% en el área metropolitana eran conductores activos (21).

Otros estudios sobre el comportamiento de la movilidad de los pacientes psiquiátricos indican que el 80% de los pacientes depresivos tienen carnet de conducir válido y alrededor de un 70% de estos pacientes utilizan regularmente sus vehículos (22).

No obstante, la capacidad de conducir vehículos a motor no solo es cuestión de rendimiento psicomotor, sino que también influyen otros factores como la experiencia en la conducción del individuo (19).

1.3. Medicamentos y riesgos de implicación en colisiones de tráfico.

Las pruebas de conducción de vehículos a motor por carretera para determinar la capacidad de conducción bajo sustancias psicoactivas están prohibidas en la mayor parte de los países europeos debido a cuestiones legales y de seguridad (18).

No obstante, la relación entre el uso de medicamentos que afectan a la conducción (del inglés, **Driving Impairing Medicines**) y el riesgo de sufrir una colisión de tráfico ha sido analizada en diversos estudios (23) (24) (25). De acuerdo con un reciente estudio europeo, la tercera sustancia detectada con más frecuencia en las colisiones de tráfico fue alguna clase de benzodiazepina, incluso alcanzando el segundo lugar en el caso de las colisiones de tráfico con víctimas mortales (26).

Skegg y cols. ya indicaron en el año 1979 que existía una asociación altamente significativa entre la utilización de tranquilizantes y el riesgo de sufrir una colisión de tráfico, estableciendo un Riesgo Relativo (RR) estimado de 4,9 (27).

Posteriormente, en el año 1998, Barbone y cols. demostraron que los pacientes en tratamiento con ansiolíticos (benzodiazepinas) e hipnóticos de vida media corta como la zopiclona, presentaban un mayor riesgo de verse envueltos en una colisión de tráfico (28). Más recientemente, en el año 2010, Orriols y cols. demostraron que ciertos medicamentos dispensados a través de receta estaban asociados a un número sustancial de colisiones de tráfico en Francia (25).

Uno de los estudios más relevantes fue el de LeRoy y Morse (29) en el que tuvieron en cuenta más de 33.500 casos involucrados en colisiones de tráfico. En dicho estudio calcularon el aumento de la tasa de colisiones en los individuos que consumen diferentes tipos de medicamentos en relación con pacientes que no están en tratamiento. En la tabla 2 se muestran los 15 tipos de medicamentos con mayor riesgo, así como los principales efectos sobre las funciones cognitivas y psicomotoras del individuo.

Otros estudios muestran una asociación positiva entre el consumo de medicamentos psicótrópos y el riesgo de sufrir una colisión de tráfico. Esta asociación es bastante clara en el caso de las benzodiazepinas (30), sobre todo al inicio del tratamiento (28), pero también en el caso de otros medicamentos comúnmente prescritos como los antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, analgésicos opioides, etc (31) (32).

Tabla 2. Tasa de colisiones debido al consumo de medicamentos. Los 15 tipos de fármacos con mayor Odds Ratio (OR) ($p \leq 0.05$) (29)

Medicamentos	Odds Ratio (OR) IC 95%	Posibles efectos	Indicaciones de uso
Barbitúricos*	7,50 (2,35-23,91)	Somnolencia	Nerviosismo, convulsiones
Antihistamínicos*	3,00 (1,05-8,55)	Mareos, broncoespasmo. Evite el alcohol y otros medicamentos que afectan el SNC	Asma, alergias
Antitusivos excl.opioides	2,23 (1,30-3,82)	Mareos, somnolencia, depresión	Tos
Analgésicos, opioides	2,22 (1,98-2,49)	Mareos, somnolencia, visión borrosa.	Dolor
Antipsicóticos atípicos, antagonistas de la dopamina y serotonina	2,20 (1,37-3,52)	Somnolencia	Esquizofrenia
Relajantes músculo esqueléticos	2,09 (1,71-2,55)	Mareos, somnolencia, aturdimiento	Espasmos musculares
Ansiolíticos	2,00 (1,72-2,31)	Somnolencia	Ansiedad
Anticonvulsivantes	1,97 (1,64-2,38)	Somnolencia	Convulsiones
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	1,90 (1,49-2,44)	Mareos, somnolencia, dolor de cabeza, confusión	Depresión
Alcaloides de la belladona	1,85 (1,08-3,19)	Hipoglucemia	Síntomas gastrointestinales
Insulina	1,80 (1,45-2,22)	Hipotensión, somnolencia, visión borrosa	Diabetes Mellitus
Hipotensivos, simpatolíticos	1,79 (1,17-2,74)	Mareos, somnolencia, visión borrosa.	Hipertensión
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina	1,78 (1,19-2,66)	Mareos, somnolencia, hipertensión, convulsiones	Depresión
Antiagregantes plaquetarios	1,69 (1,17-2,43)	Dolor de cabeza, debilidad, temblores, dolores.	Prevención de accidente cerebrovascular
Antieméticos, antivertiginosos	1,63 (1,17-2,28)	Somnolencia, mareos	Náuseas, vómitos, vértigo

*Los OR obtenidos deberían ser confirmados por otros estudios debido al escaso número de casos estudiados.

Algunos estudios sugieren una relación directa entre la concentración sanguínea de benzodiazepinas y el riesgo de colisiones de tráfico. Los resultados obtenidos por Smink y cols. (33) muestran que el incremento de las concentraciones de benzodiazepinas (agrupadas en las categorías sub terapéuticas, terapéuticas y elevadas) tiene una influencia cada vez más negativa en las diferentes pruebas estandarizadas de sobriedad, como son caminar, caminar y girar y el test de Romberg. Sin embargo, no encontraron

una relación significativa entre la concentración de benzodiazepinas y el tamaño de la pupila, nistagmos y alteraciones en la orientación (33).

En muchos países, las benzodiazepinas son los fármacos psicoactivos más comúnmente utilizados, por ejemplo, en los países bajos, el oxazepam y el temazepam son los números dos y tres de la lista de medicamentos más frecuentemente prescritos. En el caso de Castilla y León, en el año 2018 el lorazepam y el alprazolam ocupan el lugar séptimo y décimo respectivamente de los fármacos más consumidos (Tabla 3).

Tabla 3. 50 principios activos más consumidos en Castilla y León en 2018.

Código ATC	Principio Activo	Nº de envases	Código ATC	Principio Activo	Nº de envases
A02BC01	Omeprazol	2.428.922	J01CR02	Amoxicilina e inh. de la betalactamasa	351.901
N02BE01	Paracetamol	2.241.378	C09BA02	Enalapril y diuréticos	348.647
C10AA05	Atorvastatina	1.671.314	C09DA03	Valsartán y diuréticos	338.727
B01AC06	Acetilsalicílico ác. (antiagregante)	1.395.869	J01FA10	Azitromicina	328.491
C10AA01	Simvastatina	1.254.101	C09CA03	Valsartán	326.591
N02BB02	Metamizol sódico (dipirona)	1.189.861	G04CA02	Tamsulosina	319.166
N05BA06	Lorazepam	989.565	M04AA01	Alopurinol	319.052
M01AE01	Ibuprofeno	911.747	C03CA04	Torasemida	310.375
C03CA01	Furosemida	905.135	C10AA07	Rosuvastatina	293.794
N05BA12	Alprazolam	861.791	G04CA52	Tamsulosina y dutasterida	286.568
A10BA02	Metformina	814.068	N07CA01	Betahistina	277.836
C09AA02	Enalapril	793.535	A02BC03	Lansoprazol	277.401
C07AB07	Bisoprolol	707.780	N03AX16	Pregabalina	277.073
N02AJ13	Tramadol y paracetamol	683.935	N06AB10	Escitalopram	274.420
A02BC02	Pantoprazol	635.951	N02AJ06	Codeína y paracetamol	273.087
N05CD06	Lormetazepam	582.253	N05BA01	Diazepam	269.764
M01AE17	Dexketoprofeno	534.633	C07AG02	Carvedilol	255.557
C08CA01	Amlodipino	443.751	N05CF02	Zolpidem	254.270
B01AA07	Acenocumarol	429.847	B03AA07	Hierro (ii), sulfato	248.906
H03AA01	Levotiroxina sódica	417.177	N06AB06	Sertralina	244.838
C09AA05	Ramipril	405.412	N06AX11	Mirtazapina	240.745
A12AX93	Calcio carbonato y colecalciferol	404.376	A02BA02	Ranitidina	234.636
J01CA04	Amoxicilina	394.351	N06AX16	Venlafaxina	229.529
N05BA08	Bromazepam	391.733	M01AX25	Condroitinsulfato	227.841
A02BC05	Esomeprazol	367.953	R06AE07	Cetirizina	224.892

Fuente de los datos: CONCYLIA. Sistema de Información de Farmacia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León

El riesgo asociado con las benzodiazepinas parece ser mayor en el caso de los ansiolíticos que en hipnóticos, y en benzodiazepinas de vida media larga que en benzodiazepinas de vida media intermedia.

En el caso de las benzodiazepinas, la bibliografía indica que el mayor riesgo de sufrir una colisión de tráfico está asociado con el consumo de principios activos de vida media larga, con el aumento de dosis y con las primeras semanas de tratamiento (34).

Harder y Reitbrock describieron la relación entre las concentraciones de Δ -9-tetrahidrocannabinol y los efectos psicotrópicos. Barbone encontró una relación dosis-respuesta para las benzodiazepinas y las colisiones de tráfico. El estudio de Bramness y cols. muestra un efecto relacionado entre la concentración de las benzodiazepinas en sangre y el deterioro en la capacidad de conducir de forma segura. Se ha demostrado que el consumo de alcohol y drogas aumenta el riesgo de sufrir una colisión de tráfico, sin embargo los datos obtenidos por Smink y cols. no muestran relación entre el uso de alcohol, opiáceos, cannabinoides, cocaína, anfetaminas y benzodiazepinas con respecto a la gravedad de la colisión (35).

Según los resultados obtenidos por Ravera y cols. el riesgo de sufrir una colisión de tráfico es significativamente mayor en el caso de los pacientes en tratamiento crónico con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), en pacientes en tratamiento con hipnóticos de vida media intermedia, en mujeres en tratamiento con ansiolíticos y SSRI, y en

conductores jóvenes de mediana edad (los resultados fueron significativos solo en el caso de consumo de ansiolíticos y SSRI) (36).

1.4. Medicamentos, efectos adversos y capacidad de conducir.

El efecto de los medicamentos sobre la capacidad de conducción no solo es consecuencia del posible efecto directo del fármacos sobre lo que se ha denominado rendimiento psicomotor, sino que puede deberse también a la producción de efectos adversos. En la Tabla 4 se presentan los principales efectos adversos que interfieren con una adecuada capacidad para conducir, y que ha servido para la categorización de los medicamentos según su efecto en la conducción (37) (38). No todas las personas van a “sufrir” los efectos adversos con la misma frecuencia e intensidad. Al igual que en relación al rendimiento psicomotor, la ingesta de varios fármacos al mismo tiempo, y/o junto a tóxicos, puede hacer que la ocurrencia e intensidad de ciertos efectos adversos sea más frecuente, incluso llegando a presentar un riesgo 6 veces mayor de tener una colisión de tráfico (13).

Las sustancias que afectan al SNC pueden producir efectos diferentes en los individuos. Estas diferencias pueden atribuirse a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas del medicamento, la vida media, las interacciones con otros fármacos consumidos, la tolerancia, la tasa de eliminación, la dosificación, la vía de administración, la solubilidad, el pH intestinal, el estado de salud del individuo y a cuestiones genéticas (10).

Tabla 4. Principales efectos adversos de la medicación relacionados con la conducción (38) (39).

Tipo de órgano o sistema	Posibles reacciones adversas que puede deteriorar la capacidad para conducir un vehículo con seguridad
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolencia, mareo, aletargamiento - Confusión, alteraciones cognitivas, desorientación - Movimientos involuntarios: ataxia, temblor, parkinsonismo, reacciones distónicas agudas (disonía) y reacciones discinéticas (discinesia) - Ataques convulsivos
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de percepción (alucinaciones visuales y auditivas, ilusiones) - Reacciones psicóticas y trastornos psicóticos (incluido psicosis paranoide) - Otras: Labilidad emocional, cambios de humor, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, comportamiento anormal, humor eufórico, desasosiego (estado de excitación), despersonalización
<u>Trastornos oculares</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Diplopía o visión doble - Visión borrosa - Trastornos de acomodación - Disminución de la agudeza visual - Fotofobia - Otros: Alteración del campo visual, disminución de la visión periférica, alteración de la percepción visual profunda, crisis oculógiras
<u>Trastornos auditivos y del laberinto</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Vértigo - Pérdida de audición - Otros: zumbidos, tinnitus
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia
<u>Trastornos vasculares</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión

Existe una compleja relación entre el consumo de medicamentos y la aptitud para conducir vehículos. Wingen y cols. (40) realizaron un estudio en pacientes

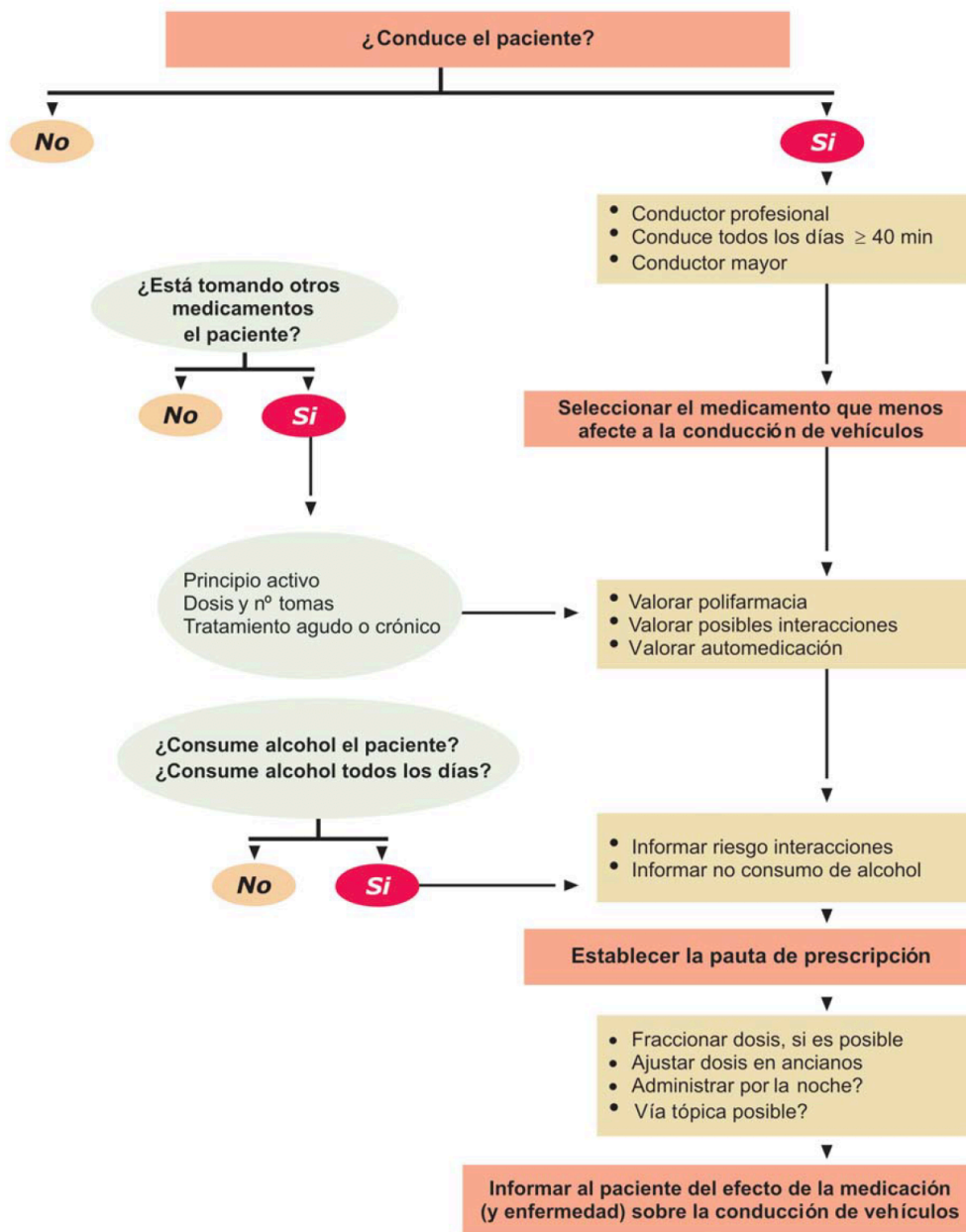
con depresión, resultando que los pacientes deprimidos con tratamiento farmacológico presentaban un mejor rendimiento para la conducción que los pacientes sin tratar, pero peor que los voluntarios sanos, lo que quiere decir que a pesar de controlar la enfermedad y mejorar la capacidad de conducir, al mismo tiempo la propia medicación puede influir negativamente sobre dicha capacidad.

Según González-Luque “...en general, los medicamentos ayudan a mejorar las capacidades del conductor, si están adecuadamente prescritos/dispensados/consumidos; A veces, los medicamentos pueden tener efectos que alteren las capacidades: al comienzo o cambio del tratamiento o dosis, al consumir varios medicamentos, cuanto potencian otros efectos (fatiga, problemas visuales, etc.); Ocasionalmente deben desaconsejarse si se va a conducir; Nunca, como tales, están prohibidos para la conducción; Siempre están prohibidos si se usan en conducta adictiva...” (41)

A la hora de prescribir un medicamento, es necesario conocer, además de su eficacia y seguridad, los posibles efectos en la capacidad de conducir para poder efectuar la elección más adecuada en cada caso. Para ello, Alvarez y cols. desarrollaron un algoritmo para orientar en la prescripción de este tipo de fármacos (Figura 3) (41).

Debido a la asociación “medicamento-colisión de tráfico” ampliamente demostrada, en la UE es obligatorio para las compañías farmacéuticas aportar datos sobre los efectos de cada medicamento sobre la capacidad de conducir y manejar maquinaria peligrosa previamente a su comercialización (42).

Figura 3. Prescripción de medicamentos al paciente conductor de vehículos (41).



1.5. Regulación sobre la presencia de drogas y medicamentos en la conducción.

Conducir con presencia de drogas en el organismo está sancionado en la mayoría de los países (43).

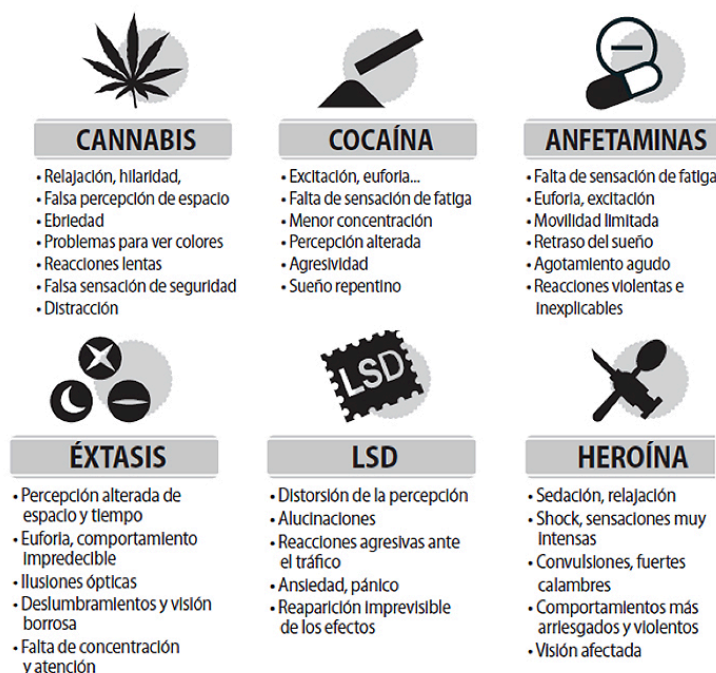
En España, estos aspectos están regulados por la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, cuyo texto refundido se aprobó mediante el RDL 6/2015, de 30 de octubre (44). Según el artículo 14 de la citada ley queda prohibida la conducción de vehículos con presencia de drogas en el organismo, con la excepción de las sustancias prescritas con fines terapéuticos, siempre y cuando el paciente esté en condiciones de realizar una condición segura.

La sanción impuesta por conducir con presencia de drogas en el organismo, o por la negación del individuo a realizarse una prueba para su detección, se fija en una multa de 1.000€ y conlleva la pérdida de 6 puntos del carnet de conducir.

Los conductores multados por consumo de drogas y/o alcohol, junto con la resolución de la sanción, se les informa a través de imágenes y texto de los efectos que estas sustancias provocan en la conducción (Figura 4) (45).

El medio preferente para la detección de drogas en el organismo es la prueba salival o “fluido oral”, aunque debido a ciertas limitaciones con la sensibilidad, especificidad y puntos de corte (46), requiere de un análisis de confirmación posterior realizado en un laboratorio.

Figura 4. Reverso de una sanción de tráfico que se envía a los conductores sancionados en materia de drogas y conducción (45).



Mediante este tipo de pruebas se pueden detectar diferentes tipos de sustancias: cannabis, opiáceos, cocaína, amfetamina y análogos, benzodiazepinas, etc.

En otros países como el Reino Unido (47), está prohibida la conducción de vehículos con la presencia de drogas de abuso y algunos medicamentos que afectan a la capacidad de conducir de forma segura como son la amfetamina, varias benzodiazepinas, metadona y morfina.

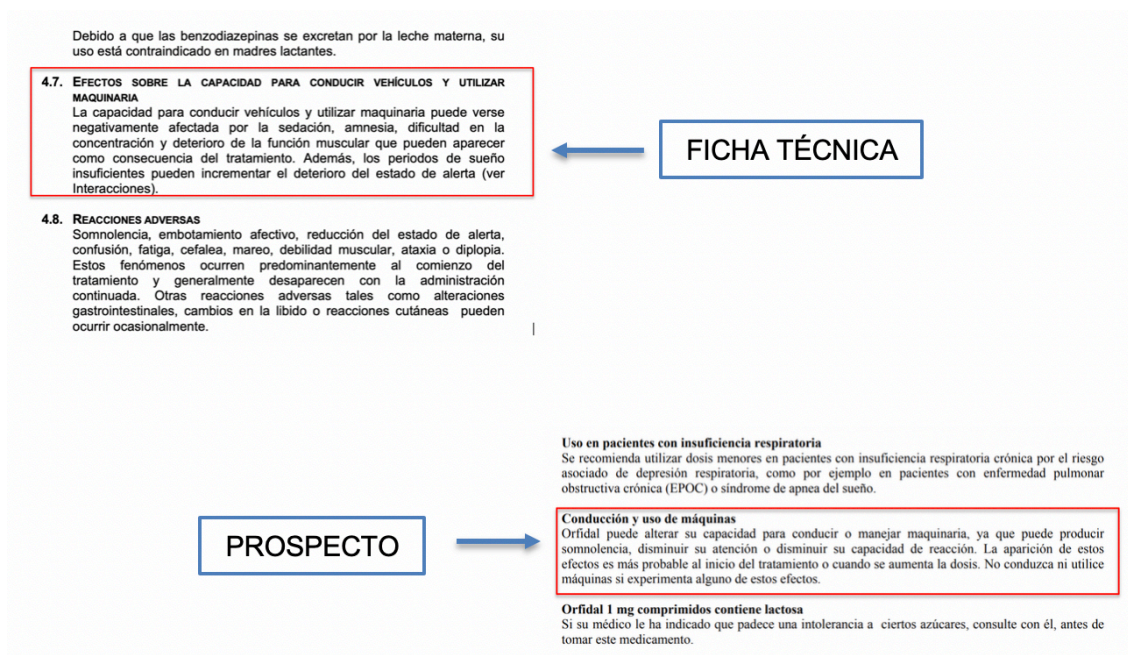
1.6. Información incluida en los medicamentos sobre los efectos en la conducción.

1.6.1. Prospecto y Ficha Técnica.

Actualmente, tal y como se establece en la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (48) y en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, cuyo texto refundido fue aprobado por el RDL 1/2015, de 24 de julio (49), la Ficha Técnica (Resumen de las Características del Producto, apartado 4.7) y el prospecto de todos los medicamentos incluyen, en la UE, un apartado denominado “efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas”. En este apartado se advierte de los posibles efectos que pueden notar quienes conducen o manejan maquinaria peligrosa, (somnolencia, mareos, visión borrosa, etc.), y que pueden reducir de forma considerable su capacidad de conducción (39). En la figura 5 se muestra un ejemplo de la sección de la Ficha Técnica y del Prospecto relacionada con la capacidad de conducir y manejar máquinas para el medicamento Orfidal® (lorazepam).

Asimismo, la citada Ley 29/2006, de 26 de julio, indica que el prospecto debe ser legible, claro, asegurando, de esta forma, su comprensión por parte de los pacientes.

Figura 5. Ficha Técnica y Prospecto del Orfidal® (lorazepam) (50).



Sin embargo, no todos los profesionales sanitarios informan a sus pacientes de los posibles efectos de la medicación sobre la conducción (37) (51). Además, no todos los usuarios de medicamentos leen el prospecto, o comprenden adecuadamente su contenido. La legibilidad del prospecto no siempre está bien valorada por los consumidores.

1.6.2. Pictograma “Medicamentos y Conducción”.

Los pictogramas son una herramienta de comunicación que asocia figuras o símbolos a determinados conceptos para transmitir información de forma clara, ágil y simple (52).

La farmacopea de los Estados Unidos (USP) describe los pictogramas relacionados con los medicamentos como “imágenes gráficas estandarizadas










que ayudan a transmitir instrucciones de medicación, precauciones y/o advertencias a pacientes y consumidores” (53).

Con el fin de advertir a los usuarios de medicamentos sobre el posible riesgo a la hora de conducir, algunos países han optado por imprimir un pictograma sobre medicamentos y conducción en el envase de determinados medicamentos (13).

El primer país en establecer un pictograma para los medicamentos que afectan a la capacidad de conducir fue Holanda en el año 1976. Dicho pictograma constaba de una etiqueta de color amarillo en el embalaje. Posteriormente, en 1981, Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia incluyeron un triángulo rojo en el acondicionamiento secundario de los medicamentos. Mas recientemente, Francia y España han adoptado este sistema del pictograma para identificar los medicamentos que afectan a la conducción (52). En la figura 6 se muestran diferentes pictogramas utilizados en diferentes países europeos.

En un estudio realizado en Francia se relacionó la incidencia de colisiones de tráfico con el nivel de pictograma de los fármacos, resultando que los pacientes que habían consumido medicamentos de la categoría 2 y 3 estaban involucrados más frecuentemente en estas colisiones (25) (54).

Figura 6. Pictogramas usados en diferentes países europeos (55)

País	Pictograma	Mensaje de precaución
Austria		Utilizado para medicamentos que producen cansancio.
Dinamarca Finlandia Islandia Noruega Letonia (no es obligatorio)		Debe incluirse en medicamentos que puedan reducir la capacidad de conducir o manejar máquinas.
Francia	 <p>Soyez prudent Ne pas conduire sans avoir lu la notice</p>  <p>Soyez très prudent Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé</p>  <p>Attention, danger: ne pas conduire Pour la reprise de la conduite demandez l'avis d'un médecin</p>	<p>Debe incluirse en función del grado de afectación a la conducción que cause el medicamento.</p> <p>Hay 3 categorías de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Categoría 1 (niveau 1)</u>: afectación para la conducción baja. - <u>Categoría 2 (niveau 2)</u>: afectación para la conducción moderada. - <u>Categoría 3 (niveau 3)</u>: afectación para la conducción severa. <p>Cada pictograma va acompañado de un texto explicativo.</p>
Países Bajos		Señal de advertencia que se refiere a la posible influencia del medicamento sobre la capacidad de reaccionar adecuadamente.
Rumanía		Incluido en medicamentos que están contraindicados para los conductores.
Eslovenia		Se utiliza para medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar máquinas
		Se utiliza para medicamentos que reducen significativamente la capacidad de conducir o manejar máquinas

En España, el RD 1345/2007 (56) establece, que los medicamentos de nueva autorización que puedan reducir la capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa, deberán incorporar en el envase un símbolo de advertencia (pictograma).

Desde el año 2011, todos los medicamentos con posibles efectos sobre la capacidad de conducir comercializados en España incorporan el pictograma en su envase. Dicho símbolo debe reunir las siguientes características (Figuras 7 y 8):

- i) Sobre fondo blanco, un triángulo equilátero rojo con el vértice hacia arriba y un coche negro en el interior, muy similar a una señal de tráfico, con la leyenda Conducción: ver prospecto.
- ii) El tamaño del pictograma se adaptará al del envase y, en todo caso, el lado del triángulo no será inferior a diez milímetros.

Figura 7. Pictograma “Medicamentos y Conducción en España”.



Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se han revisado 1.934 principios activos, de los cuales 422 tienen que incorporar el pictograma “Medicamentos y Conducción” (57). Debido a ello, el 25% de los más de 15.000 medicamentos autorizados llevan incluido en su cartón el citado pictograma (52).

El objetivo del símbolo es el de llamar la atención del usuario para que lea la información correspondiente. Los prospectos de los medicamentos ya contienen la advertencia de los efectos que pueden tener en quienes conducen o manejan maquinaria peligrosa (58).

Tal y como demuestran diferentes estudios (51) (59), la valoración global del pictograma “Medicamentos y Conducción” por parte de la población general es buena, destacando su utilidad, sencillez y comprensión.

Figura 8. Ejemplos de medicamentos con el pictograma en su cartonaje



No obstante, solo un 15,9% de la población es conocedora la existencia del pictograma, y solo un 29,8% han recibido información por parte de profesionales sanitarios de los efectos adversos de los medicamentos sobre la capacidad de conducir vehículos de forma segura (59)

En estos estudios también se valoró la comprensibilidad del pictograma, llegando a la conclusión que alrededor de un 5-6% de la población no supo interpretar de forma correcta el significado, y que incluso dejarían en tratamiento si tuvieran que conducir (51) (59).

Por ello, sería necesario transmitir de forma correcta el significado del pictograma para que la población pueda interpretarlo de forma adecuada, sobre todo que no deje de tomar la medicación prescrita siguiendo las

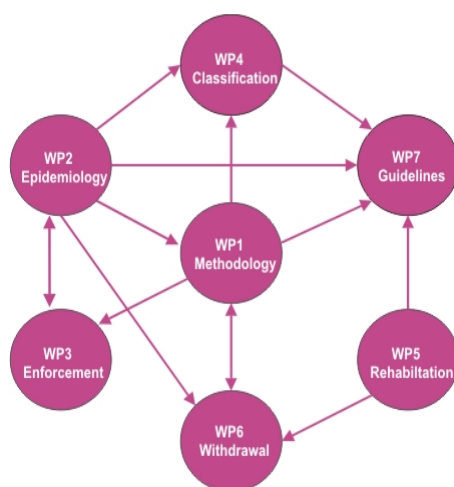
instrucciones del médico y/o farmacéutico, y que llegado el caso deje de conducir pero no de tomar los fármacos indicados.

1.7. Clasificación DRUID.

En el año 2001, la CE estableció el objetivo de reducir a la mitad el número de muertes por carretera entre 2003 y 2010 (60).

“El proyecto europeo DRUID (*“Driving Under Influence of alcohol and Drugs”*) es un proyecto integrado promovido por la CE, que tiene como objetivos principales profundizar en el conocimiento del problema del consumo de alcohol, otras drogas y medicamentos en los conductores, revisar las posibilidades de intervención y armonizar las actuaciones en el marco europeo de la Unión. DRUID engloba siete grandes proyectos (figura 9), cada uno de los cuales se subdivide en diferentes tareas, hasta alcanzar el número de 23 grandes objetivos (consúltese www.druid-project.eu)” (61).

Figura 9. Estructura del proyecto DRUID según los distintos bloques o tareas (WPs) (61).



La Universidad de Valladolid (UVA) participó en las siguientes dos áreas del proyecto (52):

- **Área 4:** Categorización de los medicamentos en relación a sus efectos sobre la
 - *Área 4.1:* Revisión de los sistemas de clasificación existentes.
 - *Área 4.2:* Establecimiento de criterios de consenso para categorización en Europa.
 - *Área 4.3:* Establecimiento de mecanismos de actualización.
 - *Área 4.4:* Coordinación e informe de integración de resultados.
- **Área 7:** Actividades de divulgación, directrices y formación del personal sanitario.
 - *Área 7.1:* Revisión de la experiencia previa: guías, folletos, publicaciones, anuncios, etc.
 - *Área 7.2:* Elaboración de guías-manuales y directrices de intervención para los profesionales sanitarios.
 - *Área 7.3:* Elaboración de material específico (folletos, anuncios, videos, etc.) tanto para el público en general como para conductores y profesionales sanitarios.
 - *Área 7.4:* Evaluación e implementación de nuevas tecnologías en este campo.

Con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios en el proceso de selección del medicamento, y en el de ofrecer información al paciente que conduce vehículos, se han realizado diversos intentos de categorizar a los medicamentos en relación a su efecto sobre la conducción de vehículos (38)

(62) (63).

En el contexto del proyecto europeo DRUID se ha publicado una categorización de los fármacos en cuatro niveles, atendiendo a los efectos que pudieran tener sobre la capacidad de conducción (37):

- Categoría 0: sin o insignificante influencia. Supone ser seguro sobre la aptitud para conducir.
- Categoría I: influencia menor. Es probable que produzca efectos adversos menores en la aptitud para conducir.
- Categoría II: influencia moderada. Es probable que produzca efecto adverso moderado sobre la aptitud para conducir.
- Categoría III: influencia mayor. Es probable que produzca efectos graves en la aptitud para conducir o que se presumen ser potencialmente peligroso.

En la Figura 10 se presenta un breve resumen de las características de las 4 categorías establecidas.

Los datos de España del estudio europeo DRUID, evidenciaron que el 2% conducía habiendo consumido algún medicamento, particularmente benzodiazepinas (1,6%) (9). La réplica de dicho estudio DRUID en 2013 ha mostrado un significativo descenso en la presencia de casos positivos a alcohol y a drogas (64).

Figura 10. Categorías DRUID de Medicamentos en relación con su efecto sobre la capacidad de conducir (39) (65)



Se desconoce con qué frecuencia la población de nuestro país está consumiendo medicamentos que lleven el pictograma medicamentos y conducción, así como la categorización DRUID de estos fármacos que toman. Dada la posible relación entre uso de algunos medicamentos y el riesgo de accidentalidad por tráfico, el conocer las pautas de consumo de estos medicamentos por los conductores es importante para el desarrollo de medidas de intervención en fomento de la seguridad vial en especial, aquellos con categoría DRUID II o III que precisan de un consejo específico por parte de los profesionales sanitarios.

1.8. Comunicación del riesgo a los pacientes.

Diferentes estudios indican que la información transmitida por los profesionales sanitarios sobre los riesgos que conlleva el tratamiento farmacológico y la

propia enfermedad sobre la capacidad de conducir, reduce en alrededor de un 45% la tasa anual de colisiones de tráfico por cada 1.000 pacientes (52).

La evidencia encontrada indica que los conductores deben ser conscientes del riesgo de sufrir una colisión de tráfico asociado al consumo de ciertos medicamentos, y que deberían recibir un asesoramiento adecuado por parte de profesionales sanitarios (médicos y farmacéuticos) con el fin de minimizar el riesgo de colisión en individuos que conducen mientras están en tratamiento con medicamentos psicotrópicos (36).

Es importante que, tanto el sistema público de salud como la DGT, a través de los profesionales sanitarios participen en informar a los conductores sobre los efectos secundarios (deterioro cognitivo y psicomotor) asociados a la utilización de fármacos que afecten a la conducción de forma segura, así como las graves implicaciones que puede llegar a tener la automedicación (66).

Con el fin de minimizar estos efectos secundarios que pueden influir y afectar a las rutinas diarias del paciente, la prescripción de medicamentos (principio activo (PA), vía de administración, dosis) tiene que estar de acuerdo con las necesidades vitales y profesionales del paciente, sobre todo en el caso de conductores profesionales y en los conductores que se desplazan diariamente (66).

La comunicación del mensaje tiene que ser directa y precisa, elegir las alternativas de tratamiento más seguras y si es necesario aconsejar a los pacientes que no conduzcan hasta que sean aptos para ello (36).

Se espera que los profesionales sanitarios, como los médicos y los farmacéuticos, proporcionen dicha información en el momento de prescribir o dispensar un medicamento (67).

Dentro del proyecto DRUID se establecieron pautas de prescripción/dispensación basándose en el uso de medicamentos más seguros si están disponibles, y en la mejora de la advertencia y el asesoramiento de los pacientes sobre los riesgos y sobre cómo actuar responsablemente cuando se utilizan medicamentos que afectan a la conducción (67).

La oficina de farmacia comunitaria es uno de los lugares más adecuados para comunicar este riesgo a los pacientes, ya que es una de las últimas opciones para que el paciente sea informado por un profesional sanitario antes de empezar con su tratamiento farmacológico (53).

Actualmente, el farmacéutico tiene un papel importante a la hora de conseguir los objetivos de salud de los pacientes, llevando a cabo labores de seguimiento de tratamiento farmacológico, cooperando con el equipo de atención primaria, trabajando en la promoción de la salud y en la prevención de enfermedades (68).

La definición consensuada de Atención Farmacéutica es “la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que

mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades” (52).

Uno de las funciones más importantes del farmacéutico es garantizar un uso seguro y eficaz de los medicamentos (69). En este sentido la profesión farmacéutica está en condiciones de garantizar que los pacientes comprendan plenamente el riesgo sobre la capacidad de conducir que presentan los DIM (70).

Esta labor cobra más importancia en el caso de pacientes en tratamiento con varios medicamentos prescritos por diferentes médicos, ya que el farmacéutico es el profesional que tiene la visión global de los medicamentos que está tomando el paciente. La categorización desarrollada en el proyecto DRUID puede ayudar a los farmacéuticos en la comunicación de riesgos al paciente de una forma mucho más gráfica (67).

Según el último informe DRUID, el consejo sanitario sobre la capacidad de conducir ha de ser breve, individualizado y debe centrarse, entre otros, en los siguientes aspectos: tipos de efectos que producen, modo de actuar si el paciente tiene que conducir si está en tratamiento con estos medicamentos y que interacciones pueden producirse si se consumen junto con otros medicamentos y con alcohol (65).

En definitiva, no es suficiente con suponer que el paciente lea el prospecto, sino que el profesional sanitario debe proporcionar una información adecuada sobre los riesgos, contraindicaciones, efectos secundarios...(52).

En los últimos tiempos se han llevado acabo numerosas iniciativas y proyectos relacionados con la comunicación de riesgos, dirigidos tanto al profesional sanitario como al público en general. A continuación se hace referencia a alguno de los proyectos más relevantes en los que ha participado la UVA.

Dentro del proyecto Europeo DRUID, y en particular con el WP7, acción 7.4, “Evaluation and implementation of new technologies”, la UVA, junto con otros organismos como la AEMPS, la Junta de Castilla y León y la Consejería de Sanidad de Castilla y León ha elaborado diferente material informativo sobre la relación entre los medicamentos y la conducción de vehículos, y sobre el pictograma impreso en los envases de medicamentos dirigidos a profesionales sanitarios, pacientes y a la población en general.

Para el diseño del citado material, se ha tenido en cuenta la implicación de los Centros de Salud de las Áreas de Salud de Valladolid , la Este y Oeste, así como con el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valladolid, y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Igualmente, se ha contado con la colaboración de la AEMPS.

El material elaborado ha sido el siguiente (71):

- Carteles divulgativos sobre el pictograma medicamentos y conducción (Figura 11). Fueron distribuidos 2.000 carteles entre oficinas de farmacia y centros de salud.

- Folletos (trípticos) dirigidos a la población general, y principalmente a pacientes que toman determinados grupos de medicamentos. Se han elaborado 4 diferentes:
 - Medicamentos y conducción (Figura 12).
 - Medicamentos para dormir y conducción (Figura 13).
 - Medicamentos para la depresión y conducción (Figura 14).
 - Personas mayores, medicamentos y conducción (Figura 15).
- Folleto específico para el personal sanitario para informar sobre la introducción del pictograma “Medicamentos y Conducción” en España, así como los consejos oportunos a ofrecer a los pacientes.
- Libro “Medicamentos y conducción de vehículos: prescripción de medicamentos al paciente que conduce”. Tiene el objetivo de informar al profesional sanitario de la introducción del pictograma “Medicamentos y Conducción” en España, y de la categorización DRUID de los medicamentos. También incluye consejos específicos para ofrecer a los pacientes.
- Libro “Medicamentos y conducción. categorización DRUID”. Se incluyen todos los medicamentos del grupo N (Sistema Nervioso) de la ATC, indicando si tienen pictograma, su categorización DRUID, y los correspondientes consejos al paciente.
- Libro “Jornada sobre medicamentos y efectos en la conducción: Nuevo pictograma de advertencia en los medicamentos”. En este libro se explica la metodología y criterios para la incorporación del pictograma de advertencia de precaución para la conducción en los envases de los medicamentos.

Figura 11. Carteles divulgativos sobre el pictograma medicamentos y conducción (71)

MEDICAMENTOS Y CONDUCCIÓN

**consulte
a su médico**

Algunos medicamentos pueden afectar a la capacidad para conducir.

Observe si aparece este símbolo en el envase de su medicamento y lea el prospecto.

Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.

MEDICAMENTOS Y CONDUCCION

**consulte a su
farmacéutico**

Algunos medicamentos pueden afectar a la capacidad para conducir.

Observe si aparece este símbolo en el envase de su medicamento y lea el prospecto.

Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.

Con la financiación de

Figura 12. Tríptico “Medicamentos y conducción” (71).

Puntos clave para recordar

- Consulte a su médico o farmacéutico si el medicamento que toma puede influir en su capacidad para conducir.
- Antes de iniciar el tratamiento, lea en el prospecto el apartado destinado a la conducción y manejo de máquinas.
- Evite conducir los primeros días al inicio de una nueva medicación o cuando le modifiquen la dosis inicial.
- Tome la medicación en la dosis y horario que le haya indicado su médico o farmacéutico.
- Observe el efecto que el medicamento produce en usted: ¿siente somnolencia, debilidad, visión borrosa?
- Si el medicamento que toma afecta a su capacidad para conducir, deje de conducir y consulte con su médico o farmacéutico. No deje de tomar su medicación sin consultar antes a su médico o farmacéutico.
- Evite tomar alcohol cuando esté tomando medicamentos. Lo mejor es no probarlo.

- Algunos medicamentos pueden afectar a la capacidad para conducir.
- Observe si aparece este símbolo en el envase de su medicamento y lea el prospecto.



Conducción: ver prospecto

- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.







diseño: sedelgato.com

Con la financiación de



¿Cómo pueden afectar los medicamentos a la capacidad de conducción?

Algunos medicamentos, incluso los que no precisan receta médica, pueden disminuir la capacidad de conducir con seguridad.

Debe prestar atención a los siguientes efectos secundarios de la medicación:

- Somnolencia
- Dificultad de concentración o para permanecer alerta
- Visión doble o borrosa
- Sensación de vértigo
- Disminución de reflejos: lentitud de reacción
- Falta de coordinación, sensación de inestabilidad
- Desvanecimientos, mareo

Siempre que comience a tomar una nueva medicación, aunque sea un medicamento sin receta, debe preguntar a su médico o farmacéutico si es seguro conducir mientras está tomando ese medicamento.

¿Qué medicamentos pueden afectar a la conducción?

Entre los medicamentos que pueden disminuir la capacidad para conducir cabe destacar:

- Hipnóticos
- Ansiolíticos
- Antipsicóticos (fármacos para la esquizofrenia)
- Antidepresivos
- Antiepilépticos
- Antiparkinsonianos
- Analgésicos
- Anestésicos
- Fármacos para la demencia
- Antialérgicos
- Antigripales
- Preparados oftalmológicos

Pida siempre consejo a su médico o farmacéutico si va a tomar alguno de estos medicamentos.

Medicamentos y conducción: ¿Cuándo prestar una especial atención?

- **Al comienzo del tratamiento o ante un cambio en la dosis.**
- **Cuando se toman varios medicamentos a la vez:**
Cuanto mayor número de medicamentos se consuman a la vez, mayor es la probabilidad de experimentar efectos secundarios.
- **Alcohol y medicamentos:**
Como norma general no se debe tomar nunca alcohol (en ninguna cantidad) mientras se toman medicamentos.



Captura de pantalla

Figura 13. Tríptico “Medicamentos para dormir y conducción” (71).

Puntos clave para recordar

- Antes de iniciar el tratamiento, lea en el prospecto el apartado destinado a la conducción y manejo de máquinas.
- Si el medicamento que toma afecta a su capacidad para conducir, deje de conducir y consulte con su médico o farmacéutico.
- Evite conducir los primeros días al inicio de una nueva medicación o cuando le modifiquen la dosis inicial.
- Tome el medicamento para dormir, en la dosis que le haya indicado su médico o farmacéutico, un poco antes de acostarse.
- Observe si el medicamento produce en usted algún efecto al día siguiente: ¿siente somnolencia, debilidad, confusión, dificultad para concentrarse..?
- Tomar cantidades excesivas de estimulantes como café o té no ayuda a reducir los efectos secundarios de los medicamentos para dormir.
- Evite tomar alcohol cuando esté tomando medicamentos. Lo mejor es no probarlo.

- Los medicamentos para dormir pueden afectar a la capacidad para conducir.
- Observe si aparece este símbolo en el envase de su medicamento y lea el prospecto.



- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.



MEDICAMENTOS PARA DORMIR Y CONDUCCIÓN

¿Cómo pueden afectar los medicamentos para dormir a la capacidad de conducción?

Los medicamentos para dormir presentan efectos secundarios que pueden afectar de forma importante a la capacidad de conducir con seguridad.

Si por la noche tomó algún medicamento para dormir, al día siguiente debe prestar atención a los efectos secundarios.

No conduzca si nota:

- Somnolencia
- Dificultad de concentración o para permanecer alerta
- Sensación de debilidad o fatiga
- Confusión, mareo

Siempre que comience a tomar un medicamento para dormir, aunque sea un medicamento sin receta, o un preparado de plantas medicinales, debe preguntar a su médico o farmacéutico si es seguro conducir.

Consejos para dormir bien

- Acostarse y levantarse todos los días a la misma hora
- Hacer algo de ejercicio físico durante el día (caminar más de 30 minutos)
- Dormir en una habitación fresca
- Evitar el consumo de café, té y otras bebidas estimulantes.
- Evitar dormir durante el día (siesta)

Beneficios de los medicamentos para dormir

- Ayudan a conciliar el sueño y a regular su duración.
- Su efecto suele ser muy rápido (15-30 minutos después de la toma)

Pida siempre consejo a su farmacéutico (o médico) si va a tomar algún medicamento sin receta médica o preparado de plantas medicinales para dormir.

Medicamentos para dormir y conducción: ¿Cuándo prestar una especial atención?

- Al comienzo del tratamiento o ante un cambio en la dosis**
- Cuando necesite tomar, además, otros medicamentos:** Cuanto mayor número de medicamentos se consuman a la vez, mayor es la probabilidad de experimentar efectos secundarios.
- Alcohol y medicamentos para dormir:** Como norma general no se debe tomar nunca alcohol (en ninguna cantidad) mientras se toman medicamentos.

Captura de pantalla

Figura 14. Tríptico “Medicamentos para la depresión y conducción” (71).

Puntos clave para recordar

- Antes de iniciar el tratamiento, lea en el prospecto el apartado destinado a la conducción y manejo de máquinas.
- Si el medicamento que toma afecta a su capacidad para conducir, deje de conducir y consulte con su médico o farmacéutico.
- No deje de tomar su medicación sin consultar antes a su médico o farmacéutico.
- Evite conducir los primeros días al inicio de una nueva medicación o cuando le modifiquen la dosis inicial.
- Tome la medicación en la dosis y horario que le haya indicado su médico o farmacéutico.
- Observe el efecto que el medicamento produce en usted: ¿siente somnolencia, vértigo, mareo?
- Evite tomar alcohol cuando esté tomando medicamentos. Lo mejor es no probarlo.

- Los medicamentos para la depresión pueden afectar a la capacidad para conducir.
- Observe si aparece este símbolo en el envase de su medicamento y lea el prospecto.



Conducción: ver prospecto

- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.





diseño: sedelgato.com

MEDICAMENTOS PARA LA DEPRESIÓN Y CONDUCCIÓN

¿Cómo pueden afectar los medicamentos para la depresión a la capacidad de conducción?

Los medicamentos para tratar la depresión pueden disminuir la capacidad de conducir con seguridad.

Los efectos secundarios suelen ser más frecuentes los primeros días del tratamiento. Debe prestar atención si nota:

- Somnolencia
- Vértigo, mareo
- Náuseas, vómitos

Siempre que comience a tomar un medicamento para tratar la depresión, aunque sea un medicamento sin receta, o un preparado de plantas medicinales, debe preguntar a su médico o farmacéutico si es seguro conducir.

¿Qué debo saber sobre la depresión?

- La depresión es una enfermedad que puede afectar a cualquier persona.
- Disminuye el rendimiento personal, afecta negativamente a la capacidad de trabajar y dificulta la concentración en cualquier tarea, incluida la conducción.
- Es una enfermedad que debe ser tratada. El tratamiento puede incluir medicación y psicoterapia.

Los medicamentos para tratar la depresión...

- Alivian los síntomas y mejoran el estado de ánimo de la persona.
- No tienen un efecto inmediato: La mejoría suele apreciarse a partir de la 2ª o 3ª semana de tratamiento.
- No se deben dejar de tomar de repente y sin consultar a su médico o farmacéutico.

Pida siempre consejo a su médico o farmacéutico si va a tomar algún medicamento o preparado de plantas medicinales para tratar la depresión.

Medicamentos para la depresión y conducción: ¿Cuándo prestar una especial atención?

- **Al comienzo del tratamiento o ante un cambio en la dosis**
- **Cuando necesite tomar, además, otros medicamentos:** Cuanto mayor número de medicamentos se consuman a la vez, mayor es la probabilidad de experimentar efectos secundarios.
- **Alcohol y medicamentos para la depresión:** Como norma general no se debe tomar nunca alcohol (en ninguna cantidad) mientras se toman medicamentos.



Captura de pantalla

Figura 15. Tríptico “Personas mayores, medicamentos y conducción” (71).

Puntos clave para recordar

- Antes de iniciar el tratamiento, lea en el prospecto el apartado destinado a la conducción y manejo de máquinas.
- Si el medicamento que toma afecta su capacidad para conducir, deje de conducir y consulte con su médico o farmacéutico.
- No deje de tomar su medicación sin consultar antes a su médico o farmacéutico.
- Evite conducir los primeros días al inicio de una nueva medicación o cuando le modifiquen la dosis inicial.
- Tome la medicación en la dosis y horario que le haya indicado su médico o farmacéutico.
- Observe el efecto que el medicamento produce en usted: ¿siente somnolencia, debilidad, visión borrosa?
- Evite tomar alcohol cuando esté tomando medicamentos. Lo mejor es no probarlo.

- Algunos medicamentos pueden afectar a la capacidad para conducir.
- Observe si aparece este símbolo en el envase de su medicamento y lea el prospecto.



- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.





Con la financiación de





diseño: soldagato.com

PERSONAS MAYORES, MEDICAMENTOS Y CONDUCCIÓN

¿Cómo pueden afectar los medicamentos a la capacidad de conducción?

Los medicamentos, incluso los que no precisan receta médica, pueden disminuir la capacidad de conducir con seguridad.

Debe prestar atención a los siguientes efectos secundarios de la medicación:

- Somnolencia
- Dificultad de concentración o para permanecer alerta
- Visión doble o borrosa
- Sensación de vertigo
- Disminución de reflejos: lentitud de reacción
- Falta de coordinación, sensación de inestabilidad
- Desvanecimientos, mareo

Siempre que comience a tomar una nueva medicación, aunque sea un medicamento sin receta, o un preparado de plantas medicinales, debe preguntar a su médico o farmacéutico si es seguro conducir.

¿Qué debe saber el conductor mayor?

Con la edad:

- Se tarda más tiempo en reaccionar y en tomar decisiones
- Aumenta la fatiga
- La presencia de alguna patología y/o la necesidad de tomar algún tipo de medicamento es frecuente

La compensación es posible

Su experiencia al volante y algunos pequeños cambios en sus hábitos de conducción pueden compensar estos problemas

Cómo disminuir el riesgo

- Evite conducir en hora punta o en carreteras muy transitadas
- Circule siempre a velocidad inferior a la recomendada
- Chequee su vista y cambie de gafas si es necesario
- Compruebe su nivel de audición

Pida siempre consejo a su médico o farmacéutico si va a tomar algún medicamento o preparado de plantas medicinales.

Personas mayores, medicamentos y conducción: ¿Cuándo prestar una especial atención?

- **Cuando se toman varios medicamentos a la vez:**
Cuanto mayor número de medicamentos se consuman a la vez, mayor es la probabilidad de experimentar efectos secundarios.
- **Al comienzo del tratamiento o ante un cambio en la dosis**
- **Alcohol y medicamentos:**
Como norma general no se debe tomar nunca alcohol (en ninguna cantidad) mientras se toman medicamentos.



Captura de pantalla



59

La DGT junto con la AEMPS y la UVA elaboraron el Documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España: información a la población general y papel de los profesionales sanitarios (72). Dicho consenso se redactó con el fin de sensibilizar y proporcionar información adecuada a profesionales sanitarios y a la población general sobre la influencia de los medicamentos en la conducción de vehículos.

Las mismas entidades han desarrollado una página web denominada “Medicamentos y conducción” (71) (Figura 16) en la que se ofrece información dirigida tanto a profesionales sanitarios como al público en general. Se han incluido fichas descriptivas de los 50 medicamentos más consumidos, incluyendo un apartado sobre los efectos del medicamento en la capacidad de conducir y manejar máquinas. En la figura 17 se muestra a modo de ejemplo la ficha del principio activo alprazolam.

Figura 16. Página Web “Medicamentos y Conducción” (71).




Figura 17. Ficha del principio activo alprazolam. Fuente: web “Medicamentos y conducción” (71).

Junio 2017

Eduardo Gutiérrez-Abejón

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid



• ALPRAZOLAM

Principio Activo: alprazolam

Nombre comercial: Trankimazin® y también están disponibles varios preparados genéricos (especialidades farmacéuticas genéricas EFG): alprazolam EFG.


Preparados comerciales: Existen preparados de 0,25, 0,5, 1, 2 , 3 mg y 0,75 mg/ml para administración por vía oral.

Indicaciones de uso: Tratamiento de la ansiedad generalizada y asociada a síntomas de depresión. Trastornos de angustia o ataques de pánico con o sin agorafobia (temor obsesivo ante los espacios abiertos).

Precauciones de uso: El uso continuado de alprazolam, puede llevar a cierta pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. De la misma forma, puede conducir a una dependencia de uso. El alprazolam produce efectos depresores sobre el sistema nervioso central, por lo que se recomienda evitar el uso de bebidas alcohólicas mientras dure el tratamiento. Los siguientes medicamentos pueden potenciar el efecto del alprazolam: antipsicóticos, hipnóticos, antidepresivos, antiepilépticos, narcóticos, otros ansiolíticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. No se recomienda la administración de alprazolam junto con ciertos antifúngicos: voriconazol, ketoconazol, itraconazol y posaconazol. La retirada del tratamiento con alprazolam ha de hacerse de forma progresiva. El alprazolam tiene la categoría D (hay evidencia de riesgo de efecto del medicamento sobre el feto) de la FDA (agencia reguladora de los medicamentos de EEUU), por lo que no debe ser utilizado durante el embarazo. No se recomienda la lactancia materna si se esta en tratamiento con alprazolam.

Efectos sobre la conducción: Los medicamentos que contienen alprazolam **incluyen** el pictograma “Medicamentos y Conducción” en el envase. El alprazolam está incluido dentro de la categoría III del DRUID (influencia muy marcada del medicamento sobre la capacidad de conducción). El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Lo que dice el prospecto: *alprazolam puede alterar su capacidad para conducir o manejar maquinaria, ya que puede producir somnolencia, disminuir su atención o disminuir su capacidad de reacción. La aparición de estos efectos es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta alguno de estos efectos. Estos efectos pueden potenciarse si simultáneamente se consume alcohol.*




- *Preste especial atención al inicio del tratamiento, cuando precise aumentar las dosis, o cuando tenga que tomar otros medicamentos por primera vez.*
- *No tome nada de alcohol. No consuma drogas.*
- *En caso de dudas consulte con su médico, farmacéutico u otros profesionales sanitarios.*

Para más información:

- Consulte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA

En el apartado de medicamentos señale alprazolam



medicamentosyconduccion.es

La página dispone de un buscador de forma que, introduciendo bien el principio activo o bien el código ATC, se pueda conocer si el medicamento lleva o no pictograma sobre medicamentos y conducción en España, la categorización DRUID del mismo, y las recomendaciones acerca de su utilización. En la siguiente figura se muestra un ejemplo con los resultados para el principio activo alprazolam.

Figura 18. Recomendaciones sobre la conducción y manejo de máquinas para el principio activo alprazolam. Fuente: web “Medicamentos y Conducción” (71).



Este medicamento contiene el pictograma "medicamentos y conducción" en España

Efectos en la conducción			
0	1	2	3

Atención: ¡Peligro!
No conduzca sin antes consultar con su médico

Medicamentos que afectan de manera **muy marcada** a la capacidad de conducir.

No conduzca.

Su médico le informará tras la instauración y seguimiento del tratamiento, cuándo puede volver a conducir.

- ✓ Evite tomar alcohol y otras drogas cuando está tomando medicamentos
- ✓ Si tiene alguna duda consulte con su médico o farmacéutico

Este medicamento presenta una influencia muy marcada sobre la capacidad de conducir

Este medicamento puede disminuir el tiempo de reacción y producir efectos adversos (vértigo, somnolencia, visión doble/borrosa, reducción del estado de alerta) que pueden deteriorar la aptitud para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Mientras esté en tratamiento no consuma sustancias psicoactivas ni alcohol.

De cara al futuro, las acciones a realizar deben de ir dirigidas hacia el desarrollo e implementación de herramientas para facilitar a los profesionales la

identificación de los medicamentos que afectan a la conducción, como por ejemplo incluyendo el pictograma en los sistemas de prescripción electrónica, para lo que se necesita la implicación de la administración sanitaria.

2. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS.

2.1. Justificación.

El uso de determinados medicamentos puede interferir, entre otras muchas actividades, en la conducción de vehículos, con las posibles consecuencias para ellos y para aquellas personas que pudieran verse implicadas, en caso de producirse una colisión de tráfico.

Se pueden definir los DIM como todos aquellos medicamentos que pueden afectar en mayor o menor medida a la capacidad del individuo para conducir de forma segura.

Los DIM pueden deteriorar el rendimiento psicomotor del individuo, tal y como se ha evidenciado en diferentes estudios, e incrementar el riesgo de sufrir una colisión de tráfico tras su consumo (30) (31) (32).

En relación a ello, se ha considerado de interés conocer la prevalencia de consumo de los medicamentos que afectan a la conducción para obtener un punto de partida, lo que permitirá en el futuro comprobar si las estrategias ya implantadas están produciendo el efecto deseado, o si por el contrario será necesario implementar nuevas medidas complementarias. Además, se ha realizado una estimación de consumo para la población con carnet de conducir, lo que supone la obtención de unos datos novedosos, ya que hasta ahora no se encontraban en la literatura.

Es en este sentido en el que se han planteado los tres estudios que componen

esta Tesis Doctoral. En el primero se ha tratado de forma general todos los medicamentos que afectan a la conducción, y en el segundo y en el tercero se ha profundizado en dos grupos concretos, las benzodiazepinas y los antipsicóticos respectivamente. La razón por la que se han escogido las benzodiazepinas es que es uno de los grupos de medicamentos más consumidos, que afectan en gran medida a la capacidad de conducción y del que no existen alternativas terapéuticas. En el caso de los antipsicóticos, se trata de un grupo de fármacos que por el perfil de efectos adversos, la tipología de pacientes a los que van dirigidos y que hay fármacos antipsicóticos con perfiles farmacológicos muy diferentes, se ha considerado de interés conocer cual es la situación actual referente al consumo de estos fármacos. No obstante, otros tipos de medicamentos que afectan a la conducción están siendo estudiados actualmente.

En muchas ocasiones el paciente no es consciente del riesgo potencial que supone el consumo de DIM, bien porque no ha recibido las advertencias específicas sobre las posibles consecuencias, o bien porque no ha comprendido perfectamente la información facilitada: consejos de un profesional sanitario, pictograma en el acondicionamiento secundario de los medicamentos, información contenida en el prospecto del medicamento...

De esta forma, una adecuada comunicación profesional sanitario – paciente es indispensable para disminuir el riesgo de accidente asociado al consumo de medicamentos, y para que el paciente sea consciente de cómo tiene que afrontar las actividades relacionadas con la conducción de forma segura.

Desde el ejercicio de mi carrera profesional como farmacéutico en la Dirección Técnica de Asistencia Farmacéutica de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, me encuentro en una situación privilegiada para el desarrollo de la investigación planteada en esta Tesis Doctoral.

Por una parte, está el acceso a todos los datos de consumo farmacéutico a través de receta médica oficial, y por otra está la oportunidad de poner en marcha iniciativas relacionadas con la implementación de mensajes acerca del efecto sobre la conducción de determinados medicamentos a través de los aplicativos de prescripción y del sistema de receta electrónica de Castilla y León.

Asimismo, la profesión farmacéutica en todas sus acepciones, ya sea desde la oficina de farmacia comunitaria, la atención primaria o la atención hospitalaria, con su contacto directo con el paciente están en situación de transmitir y hacer comprender el riesgo potencial que implica la administración de ciertos tipos de medicamentos sobre la capacidad de conducir de forma segura y de esta forma disminuir la probabilidad de tener un accidente de tráfico.

2.2. Hipótesis general.

Se desconocen las pautas de consumo de estos medicamentos y la proporción de población, y conductores de vehículos que están usando medicamentos que afectan a la conducción de vehículos.

Conocer esta información debe servir para mejorar la conciencia del personal sanitario, los pacientes y sus familias, la población en general y las autoridades

sanitarias, y servir de base a la hora de tomar decisiones para conseguir reducir las colisiones de tráfico en personas que han consumido sustancias psicoactivas.

2.3. Hipótesis específicas.

Hipótesis 1. La distribución de la prevalencia del consumo de DIM no es homogénea por sexo y edad, concentrándose la mayor proporción en determinados grupos de la población.

Hipótesis 2. Los medicamentos que afectan al SNC son consumidos en su mayor parte de forma crónica, con un uso diario considerable, y este patrón es constante en las evaluaciones anuales.

Hipótesis 3. El consumo concomitante de diferentes fármacos que afectan a la conducción de vehículos es frecuente.

Hipótesis 4. La mayor prevalencia de consumo de medicamentos con pictograma se centra en los fármacos del grupo N según la clasificación Anatómico Químico Terapéutica (ATC), siendo el grupo de fármacos más consumidos las benzodiazepinas.

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivo general.

Conocer en la población de Castilla y León las pautas de consumo de medicamentos que llevan el pictograma “Medicamentos y Conducción” en el envase, con especial referencia a la duración del tratamiento y el uso concomitante de medicamentos para el período de tiempo comprendido entre 2015 y 2016.

Estimar los resultados mediante el censo de conductores de Castilla y León para determinar los patrones de utilización de estos medicamentos en la población conductora.

Realizar estos mismos estudios para el grupo de benzodiazepinas (ansiolíticos e hipnóticos) y antipsicóticos.

3.2. Objetivos específicos.

A continuación se presentan los objetivos específicos que se desprenden del objetivo general:

1. Diferenciar entre consumo crónico (≥ 30 días) subagudo (8-29 días) y agudo (1-7 días), determinando el porcentaje de consumo diario, es decir, personas que está tomando todos los días del año al menos un medicamento con dicho pictograma.
2. Analizar los datos de consumo por sexo y grupos de edad de la

población.

3. Analizar los datos de consumo en pacientes que están en tratamiento con dos o más medicamentos con pictograma, y calcular la media de medicamentos consumidos diferenciando entre tratamiento crónico, subagudo y agudo.
4. Analizar los mismos parámetros independientemente para 2 grupos de medicamentos: benzodiazepinas y antipsicóticos.

4. METODOLOGIA.

A continuación se expone el desarrollo metodológico realizado para los artículos que forman parte de esta Tesis.

4.1. Tipo de estudio.

Estudio basado en datos del mundo real a través de registros de población. Para su realización se han seguido las recomendaciones de STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) (73). La recogida de datos se realizó para los años 2015 y 2016.

4.2. Población.

Se ha considerado toda la población de Castilla y León incluida en la Base de Datos de Tarjeta Sanitaria Individual (TSI) de Castilla y León para los años 2015 y 2016 (Tabla 5).

4.3. Censo de conductores.

Se han utilizado los datos del censo de conductores de Castilla y León actualizados al mes de diciembre de 2015 y 2016. Los datos han sido proporcionados por la Subdirección General de Análisis y Vigilancia estadística de la DGT (Tabla 6).

Tabla 5. Población incluida en TSI en Castilla y León en los años 2015 y 2016

Rango Edad	Año 2015			Año 2016		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
0-4	45.405	42.504	87.909	44.382	41.386	85.768
5-9	50.925	48.078	99.003	50.665	47.821	98.486
10-14	49.439	47.220	96.659	49.847	47.730	97.577
15-19	48.620	46.904	95.524	48.862	46.935	95.797
20-24	54.724	53.382	108.106	53.230	52.333	105.563
25-29	62.787	61.247	124.034	61.109	59.382	120.491
30-34	75.089	71.664	146.753	71.742	68.841	140.583
35-39	90.372	87.031	177.403	87.267	83.676	170.943
40-44	92.686	89.879	182.565	92.967	90.094	183.061
45-49	93.082	91.643	184.725	93.035	91.392	184.427
50-54	93.252	90.618	183.870	93.251	91.395	184.646
55-59	87.280	84.212	171.492	88.988	85.894	174.882
60-64	72.448	69.337	141.785	75.073	72.029	147.102
65-69	65.430	66.777	132.207	66.403	67.268	133.671
70-74	56.526	61.968	118.494	58.076	63.396	121.472
75-79	45.154	56.939	102.093	43.540	53.807	97.347
80-84	44.543	62.354	106.897	44.319	62.772	107.091
85-89	27.547	46.335	73.882	28.618	47.555	76.173
90 y más	13.282	30.034	43.316	14.119	31.809	45.928
Total CyL	1.168.591	1.208.126	2.376.717	1.165.493	1.205.515	2.371.008

Tabla 6. Censo de conductores de Castilla y León en los años 2015 y 2016.

Rango Edad	Año 2015			Año 2016		
	Hombres	Mujeres	TOTAL	Hombres	Mujeres	TOTAL
15-19	9.282	5.586	14.868	9.238	5.634	14.872
20-24	43.294	35.387	78.681	42.165	34.280	76.445
25-29	55.831	50.618	106.449	53.617	48.755	102.372
30-34	69.810	61.387	131.197	66.192	58.489	124.681
35-39	86.841	75.838	162.679	83.112	72.880	155.992
40-44	89.294	76.277	165.571	88.673	76.856	165.529
45-49	90.151	74.310	164.461	89.641	74.389	164.030
50-54	90.450	67.282	157.732	90.290	69.036	159.326
55-59	85.820	56.346	142.166	87.607	59.781	147.388
60-64	71.450	36.255	107.705	74.219	40.173	114.392
65-69	62.572	23.964	86.536	63.824	26.068	89.892
70-74	51.161	12.390	63.551	52.595	13.755	66.350
75-79	35.993	5.000	40.993	34.852	5.277	40.129
80-84	28.304	1.941	30.245	28.194	2.055	30.249
85-89	14.160	429	14.589	14.133	484	14.617
90 y más	2.944	22	2.966	5.669	50	5.719
Total CyL	887.357	583.032	1.470.389	884.021	587.962	1.471.983

4.4. Medicamentos seleccionados.

Se han seleccionado todos aquellos principios activos (PA) que presentan el pictograma “Medicamentos y Conducción”. Esta selección se ha realizado teniendo en cuenta el listado de PA por grupos según la clasificación ATC, e incorporación del pictograma de la conducción publicada por la AEMPS (57). Dicho listado está actualizado a 18 de mayo de 2016.

Posteriormente, de se han estudiado de forma pormenorizada dos grandes grupos de fármacos, benzodiazepinas y antipsicóticos. Las benzodiazepinas se han dividido en se han dividido en dos grupos, ansiolíticos (N05BA) e hipnóticos (N05CD) (Tabla 7), mientras que los antipsicóticos se han clasificado en típicos y atípicos (Tabla 8).

Tabla 7. Listado de PA del grupo de las benzodiacepinas.

Tipo	Código ATC	PA
Ansiolíticos	N05BA01	Diazepam
	N05BA05	Clorazepato de potasio
	N05BA06	Lorazepam
	N05BA08	Bromazepam
	N05BA09	Clobazam
	N05BA10	Ketazolam
	N05BA12	Alprazolam
	N05BA14	Pinazepam
	N05BA21	Clotiazepam
	N05BA24	Bentazepam
	N05BA51	Diazepam en asociación
Hipnóticos	N05CD01	Flurazepam
	N05CD05	Triazolam
	N05CD06	Lormetazepam
	N05CD08	Midazolam
	N05CD09	Brotiazolam
	N05CD10	Quazepam
	N05CD11	Loprazolam

Tabla 8. Listado de PA del grupo de los antipsicóticos.

Tipo	Código ATC	PA
Típicos	N05AA01	Clorpromazina
	N05AA02	Levomepromazina
	N05AB02	Flufenacina
	N05AB03	Perfenacina
	N05AC01	Periciacina
	N05AD01	Haloperidol
	N05AF05	Zuclopentixol
	N05AG02	Pimozida
	N05AH06	Clotiapiona
	N05AL01	Sulpirida
	N05AN01	Litio
Atípicos	N05AE04	Ziprasidona
	N05AH02	Clozapina
	N05AH03	Olanzapina
	N05AH04	Quetiapina
	N05AH05	Asenapina
	N05AL03	Tiaprida
	N05AL05	Amisulprida
	N05AX08	Risperidona
	N05AX12	Aripiprazol
N05AX13	Paliperidona	

4.5. Fuente de información.

Los datos de consumo farmacéutico se han obtenido mediante el proceso de facturación de recetas médicas de Castilla y León. Estos datos se centralizan en la Consejería de Sanidad de Castilla y León (SACYL) en el entorno informático CONCYLIA¹, que es un sistema integrado de información y análisis de la prestación farmacéutica.

Está dirigido a las áreas de Gestión, Evaluación e Inspección farmacéutica en los ámbitos de Servicios Centrales y Gerencias para disponer de una base de datos de medicamentos y productos sanitarios común, automatizar los procesos de verificación de la facturación y conocer como se están desarrollando los procesos de prescripción, dispensación y facturación.

Aporta información sobre dispensación y facturación desde el año 1999. Dentro de CONCYLIA se integran los siguientes aplicativos:

- REMEDIOS: Base de Datos de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- FACYL: Facturación de Castilla y León.
- AIRE (Análisis de la Información de Recetas): Sistema de análisis y evaluación de la prestación farmacéutica.
- IRIS (Investigación de Recetas por Imágenes): Archivo de imagen.

¹ CONCYLIA. Sistema de Información de Farmacia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Para la realización de los estudios se han obtenido registros de dispensación de los medicamentos seleccionados para cada individuo. Para la identificación de cada individuo se ha escogido el código de identificación del paciente (CIP). Para asegurar la protección de datos, en CONCYLIA se anonimiza dicho código de forma determinística, es decir que sustituye el valor identificador original por un pseudónimo de manera consistente, de forma que el valor original es sustituido por el mismo valor alternativo en todos los casos donde aparece.

Se asume que la dispensación equivale a utilización, y que dicha dispensación se considera una aproximación aceptable al consumo total, ya que el 98% de la población de Castilla y León está incluida en el Sistema Nacional de Salud y estos principios activos son consumidos mayoritariamente a través de receta médica.

No obstante, no considera el consumo en hospitales, ni el consumo mediante receta privada o de regímenes especiales de la Seguridad Social (MUFACE, ISFAS o MUJEJU), ni el consumo que se haya podido producir sin receta médica.

4.6. Variables.

Los datos obtenidos del Sistema de Información CONCYLIA para cada PA seleccionado son: número de envases, Dosis Diaria Definida (DDD), número de DDD dispensadas y población de TSI.

- N° de envases: n° de envases de medicamentos con pictograma de

conducción para cada paciente en el período de referencia. La relación de dichos medicamentos se ha obtenido de los listados publicados por la AEMPS mencionados anteriormente.

- DDD: dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento, cuando se usa rutinariamente en su principal indicación, por una vía de administración determinada y, a veces, con una concentración dada. Por norma general en cada medicamento solo se usa una DDD, usualmente la dosis es en adulto y la vía parenteral se ajusta a la dosis oral de acuerdo con su equivalencia terapéutica. Los valores de la DDD son publicados por el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (74).
- N°DDD dispensadas: son el número de DDD que contiene un envase multiplicado por el número de envases consumidos de un medicamento en el período de estudio. De la misma forma el número de DDD consumidas de un PA, es la suma del número de DDD consumidas de los medicamentos con el mismo PA.

Se ha asumido que el nº de DDD totales para cada PA y paciente equivale al número de días que el paciente ha estado en tratamiento con ese PA durante el período de estudio. Esta unidad de medida ha sido ampliamente utilizada en estudios de utilización de medicamentos (75) (76).

Otras variables que se han calculado han sido las siguientes:

- 1) Número de personas a las que se ha prescrito algún medicamento.

- 2) Consumo total de medicamentos que afectan a la conducción (DIM)
- 3) Consumo (DIM) agudo (1-7 días), subagudo (8-29 días) y crónico (≥ 30 días). Como un subgrupo del consumo crónico, se ha establecido la frecuencia de consumo diario durante todo el año.

Para ciertos medicamentos, el efecto agudo es especialmente más relevante sobre las funciones relacionadas con la conducción de vehículos y manejo de maquinaria, de ahí el interés del análisis del consumo agudo. Sin embargo, aún cuando pueda existir tolerancia a ciertos efectos de los medicamentos, es especialmente relevante conocer el consumo crónico de estos fármacos con el pictograma, y en especial los que lo hacen todos los días.

- 4) Consumo concomitante de DIM.
- 5) Número y media de medicamentos (diferentes) con pictograma “Medicamentos y conducción”.

Además, con los datos del censo de conductores de Castilla y León de diciembre de 2015 y diciembre de 2016, se ha realizado una estimación del número de conductores que consumen algún medicamento con el mencionado pictograma, para el total de la población, por sexo y edad (como variable continua y por rango de edades). Se han realizado por separado los análisis para 2015 y 2016 con el fin de observar si existen diferencias en las variables analizadas entre ambos años.

4.7. Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 23.0).

Todos los contrastes de hipótesis se han realizado mediante técnicas paramétricas ya que la muestra cumple los criterios de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

Para la comparación entre dos grupos se ha utilizado el test T de Student en el caso de variables continuas, y para las variables categóricas se ha utilizado el test de Chi cuadrado de Pearson. El nivel de significación estadística se ha establecido en $p \leq 0,05$.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CESIÓN DE DATOS.

Para la realización de los diferentes estudios se ha explotado y analizado la base de datos de CONCYLIA, de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. En ningún momento se han manejado datos de carácter personal, ya que en todo momento los datos obtenidos de CONCYLIA están anonimizados, de forma que no se permite la identificación de la persona a la cual pertenecen los datos extraídos.

El proyecto se remitió para su valoración al Comité Etico de Investigación Clínica del área de salud de Valladolid Este, dando su aprobación con fecha 17 de marzo de 2016 (Nº ref. PI-16-387).

De la misma forma, se remitió para su valoración a la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, junto con el protocolo cumplimentado de cesión de datos de consumo farmacéutico, dando su aprobación con fecha 11 de abril de 2016.

6. RESULTADOS, APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA TESIS DOCTORAL.

Los resultados que ha generado el desarrollo de la presente tesis doctoral son altamente aplicables y con un gran impacto socioeconómico.

Por una parte, estos resultados pueden contribuir al desarrollo adecuado de las políticas de seguridad vial y de salud vial-medicina de tráfico.

1. Actualmente, desde el 2011, algunos medicamentos tienen impreso en su envase el pictograma medicamentos y conducción. Con los datos de frecuencia de consumo por la población, así como la toma de dos o más medicamentos con dicho pictograma, desde una perspectiva de la salud vial y de la medicina de tráfico, se puede ofrecer información vital para la práctica clínica de médicos y farmacéuticos (y otros profesionales sanitarios). Hasta ahora, solo existían evidencias “indirectas” de que el empleo de fármacos con el pictograma “Medicamentos y Conducción” era frecuente. Los datos obtenidos han permitido conocer la magnitud del problema y reforzar la necesidad de que los profesionales sanitarios ofrezcan una adecuada información a los pacientes.

Consecuentemente la aplicabilidad de esta tesis doctoral no es solo para la DGT, sino también para otros Organismos Públicos, y en particular el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, y las Comunidades Autónomas.

Adicionalmente, estos datos sobre medicamentos y pictograma incidirán en la necesidad de la implementación por el Consejo Interterritorial de Salud, de que todas las aplicaciones de prescripción de las distintas Comunidades

Autónomas incluyan información sobre si el medicamento dispone o no de pictograma.

2. Los datos del estudio presenta un gran interés para la sociedad en su conjunto, y en particular a aquellos pacientes que están tomando medicamentos. El que estos dispongan de una adecuada información es vital para que valoren el riesgo que asumen si conducen con determinados medicamentos. Obviamente se precisa que las autoridades y profesionales les informen adecuadamente. Los datos del presente estudio ayudarán a definir esta información que se debe ofrecer al público en general, y a los pacientes en particular.

7. PERSPECTIVAS DE FUTURO.

El objetivo del proyecto de investigación en el que se basa el desarrollo de esta Tesis Doctoral incluye evaluar la evolución del consumo de los medicamentos que afectan a la capacidad de conducir de forma segura a lo largo de un período de tiempo de al menos 4-5 años, con el fin de poder estudiar la tendencia y poder sacar conclusiones que ayuden a implementar medidas más efectivas para conseguir la reducción de las colisiones de tráfico.

Por otro lado, también se va a proceder a estudiar de la misma forma grupos de medicamentos de gran importancia en la terapéutica, como pueden ser los antidepresivos, opiáceos o aquellos que actúan sobre la visión.

A modo de resumen, y como adelanto de futuros artículos de investigación, a continuación se exponen algunos resultados preliminares.

7.1. Nº de pacientes que han tomado algún tipo de medicamento.

En la tabla siguiente se muestra la evolución del porcentaje de población de Castilla y León que ha tomado cualquier tipo de medicamento y algún DIM en el período de tiempo 2015 – 2018.

Tabla 9. Evolución del porcentaje de población que ha tomado medicamentos (2015-2018)

Año	Cualquier medicamento			DIM		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
2015	68,78%	78,43%	73,69%	28,33%	40,28%	34,41%
2016	69,31%	79,00%	74,23%	31,02%	42,89%	37,05%
2017	67,20%	76,86%	72,11%	28,97%	40,82%	35,00%
2018	69,71%	79,32%	74,60%	31,27%	43,07%	37,27%

7.2. Antidepresivos.

Para el análisis del grupo de los antidepresivos se han agrupado por tipo, según la clasificación de la ATC (Tabla 10). Además en la misma tabla se han señalado aquellos medicamentos antidepresivos que se encuentran dentro de la lista de los 50 medicamentos más consumidos en Castilla y León.

En la tabla 11 se muestran la evolución por sexo de la población que ha consumido algún tipo de antidepresivo para el período comprendido entre 2015 y 2018.

Según los datos obtenidos el consumo en mujeres es más del doble que en el caso de los hombres. En la figura 19 se puede observar la distribución del consumo de antidepresivos por tipo, grupos de edad y sexo.

Tabla 10. Lista de medicamentos antidepresivos más consumidos.

Tipo antidepresivos	Código ATC	Principio Activo	50 PA más consumidos
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	N06AA02	IMIPRAMINA	
	N06AA04	CLOMIPRAMINA	
	N06AA09	AMITRIPTILINA	x
	N06AA10	NORTRIPTILINA	
	N06AA12	DOXEPINA	
	N06AA21	MAPROTILINA	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB03	FLUOXETINA	x
	N06AB04	CITALOPRAM	x
	N06AB05	PAROXETINA	x
	N06AB06	SERTRALINA	x
	N06AB08	FLUVOXAMINA	
	N06AB10	ESCITALOPRAM	x
Inhibidores de la monoaminoxidasa A	N06AG02	MOCLOBEMIDA	
Otros antidepresivos	N06AX03	MIANSERINA	
	N06AX05	TRAZODONA	x
	N06AX11	MIRTAZAPINA	x
	N06AX12	BUPROPION	
	N06AX14	TIANEPTINA	
	N06AX16	VENLAFAXINA	x
	N06AX18	REBOXETINA	
	N06AX21	DULOXETINA	x
	N06AX22	AGOMELATINA	
	N06AX23	DESVENLAFAXINA	x
N06AX26	VORTIOXETINA		

Tabla 11. Evolución de la población que ha consumido algún tipo de antidepresivo (2015 – 2018).

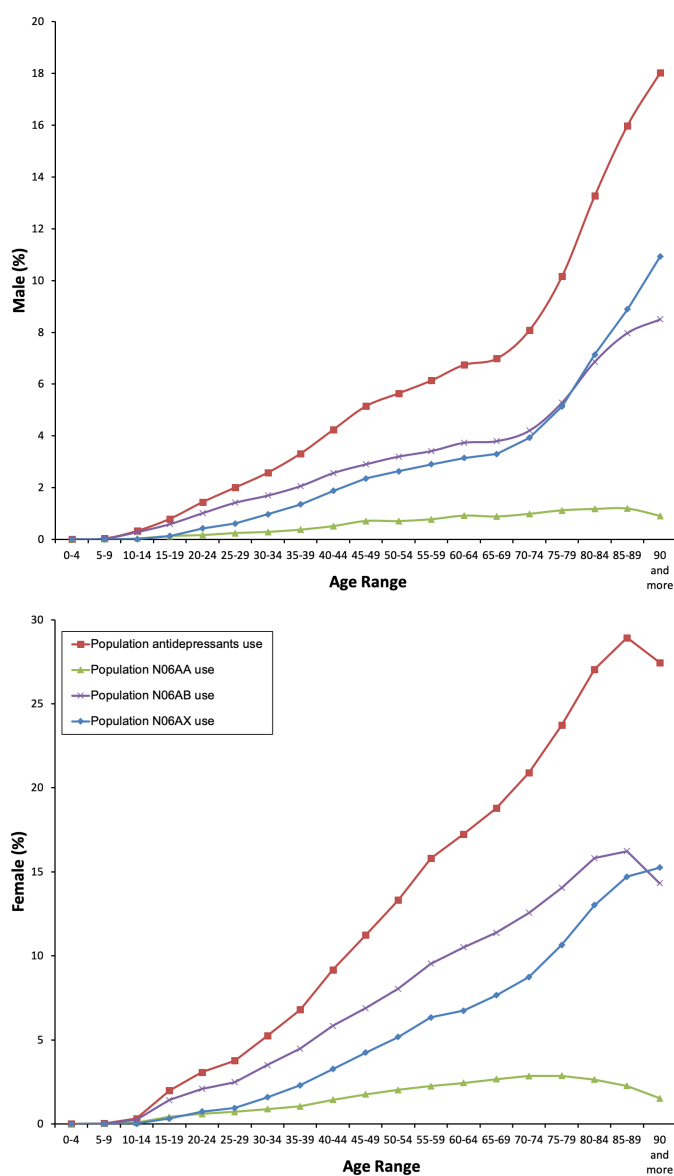
Año	Hombre			Mujer		
	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Otros antidepresivos	Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Otros antidepresivos
2015	0,53%	2,71%	2,33%	1,57%	7,34%	5,17%
2016	0,57%	2,79%	2,39%	1,60%	7,43%	5,18%
2017	0,58%	2,66%	2,31%	1,65%	7,18%	5,11%
2018	0,65%	2,86%	2,65%	1,79%	7,53%	5,65%

Por otra parte, según se muestra en la tabla 12, un porcentaje considerable está consumiendo antidepresivos diariamente.

Tabla 12. Evolución de la población que ha consumido al menos un antidepresivo de forma diaria (2015 – 2018).

Año	Hombre	Mujer	Total
2015	1,85%	4,99%	3,50%
2016	1,91%	5,09%	3,53%
2017	1,90%	5,16%	3,56%
2018	2,11%	5,59%	3,88%

Figura 19. Distribución del consumo de antidepresivos por tipo, grupos de edad y sexo en el año 2018.



7.3. Opioides.

En la siguiente tabla se muestra ordenado de mayor a menor la lista de medicamento opioides más consumidos por número de envases en Castilla y León durante el año 2018.

Tabla 13. Medicamentos opioides más consumidos en Castilla y León en el año 2018.

Código PA ATC	PA ATC
N02AJ13	Tramadol y paracetamol
N02AJ06	Codeína y paracetamol
N02AB03	Fentanilo
N02AX02	Tramadol
N02AA55	Oxicodona y naloxona
N02AX06	Tapentadol
N02AE01	Buprenorfina
N02AJ14	Tramadol y dexketoprofeno
N02AJ08	Codeína e ibuprofeno
N02AA01	Morfina
N02AJ07	Codeína y acetilsalicílico
N02AA05	Oxicodona

Analizando el consumo de estos principios activos según el porcentaje de población en tratamiento en el año 2018, en primer lugar se encuentra la combinación de codeína-paracetamol (6,64%), seguido de la combinación tramadol-paracetamol (4,20%), y ya con unos porcentajes de consumo bastante alejados el tramadol (0,95%), la combinación tramadol-dexketoprofeno (0,62%), tapentadol (0,48%), fentanilo (0,41%)...

En la población general, el consumo en mujeres es 1,5 veces más que en hombres, y generalmente se incrementa con la edad. En el caso de la

población conductora el consumo es similar entre hombres y mujeres, y en el caso de las mujeres comienza a disminuir a partir de los 65 años. En la figura 20 se puede observar la distribución del consumo general y del consumo diario de opioides por grupo de edad y sexo para los valores medios del período de tiempo 2015-2018.

Los opioides son tomados principalmente de forma aguda, con tratamientos que duran entre 1 y 7 días.

En la tabla siguiente se muestra la evolución en la prevalencia de consumo de opioides entre los años 2015 y 2018 para la población general y conductores de Castilla y León, en función del sexo.

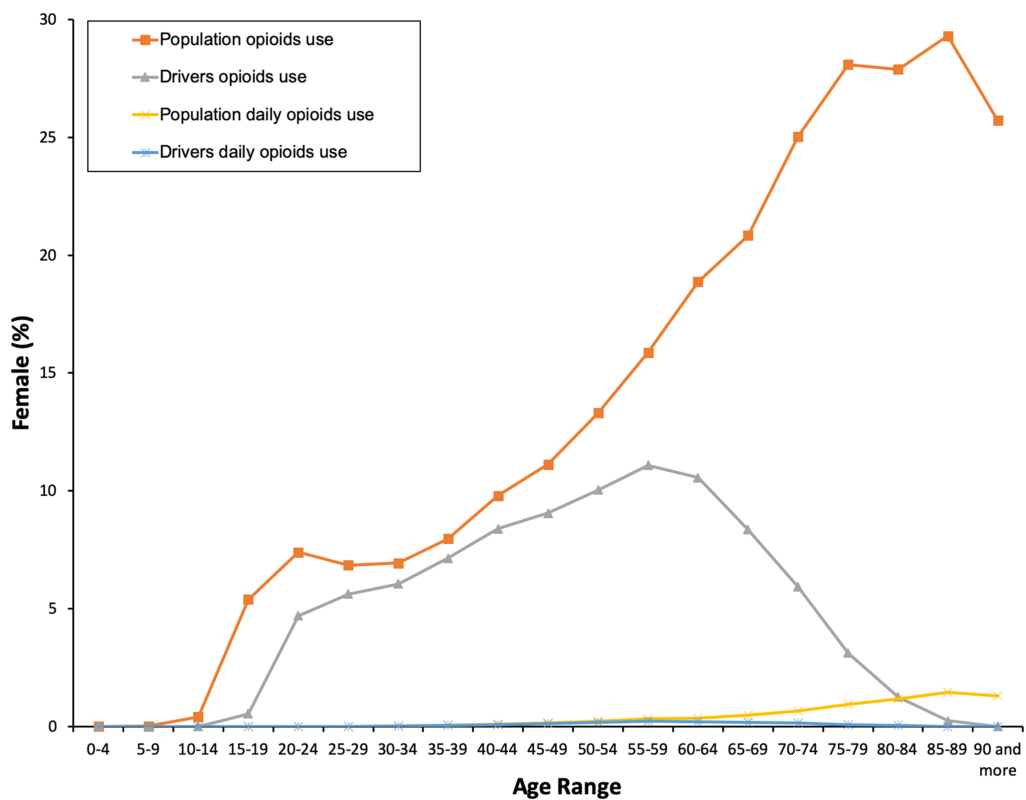
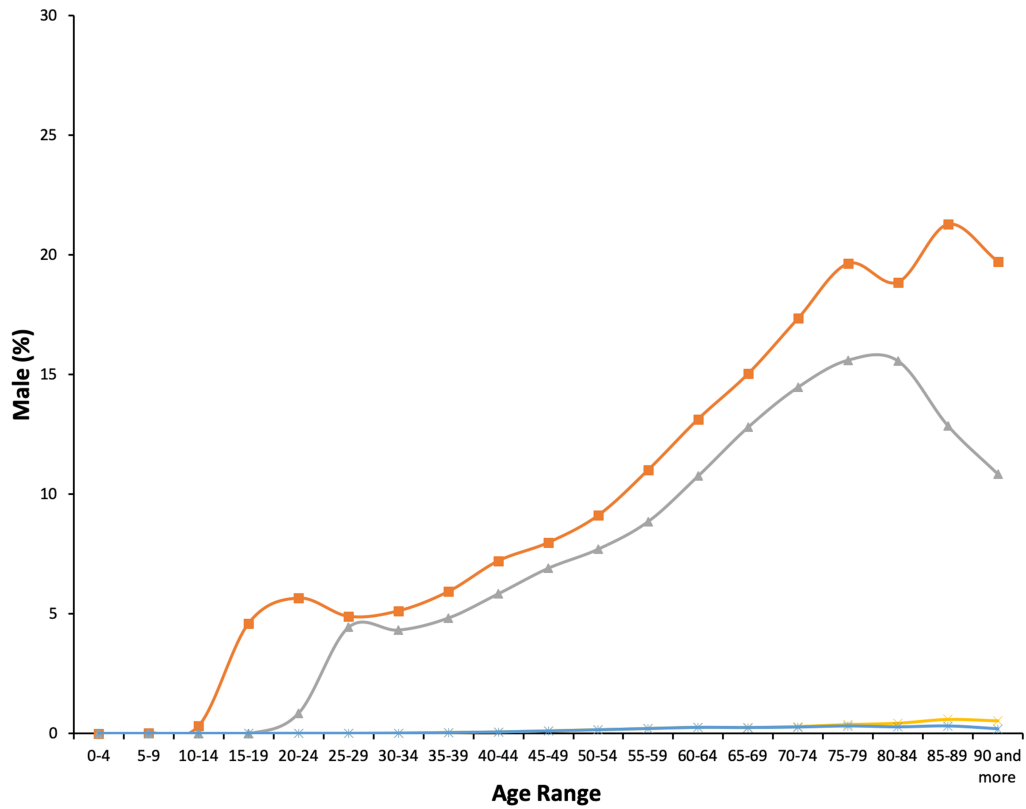
Tabla 14. Evolución de la población que ha consumido opioides (2015-2018)

Año	Población general			Conductores		
	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
2015	8,41%	12,70%	10,59%	8,44%	6,99%	7,86%
2016	8,87%	13,66%	11,31%	9,00%	8,07%	8,63%
2017	8,84%	13,57%	11,25%	8,95%	8,04%	8,59%
2018	10,16%	14,97%	12,60%	10,29%	9,13%	9,82%

Históricamente, los opioides han sido ampliamente prescritos y utilizados para el control del dolor, hasta llegar a convertirse en un problema a nivel mundial.

Es importante destacar, la dificultad de discernir entre uso y abuso de opioides en los test de detección de drogas, así como la detección de otras sustancias en aquellos individuos con un medicamento opioide prescrito.

Figura 20. Distribución del consumo general y del consumo diario de opioides por sexo y grupo de edad. Valores medios período 2015-2018.



7.4. Medicamentos oftalmológicos.

En la siguiente tabla se muestra ordenado de mayor a menor la lista de medicamento oftalmológicos con pictograma “Medicamentos y Conducción” más consumidos en Castilla y León.

Tabla 15. Medicamentos oftalmológicos más consumidos en Castilla y León.

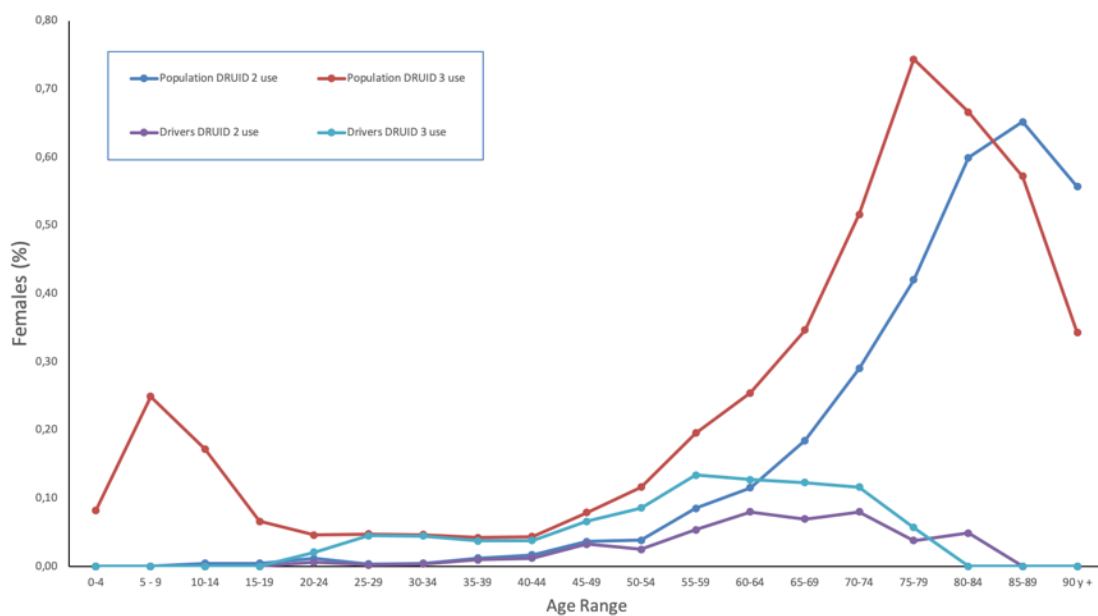
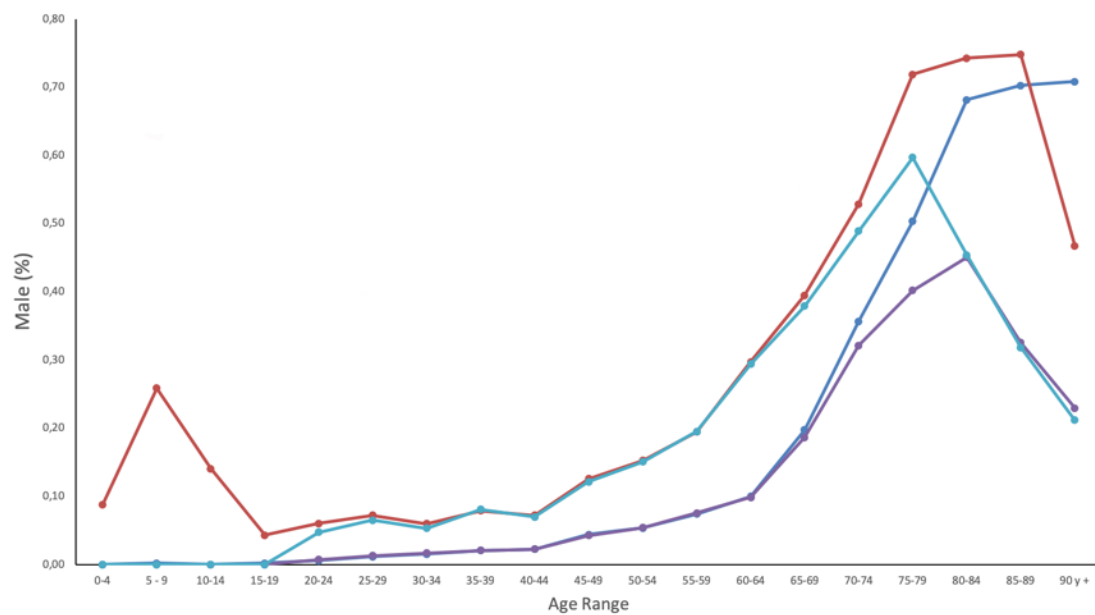
Código PA ATC	PA ATC
S01EA05	Brimonidina
S01FA04	Ciclopentolato
S01FA01	Atropina oftálmica
S01FB01	Fenilefrina
S01EB01	Pilocarpina oftálmica
S01FA06	Tropicamida
S01EA03	Apraclonidina

Todos los medicamentos oftalmológicos con pictograma presentan la categoría II o III del DRUID, por lo tanto tienen efectos moderados o marcados en la capacidad de conducir.

La utilización de estos medicamentos se realiza mayoritariamente de forma crónica (>30 días).

En la siguiente figura se observa la distribución del consumo de estos medicamentos en el año 2018, para la población general y conductora, según la categoría DRUID y estratificada por sexo y edad.

Figura 21. Distribución del consumo de medicamentos oftalmológicos en 2018.



8. CONCLUSIONES.

1. El uso de DIM fue frecuente en la población de Castilla y León en el año 2015 (34,4%), siendo más frecuente en mujeres que en hombres (40,3% vs 28,3%), y se incrementó con la edad. Prevalece el uso crónico (22,5%), aunque no se puede pasar por alto el subagudo (6,64%) y el uso agudo (5,3%), ya que pueden ser los más relevantes en relación con el consumo y los riesgos para la conducción asociados al uso de estos fármacos.
2. El patrón de consumo de DIM en la población conductora es diferente al de la población general, siendo mas elevado en hombres que en mujeres (26,5% vs 23,7%). La tendencia de consumo por edad difiere entre ambos sexos, disminuyendo en el caso de mujeres a partir de los 60 años y, en el caso de los hombres, a partir de los 75 años. En cuanto a la cronicidad, se repite el mismo patrón que en la población general, prevaleciendo el uso crónico (15,3%), seguido del subagudo (5,96%) y del uso agudo (4,14%).
3. Con un 83,8%, los medicamentos con pictograma mas recetados en Castilla y León durante el año 2015 fueron los correspondientes al grupo N de la ATC, seguidos por los del grupo A con un 10,8%, y por el grupo R con un 1,5%.
4. Las benzodiazepinas son los medicamentos del grupo N mas consumidos en Castilla y León con un 15,38% de la población general y un 10,97% de los conductores. Asimismo, alrededor de un 2% de la población general y más del 1% de los conductores de Castilla y León

- consumieron alguna benzodiacepina durante todos los días del año 2016.
5. La mayor prevalencia de consumo de benzodiacepinas en el año 2016 se dió en el grupo poblacional de mujeres de mediana edad, siendo más habitual el consumo de ansiolíticos. El consumo aumenta con la edad, cambiando la tendencia en el caso de mujeres conductoras de más de 60 años. El consumo concomitante de benzodiacepinas con otros DIM fue frecuente, sobre todo antidepresivos, opioides, otros analgésicos y antipiréticos, antipsicóticos y antiepilépticos.
 6. El consumo de antipsicóticos en Castilla y León durante 2016 fue considerable, con un 3,86% de la población general, siendo mayor en mujeres que en hombres (4,72% vs. 2,98%), y generalmente estuvo asociado al uso de otros DIM. En el caso de los conductores, el patrón de consumo varía, siendo mayor en hombres que en mujeres (2,86% vs. 2,50%). Los antipsicóticos atípicos se consumieron predominantemente de manera crónica por la población general y por los conductores, mientras que los antipsicóticos típicos tuvieron un uso fundamentalmente agudo.
 7. Existe un patrón de consumo de tipos de antipsicóticos diferente entre la población conductora y la población general. En el caso de los conductores, predomina el consumo de antipsicóticos atípicos en el caso de los hombres, y en el caso de las mujeres, a partir de los 60 años de edad disminuye el consumo tanto de antipsicóticos típicos como atípicos.

Los datos obtenidos muestran lo frecuente que es el consumo de DIM por

parte de la población general y entre los conductores. Estos datos son consistentes con la evidencia disponible y están destinados a actualizar el conocimiento epidemiológico y mejorar las intervenciones en el campo de los medicamentos y la conducción. Dichas intervenciones tiene que ir dirigidas a todo el conjunto de la población: pacientes (información, conocimiento de los riesgos del uso de DIM en la conducción...), profesionales sanitarios (comunicación de riesgos a los pacientes, sistemas de categorización, evaluación de la aptitud para conducir...), proveedores de salud (herramientas de software para el apoyo a la prescripción y la dispensación, elaboración de material informativo...), autoridades sanitarias y agencias reguladoras de medicamentos (mejorar el sistema de etiquetado de los medicamentos y la información al paciente contenida en los prospectos...) y para los agentes involucrados en la creación de políticas en materia de seguridad vial (pruebas complementarias de coordinación psicomotora en la población con una mayor prevalencia de consumo en los puntos de control, y otras pruebas disuasorias).

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Organización Mundial de la Salud. OMS | Día Mundial de la Salud: ¡La seguridad vial no es accidental! [Internet]. WHO. [cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr24/es/>
2. Organización Mundial de la Salud. WHO | Global status report on road safety 2018 [Internet]. WHO. [cited 2019 Apr 6]. Available from: https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2018/en/
3. Dirección General de Tráfico. Revista DGT.Noticias Internacionales. [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 9]. Available from: <http://revista.dgt.es/es/noticias/internacional/2019/0411union-europea-informe-mortalidad-2018.shtml#.XYZnWZMzZn5>
4. Road deaths in the European Union – latest data | ETSC [Internet]. [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://etsc.eu/euroadsafetydata/>
5. European Commission - Press release - 2018 road safety statistics: what is behind the figures? [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: https://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-19-1990_es.htm
6. Banco Mundial. Mortalidad provocada por lesiones por accidentes de tránsito. [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.STA.TRAF.P5?end=2016&start=2016&view=map>

7. Dirección General de Tráfico. Revista DGT.Noticias Internacionales. [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 9]. Available from: <http://revista.dgt.es/es/noticias/internacional/2018/1218oms-informe-mundial-accidentes-trafico.shtml#.XYeuB5MzbUY>
8. Bezemer KDB, Smink BE, Maanen R van, Verschraagen M, Gier JJ de. Prevalence of medicinal drugs in suspected impaired drivers and a comparison with the use in the general Dutch population. *Forensic Sci Int.* 2014 Aug;241:203–11.
9. Gómez-Talegón T, Fierro I, González-Luque JC, Colás M, López-Rivadulla M, Javier Álvarez F. Prevalence of psychoactive substances, alcohol, illicit drugs, and medicines, in Spanish drivers: a roadside study. *Forensic Sci Int.* 2012 Nov 30;223(1–3):106–13.
10. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. *Accid Anal Prev.* 2016 Nov;96:255–70.
11. Rapoport MJ, Baniña MC. Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs.* 2007;21(6):503–19.
12. Ministerio del Interior - DGT. Tablas estadísticas 2018 [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: <http://www.dgt.es/es/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/accidentes-30dias/tablas-estadisticas/2017/>
13. Movig KLL, Mathijssen MPM, Nagel PHA, van Egmond T, de Gier JJ,

Leufkens HGM, et al. Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev.* 2004 Jul;36(4):631–6.

14. Steinert T, Veit F, Schmid P, Jacob Snellgrove B, Borbé R. Participating in mobility: People with schizophrenia driving motorized vehicles. *Psychiatry Res.* 2015 Aug 30;228(3):719–23.

15. Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LTW. A comparison of pharmacoepidemiological study designs in medication use and traffic safety research. *Eur J Epidemiol.* 2012 Jun;27(6):473–81.

16. van de Loo AJAE, Bervoets AC, Mooren L, Bouwmeester NH, Garssen J, Zuiker R, et al. The effects of intranasal esketamine (84 mg) and oral mirtazapine (30 mg) on on-road driving performance: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl).* 2017 Nov;234(21):3175–83.

17. Hetland A, Carr DB. Medications and Impaired Driving: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother.* 2014 Apr;48(4):494–506.

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

19. Soyka M, Winter C, Kagerer S, Brunbauer M, Laux G, Möller H-J. Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *J Psychiatr Res.* 2005 Jan;39(1):101–8.

20. Brunnauer A, Laux G. Driving ability under sertindole. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Mar;45(2):47–50.

21. Unsworth CA, Baker AM, So MH, Harries P, O'Neill D. A systematic review of evidence for fitness-to-drive among people with the mental health conditions of schizophrenia, stress/anxiety disorder, depression, personality disorder and obsessive compulsive disorder. *BMC Psychiatry*. 2017 31;17(1):318.

22. Brunnauer A, Laux G. The effects of most commonly prescribed second generation antidepressants on driving ability: a systematic review: 70th Birthday Prof. Riederer. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2013 Jan;120(1):225–32.

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

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

25. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, et al. Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes: A French Registry-Based Study. *PLoS Med* [Internet]. 2010 Nov 16 [cited 2019 Apr 6];7(11). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981588/>

26. Meesmann U, Boets S, De Gier H de G, Monteiro S, Alvarez FJ, Fierro I. DRUID Deliverable 7.3.2: Main DRUID Results to be Communicated to Different Target Groups [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 6]. Available from: <http://orbit.dtu.dk/files/2375284/bernhoft.pdf>
27. Skegg DC, Richards SM, Doll R. Minor tranquilisers and road accidents. *Br Med J*. 1979 Apr 7;1(6168):917–9.
28. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet Lond Engl*. 1998 Oct 24;352(9137):1331–6.
29. LeRoy AA, Morse ML. Department of Transportation. HS 810 858. Multiple medications and vehicle crashes: analysis of databases [Internet]. 2008 [cited 2019 Oct 6]. Available from: <http://www.nhtsa.gov/DOT/NHTSA/Traffic%20Injury%20Control/Articles/Associated%20Files/810858.pdf>
30. Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, Verstraete AG. Drugs and driving. *Traffic Inj Prev*. 2004 Sep;5(3):241–53.
31. Drug use, impaired driving and traffic accidents. [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/drug-use-impaired-driving-and-traffic-accidents_en
32. Literature review on the relation between drug use, impaired driving and traffic accidents. [Internet]. [cited 2019 Apr 6]. Available from:

<http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index58070EN.html>

33. Smink BE, Lusthof KJ, de Gier JJ, Uges DRA, Egberts ACG. The relation between the blood benzodiazepine concentration and performance in suspected impaired drivers. *J Forensic Leg Med*. 2008 Nov;15(8):483–8.

34. Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs*. 2010 Aug;24(8):639–53.

35. Smink BE, Ruiter B, Lusthof KJ, de Gier JJ, Uges DRA, Egberts ACG. Drug use and the severity of a traffic accident. *Accid Anal Prev*. 2005 May;37(3):427–33.

36. Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, de Jong-van den Berg LTW. Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;72(3):505–13.

37. Monteiro SP, van Dijk L, Verstraete AG, Alvarez FJ, Heissing M, de Gier JJ. Predictors for patient knowledge and reported behaviour regarding driving under the influence of medicines: a multi-country survey. *BMC Public Health*. 2012 Jan 20;12:59.

38. Schulze H, Shumacher M, Urmeew R, Auerbach K, Alvarez FJ, Bernhoft IM, et al. Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe findings from the DRUID project. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 6]. Available

from:

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_192773_EN_TDXA12006E_NN.pdf

39. Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linden T, Gómez-Talegón T, Álvarez FJ. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;74(6):920–31.

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

41. Alvarez FJ, González-Luque JC. Drogas, adicciones y aptitud para conducir [Internet]. 2ª edición. Prescripción de medicamentos al paciente conductor de vehículos. (Alvarez y cols., 2014.); 2014 [cited 2019 Oct 6].

Available from:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiH76b_vuTiAhXk4IUKHWXtAdIQFjAAegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fwww.socidrogalcohol.org%2Finformes.html%3Fdownload%3D59%3Adrogas%2C-adicciones-y-aptitud-conducci%25C3%25B3n%2C-2-edici%25C3%25B3n%2C-2014&usg=AOvVaw1BYZarr9ZfJV8D9avQ_TrQ

42. Council Directive 83/570/EEC of 26 October 1983 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products [Internet]. 332, 31983L0570 Nov 28, 1983. Available from:

<http://data.europa.eu/eli/dir/1983/570/oj/eng>

43. EMCDDA. Legal approaches to drugs and driving. Lisboa: EMCDDA [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 1]. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/legal-approaches-to-drugs-and-driving/html_en

44. Ministerio del Interior. Real Decreto Legislativo 6/2015, de 30 de octubre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial. [Internet]. Real Decreto 2015 p. 103167–231. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-11722

45. Dirección General de Tráfico. Revista DGT. Noticias nacionales. [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 28]. Available from: <http://revista-org.dgt.es/es/noticias/nacional/2015/11NOVIEMBRE/1119campana-control-alcohol-y-drogas.shtml#.XY-lyeczbfX>

46. Verstraete AG. Oral fluid testing for driving under the influence of drugs: history, recent progress and remaining challenges. *Forensic Sci Int.* 2005 Jun 10;150(2–3):143–50.

47. Department for Transport. Guidance for healthcare professionals on drug driving. London: Department for Transport [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 6]. Available from: https://extranet.dft.gov.uk/think-downloads/wp-content/uploads/sites/29/2015/01/150213-10349-DfT-New-Drug-Driving-Rules-A5-Leaflet_DIGITAL-Amended.pdf

48. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano [Internet]. 311, 32001L0083 Nov 28, 2001 p. 67–128. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=ES>

49. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Real Decreto 2015 p. 62935–3030. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343

50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [cited 2019 Sep 22]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>

51. Fierro I, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ. The Spanish pictogram on medicines and driving: The population's comprehension of and attitudes towards its use on medication packaging. *Accid Anal Prev.* 2013 Jan;50:1056–61.

52. Ayestarán IJ. PICTOGRAMA “MEDICAMENTOS Y CONDUCCIÓN”: comprensión, aceptación y legibilidad. FÁRMACOS OFTALMOLÓGICOS: Categorización DRUID. [Internet]. Valladolid; 2015 [cited 2019 Oct 6]. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/16735/Tesis969-160411.pdf;jsessionid=99B6DBA73AF0D6E54D65A185D639A708?sequence=>

1

53. Emich B, van Dijk L, Monteiro SP, de Gier JJ. A study comparing the effectiveness of three warning labels on the package of driving-impairing medicines. *Int J Clin Pharm*. 2014 Dec;36(6):1152–9.

54. Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction Generale de la Santé. Arrêté du 18 Juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relative à l'opposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certain médicaments et produits. SAN/P0522726A 2005.

55. Monteiro SP. *Driving-impairing Medicines and Traffic Safety: Patients' perspectives*. [Groningen]: Groningen; 2014.

56. Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente [Internet]. *Real Decreto 2007* p. 45652–98. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-19249>

57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Industria - Etiquetado y prospecto - Medicamentos y conducción - Listados de principios activos por grupos ATC y decisiones relativas a la incorporación del pictograma de la conducción [Internet]. [cited 2019 May 13]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>

58. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El pictograma [Internet]. 2010 [cited 2019 Apr 7]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/pictograma.htm>
59. Alvarez FJ, Fierro I, Gómez-Talegón T. Pictograma medicamentos y conducción: Análisis de su comprensión por la población Española. Universidad de Valladolid; 2013.
60. Ravera S, Hummel SA, Stolk P, Heerdink RE, de Jong-van den Berg LTW, de Gier JJ. The use of driving impairing medicines: a European survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Nov;65(11):1139–47.
61. Dirección General de Tráfico. Presencia de alcohol, drogas y medicamentos en conductores españoles. Informe final Julio 2011. Estudio realizado en el marco del PROYECTO EUROPEO DRUID (Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines). CONTRACT No TREN-05-FP6TR-S07.61320-518404-DRUID. Task 2.2.a.
62. Alvarez FJ, Mercier-Guyon C, Verstraete AG. Prescribing and dispensing guidelines for medicinal drugs affecting driving performance. In: *Drugs, Driving and Traffic Safety*. BirkhäuserVerlag; 2009. p. 121–34.
63. Alvarez FJ, de Gier JJ, Chistophersen AS, Del Río MC, Donelson A C, Karlovsek MZ, et al. Prescribing and dispensing guidelines for medicinal drugs affecting driving performance. Utrecht: International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS) [Internet]. 2001 [cited 2019 Apr 5]. Available from: <http://www.icadts.nl/reports/ICADTSpresguiderpt.pdf>

64. Fierro I, González-Luque JC, Seguí-Gómez M, Álvarez FJ. Alcohol and drug use by Spanish drivers: Comparison of two cross-sectional road-side surveys (2008-9/2013). *Int J Drug Policy*. 2015 Aug;26(8):794–7.
65. Alvarez FJ, Fierro I, Gómez-Talegón T. Medicamentos y conducción de vehículos: prescripción de medicamentos al paciente que conduce. 1ª edición. Universidad de Valladolid; 2010.
66. Alonso F, Esteban C, Montoro L, Tortosa F. Psychotropic drugs and driving: prevalence and types. *Ann Gen Psychiatry*. 2014 May 8;13:14.
67. Legrand S-A, Boets S, Meesmann U, Verstraete AG. Medicines and driving: evaluation of training and software support for patient counselling by pharmacists. *Int J Clin Pharm*. 2012 Aug;34(4):633–43.
68. Navarro Ojel-Jaramillo G, Martín Molpeceres N. Atención farmacéutica: Educación sanitaria. In: Herrera Carranza J (Ed), *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. España: Elsevier; 2003. p. 491–506.
69. Jomaa I, Odisho M, Cheung JMY, Wong K, Ellis JG, Smyth T, et al. Pharmacists' perceptions and communication of risk for alertness impairing medications. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2018;14(1):31–45.
70. Sigona N, Williams KG. Driving under the influence, public policy, and pharmacy practice. *J Pharm Pract*. 2015 Feb;28(1):119–23.
71. Medicamentos y Conducción [Internet]. [cited 2019 Sep 28]. Available from: <http://medicamentosyconduccion.gatoencerrado.es/>

72. Grupo de trabajo sobre fármacos y conducción de vehículos. Documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España: información a la población general y papel de los profesionales sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

73. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344–9.

74. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

75. Román Llamosí B, Broseta Solaz R, Quiles Izquierdo J, Úbeda Pascual A. Tendencia en la utilización de antiagregantes en la Comunidad Valenciana (2000-2005). *Rev Esp Salud Pública*. 2007 Jun;81(3):279–87.

76. García del Pozo J, Abajo Iglesias FJ de, Carvajal García-Pando A, Montero Corominas D, Madurga Sanz M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Pública*. 2004 Jun;78(3):379–87.

Capítulo 2.

Use of driving-impairing medicines by a Spanish population: a population-based registry study

Gutiérrez-Abejón E., Herrera-Gómez F., Criado-Espejel P., Alvarez FJ.

BMJ Open 2017;7:e017618. doi:10.1136/bmjopen-2017-017618

ABSTRACT

Objective: To assess the use of driving-impairing medicines (DIM) in the general population with special reference to length of use and concomitant use.

Design: Population-based registry study.

Setting: The year 2015 granted medicines consumption data recorded in the Castile and León (Spain) medicine dispensation registry was consulted.

Participants: Medicines and DIM consumers from a Spanish population (Castile and León: 2.4 million inhabitants).

Exposure: Medicines and DIM consumption. Patterns of use by age and gender based on the length of use (acute: 1–7 days, subacute: 8–29 days and chronic use: ≥ 30 days) were of interest. Estimations regarding the distribution of licensed drivers by age and gender were employed to determine the patterns of use of DIM.

Results: DIM were consumed by 34.4% (95% CI 34.3% to 34.5%) of the general population in 2015, more commonly with regularity (chronic use: 22.5% vs acute use: 5.3%) and more frequently by the elderly. On average, 2.3 DIM per person were dispensed, particularly to chronic users (2.8 DIM per person). Age and gender distribution differences were observed between the Castile and León medicine dispensation registry data and the drivers' license census data. Of all DIM dispensed, 83.8% were in the Anatomical Therapeutic Chemical code group nervous system medicines (N), which were prescribed to 29.2% of

the population.

Conclusions: The use of DIM was frequent in the general population. Chronic use was common, but acute and subacute use should also be considered. This finding highlights the need to make patients, health professionals, health providers, medicine regulatory agencies and policymakers at large aware of the role DIM play in traffic safety.

KEYWORDS

accident, traffic; automobile driving; driving-impairing medicines; drug prescription; drug utilization; risk assessment

1. BACKGROUND

Driving a motor vehicle is a multifaceted task and requires appropriate cognitive and psychomotor skills (eg, alertness, concentration, reaction time and visual acuity)^{1,2}. Medicines can adversely affect these driving-related skills and, consequently be a hazard to traffic safety³⁻⁵. There is increasing awareness that implementation of appropriate measures to limit the consumption of alcohol and other substances ('illicit' drugs and medicines) while driving may have an impact on road accident occurrences⁶. Nevertheless, to date, it is unknown how frequent the consumption of driving-impairing medicines (DIM) in the general population is, or how frequently several of these drugs are consumed concomitantly⁷.

Conversely, most developed countries perform toxicological analyses on road accident casualties and fatalities, and the presence of illicit drugs and medicines (either used legally or illegally) are detected^{8,9}.

On-road tests (at random or on target populations) are used ever more frequently worldwide: the on-site screening devices detect some groups of illicit drugs and certain medicines in saliva (oral fluid), with confirmation analyses being performed later^{8,9}. In other countries, blood analyses¹⁰ are performed, rather than screening of saliva. The information from these sources (data on casualties/ fatalities and on-road test data) gives only a partial vision of the problem regarding medicines and driving¹¹.

However, medicine regulatory agencies do attempt to provide appropriate information to the public concerning the problem: in the European Union, the

summary of product characteristics and the package leaflets contain information on medicines that 'affect the ability to drive and to use machines'^{12.13}.

Furthermore, there have been several attempts to categorise the effects of medicines on driving^{1,4-16} and several countries, such as France¹⁷ and Spain¹⁸, have introduced specific mandatory pictograms or ancillary warning labels, as in the Netherlands¹⁹ and Australia²⁰.

The Spanish Law of 2007 (Royal Decree 1345/2007)¹⁸ established the rule that newly authorised medicines that may negatively affect fitness to drive or to handle dangerous machinery should include a warning symbol (pictogram) on the outside of the packaging. Since 2011, all medicines that could possibly affect fitness to drive and are commercially available in Spain have this pictogram on the packaging²¹. As of January 2016, a total of 2013 medicinal drugs permitted in Spain had been reviewed, of which 402 (20%) included the pictogram on medicines and driving on the packaging²². This pictogram is well regarded by the population²³. We have considered these medicines with the pictogram 'medicines and driving' on the packaging in Spain as DIM or, to be more exact, potentially impairing medicines on driving. In 2016, a national consensus on medicines and driving was reached in Spain to determine the extent of the population taking DIM as a priority and to decipher patterns of use for these drugs²⁴. This did not apply only to motor vehicle drivers and professional drivers but also to the population at large, as well as to all road users, including pedestrians and the ever more common cyclists. Thus, the presence of illicit drugs and medicines was also frequently found in pedestrians involved in fatal road accidents²⁵.

The detection of some medicines in on-road tests has been the object of awareness raising in public and health professionals, as well as the subject of campaigns to inform the general public, as in the UK.²⁶ In some countries, for instance, the UK²⁷, Spain²⁸ or Norway²⁹, on-road positive cases to medicines are not fined if they were used according to a physician's prescription. Again, it is necessary that the consumption of DIM and their patterns of use should be known in detail, given that there is a shortage of information about this.

Fitness to drive evaluations has been applied in most developed countries^{30,31}, although the procedures differ markedly. Across the European Union, there is a minimum common regulation under Council Directive 439/EEC³⁰. Within the context of a fitness to drive evaluation, an issue to be considered is medication use (prescribed and over-the-counter) by the driver, although this should always be assessed under the complex relationship between disease and medication, particularly among aged people who frequently suffer from several diseases and are polymedicated^{1,14-16}.

Consequently, the aim of our study was to explore the use of DIM by the general population. The consumption of medicines with the pictogram 'medicines and driving' was assessed on the basis of our dispensation registry, focusing on concomitant use of these drugs and on their length of use. In addition, estimations were compared with the drivers' license census to determine the patterns of use among drivers.

2. METHODS

Study population: CONCYLIA database

Access was provided to the CONCYLIA database to assess the dispensation of granted medicines by the Spanish public health system in Castile and León during 2015³². Basically, the CONCYLIA database includes information on all medicine dispensations by the public health system, except those dispensed at hospitals, medical prescriptions dispensed through private medicine clinics and those that do not require a medical prescription ('over-the-counter' medications).

We assessed medicine dispensation per person using the patient identification number; that is, for each person, any dispensation during 2015 was identified (eg, medicinal product, number of doses and data of dispensation). For data protection, the final database provided by the health system was anonymised, and no personal identification was included.

Target population

The population distribution covered by the public health system and the population distribution according to the population census matched well: Castile and León had a population of 2 428 901 in December 2015³³, and 2 376 717 were covered by the public health system at that time (97.85% of the total)³⁴.

The current target population of the study was the general population at large. However, not all persons had a motor vehicle license or drove motor vehicles.

Due to the lack of information on driving recorded in the CONCYLIA database, weighting was performed to adjust consumption of DIM of the general population to licensed drivers by age and gender based on the Castile and León drivers' license census data up to December 2015³⁵. Therefore, the results are presented in regard to the general population and/or as estimates of the driver population based on weighting to the drivers' license census data (table 1).

Driving-Impairing Medicines

As mentioned above, granted medicines in Spain with the pictogram 'medicines and driving' were considered as DIM.

In the CONCYLIA database, based on the Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC), each one of the medicines is identified as having such a pictogram or not. This information was taken from the Spanish Medicine Agency, updated to 1 February 2016²².

Variables and ethical issues

The following variables describing the consumption of medicines and DIM in Castile and León in the year 2015 were considered: (1) Yearly frequency of all medicine use; (2) Yearly frequency of DIM use: acute (1–7 days), subacute (8–29 days) and chronic or regular use (≥ 30 days); (3) Yearly frequency of daily use of at least one DIM and (4) Number and means of different DIM taken within 2015.

All analyses were made considering age and gender distributions.

Ethics Review Board approval was obtained (Reference number PI 16–387, approved on 17 March 2016).

Statistical analysis

All values are given as percentages (frequencies) with a 95% CI or as the mean \pm SD. For comparisons, Student's t-test was used for continuous variables and Pearson's χ^2 test for categorical variables. A two-tailed $p < 0.05$ was considered to be significant. All statistical analyses were performed using SPSS V.23.0.

Table 1. Data on consumption of medicines according to the CONCYLIA database and drivers' license census

	Population in Castile & León with health insurance card (December 2015)		Drivers' license census (December 2015)	All medicines % (95CI)	Medicines with the pictogram " Medicines and Driving" % (95CI)			Drivers using medicines with the pictogram " Medicines and Driving" % (95CI)
	Acute	Sub-acute			Chronic			
TOTAL	2 376 717	1 470 389	73.69 (73.63–73.75)	5.31 (5.28–5.34)	6.64 (6.61–6.67)	22.46 (22.41–22.51)	25.36 (25.29–25.43)	
Sex								
Male	1 168 591	887 357	68.78 (68.70–68.86)	5.06 (5.02–5.10)	5.58 (5.54–5.62)	17.69 (17.62–17.76)	26.46 (26.37–26.55)	
Female	1 208 126	583 032	78.43 (78.36–78.50)	5.56 (5.52–5.60)	7.66 (7.61–7.71)	27.06 (26.98–27.14)	23.69 (23.58–23.8)	
Age range (Male/Female)								
0-4	45 405 / 42 504	-	76.59 / 74.86	15.61 / 15.31	2.81 / 2.37	0.52 / 0.43	-	
5-9	50 925 / 48 078	-	71.22 / 69.60	6.82 / 7.05	1.57 / 1.34	2.73 / 1.50	-	
10-14	49 439 / 47 220	-	67.24 / 65.53	3.47 / 3.86	1.48 / 1.49	6.92 / 3.12	-	
15-19	48 620 / 46 904	9 282 / 5 586	62.49 / 68.16	3.17 / 4.18	2.88 / 4.71	7.06 / 5.33	2.50 / 1.69	
20-24	54 724 / 53 382	43 294 / 35 387	53.00 / 67.78	3.48 / 4.77	3.81 / 6.75	4.51 / 5.87	9.34 / 11.53	
25-29	62 787 / 61 247	55 831 / 50 618	47.83 / 65.06	3.51 / 5.06	4.15 / 7.36	4.81 / 7.23	11.09 / 16.24	
30-34	75 089 / 71 664	69 810 / 61 387	46.72 / 66.41	3.51 / 5.27	4.62 / 7.87	6.02 / 9.44	13.16 / 19.34	
35-39	90 372 / 87 031	86 841 / 75 838	50.20 / 68.35	3.95 / 5.20	5.25 / 8.40	7.84 / 12.28	16.38 / 22.56	
40-44	92 686 / 89 879	89 294 / 76 277	54.63 / 69.28	4.10 / 5.27	5.72 / 8.89	10.12 / 16.23	19.20 / 25.79	
45-49	93 082 / 91 643	90 151 / 74 310	59.23 / 72.04	4.32 / 5.47	5.99 / 9.55	12.90 / 20.68	22.48 / 28.95	
50-54	93 252 / 90 618	90 450 / 67 282	66.50 / 77.55	4.87 / 5.83	6.47 / 9.86	16.37 / 25.63	26.88 / 30.67	
55-59	87 280 / 84 212	85 820 / 56 346	74.43 / 82.71	5.09 / 5.83	7.04 / 9.60	20.38 / 31.45	31.96 / 31.37	
60-64	72 448 / 69 337	71 450 / 36 255	82.67 / 87.96	5.57 / 5.98	7.34 / 9.87	25.65 / 37.38	38.03 / 27.84	
65-69	65 430 / 66 777	62 572 / 23 964	89.09 / 91.10	5.88 / 5.90	7.97 / 9.69	31.21 / 43.95	43.09 / 21.37	
70-74	56 526 / 61 968	51 161 / 12 390	93.79 / 94.39	5.86 / 5.55	8.01 / 9.14	38.05 / 52.02	46.98 / 13.34	
75-79	45 154 / 56 939	35 993 / 5 000	93.34 / 93.00	5.76 / 4.74	7.89 / 8.21	44.10 / 58.52	46.04 / 6.28	
80-84	44 543 / 62 354	28 304 / 1 941	95.81 / 95.85	5.41 / 4.21	7.38 / 7.21	51.24 / 64.90	40.69 / 2.38	
85-89	27 547 / 46 335	14 160 / 429	99.79 / 98.09	4.98 / 3.66	7.63 / 6.57	56.91 / 69.24	35.74 / 0.74	
90 and more	13 282 / 30 034	2 944 / 22	99.90 / 98.51	4.59 / 3.39	8.20 / 6.37	58.92 / 68.08	15.89 / 0.06	

Abbreviations: 95CI, confidence interval

3. RESULTS

Descriptive mapping

A total of 48 858 588 medicines were dispensed in 2015. Approximately three of four people took a medicinal product in 2015, with more women than men taking the product (78.4% vs 68.8%, $p < 0.05$), and this fraction increased with age (table 1).

One of three (34.4%, 95% CI 34.3% to 34.5%) consumed DIM in 2015, again more frequently among women (40.3% vs 28.3%, $p < 0.05$), and this also increased with age. A majority needed to use these medicines on a regular basis (chronic use: 22.5%), while the use for a few days or weeks accounted for 5.3% and 6.6%, respectively, with similar patterns of use by age and gender (table 1).

However, if the distribution is performed with respect to the drivers' license census, 25.4% (95% CI 25.3% to 25.43%) of people took DIM in 2015, with more men than women (26.5% vs 23.7%, $p < 0.05$) and mostly took DIM regularly (chronic use: 15.3%, 95% CI 15.2% to 15.32%; subacute use: 5.96%, 95% CI 5.92% to 5.99%; acute use: 4.14%, 95% CI 4.11% to 4.18%).

Figure 1 and table 1 show those who used DIM in 2015, their distribution by age and gender, and relation to the drivers' license census. Age trends differed between the sexes with consumption dropping dramatically among female drivers from 60 years of age and male drivers using less DIM over 75 years of

age. At least one DIM was consumed daily by 5.6% (95% CI 5.52% to 5.58%) of people and by 3.7% (95% CI 3.67% to 3.73% of licensed drivers.

On average (table 2), each person taking DIM took 2.3 medicines (2.1 according to the drivers' license census data). Acute and subacute consumers (97.5% and 69.1%, respectively) took only one DIM, while chronic consumers (71.5%) took two DIM or more (mean number of DIM use: 2.8). Trends between sexes were similar when the drivers' license census data were analysed (table 2).

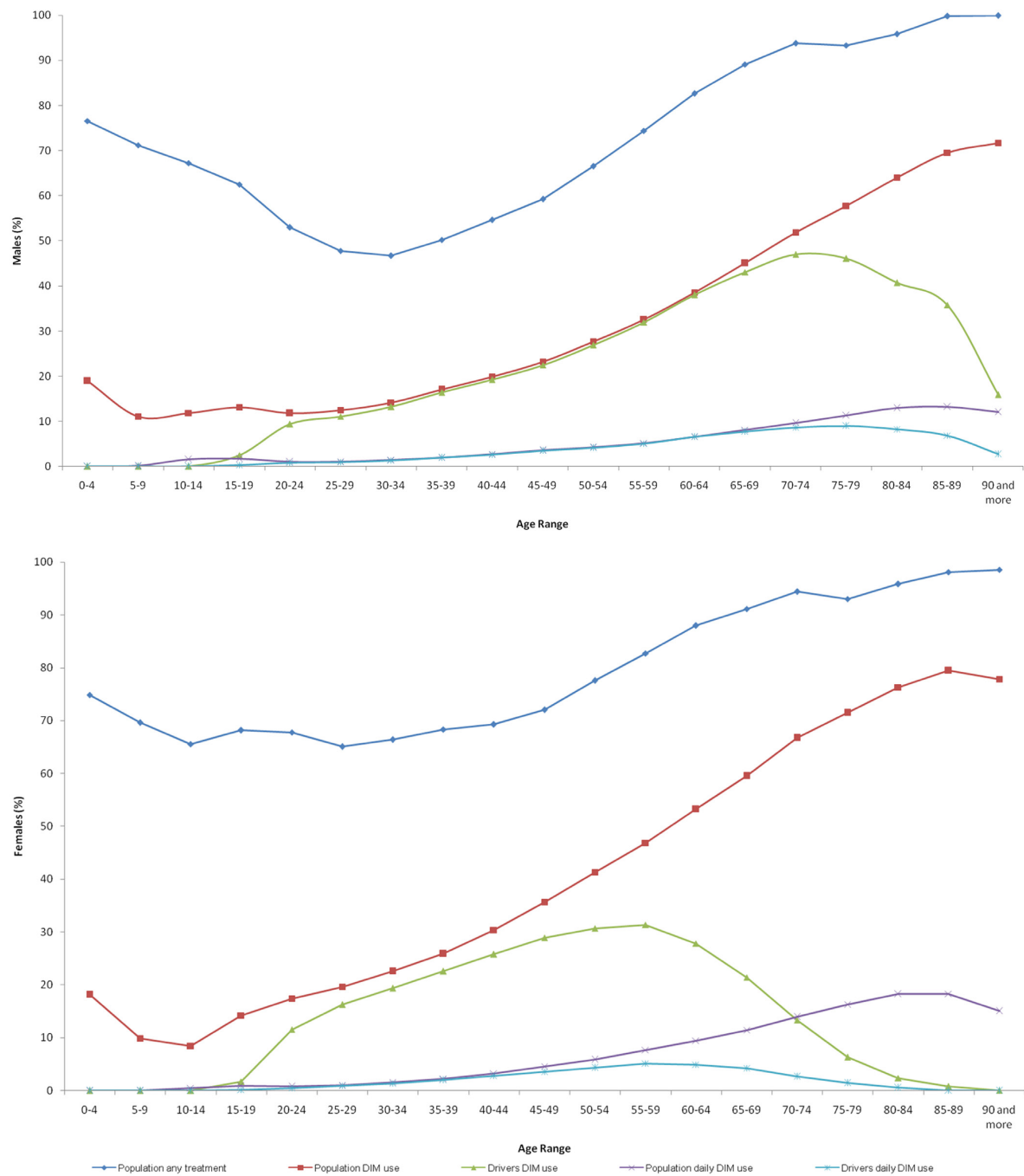


Figure 1. Frequency of medicine consumption in Castile and León in 2015. DIM, driving-impairing medicines.

Table 2. Frequency of the consumption of driving-impairing medicines (DIM).

Frequency of use	Number of DIM	Patients under treatment % (95CI)			Drivers under treatment % (95CI)		
		Males	Females	Total	Males	Females	Total
Acute	1	97.82 (97.71-97.94)	97.17 (97.05-97.3)	97.48 (97.39-97.56)	98.09 (97.95-98.22)	97.36 (97.16-97.57)	97.81 (97.69-97.93)
	2	2.16 (2.04-2.28)	2.80 (2.67-2.92)	2.50 (2.41-2.58)	1.89 (1.75-2.03)	2.6 (2.39-2.8)	2.16 (2.04-2.28)
	3 or more	0.02 (0.01-0.03)	0.03 (0.02-0.05)	0.03 (0.02-0.03)	0.02 (0.01-0.04)	0.04 (0.01-0.06)	0.03 (0.02-0.04)
	Mean(±SD)	1.02 (1.02-1.02)	1.03 (1.03-1.03)	1.03 (1.03-1.03)	1.02 (1.02-1.02)	1.03 (1.03-1.03)	1.02 (1.02-1.02)
Sub-acute	1	71.59 (71.25-71.94)	67.39 (67.08-67.69)	69.13 (68.90-69.35)	71.75 (71.36-72.15)	68.59 (68.12-69.06)	70.41 (70.1-70.71)
	2	24.71 (24.38-25.04)	27.35 (27.06-27.63)	26.26 (26.04-26.47)	24.53 (24.15-24.9)	26.32 (25.87-26.77)	25.29 (25-25.58)
	3 or more	3.69 (3.55-3.84)	5.27 (5.12-5.41)	4.62 (4.51-4.72)	3.72(3.56-3.89)	5.09(4.86-5.31)	4.3 (4.17-4.44)
	Mean(±SD)	1.32 (1.32-1.32)	1.38 (1.38-1.38)	1.36 (1.36-1.36)	1.32 (1.32-1.32)	1.37 (1.36-1.38)	1.34 (1.34-1.34)
Chronic	1	31.36 (31.04-31.67)	23.84 (23.65-24.05)	26.76 (26.58-26.93)	30.91 (30.54-31.28)	25.58 (25.12-26.03)	29.07 (28.78-29.36)
	2	28.34 (28.03-28.64)	26.96 (26.74-27.17)	27.49 (27.31-27.67)	28.33 (27.97-28.69)	28.22 (27.75-28.68)	28.29 (28-28.58)
	3 or more	40.31 (39.97-40.64)	49.20 (48.95-49.44)	45.75 (45.56-45.95)	40.76 (40.36-41.15)	46.21 (45.69-46.72)	42.64 (42.33-42.95)
	Mean(±SD)	2.63 (2.62-2.64)	2.96 (2.95-2.97)	2.83 (2.82-2.84)	2.65 (2.64-2.66)	2.86(2.85-2.87)	2.72(2.71-2.73)
Total	Mean(±SD)	2.08 (2.07-2.09)	2.39 (2.38-2.40)	2.27 (2.27-2.27)	2.1 (2.09-2.11)	2.15(2.14-2.16)	2.12(2.11-2.13)

Abbreviations: 95%CI, 95% confidence interval; DIM, Driving-impairing medicines.

Types of DIM consumed

Of the 10 862 138 DIM dispensed, 9 102 052 (83.8%) belonged to the ATC classification group N (nervous system), 1 176 864 (10.8%) to group A (alimentary tract and metabolism) and 1 60 631 (1.5%) to group R (respiratory system). ATC group N medicines were prescribed to 29.2% of the population (21.3% regarding the drivers' license census), group A medicines to 5.4% (4% for drivers) and group R medicines to 4% (2.3% for drivers) (table 3).

Interestingly, ATC groups N, A and R were more frequently prescribed to women than men, all people considered. When considering licensed drivers, the trends showed no differences. Table 4 shows DIM used for several days or weeks and chronically.

Table 3. Frequency of the consumption of driving-impairing medicines by ATC group.

ATC Groups	Patients under treatment % (95CI)			Drivers under treatment % (95CI)		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total
A	5.3 (5.26-5.34)	5.5 (5.46-5.54)	5.4 (5.37-5.43)	5.13 (5.08-5.17)	2.24 (2.21-2.28)	3.98 (3.95-4.02)
C	0.36 (0.35-0.37)	0.26 (0.25-0.26)	0.31 (0.3-0.31)	0.32 (0.31-0.33)	0.04 (0.04-0.05)	0.21 (0.2-0.22)
D	0.12 (0.12-0.13)	0.11 (0.1-0.11)	0.11 (0.11-0.12)	0.07 (0.07-0.08)	0.08 (0.07-0.09)	0.08 (0.07-0.08)
G	0.6 (0.59-0.62)	1 (0.99-1.02)	0.81 (0.79-0.82)	0.52 (0.5-0.53)	0.49 (0.47-0.51)	0.51 (0.49-0.52)
J	0.02 (0.02-0.03)	0.03 (0.03-0.04)	0.03 (0.03-0.03)	0.03 (0.02-0.03)	0.03 (0.02-0.03)	0.03 (0.02-0.03)
L	0.51 (0.49-0.52)	0.07 (0.06-0.07)	0.28 (0.28-0.29)	0.37 (0.36-0.38)	0.05 (0.04-0.05)	0.24 (0.23-0.25)
M	0.7 (0.69-0.72)	1.11 (1.09-1.13)	0.91 (0.9-0.92)	0.78 (0.76-0.8)	1.02 (0.99-1.04)	0.87 (0.86-0.89)
N	22.45 (22.37-22.52)	35.68 (35.6-35.77)	29.17 (29.12-29.23)	21.51 (21.42-21.6)	21.02 (20.91-21.12)	21.31 (21.25-21.38)
P	0.08 (0.07-0.08)	0.24 (0.23-0.25)	0.16 (0.15-0.16)	0.08 (0.07-0.09)	0.19 (0.18-0.2)	0.12 (0.12-0.13)
R	3.62 (3.59-3.65)	4.38 (4.34-4.41)	4 (3.98-4.03)	2.51 (2.48-2.54)	1.98 (1.94-2.02)	2.3 (2.27-2.32)
S	0.41 (0.4-0.42)	0.42 (0.41-0.43)	0.41 (0.41-0.42)	0.33 (0.32-0.35)	0.1 (0.09-0.1)	0.24 (0.23-0.25)
V	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; A, Alimentary tract and metabolism; B, Blood and blood forming organs; C, Cardiovascular system; D, Dermatologicals; G, Genito-urinary system and sex hormones; H, Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins; J, Antiinfectives for systemic use; L, Antineoplastic and immunomodulating agents; M, Musculo-skeletal system; N, Nervous system; P, Antiparasitic products, insecticides and repellents; R, Respiratory system; S, Sensory organs; V, Various.

Table 4. Frequency of the consumption of driving-impairing medicines A, N and R ATC group.

ATC Group	Frequency of use	Patients under treatment % (95CI)			Drivers under treatment % (95CI)		
		Males	Females	Total	Males	Females	Total
A	Acute	0.68 (0.61-0.74)	1.53 (1.44-1.62)	1.12 (1.06-1.18)	0.57 (0.5-0.64)	2.22 (1.96-2.47)	0.94 (0.86-1.02)
	Sub-acute	17.7 (17.4 - 18)	29.63 (29.28-29.98)	23.87 (23.64-24.11)	17.69 (17.34-18.04)	53.18 (52.32-54.03)	25.62 (25.27-25.97)
	Chronic	81.62 (81.32-81.93)	68.84 (68.49-69.19)	75.01 (74.77-75.24)	81.74 (81.38-82.09)	44.6 (43.75-45.46)	73.44 (73.09-73.8)
N	Acute	18.06 (17.92-18.21)	12.79 (12.69-12.89)	14.79 (14.7-14.87)	18.02 (17.85-18.2)	16.55 (16.34-16.75)	17.45 (17.31-17.58)
	Sub-acute	21.6 (21.44-21.76)	18.8 (18.68-18.91)	19.86 (19.76-19.95)	23.53 (23.34-23.72)	25.72(25.48-25.97)	24.39 (24.24-24.54)
	Chronic	60.33 (60.15-60.52)	68.41(68.27-68.55)	65.36(65.24-65.47)	58.45 (58.23-58.67)	57.73 (57.45-58.01)	58.17 (57.99-58.34)
R	Acute	71.93 (71.5-72.36)	74.38 (74.01-74.76)	73.29(73.01-73.58)	70.21 (69.61-70.81)	78.92(78.17-79.66)	73.18 (72.71-73.65)
	Sub-acute	22.63 (22.24-23.03)	21.93 (21.57-22.28)	22.24 (21.98-22.5)	23.86 (23.3-24.42)	18.49 (17.78-19.2)	22.03 (21.58-22.47)
	Chronic	5.43 (5.22-5.65)	3.69 (3.53-3.85)	4.46 (4.33-4.6)	5.93 (5.62-6.24)	2.59 (2.3-2.88)	4.79 (4.56-5.02)

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; A, Alimentary tract and metabolism; N, Nervous system; R, Respiratory system

4. DISCUSSION

A detailed description of the consumption of DIM in the general population from Castile and León in 2015 is provided. DIM were consumed by 34.4% (95% CI 34.3% to 34.5%) of the general population and more commonly on a regular basis (22.5%). However, the use for several days (5.3%) or a few weeks (6.6%) should not be neglected. The consumption of DIM increased in line with age. Acute and subacute consumers took at least one DIM and chronic users took nearly three. Of all DIM dispensed, 83.8% belong to the ATC classification group N (nervous system), which were dispensed to 29.2% of the population. Similar trends were found regarding the distribution of licensed drivers by gender but not by age.

The DRUID project¹ provides information on the prevalence of use in Europe of some types of medicines randomly detected in drivers³⁶. Of all positive matches (1.36%), benzodiazepines (0.9%), Z-drugs (0.12%) and opioids (0.35%) were frequently confirmed. Furthermore, there is information for other developed countries on the consumption of alcohol, illicit drugs and certain medicines by people injured/killed in road traffic accidents⁸⁻¹¹. The DRUID study conducted on injured (seriously injured or killed) people in nine European countries did not produce a clear picture of the use of medicines (and illicit drugs), but combined use of alcohol with medicines (and/or illicit drugs) was shown to be much more common in drivers who had accidents than in the driving population³⁶. Although progress has been made in understanding this social and medical problem of driving under the effects of medicines, the available data enable only a partial view of the problem, as only several groups of DIM (mainly psychotropic drugs)

have been analysed in blood and oral fluid specimens from drivers. There has also been an attempt to estimate DIM consumption based on dispensed medicines⁷ or using driver consumption surveys³⁷. Our study provides a detailed overview of all DIM used by the general population, and to the best of our knowledge, this study is the first on this matter.

The combined use of DIM with alcohol is well known to have marked effects on psychomotor performance^{1,5,14–16}. Furthermore, the risk of being seriously injured or killed while driving with these psychoactive substances was highly increased with multiple use and the risk increased severely with combined use with alcohol^{1,36}. Avoiding use of alcohol is a priority for safe driving^{1,6}, but particularly for those who take medicines, either acutely or regularly.

One of three used DIM in 2015. Importantly, acute users represented a sizeable proportion of all drivers consuming DIM (5.3%). The effect of medications on driving is more relevant in the first days of use^{38,39}. Drivers consuming DIM for few days might therefore be the most affected, particularly those taking more than one medicine, and this must be taken into account. In addition, multiple daily dosing is an important factor to consider^{7,40}, especially for drivers over 50 years old⁴⁰. More than two DIM were dispensed (drivers and non-drivers), particularly to chronic users who took nearly three. In addition, approximately 6% of people consumed at least one DIM daily during the year 2015. Impairment of driving seems to diminish with chronic/stable DIM use³⁹, probably due to tolerance⁴¹. However, clinical explorations of fitness to drive under the effects of DIM should be performed⁴¹. Tolerance is a problem that has not been completely assessed and what occurs when more than one medicine is

consumed has also not been analysed. A higher prevalence of regular and daily use of DIM are not uncommon in Spain and other developed countries. Therefore our results provide an epidemiological view of the current impact of medicine use patterns that highlight the importance of daily regimens, as well as the importance for elderly acute users.

Our results showed that several types of medicines are prescribed more often than others. ATC group N medicines were prescribed with predilection, mostly to women. This finding was corroborated by the study of Ravera et al⁷. The finding of frequent DIM use was not surprising, as 20% of the granted medicines (402 of 2013) in Spain are DIM (with the pictogram 'medicines and driving' on the packaging). In addition, 83.8% of dispensed DIM in Castile and León were ATC group N medicines (178 of 402). In this context, mandatory pictograms and warning labels contribute to awareness of DIM consumption risks for consumer engagement^{42,43}, with the noticeability of these medication warnings a challenging task⁴⁴. Furthermore, there are initiatives worldwide for refining information on the risk categorisation of drugs^{1,14-16,45,46} that must be implemented in dispensing support tools (software)⁴⁷ for a better prescription/dispensation of DIM.

Our study showed that DIM use by the population is frequent, even in young people/children, who are not motorised vehicle drivers; however, all of us are road users (pedestrians). Medicinal products authorised for use in children do not have the pictogram for medicines and driving in Spain; however, medicines that could be used by the population, including young people, include it. Although the topic of medicines and driving has focused on motorised vehicles,

their use by cyclists and pedestrians²⁵ is a field of growing interest, especially involving road accidents.

Our study was based in a region of Spain. Current information from the CONCYLIA medicines dispensation registry shows that medication use in Castile and León does not differ from other areas in Spain (as measured in Defined Daily Doses per 1000 inhabitants day)^{48,49} and are in line with those reported in other countries⁷. Recently, Eurostat reported on medicine use in the European Union⁵⁰. In the European health interview survey, conducted between 2013 and 2015, people were asked about self reported medicine use. Our data by gender and age range agree well with these results, although figures from the Eurostat refer to medicine use in the 2 weeks prior to the survey, and the current data were based on any medicine dispensed in 2015. Therefore, although considered with caution due to possible country variations, the figures from the present study could be generalised to other developed countries.

Our study provides detailed information on which DIM are consumed and how. We thus fulfilled the objectives of the Spanish consensus on medicines and driving reached recently. Giving clearer information about the influence of medicines on driving to sensitise health professionals and the general population on the negative effects of DIM is a priority²⁴. Our results stress the need to improve the communication of DIM risks, in line with recent requirements. Nevertheless, DIM risk communication is a complex clinical, methodological and epidemiological challenge, and the 'boosters' (warning label methods, dispensation software, information campaigns, etc) should be

cautiously implemented in key steps, with the main objective to minimise road accidents. Again, detailed knowledge of the use of DIM is a priority.

This study has several limitations. The health system in Spain is public and free, and we used the data from a medicine dispensation registry, which implies that the information covers all dispensed medicines within such a system but not hospital-dispensed medications or over-the-counter medicines, several of which may not have the Spanish pictogram. Data are presented regarding the general population, not only drivers, because even pedestrians and cyclists could be involved in road traffic accidents with DIM being a possible cause²⁵. In the CONCYLIA database, no information on medicine use by drivers is recorded, and weighting was performed to adjust the consumption of DIM among licensed drivers by age and gender based on the Castile and León drivers' license census data. This should be taken into account, as the distribution of drivers in other countries or regions could be different, and especially because information is not available on the extent to which drivers with a license drove vehicles. Furthermore, we do not have information on patterns of alcohol use or on driving patterns. Importantly, the effect of drugs on driver behaviour (and crash risk) depends on when the drug was taken in relation to driving. Our study showed that a high percentage of drivers are taking DIM and are frequently taking several DIM. However, we do not have information about when the drivers took the medications; for example, they may have taken them at a time when their driving was unlikely to be impaired (ie, before bed).

5. CONCLUSIONS

The use of DIM was frequent in the general population based on the findings of Castile and León in 2015. Chronic use (30 days or more) was common, but acute use (1–7 days) and subacute use (8–29 days) must not be overlooked because they might be the most relevant regarding DIM consumption and risks. ATC group N medicines were the most frequently prescribed.

There is a need worldwide to improve interventions in the field of medicines and driving^{1,6}. Interventions have been suggested for such populations as the general public (information, awareness of risks for DIM use on driving)^{1,45}, for health professionals (eg, risk communications to the patients, categorisation systems, fitness to drive evaluation)^{15,16}, for health provider systems (prescribing and dispensation software tools)^{16,47}, for health authorities/ medicinal regulatory agencies for improving medicinal product labelling systems and inserted patient information leaflets^{23,42–44}, and for road safety policy-makers^{1,6 45}.

Contributors

FJA conceived the study design. EG-A conducted the study. EG-A, FH-G, PC-E and FJA analysed the data, contributed to the interpretation of the results and wrote the manuscript. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, Red de Trastornos Adictivos, grant number RD16/0017/0006, co-funded by FEDER funds of European Union—a way to build Europe.

Competing interests

None declared.

Ethics approval

CEIC Area de Salud Valladolid Este, Ethic Review Board approval was obtained (Reference number PI 16-387, approved on March 17th, 2016).

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement

No additional data are available.

Open Access

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and

license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

6. REFERENCES

1. Schulze H, Schumacher M, Urmeew R, et al. Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in europe — findings from the DRUID project. Lisbon, Portugal emcdda 2012 <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/druid> (accessed 9 Jan 2017).
2. Ramaekers JG. Drugs and driving research in medicinal drug development. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:319–21.
3. Ravera S, van Rein N, de Gier JJ, et al. Road traffic accidents and psychotropic medication use in The Netherlands: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:505–13.
4. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, et al. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med* 2010;7:e1000366.
5. Berghaus G, Sticht G, Grellner W, et al. Meta-analysis of empirical studies concerning the effects of medicines and illegal drugs including pharmacokinetics on safe driving. DRUID project deliverable 1.1.2b Cologne, Germany: BAST 2010. http://www.druid-project.eu/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable_1_1_2_B.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (accessed 17 Jul 2017).
6. WHO. Drug use and road safety: a policy brief. Geneva, Switzerland, 2016.

<http://www.who.int/iris/handle/10665/249533>. (accessed 9 Jan 2017).

7. Ravera S, Hummel SA, Stolck P, et al. The use of driving impairing medicines: a European survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1139–47.
8. Gómez-Talegón T, Fierro I, González-Luque JC, et al. Prevalence of psychoactive substances, alcohol, illicit drugs, and medicines, in Spanish drivers: a roadside study. *Forensic Sci Int* 2012;223:106–13.
9. Simonsen KW, Steentoft A, Hels T, et al. Presence of psychoactive substances in oral fluid from randomly selected drivers in Denmark. *Forensic Sci Int* 2012;221:33–8.
10. Bezemer KD, Smink BE, van Maanen R, et al. Prevalence of medicinal drugs in suspected impaired drivers and a comparison with the use in the general Dutch population. *Forensic Sci Int* 2014;241:203–11.
11. Rudisill TM, Zhao S, Abate MA, et al. Trends in drug use among drivers killed in U.S. traffic crashes, 1999-2010. *Accid Anal Prev* 2014;70:178–87.
12. Council of the European communities. Council Directive 83/570/EEC of 26 October 1983 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products. *Oj L* 1983;332:1–10 <http://data.europa.eu/eli/dir/1983/570/oj>.
13. European Commission. Enterprise and Industry Directorate-GeneralA guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). 2009

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf and http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm (accessed 9 Jan 2017).

14. de Gier JJ, Alvarez FJ, Mercier-Guyon C. et al Prescribing and dispensing guidelines for medicinal drugs affecting driving performance. In: eds. Verster JC, Pandi-Perumal SR, Ramaekers JG, de Gier JJ, . Drugs, Driving and Traffic Safety. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag AG. In Press, 2009:121–34.
15. Gómez-Talegón T, Fierro I, Del Río MC, et al. Establishment of framework for classification/categorisation and labelling of medicinal drugs and driving. DRUID project Deliverable 4.3.1 Cologne, Germany: BAST 2011 http://www.druid-project.eu/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable_4_3.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (accessed 17 Jul 2017).
16. Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, et al. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:920–31.
17. Ministère de la Santé et des Solidarités. Direction Generale de la Santé. Arrêté du 18 Juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relative à l'opposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certain médicaments et produits. *Journal Officiel de la République Française*. Août 2005.

18. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. pp. 45652–45698. BOE de 7 de Noviembre de 2007. http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249 (accessed 9 Jan 2017 45652 45692).
19. Patrício Monteiro S. Driving-impairing Medicines and Traffic Safety: Patient's Perspectives. PhD thesis. Groningen, The Netherlands; University of Groningen.. 2014 http://www.rug.nl/research/portal/files/6563594/volledigedissertatie_1_.pdf (accessed 9 Jan 2017).
20. Jomaa I, Odisho M, Cheung JM, et al. Pharmacists' perceptions and communication of risk for alertness impairing medications. *Res Social Adm Pharm*. In Press. 2017 <https://doi.org/>.
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos y Conduccion <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/home.htm> (accessed 9 Jul 2016).
22. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos y Conduccion: Listados de principios activos por grupos ATC* e incorporación del pictograma de la conducción. <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm> (accessed 9 Jul 2016).
23. Fierro I, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ. The Spanish pictogram on

- medicines and driving: the population's comprehension of and attitudes towards its use on medication packaging. *Accid Anal Prev* 2013;50:1056–61.
24. Documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España: información a la población general y papel de los profesionales sanitarios. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad and Ministerio del Interior 2016 http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Medicamentos_conduccion_DocConsenso.pdf (accessed 10 May 2016).
25. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Víctimas mortales en accidentes de tráfico: memoria 2016. Madrid, Spain: Ministerio de Justicia 2016 https://administraciondejusticia.gob.es/paj/PA_WebApp_SGNTJ_NPAJ/descarga/Memoria%20Trafico%20INTCF202014.pdf?idFile=00359cf9-26d5-4d33-96ea-ec9703c78470 (Accessed 9 January 2017).
26. GOV:UK Drugs and driving: the law. Collection Drug driving <https://www.gov.uk/drug-driving-lawhttps://www.gov.uk/government/collections/drug-driving#table-of-drugs-and-limits> (accessed 9 January 2017).
27. Department for Transport. Guidance for healthcare professionals on drug driving. London, United Kingdom: Department for Transport 2014 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/325275/healthcare-profs-drug-driving.pdf (Accessed 9

January 2017).

28. Álvarez FJ, González-Luque JC, Drugs S-GM, et al. and Driving: Intervention of Health Professionals in the Treatment of Addictions. *Adicciones* 2015;27:161–7.
29. Norwegian Ministry of Transport and Communications. Driving under the influence of non-alcohol drugs-legal limits implemented in Norway. Oslo, Norway Norwegian Government Security and Service Organization 2014 https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/sd/vedlegg/brosjyrer/sd_ruspavirket_kjoring_net.pdf (accessed 9 January 2017).
30. Council Directive 91/439/EEC of 29 July 1991 on driving licences. Official Journal.<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:31991L0439>accessed 17 Jul 2017.
31. Austroads Assessing Fitness to drive for commercial and private vehicle drivers. Fifth Edition.Fifth Edition.Sydney, Australia: Austroads Ltd,2016.<https://www.onlinepublications.austroads.com.au/downloads/AP-G56-16> (accesssed 17 Jul 2017).
32. CONCYLIA. Sistema de Información de Farmacia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Valladolid, Spain: Junta de Castilla y León.
33. Instituto Nacional de Estadística. Cifras oficiales de población de los municipios españoles:Revisión del Padrón Municipal. Madrid, Spain

http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177011&menu=resultados&secc=1254736195458&idp=1254734710990 (accessed 15 Jun 2016).

34. Tarjeta Sanitaria de S. Recursos y Gestión Poblacional. Gerencia Regional de Salud. Valladolid, Spain: Junta de Castilla y León, 2015.
35. Ministerio del Interior. Dirección General de Tráfico. Estadísticas e Indicadores. Permisos de conducción. <http://www.dgt.es/es/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/permisos-conduccion/> (accessed 15 June 2016).
36. Bernhoft IM. coordinator). Results from epidemiological research-prevalence, risk and characteristics of impaired drivers. DRUID project Deliverable 2.4.1. Cologne, Germany: BAST 2011.http://www.druid-project.eu/Druid/EN/deliverables-list/downloads/Deliverable_2_4_1.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (accessed 20 Jul 2017).
37. Del Río MC, Alvarez FJ. Medication and fitness to drive. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:389–94.
38. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331–6.
39. Wilhelmi BG, Cohen SP. A framework for "driving under the influence of drugs" policy for the opioid using driver. *Pain Physician* 2012;15:ES215–30.
40. Monárrez-Espino J, Laflamme L, Elling B, et al. Number of medications and

- road traffic crashes in senior Swedish drivers: a population-based matched case-control study. *Inj Prev* 2014;20:81–7.
41. Schumacher MB, Jongen S, Knoche A, et al. Effect of chronic opioid therapy on actual driving performance in non-cancer pain patients. *Psychopharmacology* 2017;234:989–99.
42. Monteiro SP, Huiskes R, Van Dijk L, et al. How effective are pictograms in communicating risk about driving-impairing medicines? *Traffic Inj Prev* 2013;14:299–308.
43. Emich B, van Dijk L, Monteiro SP, et al. A study comparing the effectiveness of three warning labels on the package of driving-impairing medicines. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1152–9.
44. Smyth T, Sheehan M, Siskind V, et al. Consumer perceptions of medication warnings about driving: a comparison of French and Australian labels. *Traffic Inj Prev* 2013;14:557–64.
45. Schulze H, Schumacher M, Urmeew R, et al. Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines) project. Final Report: Work performed, main results and recommendations. DRUID project Deliverable 0.1.8. Revision 2.0. Cologne, Germany: BAST 2010 [http:// www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf?__blob=publicationFile&v=1](http://www.druid-project.eu/Druid/EN/Dissemination/downloads_and_links/Final_Report.pdf?__blob=publicationFile&v=1) (accessed 9 Jan 2017).
46. International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS):

working group on prescribing and dispensing guidelines for medicinal drugs affecting driving performance. Utrecht, The Netherlands: ICADTS 2001. <http://www.icadts.nl/medicinal.html> (accessed 9 Jul 2016).

47. Legrand SA, Boets S, Meesmann U, et al. Medicines and driving: evaluation of training and software support for patient counselling by pharmacists. *Int J Clin Pharm* 2012;34:633–43.

48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000 to 2012. Informe de Utilización de Medicamentos U/HAY/V1/. 2014;17012014. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf.

49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000 to 2013. Informe de Utilización de Medicamentos U/AD/V1/. 2015;14012015 <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepresivos-2000-2013.pdf>.

50. EUROSAT statistics explained. Medicine use statistics. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Self-reported_use_of_prescribed_medicines_by_age_and_sex,_2014_\(%25\).png](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Self-reported_use_of_prescribed_medicines_by_age_and_sex,_2014_(%25).png) (accessed 20 Jul 2017).

Capítulo 3.

The Problem of Benzodiazepine Use and Its Extent in the Driver Population: A Population-Based Registry Study

Herrera-Gómez F., Gutiérrez-Abejón E., Criado-Espejel P., Alvarez FJ.

Front. Pharmacol. 9:408. doi: 10.3389/fphar.2018.00408

ABSTRACT

Background

Benzodiazepines are driving-impairing medicines (DIM). This study presents current consumption of dispensed benzodiazepines in the Spanish general population, with a focus in pattern of use and concomitant medicines consumed with.

Methods

A population-based registry study was carried out to assess the year-2016 granted benzodiazepines dispensation in Castile and León. Weighting was performed to obtain the adjusted benzodiazepine consumption for licensed drivers according to age and gender using our national drivers' license census data.

Results

Benzodiazepines were used by 15.38% of the general population and 10.97% of drivers. Nearly 2% of the population and more than 1% of drivers took these medicines every day. The amount consumed (until 3 or more benzodiazepines per day) and concomitant use of other DIM were also higher. Women were the most frequent consumers, and anxiolytic use was usual. Consumption increases with age, but there were differences between men and women drivers from 60 years old.

Conclusions

The current use of benzodiazepines must serve to awareness of the healthcare personnel, patients, and authorities on their risks, above all on the road safety.

KEYWORDS

accidents, traffic, automobile driving, drug prescriptions, drug utilization, driving impairing medicines.

1. INTRODUCTION

Road accident injuries, and death and disability that can cause, are important concerns for authorities, healthcare personnel, and drug developers. Promoting good practice related to addressing key behavior risk factors such drink and driving, the use of motorcycle helmets, or seatbelts and child restraints, are being done worldwide (WHO, 2015). In addition, there is increasing awareness that implementation of appropriate measures to avoid driving-impairing medicines (DIM) use by drivers has an impact on road accident occurrence (Schulze et al., 2012;WHO, 2016; Ramaekers, 2017).

Benzodiazepines are typical and well-known DIM, and there is a demonstrated relation between such and road accidents (Barbone et al., 1998; Meesmann et al., 2011). These drugs belong to the DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol, and Medicines) category III, which forces their commercialization in Europe provided of harmonized warning labels in the product characteristics summary and package insert (Schulze et al., 2012). Both anxiolytic and hypnotic use involve a greater risk of death after a car crash (Barbone et al., 1998; Orriols et al., 2011), regardless of other causes of death among those using these medications (Dodds, 2017). In addition, the combined use with other psychotropic drugs is alarming, especially in countries where substance abuse is frequent (Schulze et al., 2012; Fierro et al., 2017). Improving prescription could therefore be of interest for people taking other DIM, and deserve a greater attention those with an actual need of these medications (Herrera-Gómez et al., 2018).

In general terms and from the perspective of public health, it is indispensable to prevent consumption of benzodiazepines and other DIM while driving. Warning labels are a mean to better inform healthcare providers and patients on the inherent risks of such medications (Ravera et al., 2012; Pollini et al., 2017). Deterrence of drivers with mandatory roadside testing become also a promising intervention, although its goal is rather diminishing road accidents than limiting DIM use (Fischer et al., 2017). Importantly, a clear and comprehensive information of all actors involved in the control of DIM consumption (practitioners and other health care providers, authorities, and the public at large) is a real and urgent necessity.

Knowledge of DIM consumption and patterns of use would allow to identify target populations to whom direct future interventions. In 2012, our team published data on drivers tested at random, showing a proportion of benzodiazepine users of 1.6% among all who had a positive result (Gómez-Talegón et al., 2012). Figures may be disquieting considering that proportion of positives may be higher among impaired drivers, as shown by other European study (Bezemer et al., 2014). In addition, and probably this is the case of Spain, consumers among drivers may be higher than is expected (prevalence of use in Spain has increased in the last decade: 18.7% of the general population (Schulze et al., 2012; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017a; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad²).

² Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaria de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en España: EDADES 2015-2016/[Survey on alcohol and drugs in Spain: AGES 2015-2016]. http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2015_EDADES__Informe_.pdf (Accessed 5 Nov 2017).

In accordance with the problem addressed, this study presents the year-2016 consumption of dispensed benzodiazepines and other DIM in the largest region of Spain (Junta de Castilla y León³; Instituto Nacional de Estadística⁴). Adjusted consumption for licensed drivers is also presented in order to know use pattern differences corresponding to these medicines (Gutierrez-Abejón et al., 2017).

³ Junta de Castilla y León. IV Plan de Salud de Castilla y León: Perspectiva 2020/[IV Health Plan of Castilla y León: 2020 Perspective]. Available online at: http://www.jcyl.es/junta/cp/Analisis_situacion_IVPdS.pdf (Accessed 5 November 5, 2017).

⁴ Instituto Nacional de Estadística. Cifras oficiales de población de los municipios españoles: Revisión del Padrón Municipal/[Official population figures of Spanish municipalities: Municipal Register Review]. Available online at: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177011&menu=resultados&idp=1254734710990 (Accessed November 5, 2017).

2. METHODS

In accordance with the STROBE recommendations (von Elm et al., 2008), a population-based registry study was carried out to assess the year-2016 granted benzodiazepines dispensation in Castile and León. Benzodiazepines were considered as DIM because these were dispensed provided of the pictogram ‘medicines and driving’ in the product characteristics summary and package insert (Real Decreto, 1345/2007; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017b).

The CONCYLIA database (CONCYLIA⁵) which includes information on all medicines dispensed to the population covered by our public health system, were assessed (Table S1 in Supplementary Material). However, medicines dispensed at hospitals, in private clinics, and those considered as “over the counter” medications, were not considered.

As previously made (Gutierrez-Abejón et al., 2017), weighting was performed to obtain the adjusted benzodiazepine consumption for licensed drivers according to age and gender using the Castile and León drivers’ license census data up to December 2016 (Ministerio del Interior⁶). With data on medicine dispensation per person, an anonymized dataset describing age and gender of consumers, benzodiazepines and concomitant DIM dispensed, number of doses, and date of dispensation, was generated. Based on the Anatomical Therapeutic

⁵ CONCYLIA. Sistema de Información de Farmacia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Available online at: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/indicadores-informes/concylia> (Accessed November 5, 2017).

⁶ Ministerio del Interior. Dirección General de Tráfico. Estadísticas e Indicadores. Permisos de conducción/[Driving licenses]. Available online at: <http://www.dgt.es/es/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/permisos-conduccion/> (Accessed November 5, 2017).

Chemical code (ATC), benzodiazepines are classified as anxiolytic (N05BA) or hypnotic (N05CD), and this distinction was taken into account for the analysis. Our local ethics committee (CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este) approved the study protocol (Reference number PI 17-646).

The following variables were considered: (1) the year-2016 benzodiazepine consumption, (2) acute (1–7 days), sub-acute (8–29 days) and chronic use (≥ 30 days) of benzodiazepines during the year 2016, (3) the year-2016 daily use of benzodiazepines, and (4) concomitant use of other DIM with benzodiazepines during the year 2016. Ethics Review Board approval was obtained (Reference number PI 16–387, approved on 17 March 2016).

Values obtained are presented, either as percentages with their 95% confidence interval (95% CI) or as means accompanied by their standard deviations (SD). Differences between continuous variables were calculated using Student's t-test, and those between categorical variables using Pearson's chi squared. The level of significance was set at $p \leq 0.05$. All statistical calculations were made by using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 23.0.; SPSS Inc, Chicago, IL).

3. RESULTS

In 2016, benzodiazepines were dispensed to 15.38% of the general population. As shown in Table 1, chronic users were twice the acute and sub-acute users together (10.70 vs. 4.7%). Overall, anxiolytic benzodiazepines (N05BA, 13.98%) were more used than hypnotic benzodiazepines (N05CD, 2.48%). Daily use was of 1.69%, with an almost equal proportion of the anxiolytic and hypnotic use (0.9% versus 0.86%). On average, 3 or more molecules per day and 2 or more molecules per day were dispensed, respectively, to daily and non-daily users (Table 1). In all cases, consumers were more frequently females than males (Figure 1), and a trend toward increase in consumption of anxiolytic and hypnotic benzodiazepines may be observed as age increases (Figure 2).

Similar findings come from the driver population: 10.97% used benzodiazepines and 1.13% took these medicines every day (Table 1). As in the general population, both anxiolytic and hypnotic benzodiazepines were used more frequently as age increased. However, female drivers decreased consumption over 60 years old, 15 years before male drivers (Figure 2).

Antidepressants were consumed concomitantly by somewhat more than half of daily benzodiazepine users (N06A, 55.82%). Almost one quarter used also opioids (N02A, 24.78%), other analgesics and antipyretics (N02B, 24.50%), or antipsychotics (N05A, 24.08%), and one fifth used anti-epileptics (N03A, 19.93%). Other DIM were also used, but less frequently (Table 2). There were no differences in concomitant DIM use between daily and non-daily users.

Table 1. Data on consumption of benzodiazepines according to CONCYLIA database and the Spanish drivers' license census.

	Population using benzodiazepines % (95CI)			Drivers using benzodiazepines % (95CI)		
	Total	Anxiolytics	Hipnotics	Total	Anxiolytics	Hipnotics
Total	15.38 (15.34 - 15.43)	13.98 (13.93 - 14.02)	2.48 (2.46 - 2.5)	10.97 (10.92 - 11.03)	10.16 (10.11 - 10.21)	1.55 (1.53 - 1.57)
Male	10.13 (10.07 - 10.18)	9.11 (9.05 - 9.16)	1.7 (1.68 - 1.73)	10.18 (10.12 - 10.24)	9.25 (9.19 - 9.31)	1.61 (1.58 - 1.63)
Female	20.47 (20.39 - 20.54)	18.69 (18.62 - 18.76)	3.24 (3.21 - 3.27)	12.17 (12.09 - 12.26)	11.52 (11.44 - 11.6)	1.45 (1.42 - 1.48)
Type of use						
Chronic						
Total	10.7 (10.66 - 10.74)	9.26 (9.22 - 9.3)	2.46 (2.44 - 2.48)	6.73 (6.69 - 6.77)	5.99 (5.95 - 6.03)	1.53 (1.51 - 1.55)
Male	6.83 (6.78 - 6.88)	5.74 (5.69 - 5.78)	1.68 (1.66 - 1.71)	6.66 (6.61 - 6.71)	5.68 (5.63 - 5.73)	1.59 (1.57 - 1.62)
Female	14.45 (14.38 - 14.51)	12.67 (12.61 - 12.73)	3.22 (3.19 - 3.25)	6.84 (6.77 - 6.9)	6.45 (6.39 - 6.51)	1.44 (1.41 - 1.47)
Subacute						
Total	4.18 (4.16 - 4.21)	4.26 (4.23 - 4.28)	0.02 (0.01 - 0.02)	3.73 (3.7 - 3.76)	3.82 (3.79 - 3.86)	0.01 (0.01 - 0.01)
Male	3.03 (3 - 3.06)	3.08 (3.05 - 3.11)	0.01 (0.01 - 0.02)	3.26 (3.23 - 3.3)	3.31 (3.27 - 3.35)	0.01 (0.01 - 0.02)
Female	5.3 (5.26 - 5.34)	5.39 (5.35 - 5.43)	0.02 (0.02 - 0.02)	4.44 (4.38 - 4.49)	4.6 (4.54 - 4.65)	0.01 (0.01 - 0.02)
Acute						
Total	0.49 (0.48 - 0.49)	0.46 (0.45 - 0.47)	0.01 (0 - 0.01)	0.36 (0.35 - 0.37)	0.34 (0.33 - 0.35)	0 (0 - 0)
Male	0.31 (0.3 - 0.32)	0.29 (0.28 - 0.3)	0.01 (0.01 - 0.01)	0.28 (0.27 - 0.29)	0.26 (0.25 - 0.27)	0 (0 - 0)
Female	0.66 (0.64 - 0.67)	0.63 (0.61 - 0.64)	0 (0 - 0.01)	0.48 (0.46 - 0.5)	0.47 (0.45 - 0.49)	0 (0 - 0)
Daily use						
Total	1.69 (1.67 - 1.7)	0.9 (0.89 - 0.91)	0.86 (0.85 - 0.87)	1.13 (1.12 - 1.15)	0.72 (0.7 - 0.73)	0.48 (0.47 - 0.49)
Male	1.15 (1.13 - 1.17)	0.64 (0.62 - 0.65)	0.57 (0.56 - 0.58)	1.18 (1.15 - 1.2)	0.72 (0.7 - 0.73)	0.52 (0.51 - 0.54)
Female	2.2 (2.17 - 2.23)	1.15 (1.13 - 1.17)	1.14 (1.12 - 1.16)	1.07 (1.04 - 1.09)	0.72 (0.7 - 0.74)	0.42 (0.4 - 0.43)
Average of DIM dispensed						
All benzodiazepines users						
Total	2.25 (2.24 - 2.26)	2.25 (2.24 - 2.26)	2.65 (2.63 - 2.67)	2.13 (2.12 - 2.14)	2.12 (2.11 - 2.13)	2.71 (2.68 - 2.75)
Male	2.21 (2.2 - 2.22)	2.2 (2.19 - 2.21)	2.66 (2.63 - 2.7)	2.19 (2.18 - 2.2)	2.18 (2.17 - 2.2)	2.71 (2.67 - 2.76)
Female	2.27 (2.26 - 2.28)	2.27 (2.26 - 2.28)	2.65 (2.63 - 2.68)	2.06 (2.05 - 2.07)	2.06 (2.05 - 2.08)	2.69 (2.63 - 2.74)
Daily benzodiazepines users						
Total	2.96 (2.93 - 2.99)	3.23 (3.2 - 3.27)	2.76 (2.73 - 2.79)	3.06 (3.02 - 3.1)	3.25 (3.2 - 3.3)	2.9 (2.84 - 2.96)
Male	2.91 (2.88 - 2.95)	3.17 (3.11 - 3.23)	2.72 (2.66 - 2.77)	2.98 (2.94 - 3.03)	3.17 (3.11 - 3.23)	2.84 (2.77 - 2.92)
Female	2.99 (2.96 - 3.02)	3.26 (3.22 - 3.3)	2.78 (2.75 - 2.82)	3.18 (3.12 - 3.24)	3.37 (3.31 - 3.45)	3 (2.9 - 3.1)

Abbreviations: DIM, driving-impairing medicines.

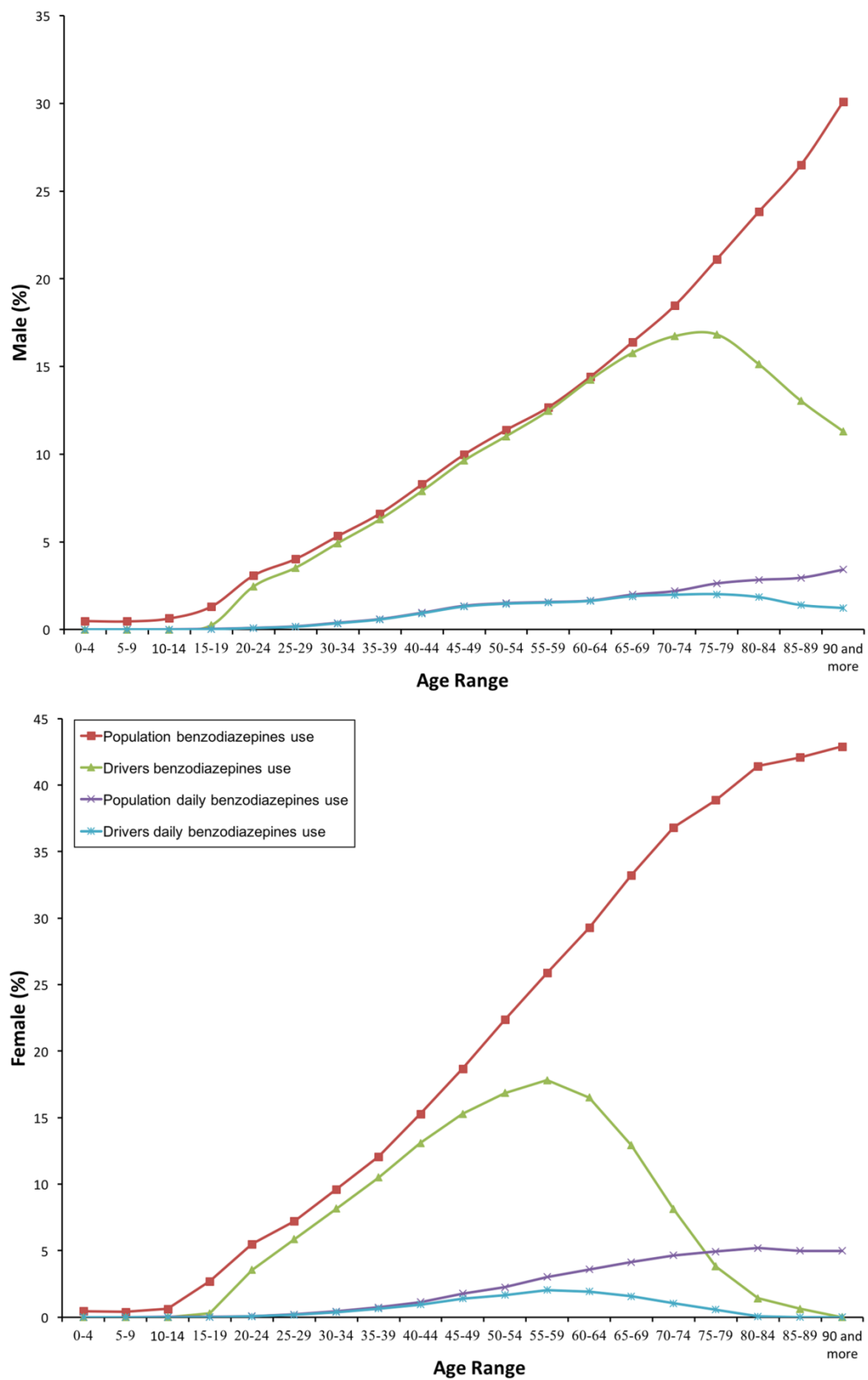


Figure 1. Frequency of consumption of benzodiazepines.

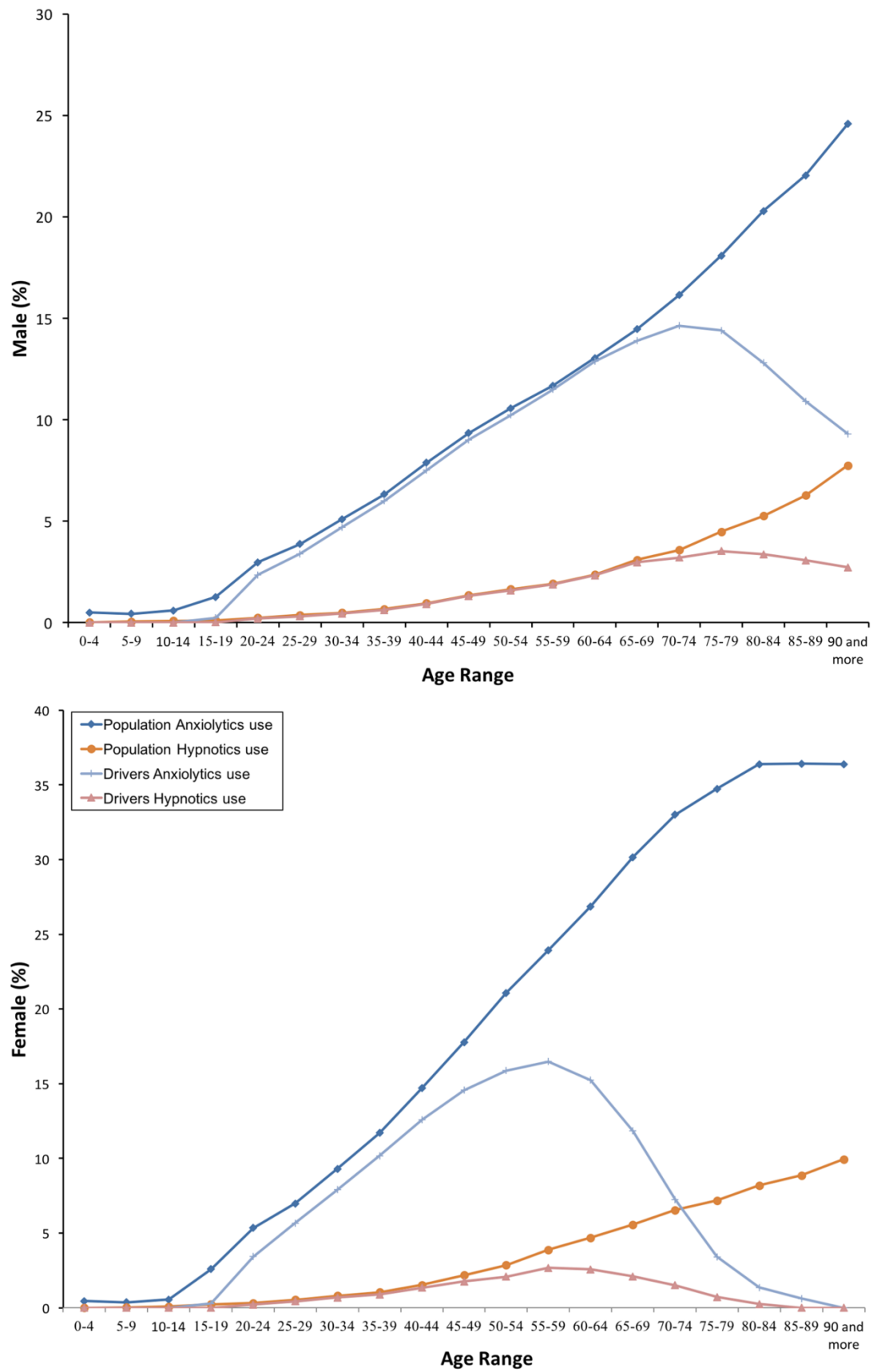


Figure 2. Frequency of the consumption of anxiolytics and hypnotics benzodiazepines.

Table 2. The year-2016 concomitant use of other DIM by daily benzodiazepine users.

ATC code	Description	Population (%) 95CI		Drivers (%) 95CI	
		Male	Female	Male	Female
Other DIM consumed by daily benzodiazepine users in 2016					
N06A	Antidepressants	47.29 (46.45 - 48.13)	60.14 (59.55 - 60.73)	48.9 (47.94 - 49.86)	68.79 (67.64 - 69.94)
N02A	Opioids	17.48 (16.84 - 18.12)	28.48 (27.94 - 29.02)	16.29 (15.58 - 17)	23.54 (22.49 - 24.58)
N02B	Othe analgesics and antipiretics	20.2 (19.52 - 20.88)	26.68 (26.15 - 27.21)	19.28 (18.52 - 20.04)	22.69 (21.66 - 23.73)
N05A	Antipsychotics	28.87 (28.11 - 29.64)	21.66 (21.16 - 22.15)	31.4 (30.51 - 32.29)	26.8 (25.7 - 27.89)
N03A	Antiepileptics	21.04 (20.35 - 21.72)	19.36 (18.89 - 19.84)	22.51 (21.7 - 23.31)	26.18 (25.09 - 27.27)
R06A	Antihistamins for systemic use	7.89 (7.43 - 8.34)	8.1 (7.77 - 8.43)	7.04 (6.55 - 7.53)	7.07 (6.44 - 7.7)
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. Insulins	8.35 (7.88 - 8.82)	7.64 (7.32 - 7.96)	7.53 (7.02 - 8.04)	3.63 (3.17 - 4.09)
N05C	Hypnotics and Sedatives (exc. Benzodiazepines)	7.32 (6.88 - 7.76)	7.57 (7.25 - 7.89)	7.35 (6.84 - 7.85)	8.69 (8 - 9.39)
A10A	Insulins and analogues	4.95 (4.59 - 5.32)	4.28 (4.04 - 4.53)	4.86 (4.44 - 5.27)	2.32 (1.95 - 2.7)
N01B	Anesthetics, local	1.7 (1.48 - 1.92)	3.49 (3.27 - 3.71)	1.61 (1.36 - 1.85)	2.79 (2.38 - 3.19)
G04B	Urologicals	2.13 (1.88 - 2.37)	2.53 (2.34 - 2.72)	1.82 (1.56 - 2.07)	1.54 (1.24 - 1.85)
N06D	Anti-dementia drugs	1.76 (1.54 - 1.98)	2.5 (2.31 - 2.68)	1.08 (0.88 - 1.28)	0.16 (0.06 - 0.26)
N04B	Dopaminergic agents	2.09 (1.85 - 2.33)	2.07 (1.9 - 2.24)	1.48 (1.25 - 1.71)	0.68 (0.48 - 0.89)
N04A	Anticholinergic agents	3.49 (3.18 - 3.8)	1.32 (1.19 - 1.46)	4.11 (3.73 - 4.5)	2.02 (1.67 - 2.37)
N05B	Ansyolitics (exc. Benzodiazepines)	1.78 (1.56 - 2.01)	2.12 (1.95 - 2.29)	1.49 (1.26 - 1.72)	1.62 (1.31 - 1.94)
M03B	Muscle relaxants, centrally acting agents	1.61 (1.39 - 1.82)	1.97 (1.8 - 2.14)	1.76 (1.51 - 2.01)	2.64 (2.25 - 3.04)
A03B	Belladona and derivates, plain	1.46 (1.25 - 1.66)	2.04 (1.87 - 2.21)	1.48 (1.25 - 1.71)	2.32 (1.95 - 2.7)
N02C	Antimigraine preparations	0.99 (0.82 - 1.16)	2.17 (1.99 - 2.34)	1.12 (0.92 - 1.33)	4.17 (3.68 - 4.67)

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical code; DIM, driving-impairing medicines.

4. DISCUSSION

Our study shows that benzodiazepine use was frequent in both the general population and among drivers. Nearly 2% of the population and more than 1% of drivers took these medicines every day. The amount consumed and concomitant use of other DIM were also higher, being figures alarming among daily users. Women were the most frequent consumers, and anxiolytic benzodiazepines the most frequently used. Consumption increases with age, but there were differences between men and women drivers from 60 years old.

Our national data (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017a; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad¹) and the published literatura on benzodiazepine consumption (Magrini et al., 1996; Jeantaud et al., 2001; Petitjean et al., 2007; Ramadan et al., 2016) confirm that these medicines are quite frequently used. Higher daily doses and concomitant use of other DIM are also consistent with available evidence (Haw and Stubbs, 2007; Maric et al., 2017). It is well know that the amount consumed and poly-substance use are related to an increased risk of being involved in a fatal road accident (Barbone et al., 1998; Orriols et al., 2011; Schulze et al., 2012; Rudisill et al., 2014).

Importantly, mental and behavioral disorders are important risk factors to become daily benzodiazepine user, for the need of higher doses, and concomitant use of other DIM (Maric et al., 2017). Accordingly, appropriate prescription of these medicines is very important. External pressures, customary behaviors and the feeling of greater knowledge about usual drugs

than it is warranted (de las Cuevas and Sanz, 2004) emphasize that education of healthcare professionals is an objective to reach. Blanket medication orders, especially in managing multimorbidity patients, is also to avoid (González López et al., 2016). In our opinion, benzodiazepines are not properly used because adjustment of doses during longer periods is challenging, considering tolerance (Magrini et al., 1996; Jeantaud et al., 2001; Petitjean et al., 2007; Ramadan et al., 2016).

The fact that women appear as the most common users of benzodiazepines is also consistent with available evidence. To be a woman constitutes a risk factor to the use of benzodiazepines, particularly if lower incomes prevent to opt for a better treatment (Cunningham et al., 2010). Probably, this is a hard problem in developing countries (Srisurapanont et al., 2005; Dièye et al., 2006), and it should not occur in countries where healthcare is free and universal as Spain, and where a large proportion of the cost of medicines dispensed is subsidized. Nevertheless, the amount of benzodiazepines consumed was higher, and it emphasizes once more that an adequate prescription is urgently needed.

Consumption of benzodiazepines increased with age, and a sharp increase may be observed from 60 years old. Although differences can be found depending on if general practitioners or specialists are the prescribers (Mell et al., 2017), this global problem began more than 20 years (Magrini et al., 1996; Jeantaud et al., 2001; Petitjean et al., 2007; Ramadan et al., 2016). As age increases, people are more sensitive for a longer benzodiazepine therapy and for higher doses (Cheng et al., 2008), although disorders remain the same to those present in younger populations (Jacob et al., 2017). In addition, patients

could also take more of the drug than directed without inform their treating physicians. Measures to control the amount prescribed are therefore needed.

Interestingly, there were differences in the use of benzodiazepines between men and women drivers from 60 years old. It seems that women drive less than men as they age. It should not be forgotten that benzodiazepines belong to the DRUID category III, and are marketed in our country and Europe provided of a harmonized and mandatory pictogram (Real Decreto, 1345/2007; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017a). As a public health intervention, the pictogram “medicines and driving” serves as a vehicle to better inform healthcare providers about driving-related risks of these medications, and as a reminder to relay this information to patients (Ravera et al., 2012; Pollini et al., 2017). Nevertheless, as it has been intuitively stated, other interventions are needed (improving prescription, awareness of the population, etc.).

Remarkable, in the last years, the importance of patient and family involvement in Health Technology Assessment (HTA) is becoming widely recognized, as they are directly affected in decisions on what medicine and at what doses are needed for treating a given disease (EUPATI⁷). A patient well informed is therefore a key objective (European Medicines Agency⁸). With respect directly

⁷ EUPATI. Guidance for patient involvement in HTA. Available online at: <https://www.eupati.eu/health-technologyassessment/guidance-for-patientinvolvement-in-hta/> (Accessed November 5, 2017)

⁸ European Medicines Agency. Revised framework for interaction between the European Medicines Agency and patients and consumers and their organizations. EMA/637573/2014. Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500018013.pdf (Accessed November 5, 2017).

to the use of benzodiazepines and other psychoactive drugs, this could limit reckless selfmedication.

As a response to the need for providing a more clear and comprehensive information to healthcare providers, patients and drivers, data presented should also be transmitted to authorities in order to improve interventions destined to correct benzodiazepine consumption. These interventions must be associated to current measures, such as deterrence of drivers in all modalities (mandatory on-road testing, informative roadside campaigns, etc.; Fischer et al., 2017).

Our study has limitations. Benzodiazepines dispensation cannot be considered as an equivalent to benzodiazepine consumption, as beneficiaries of our health system could having not consumed such medicines. Although a minority, both hospital-dispensed and over-the-counter medicines are not included in the data presented here. In our opinion, little changes are expected with the inclusion of this information. Our results are based on almost all benzodiazepines consumed, as our public health system dispensed more than 95% of the total amount consumed (Junta de Castilla y León; Instituto Nacional de Estadística³). Nevertheless, other psychoactive medications could be relevant in the context of minor surgery procedures, endoscopy, etc. when patients are discharged after completed such procedures. In addition, the effect of herbal products that may be consumed in combination to benzodiazepines is not considered. Herbal sedatives have been used all over the world to treat insomnia and anxiety for thousands of years. The problem of consumption of such products may be greater in developing countries (WHO, 2005), and highlights differences existing concerning the use of benzodiazepines and other psychoactive drugs between

these countries and developed countries. Finally, the CONCYLIA database does not contain information on consumption of medicines by drivers, and weighting was performed to adjust the consumption of benzodiazepines among licensed drivers by age and gender, as had made in a previous study (Gutierrez-Abejón et al., 2017). Therefore, there may be subtle differences with respect to other studies.

5. CONCLUSIONS

Our study shows that benzodiazepines are frequently used. Nearly 2% of the population and more than 1% of drivers took these medicines every day. The amount consumed and concomitant use of other DIM were also higher. Women were the most frequent consumers, and anxiolytic use was usual. Consumption increases with age, but there were differences between men and women drivers from 60 years old.

These findings that are consistent with available evidence, must serve to inform the healthcare personnel, above all those who may be unaware of the problem, as well as patients, their families, the population at large, and authorities on the current use of benzodiazepines.

Author contributions

FA developed the hypothesis and study design. EG-A and PC-E performed statistical analysis. FH-G and FA drafted the manuscript. All authors have given final approval for this paper to be published.

Funding

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, Red de Trastornos Adictivos [grant number RD16/0017/0006], cofounded by FEDER funds of the European Union –a way to build Europe.

Conflict of Interest Statement:

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Acknowledgments

The authors thank the Department of Pharmacology and Therapeutics of the University of Valladolid, and the Technical Direction of Pharmaceutical Assistance of the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00408/full#supplementary-material>

6. REFERENCES

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2017a). Informe de Utilización de Medicamentos U/HAY/V1/17012014: Utilización de Medicamentos Ansiolíticos e Hipnóticos en España Durante el Periodo 2000-2012/[Drug Utilization Report: Use of Anxiolytic and Hypnotic Medications in Spain During the Period 2000-2012]. Available online at: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf (Accessed November 5, 2017).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2017b). ElPictograma/[The Pictogram]. Available online at: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/pictograma.htm> (Accessed November 5, 2017).

Barbone, F., McMahon, A. D., Davey, P. G., Morris, A. D., Reid, I. C., McDevitt, D. G., et al. (1998). Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 352, 1331–1336. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04087-2

Bezemer, K. D., Smink, B. E., van Maanen, R., Verschraagen, M., and de Gier, J. J. (2014). Prevalence of medicinal drugs in suspected impaired drivers and a comparison with the use in the general Dutch population. *Forensic. Sci. Int.* 241, 203–211. doi: 10.1016/j.forsciint.2014.06.004

Cheng, J. S., Huang, W. F., Lin, K. M., and Shih, Y. T. (2008). Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 23, 618–624. doi: 10.1002/gps.1950

Cunningham, C. M., Hanley, G. E., and Morgan, S. (2010). Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy*. 97, 122–129. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.03.008

de las Cuevas, C., and Sanz, E. J. (2004). Controversial issues associated with the prescription of benzodiazepines by general practitioners and psychiatrists. *Med. Sci. Monit.* 10, CR288–CR293. Available online at: <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/11705>

Dièye, A. M., Sylla, M., Ndiaye, A., Ndiaye, M., Sy, G. Y., and Faye, B. (2006). Benzodiazepines prescription in Dakar: a study about prescribing habits and knowledge in general practitioners, neurologists and psychiatrists. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20, 235–238. doi: 10.1111/j.1472-8206.2006.00400.x

Dodds, T. J. (2017). Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 19:16r02037. doi: 10.4088/PCC.16r02037

Fierro, I., Colás, M., and González-Luque, J. C., Álvarez, F.J. (2017). Roadside opioid testing of drivers using oral fluid: the case of a country with a zero tolerance law, Spain. *Subst. Abuse Treat Prev. Policy.* 12:22. doi: 10.1186/s13011-017-0108-3

Fischer, B., Fidalgo, T., and Varatharajan, T. (2017). Reflections on Pollini et al. (2017)-implications for interventions for driving while using psychotropic

medications with impairment risk. *J. Stud. Alcohol Drugs.* 78, 814–816. doi:10.15288/jsad.2017.78.814

Gómez-Talegón, T., Fierro, I., González-Luque, J. C., Colás, M., López-Rivadulla, M., and Javier Álvarez, F. (2012). Prevalence of psychoactive substances, alcohol, illicit drugs, and medicines, in Spanish drivers: a roadside study. *Forensic. Sci. Int.* 223, 106–113. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.08.012

González López, A., Nava Rebollo, Á., Andrés Martín, B., Chocarro Martínez, Á., Herrera Gómez, F., Santana Zapatero, H., et al. (2016). Blanket orders, an unadvisable practise, yet more and more frequent. *Nefrologia* 36, 718–719. doi:10.1016/j.nefro.2017.01.004

Gutierrez-Abejón, E., Herrera-Gómez, F., Criado-Espejel, P., and Alvarez, F. J. (2017). Use of driving-impairing medicines by the population: a population-based registry study. *B.M.J. Open* 7:e017618. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017618

Haw, C., and Stubbs, J. (2007). Benzodiazepines—a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J. Psychopharmacol.* 21, 645–649. doi: 10.1177/0269881106072386

Herrera-Gómez, F., García-Mingo, M., Colás, M., and González-Luque, J. C., Álvarez, F. J. (2018). Opioids in oral fluid of Spanish drivers. *Drug Alcohol Depend* 187, 35–39. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.016

Jacob, L., Rapp, M. A., and Kostev, K. (2017). Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 7, 191–200. doi: 10.1177/2045125317696454

Jeantaud, I., Haramburu, F., and Bégaud, B. (2001). [Benzodiazepine consumption: survey of community pharmacies in Aquitaine]. *Therapie* 56, 415–419. doi: 10.1016/S0093-691X(01)00573-8

Magrini, N., Vaccheri, A., Parma, E., D'Alessandro, R., Bottoni, A., Occhionero, M., et al. (1996). Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 50, 19–25. doi:10.1007/s002280050063

Maric, N. P., Latas, M., Andric Petrovic, S., Soldatovic, I., Arsova, S., Crnkovic, D., et al. (2017). Prescribing practices in Southeastern Europe-focus on benzodiazepine prescription at discharge from nine university psychiatric hospitals. *Psychiatry Res.* 258, 59–65. doi: 10.1016/j.psychres.2017.09.059

Meesmann, U., Boets, S., De Gier, J. J., Monteiro, S., Alvarez, F. J., Fierro, I. (2011). DRUID Deliverable 7.3.2: Main DRUID Results to be Communicated to Different Target Groups; 2011. Available online at: <http://orbit.dtu.dk/files/2375284/bernhoft.pdf> (Accessed November 5, 2017).

Mell, T., Jacob, L., Fuhr, I., Dick, S., Rapp, M. A., and Kostev, K. (2017). Patterns of benzodiazepine prescribing by neuropsychiatrists and general practitioners for elderly patients in Germany in 2014. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 55, 466–471. doi: 10.5414/CP202904

Orriols, L., Philip, P., Moore, N., Castot, A., Gadegbeku, B., Delorme, B., et al. Research Group (2011). Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89, 595–601. doi: 10.1038/clpt.2011.3

Petitjean, S., Ladewig, D., Meier, C. R., Amrein, R., and Wiesbeck, G. A. (2007). Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 22, 292–298. doi:10.1097/YIC.0b013e328105e0f2

Pollini, R. A., Waehrer, G., and Kelley-Baker, T. (2017). Receipt of warnings regarding potentially impairing prescription medications and associated risk perceptions in a national sample of U.S. Drivers. *J. Stud. Alcohol Drugs.* 78, 805–813. doi: 10.15288/jsad.2017.78.805

Ramadan, W. H., El Khoury, G. M., Deeb, M. E., and Sheikh-Taha, M. (2016). Prescription patterns of benzodiazepines in the Lebanese adult population: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 12, 2299–2305. doi: 10.2147/NDT.S113078

Ramaekers, J. G. (2017). Drugs and Driving Research in Medicinal Drug Development. *Trends. Pharmacol. Sci.* 38, 319–321. doi: 10.1016/j.tips.2017.01.006

Ravera, S., Monteiro, S. P., de Gier, J. J., van der Linden, T., Gómez-Talegón, T., Alvarez, F. J., et al. (2012). A European approach to categorizing medicines

for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 74, 920–931. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04279.x

Real Decreto (1345/2007). De 11 de Octubre, por el Que se Regula el Procedimiento de Autorización, Registro y Condiciones de Dispensación de los Medicamentos de Uso Humano Fabricados Industrialmente/[Royal Decree 1345/2007, of 11 October, Establishing the Procedure for Authorization, Registration and Dispensing Conditions of Medicinal Products for Human Use Manufactured Industrially]. Available online at: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249 (Accessed November 5, 2017).

Rudisill, T. M., Zhao, S., Abate, M. A., Coben, J. H., and Zhu, M. (2014). Trends in drug use among drivers killed in U.S. traffic crashes, 1999-2010. *Accid. Anal. Prev.* 70, 178–187. doi: 10.1016/j.aap.2014.04.003

Schulze, H., Schumacher, M., Urmeew, R., Auerbach, K., Alvarez, F. J., Bernhoft, I. M., et al. (2012). Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe — Findings from the, DRUID Project. Lisbon: EMCDDA; 2012. Available online at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/druid> (Accessed November 5, 2017).

Srisurapanont, M., Garner, P., Critchley, J., and Wongpakaran, N. (2005). Benzodiazepine prescribing behaviour and attitudes: a survey among general practitioners practicing in northern Thailand. *BMC Fam. Pract.* 6:27. doi: 10.1186/1471-2296-6-27

von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P.; et al. Initiative (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* 61, 344–349. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008

WHO (2015). *Global Status Report on Road Safety 2015*. Geneva: World Health Organization. Available online at: http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2015/en/ (Accessed November 5, 2017).

WHO (Bodeker, C., Bodeker, G., Ong, C. K., Grundy, C. K., Burford, G., Shein, K.). (2005). *WHO Global Atlas of Traditional, Complementary and Alternative Medicine*. Geneva: World Health Organization. Available online at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43108/1/9241562862_map.pdf (Accessed November 5, 2017).

WHO (2016). *Drug Use and Road Safety: A Policy Brief*. Geneva: World Health Organization. Available online at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249533/1/WHO-MSD-NVI-2016.01-eng.pdf> (Accessed November 5, 2017).

1.1 APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

Table S1. Demographic characteristics of the population.

	Population in Castile & León with health insurance card (December 2016)	Drivers' license census (December 2016)
TOTAL	2,371,008	1,471,983
Sex		
Male	1,165,493	884,021
Female	1,205,515	587,962
Age Range (Male/Female)		
0-4	44,382 / 41,386	-
5-9	50,665 / 47,821	-
10-14	49,847 / 47,730	-
15-19	48,862 / 46,935	9,238 / 5,634
20-24	53,230 / 52,333	42,165 / 34,280
25-29	61,109 / 59,382	53,617 / 48,755
30-34	71,742 / 68,841	66,192 / 58,489
35-39	87,267 / 83,676	83,112 / 72,880
40-44	92,967 / 90,094	88,673 / 76,856
45-49	93,035 / 91,392	89,641 / 74,389
50-54	93,251 / 91,395	90,290 / 69,036
55-59	88,988 / 85,894	87,607 / 59,781
60-64	75,073 / 72,029	74,219 / 40,173
65-69	66,403 / 67,268	63,824 / 26,068
70-74	58,076 / 63,396	52,595 / 13,755
75-79	43,540 / 53,807	34,852 / 5,277
80-84	44,319 / 62,772	28,194 / 2,055
85-89	28,618 / 47,555	14,133 / 484
90 y más	14,119 / 31,809	5,669 / 50

Capítulo 4.

Antipsychotics in the general population and the driver population: comparisons from a population-based registry study.

Herrera-Gómez F., Gutiérrez-Abejón E., Alvarez FJ.

Int Clin Psychopharmacol. 2019 Jul;34(4):184-188. doi:
10.1097/YIC.000000000000263

ABSTRACT

Antipsychotics are considered driving-impairing medicines (DIM). A population-based registry study design was conceived to assess the year-2016 antipsychotic dispensation in Castile and León, Spain. Weighting was performed to obtain the adjusted antipsychotic consumption for licensed drivers according to age and gender using the Spanish national drivers' license census data. In 2016, antipsychotics were dispensed to 3.86% of the general population and 2.71% of licensed drivers. Antipsychotic use was higher in females (4,72%) than in males (2.98%), and increased as age increased, but women drivers used less antipsychotics after 60 year old. Chronic antipsychotic use (≥ 30 days) accounted for 1.62%. Typical antipsychotics predominated among acute users (1.60% versus 0.09%), while atypical antipsychotics were the rule in chronic use (1.41% versus 0.36%). A concomitant use of antipsychotics with other DIMs was also common. This study is intended for updating the epidemiological knowledge of all involved in the control of use of antipsychotics and other DIMs (healthcare providers, patients, authorities, drug developers) in order to improve prescribing/dispensing and a safe use of all DIMs by the population. Awareness is needed to improve safety on driving, and there is a need worldwide to improve interventions in the field of medicines and driving.

KEYWORDS

antipsychotic agents, automobile driving, drug prescription, driving impairing medicines, drug utilization, driving under the influence

1. Introduction

Driving a motor vehicle is a complex task that requires different cognitive and psychomotor capacities. In addition to well-known illicit psychoactive substances, some of the commonly prescribed medicines affect negatively such capacities, decreasing safety while driving (Ravera et al., 2012). In order to guarantee an adequate prescribing and a safe medication usage, in Spain, driving-impairing medicines (DIM) are dispensed to patients provided of a specific warning label in the packaging: the pictogram 'medicines and driving' (Gutiérrez-Abejón et al., 2017). As in other countries, information on driving-impairing effects from these medicines are also included in the summary of product characteristics and package leaflets (Ravera et al., 2012; Schulze et al., 2012).

Based on available evidence, the scientific community alerts on the risk of driving under the influence (DIU) of DIMs, stressing particularly in the implementation of appropriate measures to limit this risky situation (WHO, 2016; Schulze et al., 2012). In this sense, optimization of prescription/dispensation of DIMs is pivotal, deserving a greater attention those individuals with an actual need of these medicines, such as people with psychiatric disorders (Herrera-Gómez et al., 2018).

Antipsychotic drugs impair driving-related tasks, and they are considered as DIMs by the European Union Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines (DRUID) project categorization system (Ravera et al., 2012). Interestingly, the association of antipsychotic use and an increase in road traffic

accidents is still not well established (Hetland & Carr, 2014; Rudisill et al., 2016). The fact that patients using atypical antipsychotics appear less impaired compared to patients using typical ones may be an explanation (Brunnauer et al., 2004; 2009; Rapoport & Baniña, 2007). Nevertheless, an effect of the disease, schizophrenia, on driving skills should be taken into account (Brunnauer et al., 2004; 2009; Fuermaier et al., 2019), particularly because schizophrenic patients are increasingly be involved in motor vehicle crashes than healthy individuals in the few specific studies carried out (Fuermaier et al., 2019; Steinert et al., 2015; Unsworth et al., 2017).

This study presents the year-2016 consumption of dispensed antipsychotics by the population of Castilla and Leon, Spain. The length of use and particularly the use antipsychotics with other DIMs were assessed. All analyses were done considering age and gender distributions, and by differentiating typical from atypical antipsychotics. Adjusted consumption for the general population and licensed drivers are also presented in order to evaluate differences in pattern of use of these medicines (Herrera-Gómez et al., 2018; Gutiérrez-Abejón et al., 2017).

2. Methods

In this epidemiological, population-based registry study, the year-2016 antipsychotic dispensation in Castile and León is presented. As an extension of the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines, the REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data (RECORD) statement was followed to adequately convey the methods and results of this real-world data research (Benchimol et al., 2015).

The CONCYLIA database^a which includes information on all dispensed medicines to the population covered by the Spanish health system in Castile and León (males=1.165.493; females=1.205.515), were assessed (datasets did not cover, however, medicines dispensed at hospitals, in private clinics, and those considered as “over the counter” medications). The Castile and León drivers’ license census data up to December 2016^b were also available to obtain the adjusted antipsychotic consumption for licensed drivers according to age and gender, as performed in our previous research (Herrera-Gómez et al., 2018; Gutiérrez-Abejón et al., 2017). This study was approved by our local ethics committee on 17 March 2016 (reference number PI 16-387).

For the purpose of the analysis, antipsychotics that belong to Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC) N05A, were classified as typical and atypical (Supplementary Table 1, Supplementary digital content 1, http://links.lww.com/ICP/**). Medicines in Spain with the pictogram “medicines and driving” were considered as DIMs (Gutiérrez-Abejón et al., 2017).

The year-2016 antipsychotic dispensation in Castile and León is presented as (1) yearly frequency of antipsychotic consumption, (2) acute (1–7 days), sub-acute (8–29 days) and chronic use (≥ 30 days) of antipsychotics, (3) yearly frequency of daily use of antipsychotics, and (4) concomitant use of antipsychotics with other DIMs. All analyses were done considering age and gender distributions, and by differentiating typical from atypical antipsychotics.

Frequencies (percentage) with their corresponding 95% confidence interval (95% CI), and means accompanied of their standard deviations (SD) were obtained. Differences between continuous variables were calculated using Student's t-test (t), and those between categorical variables using Pearson's Chi-squared test (χ^2). The level of significance was set at $p \leq 0.05$. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 23.0.; SPSS Inc, Chicago, IL).

3. Results

In 2016, 3.86% of the general population was taking at least one antipsychotic. However, each person taking one antipsychotic took also (mean \pm SD) 3.11 ± 2.21 DIMs. Women took more DIMs in association to antipsychotics than men (3.19 ± 2.24 versus 2.97 ± 2.14 , $t=-13.29$, $p<0.0001$). Women consumed more frequently antipsychotics than men (4.72% versus 2.98%; Table 1), and in both sexes the consumption increased as the age increased (Figure 1 A and C). Chronic and acute use of antipsychotics were equally frequent: 1.62% (Table 1).

Typical antipsychotics were more frequently used than atypical antipsychotics (2.34% versus 1.80%). Typical antipsychotics predominated among acute users (1.60% versus 0.09%), while atypical antipsychotics were the rule in chronic use (1.41% versus 0.36%; Table 1).

Daily use of antipsychotic accounted for 0.46% (95% CI=0.45–0.47) of the population (%males=0.55, 95% CI=0.54–0.57; %females=0.37, 95% CI=0.36–0.38; $\chi^2=438.4$, $p<0.0001$), with a peak age range of 40–69 years (0.6%). Mostly daily users of antipsychotics were taking atypical antipsychotics (0.4%, 95% CI = 0.39–0.40). Daily use of typical antipsychotic was unusual (0.06%, 95% CI= 0.06-0.07). Daily users of antipsychotics were also taking the following DIMs: anxiolytics (32.07%), antidepressants (27.38%), antiepileptics (26.58%), hypnotics/sedatives (14.84%), and anticholinergic agents (13.68%).

The use of antipsychotics among licensed drivers was 2.71% (Table 1), but there were differences between drivers and the general population using these

medicines: male drivers were taking more frequently atypical antipsychotics, and female drivers used less atypical and typical antipsychotics after 60 year of age (Figure 1 B and D). Daily users of antipsychotics accounted for 0.51% (95% CI=0.5–0.52).

Table 1. Antipsychotic consumption according to CONCYLIA database and the Castile and León drivers' license census data.

	Population using antipsychotics % (95 CI)			Drivers using antipsychotics % (95 CI)		
	Total Antipsychotics	Typical	Atypical	Total Antipsychotics	Typical	Atypical
TOTAL	3.86 (3.84 - 3.89)	2.34 (2.33 - 2.36)	1.80 (1.79 - 1.82)	2.71 (2.69 - 2.74)	1.52 (1.50 - 1.54)	1.42 (1.4 - 1.44)
Male	2.98 (2.95 - 3.01)	1.5 (1.48 - 1.52)	1.76 (1.74 - 1.78)	2.86 (2.82 - 2.89)	1.42 (1.40 - 1.45)	1.71 (1.69 - 1.74)
Female	4.72 (4.68 - 4.76)	3.16 (3.13 - 3.19)	1.85 (1.82 - 1.87)	2.50 (2.46 - 2.54)	1.67 (1.63 - 1.70)	0.98 (0.95 - 1)
χ^2 , p	4822.99, <0.0001	7161.45, <0.0001	24.715, <0.0001	171.258, <0.0001	25214.83, <0.0001	1361.67, <0.0001
Type of use						
Chronic						
Total	1.62 (1.60 - 1.64)	0.36 (0.35 - 0.36)	1.41 (1.40 - 1.43)	1.31 (1.30 - 1.33)	0.28 (0.28 - 0.29)	1.19 (1.17 - 1.20)
Male	1.58 (1.56 - 1.60)	0.34 (0.33 - 0.35)	1.41 (1.39 - 1.43)	1.59 (1.57 - 1.62)	0.35 (0.34 - 0.36)	1.44 (1.41 - 1.46)
Female	1.66 (1.64 - 1.68)	0.37 (0.36 - 0.39)	1.41 (1.39 - 1.43)	0.9 (0.87 - 0.92)	0.19 (0.18 - 0.20)	0.81 (0.79 - 0.83)
χ^2 , p	2841.73, <0.0001	1063.58, <0.0001	76.31, 0.0231	1465.02, <0.0001	637.38, <0.0001	1526.31, <0.0001
Subacute						
Total	0.60 (0.59 - 0.61)	0.38 (0.38 - 0.39)	0.3 (0.30 - 0.31)	0.3 (0.29 - 0.31)	0.16 (0.15 - 0.16)	0.18 (0.18 - 0.19)
Male	0.45 (0.43 - 0.46)	0.25 (0.24 - 0.26)	0.27 (0.26 - 0.28)	0.34 (0.32 - 0.35)	0.18 (0.17 - 0.19)	0.22 (0.21 - 0.23)
Female	0.75 (0.73 - 0.76)	0.51 (0.5 - 0.52)	0.34 (0.33 - 0.35)	0.24 (0.22 - 0.25)	0.13 (0.12 - 0.13)	0.13 (0.13 - 0.14)
χ^2 , p	13.14, <0.0001	69.32, <0.0001	67.12, <0.001	50.86, <0.0001	155.17, <0.0001	56.15, <0.001
Acute						
Total	1.62 (1.63 - 1.66)	1.60 (1.59 - 1.62)	0.09 (0.08 - 0.09)	1.10 (1.09 - 1.12)	1.08 (1.06 - 1.09)	0.05 (0.05 - 0.05)
Male	0.95 (0.93 - 0.97)	0.91 (0.89 - 0.92)	0.08 (0.08 - 0.09)	0.93 (0.91 - 0.95)	0.89 (0.88 - 0.91)	0.06 (0.06 - 0.07)
Female	2.31 (2.28 - 2.34)	2.28 (2.25 - 2.3)	0.09 (0.09 - 0.1)	1.36 (1.34 - 1.39)	1.35 (1.32 - 1.38)	0.03 (0.03 - 0.04)
χ^2 , p	2556.02, <0.0001	729.50, <0.0001	6.20, 0.0128	1890.23, <0.0001	902.61, <0.0001	70.25, p=0.002

Abbreviations: 95CI, confidence interval; χ^2 , Pearson's Chi-squared test

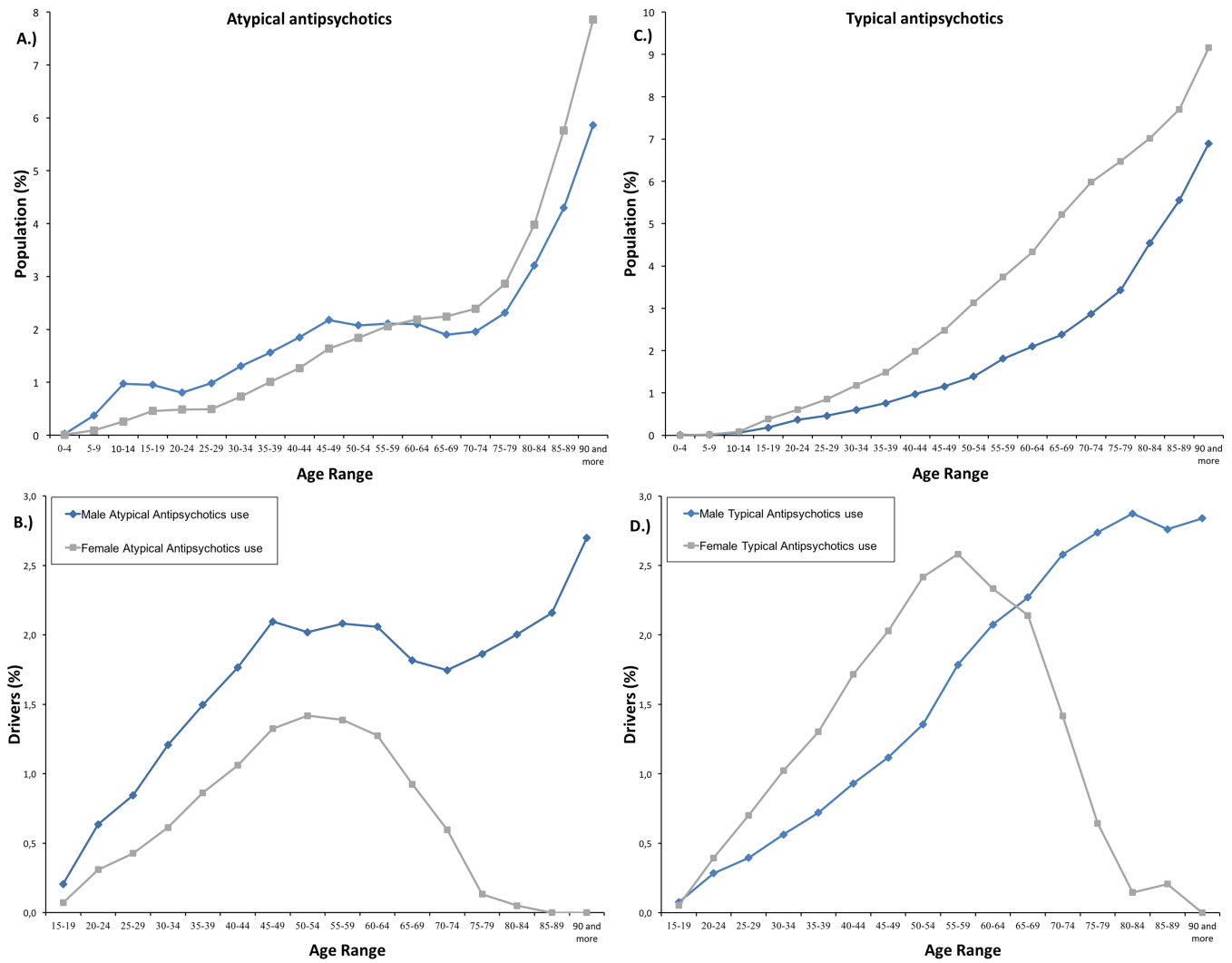


Figure 1. Frequency of consumption of atypical and typical antipsychotics.

4. Discussion

A sizable proportion from the general population and the driver population in Spain used antipsychotics in 2016. Chronic and acute use is important: typical antipsychotics predominated in acute use, while atypical antipsychotics were preferred in chronic use, and particularly in daily use. Concomitant use of antipsychotic with other DIMs was also common. Antipsychotic use was higher in females than in males, and increased as age increased, but it differ between women and men who drive.

The use and patterns of use of antipsychotics varies between world regions (Hálfðánarson et al., 2017). Nevertheless, an increase in the use of these medicines, particularly of atypical antipsychotics is noted in the last decade (Maher et al., 2011). Importantly, our results show that antipsychotics were frequently used chronically, which reflect that users were probably real psychiatric patients. This fact fit well with the concomitant use of other DIMs, which is common in the treatment of mental illness (Kelly & Daley, 2013). Interestingly, overall, female using antipsychotics predominated over male users, but antipsychotics were more used by male drivers than by female drivers. Predominance in male drivers may be explained by the still dominant position of men at the wheel in Spain. In fact, a decline in the use of other DIMs by women who drive from 60 years old is probably explained by a decrease in women in the driver population (Herrera-Gómez et al., 2018; Gutiérrez-Abejón et al., 2017).

Antipsychotics belong to the DRUID project categories II and III, that is, likely to produce moderate and severe effects on fitness to drive (Ravera et al., 2012). In some countries like Spain, specific warning labels or pictograms are included in packages of these medicines, reinforcing the information included in the summary of product characteristics and package leaflets (Gutiérrez-Abejón et al., 2017). The objective of all these actuations is to improve prescribing and dispensing procedures of all DIMs, and make patients aware of the role playing such medications in traffic safety (Ravera et al., 2012). Importantly, typical antipsychotics that may really impair drivers predominated among acute users, and this fact should be taken into account.

Notwithstanding, studies intended to update the epidemiological knowledge of the use of DIMs is demanded by all involved in the control of use of these medicines, including authorities. In this context, this study provides real-world evidence on the use of antipsychotics in the Spanish general population and the driver population. Real-world data allow the evaluation of patterns of use of drugs and changes in them, but a clear definition of the intended application for the data is required (Sherman et al., 2016).

This study has some limitations. First, findings presented here are derived from "emerging sources" outside research environments (Sherman et al., 2016). Thus, and as is the case of observational studies, questions about evidence quality may arise. Second, our results are based on almost all (not the totality) antipsychotics dispensed, as our public health system dispensed more than 95% of the total amount used. Indeed, although a minority, non-medical use of antipsychotic as "over the counter" medications may occur (James et al., 2016).

Hospital-dispensed antipsychotics may also act as a bias factor, although in-hospital patients with acute mental problems consuming them do not drive. Finally, CONCYLIA database does not contain information on consumption of medicines by drivers, and weighting was performed to adjust the consumption of antipsychotics among licensed drivers by age and gender, as performed in previous studies (Herrera-Gómez et al., 2018; Gutiérrez-Abejón et al., 2017). In this sense, it is impossible to know if a patient using antipsychotic and other DIMs is really driving or not, nor dispensation must imply real use.

As it has been reported by others (Steinert et al., 2015), driving motorized vehicles is an important aspect for social inclusion in developed countries, and people with schizophrenia are vulnerable at this respect. Although, a considerable proportion of schizophrenic patients with is considered unfit to drive either for the disease and/or medication (Brunnauer et al.,2009), most patients benefit from medication in terms of improving psychotic symptoms and also in their cognitive performance (Cuevas et al., 2010). Therefore medication adherence can be considered as a necessary requirement for driving (Cuevas et al.,2010).

In conclusion, In Spain, the use of antipsychotics was important and commonly associated to the use of other driving-impairing medicines. Atypical antipsychotics were dispensed predominantly chronically to the general population and the driver population, and typical antipsychotics predominated among acute users. This study is intended for updating the epidemiological knowledge of all involved in the control of use of antipsychotics and other DIMs (healthcare providers, patients, authorities, drug developers), in order to

improve prescribing/dispensing and a safe use of all DIMs by the population (Ravera et al., 2012). There is a need worldwide to improve interventions in the field of medicines and driving (Gutiérrez-Abejón et al., 2017). A safe driving is the main objective.

Acknowledgements

The authors thank the Technical Direction of Pharmaceutical Assistance of Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Author's contributions

FH-G and FJA participated in the research design. EG-A performed data analysis. All authors contributed to drafting of the manuscript and approved final version of the present version for submission to the journal.

Conflict of interest

None declared.

Funding statement

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, and Red de Trastornos Adictivos (grant number RD16/0017/0006) and co-funded by European Regional Development Fund (ERDF) –a way to build Europe.

5. Footnotes

- a. CONCYLIA. Sistema de Información de Farmacia. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Available online at: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/indicadores-informes/concylia> (Accessed September 5, 2018).
- b. Ministerio del Interior. Dirección General de Tráfico. Estadísticas e Indicadores. Permisos de conducción/[Driving licenses]. Available online at: <http://www.dgt.es/es/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/permisos-conduccion/> (Accessed September 5, 2018).

6. References

Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, *et al*; RECORD Working Committee. (2015). The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* **12**: e1001885.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>

Brunnauer A, Laux G, Geiger E, Moeller H-J. (2004). The impact of antipsychotics on psychomotor performance with regards to car driving skills. *J Clin Psychopharmacol* **24**: 155–

<http://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000116648.91923.82> 60

Brunnauer A, Laux G, Zwick S. (2009). Driving simulator performance and psychomotor functions of schizophrenic patients treated with antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **259**: 483–489.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00406-009-0014-4>

Cuevas C, Ramallo Y, Sanz EJ. (2010). Psychomotor performance and fitness to drive: the influence of psychiatric disease and its pharmacological treatment. *Psychiatry Res* **176**: 236–241.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2009.02.013>

Fuermaier ABM, Piersma D, Huntjens RJC, de Waard D, Westermann C, Bossert M, *et al.* (2019). Simulated car driving and its association with cognitive abilities in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **204**: 171–177.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2018.09.005>

Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F, Criado-Espejel P, Alvarez FJ. (2017). Use of driving-impairing medicines by a Spanish population: a population-based registry study. *BMJ Open* **7**: e017618.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017618>

Hálfðánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Fusté AC, *et al.* (2017). International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur Neuropsychopharmacol* **27**: 1064–1076.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.07.001>

Hetland A, Carr DB. (2014). Medications and impaired driving. *Ann Pharmacother* **48**: 494–506.

<http://dx.doi.org/10.1177/1060028014520882>

Herrera-Gómez F, Gutiérrez-Abejón E, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. (2018). The Problem of Benzodiazepine Use and Its Extent in the Driver Population: A Population-Based Registry Study. *Front Pharmacol* **9**: 408.

<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00408>

James PD, Fida AS, Konovalov P, Smyth BP. (2016). Non-medical use of olanzapine by people on methadone treatment. *BJPsych Bull* **40**: 314–317.

<http://dx.doi.org/10.1192/pb.bp.115.052886>

Kelly TM, Daley DC. (2013). Integrated treatment of substance use and psychiatric disorders. *Soc Work Public Health* **28**: 388–406.

<http://dx.doi.org/10.1080/19371918.2013.774673>

Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, *et al.* (2011). Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **306**: 1359–1369.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1360>

Rapoport MJ, Baniña MC. (2007). Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs* **21**: 503–519.

<http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200721060-00006>

Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linden T, Gómez-Talegón T, Álvarez FJ; DRUID Project WP4 Partners. (2012). A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *Br J Clin Pharmacol* **74**: 920–931.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04279.x>

Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. (2016). Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. *Accid Anal Prev* **96**: 255–270.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aap.2016.08.001>

Steinert T, Veit F, Schmid P, Jacob Snellgrove B, Borbé R. (2015). Participating in mobility: People with schizophrenia driving motorized vehicles. *Psychiatry Res* **228**: 719–723.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.034>

Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, *et al.* (2016). Real-World evidence-What is it and what can't tell us? *N Engl J Med* **375**: 2293–2297.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMSb1609216>

Schulze H, Schumacher M, Urmeew R, Auerbach K, Álvarez FJ, Bernhoft IM, *et al.* (2012). *Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in*

Europe — findings from the DRUID project. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/druid>

Unsworth CA, Baker AM, So MH, Harries P, O'Neill D. (2017). A systematic review of evidence for fitness-to-drive among people with the mental health conditions of schizophrenia, stress/anxiety disorder, depression, personality disorder and obsessive compulsive disorder. *BMC Psychiatry* 17: 318.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12888-017-1481-1>

World Health Organization (WHO). (2016). Drug use and road safety: a policy brief. Geneva: WHO.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249533/1/WHO-MSD-NVI-2016.01-eng.pdf>