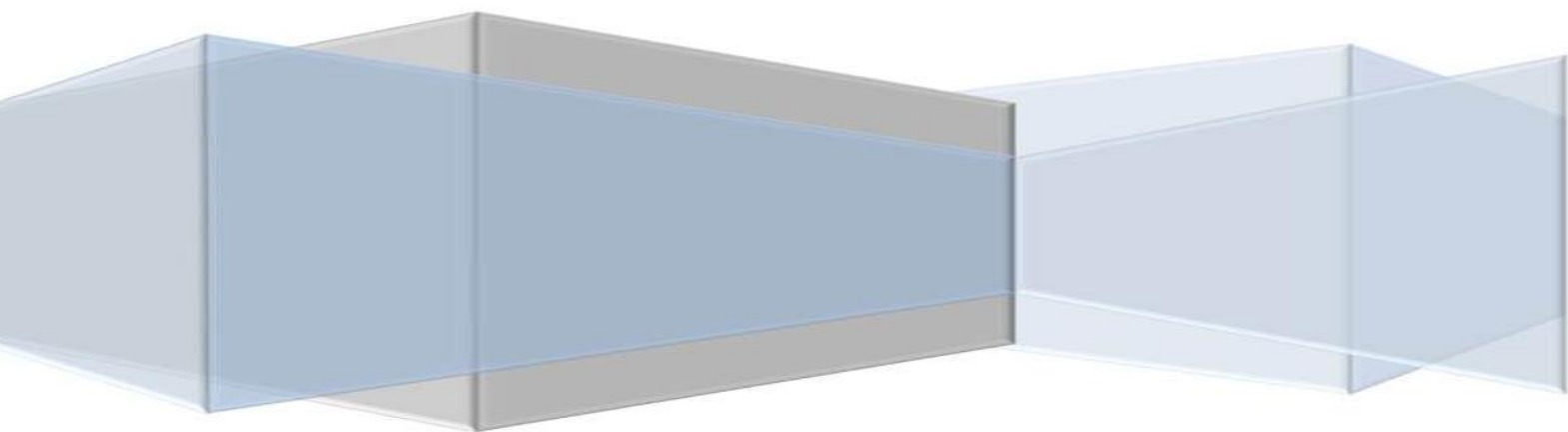




Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL
Consuelo García-Gea

**Evaluación de la seguridad conductual
de un nuevo antihistamínico: relación
dosis-respuesta e interacción con
compuestos depresores (alcohol y
benzodiazepinas)**





Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la seguridad conductual de un nuevo antihistamínico: relación dosis-respuesta e interacción con compuestos depresores (alcohol y benzodiazepinas)

Autor: Consuelo García-Gea

Firma

Director: Dra. Rosa M^a Antonijoan

Firma

Programa de Doctorado: Farmacología

Departamento: Farmacología, Terapéutica y Toxicología

Universidad: Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 30 de Noviembre de 2015

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	xi
1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- RENDIMIENTO PSICOMOTOR Y SEGURIDAD CONDUCTUAL.....	1
1.2.- SEGURIDAD CONDUCTUAL Y FÁRMACOS.....	12
1.3.- HISTAMINA.....	17
1.4.- ANTIHISTAMÍNICOS.....	25
1.5.- BILASTINA.....	34
2.- JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS e HIPÓTESIS.....	45
2.1.- JUSTIFICACIÓN.....	45
2.2.- OBJETIVOS.....	46
2.2.1.- Interacción con alcohol (estudio I).....	46
2.2.2.- Interacción con lorazepam (estudio II).....	46
2.3.- HIPÓTESIS.....	47
2.3.1.- Interacción con alcohol (estudio I).....	47
2.3.2.- Interacción con lorazepam (estudio II).....	47
3.- ASPECTOS ÉTICOS.....	49
3.1.- AUTORIZACIONES REGULATORIAS.....	49
3.2.- CONDUCCIÓN ÉTICA DEL ESTUDIO.....	49
3.3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	49
3.4.- CONFIDENCIALIDAD.....	50
3.5.- SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL.....	50
4.- MATERIAL Y MÉTODO.....	51
4.1.- DISEÑO Y PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	51
4.2.- ESQUEMA DE ESTUDIO.....	54
4.2.1.- INTERACCIÓN CON ALCOHOL (estudio I).....	54
4.2.2.- INTERACCIÓN CON LORAZEPAM (estudio II).....	56
4.3.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	58
4.3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN COMUNES.....	58
4.3.1.1.- Criterios de inclusión.....	58
4.3.1.2.- Criterios de exclusión.....	58
4.3.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN ESPECÍFICOS.....	59
4.3.2.1.- Interacción con alcohol (estudio I).....	59
4.3.2.2.- Interacción con lorazepam (estudio II).....	59
4.3.3.- CRITERIOS DE RETIRADA.....	59
4.3.4.- TAMAÑO MUESTRAL.....	60
4.4.- TRATAMIENTOS.....	60
4.4.1.- IDENTIFICACIÓN Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN.....	60
4.4.1.1.- Interacción con alcohol (estudio I).....	60
4.4.1.2.- Interacción con lorazepam (estudio II).....	62

4.4.2.-Aleatorización.....	63
4.4.2.1.- Interacción con alcohol (estudio I)	63
4.4.2.2.- Interacción con lorazepam (estudio II).....	64
4.4.3.- Procedimientos doble ciego/doble enmascaramiento	64
4.4.3.1.- Interacción con alcohol (estudio 1)	64
4.4.3.2.- Interacción con lorazepam (estudio II).....	65
4.5.- EVALUACIONES FARMACODINÁMICAS	66
4.5.1.- PRUEBAS OBJETIVAS DE RENDIMIENTO PSICOMOTOR	66
4.5.2.- ESCALAS DE EVALUACIÓN SUBJETIVA	68
4.6.- EVALUACIONES DE SEGURIDAD / TOLERABILIDAD	69
4.6.1.- PRUEBAS MÉDICAS.....	69
4.6.2.- ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	69
4.7.- VARIABLES PRINCIPALES.....	71
4.8.- CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD	72
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
5.1.- POBLACIÓN DE ANÁLISIS	73
5.2.- ANÁLISIS DEL EFECTO SOBRE EL SNC.....	73
5.2.1.- SIMILITUD DE LAS CONDICIONES BASALES	74
5.2.2.- ANÁLISIS PARAMÉTRICO DEL EFECTO	74
5.2.2.1.- Análisis global del efecto de los tratamientos a lo largo del tiempo	74
5.2.2.2.- Análisis pormenorizado de las diferencias entre tratamientos.....	75
5.2.2.3.- Análisis pormenorizado del perfil temporal del efecto	75
5.2.3.- ANÁLISIS GLOBAL NO PARAMÉTRICO DEL EFECTO	75
5.3.- ANÁLISIS DE TOLERABILIDAD.....	78
6.- RESULTADOS.....	79
6.1.- ESTUDIO DE INTERACCIÓN CON ALCOHOL	79
6.1.1.- POBLACIÓN DE ANÁLISIS.....	79
6.1.2.- PRUEBAS OBJETIVAS DE RENDIMIENTO PSICOMOTOR	80
6.1.2.1.- Test de Nistagmo (NYS)	80
6.1.2.2.- Test de Tapping (TAP).....	82
6.1.2.3.- Test de Motricidad Fina (FMT)	84
6.1.2.4.- Test de Estimación Temporal (TET)	88
6.1.2.5.- Test de frecuencia crítica de fusión-centelleo (CFF).....	90
6.1.2.6.- Test de Cancelación "d2" (D2T)	92
6.1.2.7.- Tiempo Simple de Reacción (TSR)	96
6.1.2.8.- Aproximación global no-paramétrica: variables objetivas	100
6.1.3.- ESCALAS DE EVALUACIÓN SUBJETIVA	102
6.1.3.1.- VAS/100: Ebriedad (VAS_E).....	102
6.1.3.2.- VAS/100: Somnolencia (VAS_S).....	104
6.1.3.3.- VAS/100: Embotamiento (VAS_Em)	106
6.1.3.4.- VAS/100: Torpeza (VAS_T).....	108
6.1.3.5.- VAS/100: Enojo (VAS_En)	110

6.1.3.6.- VAS/100: Atención (VAS_A).....	112
6.1.3.7.- VAS/100: Competencia (VAS_C).....	114
6.1.3.8.- VAS/100: Felicidad (VAS_F).....	116
6.1.3.9.- VAS/100: Hostilidad (VAS_H).....	118
6.1.3.10.- VAS/100: Interés (VAS_I).....	120
6.1.3.11.- VAS/100: Extroversión (VAS_Ex).....	122
6.1.3.12.- Aproximación global no paramétrica: variables subjetivas.....	124
6.1.4.- TOLERABILIDAD.....	125
6.1.4.1.- Acontecimientos adversos.....	125
6.1.4.2.- Evaluaciones clínicas de seguridad.....	126
6.2.- ESTUDIO DE INTERACCIÓN CON LORAZEPAM.....	127
6.2.1.- POBLACIÓN DE ANÁLISIS.....	127
6.2.2.- PRUEBAS OBJETIVAS DE RENDIMIENTO PSICOMOTOR.....	128
6.2.2.1.- Test de Tapping (TAP).....	128
6.2.2.2.- Test de Motricidad Fina (FMT).....	130
6.2.2.3.- Test de Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (CFF).....	134
6.2.2.4.- Test de Test de Cancelación d2 (D2T).....	136
6.2.2.5.- Tiempo Simple de Reacción (TSR).....	140
6.2.2.6.- Tiempo de Reacción Múltiple (TRM).....	144
6.2.2.7.- Test de Pauli (PAU).....	148
6.2.2.8.- Test de Memoria Visual de Reconocimiento (MVR).....	152
6.2.2.9.- Aproximación global no paramétrica: variables objetivas.....	156
6.2.3.- ESCALAS DE EVALUACIÓN SUBJETIVA.....	158
6.2.3.1.- VAS/100: Somnolencia (VAS_S).....	158
6.2.3.2.- VAS/100: Nerviosismo (VAS_N).....	160
6.2.3.3.- VAS/100: Embotamiento (VAS_Em).....	162
6.2.3.4.- VAS/100: Torpeza (VAS_T).....	164
6.2.3.5.- VAS/100: Pasividad (VAS_P).....	166
6.2.3.6.- VAS/100: Tensión (VAS_T).....	168
6.2.3.7.- VAS/100: Atención (VAS_A).....	170
6.2.3.8.- VAS/100: Competencia (VAS_C).....	172
6.2.3.9.- Aproximación global no paramétrica: variables subjetivas.....	174
6.1.4.- TOLERABILIDAD.....	175
6.1.4.1.- Acontecimientos adversos.....	175
6.1.4.2.- Evaluaciones clínicas de seguridad.....	176
7.- DISCUSIÓN.....	177
8.- CONCLUSIONES.....	201
9.- REFERENCIAS.....	203

FIGURAS

- Figura 1:** Vehículo adaptado para estudios de "conducción real".
- Figura 2:** Representación esquemática de las medidas de SDLP.
- Figura 3:** Relación entre los componentes esenciales de la conducta psicomotora y tareas sensibles a los efectos de los fármacos.
- Figura 4:** Imágenes de periféricos de un sistema computerizado de evaluación cognitiva y psicomotora.
- Figura 5:** Imagen de un simulador de conducción de complejidad media
- Figura 6:** Pictograma a incluir en los envases de los medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducción.
- Figura 7:** Fórmula estructural de la histamina.
- Figura 8:** Síntesis y metabolismo de la histamina.
- Figura 9:** Localización celular de los receptores a histamina en el SNC.
- Figura 10:** Esquema simplificado del modelo funcional "dos estados" del receptor H₁.
- Figura 11:** Efectos beneficiosos de los antihistamínicos.
- Figura 12:** Síntomas y signos de efectos adversos de los antihistamínicos .
- Figura 13:** Estructura química de bilastina.
- Figura 14:** Flujo de actividades en el la fase de selección/inclusión.
- Figura 15:** Distribución de los sujetos incluidos en el estudio de interacción con alcohol (estudio I).
- Figura 16:** Grado promedio de aparición del nistagmo (º). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 17:** Número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 18:** Número de rectángulos puntuados correctamente obtenidos en el test de Motricidad Fina. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 19:** Número total de rectángulos puntuados obtenidos en el test de Motricidad Fina. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 20:** Promedio de segundos obtenidos en el test de Estimación Temporal. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 21:** Umbral promedio de la Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (Hz). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 22:** Número de símbolos cancelados correctamente obtenidos en el test de Cancelación d2. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 23:** Número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 24:** Tiempo de decisión (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 25:** Tiempo motor (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 26:** Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 10 variables objetivas obtenidas en 7 tests de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 27:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Ebriedad (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

- Figura 28:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Somnolencia (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 29:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Embotamiento (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 30:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Torpeza (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 31:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Enojo (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 32:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Atención (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 33:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Competencia (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 34:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Felicidad (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 35:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Hostilidad (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 36:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Interés (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 37:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Extroversión (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 38:** Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox tests. Cambios respecto a basal, utilizando 11 variables subjetivas objetivas en 11 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Figura 39:** Distribución de los sujetos incluidos en el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).
- Figura 40:** Número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 41:** Número de rectángulos punteados correctamente en el test de Motricidad Fina. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 42:** Número total de rectángulos punteados en el test de Motricidad Fina. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 43:** Umbral promedio de la Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (Hz). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 44:** Número de símbolos cancelados correctamente en el test de Cancelación d2. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 45:** Número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de cancelación d2. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 46:** Tiempo de decisión (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 47:** Tiempo motor (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 48:** Número de reacciones correctas ante estímulos visuales complejos. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

- Figura 49:** Tiempo de reacción (mseg) ante estímulos visuales complejos. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 50:** Número de operaciones aritméticas realizadas en el test de Pauli. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 51:** Porcentaje de operaciones incorrectas realizadas en el test de Pauli. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 52:** Número de ítems correctamente reconocidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 53:** Tiempo de reconocimiento (mseg) obtenidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 54:** Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox tests. Cambios respecto a basal, utilizando 14 variables objetivas obtenidas en 8 pruebas de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).
- Figura 55:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Somnolencia (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 56:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Nerviosismo (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 57:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Embotamiento (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 58:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Torpeza (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 59:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Pasividad (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 60:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Tensión (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 61:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Atención (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 62:** Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Competencia (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Figura 63:** Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox tests. Cambios respecto a basal, utilizando 8 variables subjetivas obtenidas en 7 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).

TABLAS

- Tabla 1:** Clasificación de los principales tests de rendimiento psicomotor utilizados en la evaluación del efecto comportamental de los fármacos.
- Tabla 2:** Efectos sobre la conducción de los principales grupos farmacológicos.
- Tabla 3:** Clasificación de los medicamentos registrados en Europa según su afectación sobre la capacidad de conducción.
- Tabla 4:** Localización y actividades mediadas por los receptores de histamina en humanos
- Tabla 5:** Clasificación de los principales AH1 comercializados según grupo químico y grupo farmacológico.
- Tabla 6:** Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos sobre el SNC relacionados con el tratamiento (posible o probablemente) en estudios Fase II y III a doble ciego y controlados con placebo.
- Tabla 7:** Esquema del estudio de interacción con alcohol (estudio I)
- Tabla 8:** Esquema del estudio de interacción con lorazepam (estudio II)
- Tabla 9:** Identificación de los fármacos utilizados en el estudio de interacción con alcohol (estudio I).
- Tabla 10:** Identificación de los fármacos utilizados en el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).
- Tabla 11:** Tabla de aleatorización para el estudio de interacción con alcohol (estudio I).
- Tabla 12:** Tabla de aleatorización para el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).
- Tabla 13:** Valores medios (\pm d.e.) del grado de aparición del nistagmo ($^{\circ}$) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 14:** Valores medios (\pm d.e.) del número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 15:** Valores medios (\pm d.e.) del número de rectángulos puntuados correctamente obtenidos en el test de Motricidad Fina a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 16:** Valores medios (\pm d.e.) del número total de rectángulos puntuados obtenidos en el test de Motricidad Fina a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 17:** Valores medios (\pm d.e.) del número de segundos obtenidos en el test de Estimación Temporal a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 18:** Valores medios (\pm d.e.) del umbral promedio de la Frecuencia Crítica de Fusión-cntelleo (Hz) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 19:** Valores medios (\pm d.e.) del número de símbolos cancelados correctamente obtenidos en el test de Cancelación d2 a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 20:** Valores medios (\pm d.e.) del número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2 a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 21:** Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de decisión (mseg) ante estímulos visuales simples obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

- Tabla 22:** Valores medios (\pm d.e.) del tiempo motor ante estímulos visuales simples (mseg) obtenidos en el test de Tiempo Simple de Reacción a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 23:** Suma de rangos de Friedman y test de Wilcoxon-Wilcox. Cambios respecto a basal, utilizando 10 variables objetivas obtenidas en 7 tests de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 24:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Ebriedad (mm) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 25:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Somnolencia (mm) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 26:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Embotamiento (mm) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 27:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Torpeza (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 28:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Enojo (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 29:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Atención (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 30:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Competencia (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 31:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Felicidad (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 32:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Hostilidad (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 33:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Interés (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 34:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Extroversión (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 35:** Suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 11 variables subjetivas en 11 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).
- Tabla 36:** Listado de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento registrados durante el estudio de interacción con alcohol (n=24).
- Tabla 37:** Incidencia de acontecimientos adversos relacionados clasificados por sistemas de órganos y condición de tratamiento en el estudio de interacción con alcohol (n=24)
- Tabla 38:** Valores medios (\pm d.e.) del número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

- Tabla 39:** Valores medios (\pm d.e.) del número de rectángulos punteados correctamente en el test de Motricidad Fina obtenidos, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 40:** Valores medios (\pm d.e.) del número total de rectángulos punteados en el test de Motricidad Fina obtenidos, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 41:** Valores medios (\pm d.e.) del umbral de fusión-centelleo obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 42:** Valores medios (\pm d.e.) del número de símbolos cancelados correctamente obtenidos en el test de Cancelación d2, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 43:** Valores medios (\pm d.e.) del número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 44:** Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de decisión (mseg) obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 45:** Valores medios (\pm d.e.) del tiempo motor (mseg) obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 46:** Valores medios (\pm d.e.) del número de reacciones correctas obtenidos en el test de Tiempo de Reacción Múltiple, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 47:** Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de reacción (mseg) obtenidos en el test de Tiempo de Reacción Múltiple, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 48:** Valores medios (\pm d.e.) del número de operaciones aritméticas realizadas obtenidos en el test de Pauli, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 49:** Valores medios (\pm d.e.) del porcentaje de operaciones aritméticas incorrectas obtenidos en el test de Pauli, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 50:** Valores medios (\pm d.e.) del número de ítems reconocidos correctamente obtenidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 51:** Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de reconocimiento (mseg) obtenidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 52:** Suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 14 variables objetivas obtenidas en 8 pruebas de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).
- Tabla 53:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Somnolencia (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 54:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Nerviosismo (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 55:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Embotamiento (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 56:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Torpeza (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

- Tabla 57:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Pasividad (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 58:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Tensión (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 59:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Atención (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 60:** Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Competencia (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).
- Tabla 61:** Suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 8 variables subjetivas obtenidas en 8 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).
- Tabla 62:** Incidencia de acontecimientos adversos relacionados clasificados por sistemas de órganos y condición de tratamiento en el estudio de interacción con lorazepam (n=18)

ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AH1	antihistamínicos H ₁
AH1	Antihistamínicos H ₁
ALC	Alcohol 0.8 g/Kg
ANOVA	Análisis de la Varianza
ARCO	Anulación, Rectificación, Cancelación, Omisión
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
B20+A	Bilastina 20 mg + alcohol 0.8 g/Kg
B80+A	Bilastina 80 mg + alcohol 0.8 g/Kg
B+L	Bilastina 20 mg + Lorazepam 3 mg
C_I/E	Criterios de inclusión/exclusión
CCU	Urticaria de contacto por frío
CET+A	Cetirizina 10 mg + alcohol 0.8 g/Kg
CFF	Test de Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo
CI	Consentimiento Informado
CIM-Sant Pau	Centre d'Investigació de Medicaments, del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
CONGA	<i>Consensus Group on New Generation Antihistamines</i>
CV	Constantes Vitales
D2T	Test de cancelación “d2”
D2T_C	Respuestas correctas en el D2T
D2T_T	Respuestas totales en el D2T
DAO	Deaminooxidasa
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
EC	Ensayo Clínico
ECG	Electrocardiograma
EMA	European Medicinal Agency
FDA	Food and Drug Administration
FMT	Test de Motricidad Fina
FMT_C	Respuestas correctas en el TMF
FMT_T	Respuestas totales en el TMF
GPCRs	Receptores acoplados a proteína G
GpP	Glicoproteína P
h	horas
HIV	Virus por Inmunodeficiencia Adquirida
HYD+A	Hidroxizina 25 mg + alcohol 0.8 g/Kg
ICH	<i>Harmonized Tripartite Guideline</i>
I/NI	Deterioro/No deterioro (<i>Impairment/Non Impairment</i>)
IRTAD	<i>International Traffic Safety Data and Accident Database group</i>
LOPD	Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal
LOR	Lorazepam 3 mg
MAO	Monoaminoxidasa
MVR	Test de Memoria Visual de Reconocimiento
MVR_C	Número de ítems correctamente reconocidos en el MVR

MVR_T	Tiempo de reconocimiento en el MVR
NYS	Test de Nistagmo
PAU	Test de Pauli
PAU_O	Número de operaciones aritméticas realizadas en el PAU
PAU_I	Porcentaje de respuestas incorrectas en el PAU
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PIR	Ratio Proporcional de Deterioro (<i>Propotional Impairment Ratio</i>)
PLA	Placebo
QTcNi	Intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca individual
RAC	Rinitis Alérgica crónica
RAE	Rinitis Alérgica estacional
RD	Real Decreto
RH1	receptores H ₁
RH2	receptores H ₂
RH3	receptores H ₃
RH4	receptores H ₄
SDLP	Desviación lateral de la posición centrada
SDS	Desviación estándar de la velocidad
SNC	Sistema Nervioso Central
TAP	Test de Tapping
TET	Test de Estimación Temporal
TRM	Test de Tiempo de Reacción Múltiple
TRM_C	Número de reacciones correctas en el TRM
TRM_R	Tiempo de reacción en el TRM
TSR	Test de Tiempo Simple de Reacción
TSR_D	Tiempo de decisión en el TSR
TSR_M	Tiempo motor en el TSR
TTS	Puntuación total de los síntomas (<i>Total Symptom Score</i>)
VAS	Escala Analógica Visual
VAS_A	VAS de Atención
VAS_C	VAS de Competencia
VAS_E	VAS de Ebriedad
VAS_Em	VAS de Embotamiento
VAS_En	VAS de Enojo
VAS_Ex	VAS de Extroversión
VAS_F	VAS de Felicidad
VAS_H	VAS de Hostilidad
VAS_I	VAS de Interés
VAS_N	Vas de Nerviosismo
VAS_P	VAS de Pasividad
VAS_S	VAS de Somnolencia
VAS_Tr	VAS de Torpeza
VAS_Ts	VAS de Tensión

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- RENDIMIENTO PSICOMOTOR Y SEGURIDAD CONDUCTUAL

Conceptos teóricos

“Seguridad conductual” es una expresión que pretende englobar términos más específicos como los de “seguridad vial” y “seguridad laboral”, en un intento de poner de manifiesto que los efectos nocivos sobre el funcionamiento humano (inducidos por cualquier factor interno o externo) no sólo pueden tener consecuencias nefastas que conlleven un riesgo vital para el sujeto (como los accidentes de tráfico o laborales) sino que también pueden tener consecuencias nocivas en otras situaciones y para cualquier persona (niños/adolescentes que estudian, ejecutivos que toman decisiones, personas que efectúan labores domésticas, peatones en vías urbanas, etc.).

Cualquier persona, independientemente de la edad, profesión o tarea a realizar, está sometida en su actividad diaria a una serie de demandas externas a las que tiene que responder de forma adecuada para lograr la supervivencia. Los seres humanos tienen una capacidad innata para reaccionar a estímulos ambientales. Es a través del aprendizaje y la experiencia que desarrollan una amplia gama de conductas motoras coordinadas que son respuestas apropiadas a la información percibida. Estas conductas motoras varían en el grado de complejidad, desde las reacciones que son reflejos automáticos hasta funciones que requieren habilidades psicomotoras especializadas.

En este contexto es clave el término “rendimiento psicomotor”, que alude a conductas altamente complejas las cuales son el resultado de la capacidad perceptiva y del procesamiento cognitivo de la información sensorial así como de la habilidad para emitir la respuesta conductual apropiada.

Esta concepción del funcionamiento humano se inscribe dentro del modelo teórico que considera el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC) como un análogo del funcionamiento de una computadora: *procesamiento en serie* (Matlin, 1983). Los humanos se parecen a una computadora que recibe información, la procesa y produce una respuesta.

Modelo teórico históricamente adoptado en la investigación psicofarmacológica dirigida a evaluar el efecto de los fármacos sobre el rendimiento psicomotor.

Una vez la información ha accedido al SNC, pasa a través de una serie de etapas de procesamiento, puede o no ser retenida, puede o no hacerse consciente y puede o no originar una respuesta conductual. Las etapas de procesamiento implicarían, entre otros, procesos de identificación y clasificación (tanto de la información como de su origen), valoración del significado y comparación con otra información nueva o una ya almacenada en la memoria (Rabbitt, 1988). Desde esta perspectiva, la ejecución psicomotora sería la resultante de la coordinación de los sistemas sensoriales y motores a través de los procesos de integración y organización del SNC (Hindmarchl, 1980; FarréM y col., 1995; Barbanoj MJ, 1991; Barbanoj y cols., 1996, 1998).

Cualquier alteración en la validez del "input" perceptual incrementará la posibilidad de errores en el procesamiento cognitivo lo que, a su vez, se reflejará en un deterioro del rendimiento psicomotor. Cuando el sistema cognitivo está afectado, por cualquier factor externo o interno, la interpretación del "input" sensorial no será adecuada y conllevará una toma de decisiones sobre la conducta a realizar inapropiada. Es evidente que la afectación de las habilidades motoras también tendrá consecuencias nocivas sobre la conducta.

Otro término clave en la investigación del funcionamiento humano es el de "vigilia" que se utiliza para definir el estado de conciencia que permite al individuo interactuar con el ambiente y desarrollar los comportamientos y actividades pertinentes en cada situación. Así, un adecuado nivel de vigilia se caracterizaría por altos niveles de actividad fisiológica, por un alto nivel de conciencia y por una alta reactividad a estímulos externos e internos. Son múltiples los términos relacionados con este concepto: vigilancia, alerta, activación, arousal, atención, conciencia, etc. Términos que, en muchas ocasiones, han sido considerados como sinónimos y, en otras tantas, han sido utilizados para definir diferentes aspectos del funcionamiento humano.

A modo ilustrativo, el término de vigilancia fue introducido por el neurólogo Head en 1923 quien lo definía como "un estado de alto grado de eficiencia del SNC para procesar la información del entorno" y que permite al organismo permanecer en estado de alerta o vigilia. Mackworth (1948), a partir de una investigación sistemática realizada en laboratorio y

utilizando tareas que simulaban el funcionamiento de un radar en contexto de laboratorio, definió el concepto vigilancia enfatizando el proceso atencional: “estado de disposición del sistema nervioso que se caracteriza por la habilidad del sujeto para mantener la atención durante un periodo prolongado e ininterrumpido de tiempo”. Posteriormente, (Mackworth NH, 1950) adoptó el término de “tareas de vigilancia” para procedimientos experimentales que simulaban el rendimiento en condiciones monótonas y caracterizadas por baja frecuencia de la señal. En sus investigaciones asigna un rol clave al concepto de “activación”. Consecuentemente, vigilancia, atención sostenida y activación fueron considerados sinónimos.

El concepto original de vigilancia fue evolucionando con el paso del tiempo, pasando a ser considerada como un fenómeno multifactorial. En 1977, Koella la define como “disposición a adoptar una conducta apropiada en una situación dada que así de salida a una expresión conductual (en cuanto a calidad y a cantidad) que ocurre en respuesta a una situación determinada de estímulos (internos y externos)”. La investigación sobre la vigilancia fue evolucionando centrándose especialmente en el dominio de la conducta observable y evaluándose los efectos que sobre ella tenían diversos factores como las características definidoras de la tarea (regularidad/irregularidad de la señal, intensidad del estímulo, complejidad, etc...), características individuales del sujeto (personalidad, edad), condiciones ambientales (ruido, calor,...) o ritmo circadiano.

No existe un convenio en la identificación de los componentes de la actividad humana que serían relevantes para la conducta día a día. Así, por ejemplo, Wesnes (1977) distingue las siguientes áreas funcionales: atención, ejecución intelectual, ejecución psicomotora, percepción, memoria y aprendizaje. Vogel (1979), establece las siguientes áreas en la conducta: reflejos simples, función cortical, ejecución perceptivo-motora, toma de decisiones y concentración. Hindmarch (1980) indentifica cuatro componentes esenciales: aspectos de procesado sensorial, mecanismos de procesado e integración central, respuestas motoras abiertas y coordinación sensorio-motora global, no utilizando en su aproximación conceptos como atención o concentración.

Una de las características de la investigación centrada en los cambios inducidos por los fármacos sobre el rendimiento psicomotor es la falta de consenso en relación al modelo teórico en el que inscribir la metodología empleada. A partir de un punto en común, que se podría definir por la asunción generalizada de que los efectos centrales de los fármacos pueden, en

última instancia, ser evaluados en términos conductuales, se genera un campo de investigación en el que caben diversas teorías de funcionamiento mental y donde se emplean con carácter ecléctico múltiples técnicas de evaluación del rendimiento humano (BarbanojMJ y cols., 1998).

Paradigmas experimentales

En la investigación centrada en los efectos de los fármacos sobre la seguridad conductual, existen dos grandes paradigmas experimentales: 1) estudios dirigidos a evaluar los efectos sobre una determinada conducta en "condiciones reales"; y 2) estudios realizados en laboratorio y dirigidos a evaluar de forma global el efecto sobre el rendimiento psicomotor utilizando una batería de pruebas estandarizadas.

La primera aproximación constituiría el paradigma más próximo a la situación de un individuo "no observado" y no "evaluado". Asunción cuestionable puesto que, a pesar de la pretendida "no interferencia", el sujeto evaluado es consciente de que lo está siendo y es inevitable introducir cierto control de algunas variables aleatorias que no existe en la realidad. Su aplicación práctica es muy limitada (casi exclusivamente se aplica a la conducta de conducción de vehículos motorizados) dada la imposibilidad de realizar estos estudios para actividades complejas que conllevan un potencial riesgo vital (por ejemplo, bomberos actuando en la extinción de un fuego o trabajos de reparación de fachadas de edificios). Por otra parte, la dificultad para seleccionar las habilidades a valorar y para implementar métodos de cuantificación objetivos de dichas habilidades limita su factibilidad.

La segunda aproximación se basa en la asunción de que para realizar de forma óptima cualquier actividad es necesario que la persona se halle en un adecuado nivel de activación fisiológica que permita la correcta percepción e integración central de la información y la emisión de una respuesta. Se emplean diversos tests que los modelos teóricos de funcionamiento humano han propuesto como medidas de diferentes funciones implicadas en el rendimiento. La interpretación de los resultados obtenidos en estos estudios se ha de realizar con cautela ya que no se ha demostrado experimentalmente la pretendida analogía entre las habilidades medidas con un test específico y las implicadas en la vida real.

La conducción de un vehículo se considera una actividad psicomotora altamente compleja que requiere una perfecta sincronización de los órganos sensoriales y motrices. El efecto de los

fármacos sobre la capacidad de conducir constituye uno de los ámbitos de mayor interés en psicofarmacología y son innumerables las investigaciones realizadas utilizando diferentes paradigmas experimentales.

Los estudios de "conducción real" (*highway driving test*) consisten en la conducción de un vehículo a lo largo de un tramo relativamente largo (generalmente, 100 Km) y a una velocidad constante predefinida (generalmente, 95 Km/h), con el objetivo de producir un alto grado de monotonía en el conductor. Una variante de este test es el denominado "*car following test*", que incorpora la instrucción de mantener una distancia constante con un vehículo que le precede durante el trayecto y que va variando su velocidad por lo que obliga al sujeto a adaptar su propia velocidad. Se pueden realizar en diversas circunstancias (autopistas cerradas al tráfico, autopistas con tráfico normal, en ciudad) mediante el empleo de vehículos especialmente acondicionados (Figura 1). En ellos, además del sujeto evaluado (conductor), viajan un supervisor (que vigila y valora la calidad de la conducción y que, en situaciones extremas, podría hacerse con el dominio del vehículo) y un técnico (responsable del registro de las variables que se analizan).

Figura 1: vehículo adaptado para estudios de "conducción real"

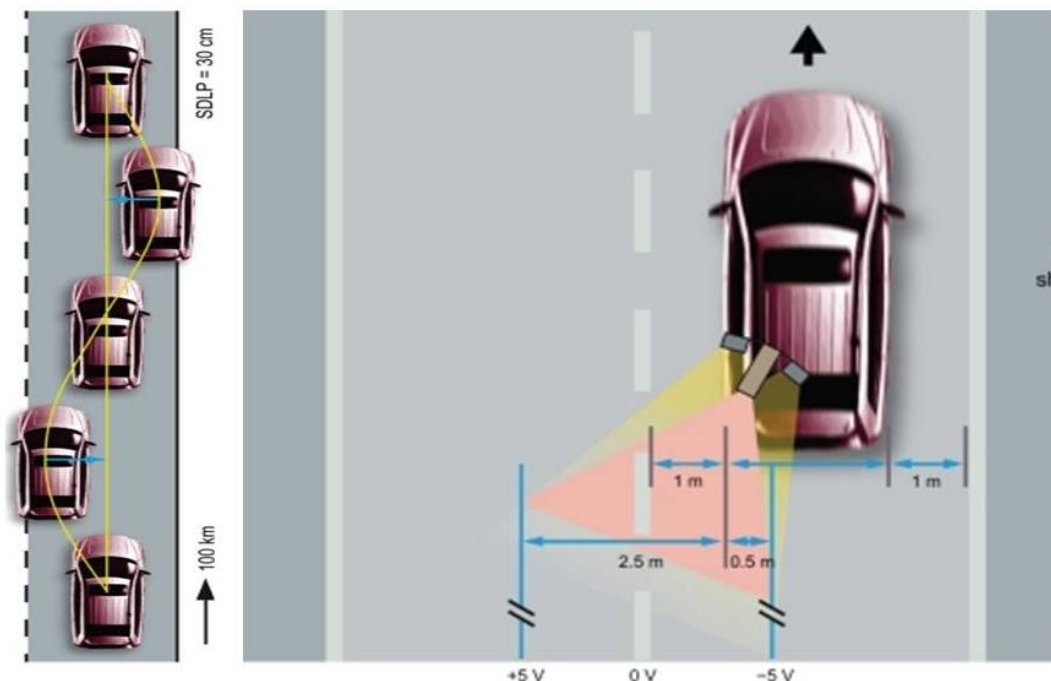


Los sujetos son instruidos a mantener una posición estable en el carril de conducción y una velocidad constante. El vehículo se encuentra informatizado y es capaz de registrar gran cantidad de datos: velocidad, ángulo de giro del volante, desplazamiento respecto a la línea de

separación de los carriles, registros electrocardiográficos, registros electroencefalográficos, movimientos oculares, etc.

Aunque se miden una gran variedad de parámetros, la variable principal evaluada y que ha demostrado una mayor predicción del efecto de una sustancia sobre la capacidad de conducción, es el mantenimiento de la posición del vehículo en el centro del carril. Los resultados se expresan como desviación estándar de la posición lateral en cm (SDLP, *Stándar Deviation of Lateral Position*). Como variables secundarias se evalúan la desviación estándar de la velocidad (SDS, *Stándar Deviation of Speed*). En la figura 2 se esquematizan las medidas de distancia que la cámara del coche registra en relación a las líneas que delimitan el circuito.

Figura 2: Representación esquemática de las medidas de SDLP (Fuente: Verster JC y col., 2011)



En el extremo opuesto, los estudios realizados en condiciones de laboratorio, utilizan baterías de tests que pretenden evaluar diferentes dominios del rendimiento psicomotor: habilidad perceptiva, capacidad cognitiva, conducta motora, memoria, atención, eficacia y velocidad del procesamiento central, etc.

Aunque no existe un consenso sobre cuáles son los componentes implicados en el funcionamiento humano ni sobre cuáles son los tests específicos de rendimiento psicomotor que pueden emplearse para su valoración, en la elección de las pruebas a utilizar se suele considerar la propuesta clásica de Hindmarch (1980) así como las propuestas de otros autores

que, en realidad, son el resultado de modificaciones a la propuesta original de Hindmarch (Farré M y col., 1995;Barbanoj MJ, 1991).

Figura 3: Relación entre los componentes esenciales de la conducta psicomotora y tareas sensibles a los efectos de los fármacos (Fuente: Barbanoj MJ 1991, modificado de Hindmarch I 1980).



No existen pruebas que midan exclusivamente una función psicomotora específica. La ejecución de una tarea determinada implica varias etapas de procesamiento y diversas funciones. Por ejemplo, un test cognitivo también incluye funciones perceptivas y motoras (Wetherell A, 1996). No obstante, las pruebas de rendimiento psicomotor se suelen clasificar en función del componente principal implicado en su realización: motor, perceptivo, atencional, asociativo, cognitivo, mnésico. En la tabla 1 se resumen algunos de los tests objetivos de rendimiento psicomotor utilizados con mayor frecuencia.

Tabla 1: Clasificación de los principales tests de rendimiento psicomotor utilizados en la evaluación del efecto comportamental de los fármacos.

Componente principal	Test	Medida principal
Motor	Wing-Maddox	Balance musculatura extrínseca ocular
	Nistagmo	Grado en que aparece un temblor de musculatura ocular cuando la contracción es máxima
	Romberg	Estabilidad y equilibrio corporal
	Tapping	Velocidad motora grosera
	Trace test	Habilidad para mantener una posición en equilibrio y realizar movimientos precisos simultáneamente.
	Test de motricidad fina	Precisión motriz y coordinación ojo-mano
	Coordinación Bimanual	Coordinación óculo-bimanual
Perceptivo	Estimación de distancias	Precisión en la percepción de distancias
	Estimación temporal	Precisión en la percepción del transcurso temporal
	Frecuencia crítica de fusión-centelleo	Activación cortical; velocidad de procesamiento de la información
Atencional	Test de Cancelación "d2"	Atención selectiva, velocidad de escaneo visual, reconocimiento y discriminación de información sensorial
	Test de sustitución de dígitos por símbolos	Concentración de la atención, velocidad y codificación perceptiva, escaneo visual, memoria a corto plazo
	Atención continuada	Fluctuaciones de la atención durante un periodo de tiempo prolongado
	Detección de señales o Test de vigilancia	Mantenimiento del grado de alerta durante un periodo de tiempo prolongado para detectar pequeños, infrecuentes y variables cambios en el ambiente
Asociativo	Tiempo Simple de Reacción	Velocidad de respuesta a estímulos sencillos de la misma modalidad sensorial. Respuesta única.
	Tiempo de Reacción ante elección	Velocidad de respuesta a diferentes estímulos de la misma modalidad sensorial. Diferentes respuestas (= modalidad).
	Tiempo de Reacción Múltiple	Velocidad de respuesta a diferentes estímulos de diferente modalidad sensorial. Diferentes modalidades de respuestas
Cognitivo	Test de Pauli	Velocidad/eficiencia en tareas aritméticas mentales
	Test de combinación de números	Velocidad actividad cognitiva
	Stroop	Flexibilidad mental
	CardSorting	Habilidad cognitiva para el cambio de estrategia en una tarea cognitiva de emparejamiento de cartas
	Cognitrone	Velocidad y eficiencia en la realización de tareas de emparejamiento de figuras abstractas
Función mnésica	Tests de Reconocimiento	Habilidad para recordar estímulos presentados previamente
	Tests de Recuerdo	Habilidad para aprender nueva información (corto y largo plazo) y recuperar información aprendida (memoria anterógrada y retrógrada)

La batería de tests de rendimiento psicomotor utilizadas en los estudios de laboratorio suelen incluir pruebas clásicas de lápiz y papel y pruebas computerizadas las cuales además de variables como el número de respuestas correctas/incorrectas, proporcionan medidas precisas de tiempo. Las pruebas computerizadas se realizan utilizando sistemas específicamente diseñados para ello que constan de un ordenador central, desde el que el investigador gestiona su realización y monitoriza la ejecución del sujeto y de diversos periféricos (Figura 4) que utiliza el sujeto para la realización de los tests.

Figura 4: Imágenes de periféricos de un sistema computerizado de evaluación cognitiva y psicomotora.



Entre las dos aproximaciones experimentales descritas, se halla un tercer paradigma ampliamente utilizado en la actualidad. Se trata de los estudios realizados con simuladores de conducción, los cuales surgieron con el objetivo de reproducir la situación de conducción real en condiciones de laboratorio. De este modo se pretendía evitar las desventajas de los estudios de conducción real (alto coste económico e inversión de tiempo) y minimizar la principal crítica atribuida a los estudios en laboratorio con baterías de pruebas psicomotoras (cuestionable valor predictivo sobre los efectos en la conducción real).

La utilización de simuladores de conducción para evaluar el efecto de diferentes estresores intrínsecos (por ej. enfermedades neurológicas) y extrínsecos (por ej. ingesta de alcohol y/o fármacos) se ha ido incrementando en las últimas décadas, convirtiéndose en un método de elección por su validez, reproducibilidad y bajo coste (en comparación a los estudios de conducción real) así como por el hecho de que permiten el control de muchas variables, la evaluación de la conducción en múltiples escenarios y la evaluación repetida manteniendo constantes las condiciones en las que se realiza la prueba (Bedard MB y cols., 2010).

Los simuladores de conducción desarrollados hasta el momento presentan una gran diversidad en cuanto al nivel de complejidad tecnológica. Pueden variar desde sencillos sistemas computerizados de mesa, a sistemas de complejidad media en los que se emplean pantallas de proyección de 360º en las que se presentan imágenes realistas de escenas de tráfico, hasta sistemas complejos diseñados para representar escenas realistas dentro de un entorno inmersivo, con plataformas móviles que simulan las sensaciones durante la conducción. En la figura 5 se presenta una imagen de un simulador de conducción de complejidad media.

Figura 5: Imagen de un simulador de conducción de complejidad media



Los más sofisticados sistemas permiten reproducir múltiples escenarios: autopista, ciudad, condiciones climáticas adversas (lluvia, niebla), diferentes situaciones de luminosidad (día, noche), etc. Y permiten evaluar diferentes aspectos de la conducción: control de la velocidad, mantenimiento de la posición centrada del vehículo, cumplimiento con señales de tráfico,

control del vehículo en curvas, incorporación al tráfico, adelantamientos a otros vehículos, mantenimiento de la distancia de seguridad, repuesta a imprevistos como la aparición repentina de otro coche o de un obstáculo. Las variables evaluadas mediante los simuladores también son múltiples: velocidad media, desviación de la velocidad, desviaciones de la posición central en el carril, tiempo de reacción en diferentes situaciones, etc.

La evaluación de la actividad psicomotora, mediante cualquiera de las aproximaciones experimentales descritas, es habitualmente complementada con la evaluación de los cambios a nivel a nivel subjetivo. La percepción subjetiva que el sujeto tiene de su nivel de su nivel de rendimiento es fundamental, con importantes repercusiones a nivel de seguridad conductual. En los estudios de conducción real se suelen incorporar medidas de evaluación subjetiva que, generalmente, evalúan la percepción del sujeto respecto a la calidad de la conducción realizada y del esfuerzo requerido para la realización de la prueba. En los estudios realizados en condiciones de laboratorio, se utilizan instrumentos de evaluación subjetiva para cuantificar, además de la percepción del nivel de rendimiento o eficiencia, otras sensaciones subjetivas y estados de ánimo (somnolencia, actividad, torpeza, enojo, descoordinación, desinterés, fatiga, etc.). Preferentemente se utilizan escalas analógicas visuales (VAS, *Visual Analogue Scales*) y cuestionarios numéricos como, por ejemplo, el P.O.M.S. (*Profile of moodstate*) que son contestados de forma repetida y, en consecuencia, permiten caracterizar el perfil de efectos subjetivos de un fármaco a través del tiempo.

1.2.- SEGURIDAD CONDUCTUAL Y FÁRMACOS

Los mecanismos por los que los medicamentos interfieren en la seguridad conductual pueden ser debidos a (Del Río MC y cols., 2001):

- Efecto terapéutico.

Cuando el resultado que produce es el que se espera de él y es el que interfiere en la conducción. Por ejemplo, la somnolencia en el caso de los hipnóticos.

- Efectos secundarios.

Cuando el resultado que produce no es el principal por el que se usa. Estos efectos secundarios pueden estar relacionados con el efecto terapéutico del mismo (por ejemplo, el efecto depresor sobre el SNC de las benzodiazepinas) o no (por ejemplo, el efecto sedante de los antihistamínicos H₁ de primera generación).

- Interacciones medicamentosas.

Los medicamentos pueden interactuar entre sí o con el alcohol u otras drogas. Como consecuencia puede producirse un aumento del efecto del medicamento y, por tanto, de los efectos secundarios relacionados con su dosis, o bien un aumento de los efectos centrales del alcohol o drogas.

Los principales efectos de los medicamentos sobre el SNC, tanto terapéuticos como secundarios, que pueden derivar en un deterioro del rendimiento psicomotor son fundamentalmente consecuencia de sus efectos sedantes (somnolencia, disminución del estado de alerta, incremento del tiempo de reacción, etc.); anticolinérgicos (cefalea, vértigo, visión borrosa, etc.); estimulantes (espasmos musculares, vértigo, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, temblor, taquicardia, etc.); neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, confusión, alucinación, psicosis, convulsiones, alteraciones del comportamiento, etc), circulatorios (hipotensión, arritmias cardíacas, etc.); metabólicos (hipoglucemia); o efectos nocivos sobre los sistemas perceptivos (zumbidos, acúfenos, hipoacusia, visión borrosa, trastornos de la acomodación, miopía transitoria, etc.).

En la tabla 2 se resumen algunos de los principales efectos no deseados sobre el SNC de los principales grupos farmacológicos, los cuales pueden comprometer la seguridad conductual del sujeto sometido a tratamiento.

Tabla 2: Efectos sobre la conducción de los principales grupos farmacológicos (Fuente: Bonafont X, 2005).

Ansiolíticos e hipnóticos	Somnolencia, sedación, incoordinación motora, trastornos de la memoria, disminución del estado de alerta, incremento del tiempo de reacción...
Antidepresivos	Sedación, visión borrosa, confusión mental, ...
Antipsicóticos	Sedación, efectos extrapiramidales, reducción de funciones cognitivas, disminución del estado de alerta, ...
Analgésicos opioides	Sedación, alteración de las funciones cognitivas, cambios de comportamiento, alteración psicomotora, ...
Antihistamínicos	Somnolencia, disminución de la alerta, incoordinación, debilidad muscular,...
Antiepilépticos	Sedación, alteración de la función cognitiva,...
Antiparkinsonianos	Sueño repentino

Actualmente, la valoración del efecto de los fármacos sobre la seguridad conductual es un requisito exigido por las autoridades regulatorias a nivel nacional e internacional y constituye uno de los aspectos de inclusión obligatoria en su ficha técnica. En este ámbito, y de forma consensuada, el concepto de "seguridad conductual" se ha restringido al concepto de "seguridad vial" y, en muchas ocasiones, al concepto de "seguridad en la conducción".

Ésto es motivado por la gran repercusión económica y social que tienen los accidentes de tráfico. Según el informe anual de 2014 de la RTAD (*International Traffic Safety Data and Accident Database Group*, RTAD 2014), en España, la mortalidad por accidentes de tráfico disminuyó un 9% en 2011 respecto al año 2010. Aún así, el coste económico derivado de éstos fue del 10.50 billones de euros. Según el informe anual de 2014 del INTCF (Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, INTCF 2014), el 39.09% de los conductores fallecidos en el año 2013 presentaron resultados positivos en sangre a drogas y/o psicofármacos y/o alcohol. De éstos, el 27.5% presentaron resultados positivos a psicofármacos (solos o en combinación). En relación a los peatones que murieron atropellados, el 39.98% presentaron resultados positivos en sangre a drogas y/o psicofármacos y/o alcohol. Y de éstos, el 50.72% presentaron resultados positivos a psicofármacos (solos o en combinación).

La investigación del efecto de los fármacos sobre la capacidad de conducción no es sencilla. La conducción de un vehículo es una actividad psicomotora compleja que requiere la integración

de una sucesión continua de estímulos sensoriales (visuales y auditivos), del procesamiento cognitivo de la información y de la toma de decisiones para ejecutar las maniobras que se van planteando en escenarios variables de tráfico. Para una conducción segura es imprescindible que el individuo esté en condiciones físicas óptimas, especialmente del aparato locomotor y sensorial, que mantenga una aptitud intelectual/ psicológica sin alteraciones y que presente una buena coordinación psico-física (Ozcoidi et al., 2010).

Cualquier factor extrínseco o intrínseco que pueda afectar a una o más de estas condiciones puede interferir en una conducción segura. Son diversos los factores intrínsecos que pueden influir como la edad, determinadas enfermedades crónicas (cardiopatías, hipertensión, patologías respiratorias, diabetes, obesidad mórbida, procesos reumatológicos, epilepsia, alteraciones auditivas y/o visuales, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos como psicosis, trastornos de la personalidad, trastornos bipolares, ansiedad severa,...) o procesos patológicos agudos (gripes/catarros, alergias, infecciones febriles, contracturas musculares, dolor de cualquier origen, ...)(Redondo E., 2013). Los medicamentos y el uso/abuso de alcohol y/o drogas son los factores extrínsecos que actualmente tienen un mayor impacto en la conducción segura. Y la magnitud de sus efectos pueden variar de individuo a individuo en función de los factores intrínsecos previamente mencionados y en función de otros factores como el sexo, peso corporal, diferencias interindividuales en el metabolismo, la dosis y/o pauta de tratamiento, la ingesta de otras medicaciones o el tipo de tratamiento (crónico vs. intermitente) (Shinar D y cols., 2006; Verster JC y col., 2009).

Como se ha mencionado previamente, la investigación del efecto de los fármacos sobre la capacidad de conducción es un requisito regulatorio a nivel internacional. Desde 1992, la Unión Europea exige que los medicamentos que se comercialicen en los países miembros se clasifiquen en tres categorías según su capacidad para alterar la conducción de vehículos. En los años posteriores, varios países presentaron su lista de medicamentos en función de la propuesta original de Wolschrijn y cols (1992) y de Gier y cols., (1993). El Consejo Internacional sobre Alcohol, Drogas y Seguridad Vial (ICADTS) (*International Council on Alcohol, Drugs and traffic Safety*, ICADTS 2007) llegó a un acuerdo entre las diferentes propuestas de 2001 y estableció tres categorías en base a la comparación de los efectos de los medicamentos con el efecto de diferentes concentraciones de alcohol en sangre.

Tabla 3: Clasificación de los medicamentos registrados en Europa según su afectación sobre la capacidad de conducción.

Categoría	Grado de afectación sobre la capacidad de conducción	Equivalencia con alcohol en sangre	Recomendaciones al paciente
I	susceptibles de producir efectos leves o moderados	<0.2g/L	"tenga cuidado, no conduzca sin antes leer las instrucciones"
II	susceptibles de producir efectos intensos	entre 0.2 y 0.5 g/L	"no conduzca sin consultar a un profesional de la salud"
III	susceptibles de producir efectos muy severos	>0.5g/L	"no conduzca cuando esté tomando este medicamento"

En diversos trabajos se habla de una cuarta categoría que sería la "Categoría 0" y que correspondería con aquél grupo de fármacos que no son susceptibles de producir ningún efecto sobre la capacidad de conducción (Ravera S y cols., 2012).

En España, el 11 de octubre de 2007, se aprobó el Real Decreto (RD) 1345/2007 (RD 1345/2007), por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. En dicho RD se establece que los medicamentos que pueden reducir la capacidad para conducir, o manejar maquinaria peligrosa, lleven como advertencia a los pacientes el siguiente pictograma en los envases:

Figura 6: Pictograma a incluir en los envases de los medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducción.



En 2008, la AEMPS puso en marcha un grupo de trabajo y expertos con el objetivo de consensuar los efectos de los medicamentos que puedan interferir con la conducción. Las decisiones debían incluir: a) tipo de efectos que interfieren en la seguridad vial; b) aspectos relacionados con la intensidad de los efectos de la medicación; y c) tipo de medicamentos que interfieren en la conducción.

Los posibles efectos de cada medicamento autorizado sobre la conducción y manejo de maquinaria peligrosa son siempre objeto de evaluación periódica. El resultado de dichas revisiones y evaluaciones se van publicando en la web de la AEMPS, incorporando la información sobre los principios activos cuya presencia en un medicamento conlleva la obligación de incorporar recomendaciones sobre la conducción en el prospecto.

Como norma general, la inclusión del pictograma se considera necesaria cuando los efectos adversos son muy frecuentes (>10%). No obstante, en aquellos casos en los que estos efectos son cuantificados como frecuentes (entre un 1% y un 10%) también se tienen en cuenta otras consideraciones, incluyendo la evaluación exhaustiva de la literatura científica y la discusión con expertos.

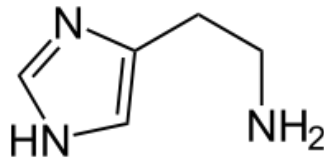
En Diciembre de 2011, este grupo de trabajo dio por concluida la revisión de todos los principios activos contenidos en los medicamentos autorizados en ese momento. Se revisaron un total de 1940 principios activos y, en algunos casos, sus combinaciones. De los más de 15000 medicamentos autorizados por la AEMPS, en torno a un 25% han de llevar el pictograma de conducción (AEMS, 2012a, 2012b).

Los resultados de este grupo de expertos establece que los grupos farmacológicos que con más frecuencia pueden afectar negativamente la conducción de vehículos son: ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, betabloqueantes, analgésicos narcóticos, hipoglucemiantes, antipsicóticos, antiparkinsonianos, antiepilépticos y antihistamínicos H₁ de primera generación.

1.3.- HISTAMINA

La histamina es una amina endógena de acción corta, producida por mastocitos y otras células endoteliales que actúa como hormona y como neurotransmisor. La histamina también es una amina biógena que se encuentra, en diferentes concentraciones, en múltiples alimentos que forman parte de la dieta cotidiana (Bodmer, 1999).

Figura 7: Fórmula estructural de la histamina



Desde su descubrimiento a principios del siglo XX, ha ocupado el interés de farmacólogos, fisiólogos y biólogos. A partir del reporte inicial por Dale y Laidlaw (1910), sobre el efecto de la histamina en la contracción del músculo liso intestinal y la vasodilatación, numerosas acciones adicionales han sido descritas. Tiene un papel fundamental en las reacciones alérgicas y en el sistema inmunitario. Otras de sus funciones son regular la producción de ácido gástrico en el estómago y la motilidad en el intestino. En los últimos años se ha confirmado que la histamina es un importante neuromodulador del SNC de los mamíferos. Entre las funciones reguladas por la histamina se encuentran el ciclo vigilia-sueño, la actividad locomotora, la circulación cerebral, la temperatura corporal, la nociocepción, la ingestión de agua y alimentos, la conducta sexual, respuestas de defensa y agresión, y la memoria y aprendizaje (Haas y cols., 2003, 2008).

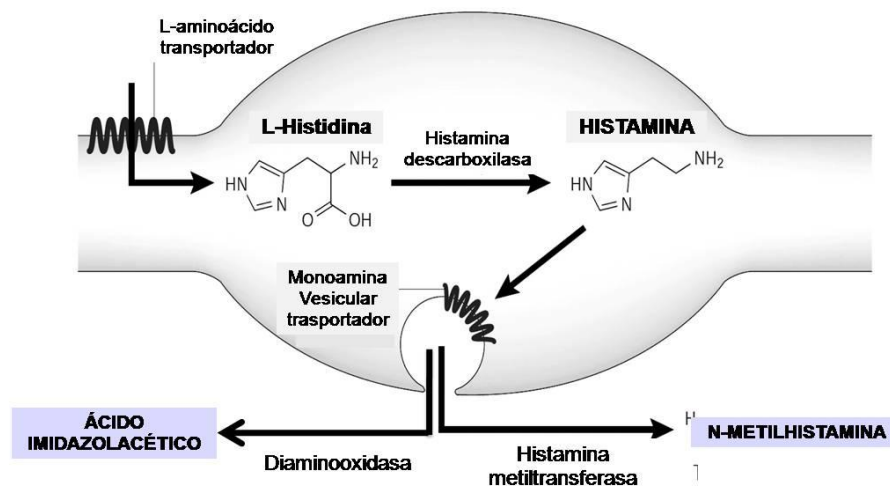
Síntesis y metabolismo de la histamina

Se sintetiza a partir de la histidina, por medio de la L-histidina descarboxilasa. Es el producto de la descarboxilación del aminoácido L-histidina, una reacción catalizada por la enzima descarboxilasa de L-histidina. La biosíntesis de histamina involucra dos pasos: el transporte de la L-histidina al interior de la célula y la subsecuente descarboxilación (Figura 8).

A nivel periférico, la histamina es sintetizada por mastocitos, linfocitos, basófilos, plaquetas y células entero-cromafines de la mucosa gástrica. Atraviesa de manera poco eficaz la barrera hematoencefálica, por lo que la histamina presente en el SNC proviene de las neuronas histaminérgicas y, en menor proporción, de los mastocitos. Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan exclusivamente en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo posterior y

dan origen a una extensa red de proyecciones a prácticamente todo el SNC. Los mastocitos y los basófilos son, por excelencia, las células periféricas en las que se almacena y se libera la histamina. Se encuentran en cantidades importantes en la piel y las mucosas. La histamina se almacena en gránulos y es liberada en respuesta a diversos estímulos, por un mecanismo conocido como desgranulación, caracterizado por exocitosis rápida y transitoria. En el SNC, la histamina es almacenada en vesículas en las terminales nerviosas de las neuronas histaminérgicas y su liberación es inducida por despolarización. Por otra parte, en el cerebro también se encuentran reservorios de histamina en los mastocitos.

Figura 8: Síntesis y metabolismo de la histamina (Fuente: Modificado de Haas HL, 2008)



La regulación de la síntesis y la liberación se lleva a cabo por autorreceptores del subtipo H_3 y por heterorreceptores muscarínicos M_1 , adrenoceptores α_2 y $GABA_B$. La histamina liberada al plasma es rápidamente removida del mismo (tiempo medio, $t_{1/2}$, 0.2-5 min) por un sistema de captura dependiente de iones Na^+ y Cl^- . La captura de la amina provee de este modo, en los sitios donde el sistema esté presente, un mecanismo para regular rápida y eficazmente su concentración en los líquidos extracelulares y, por consiguiente, la activación de los receptores (Ramos-Jiménez y cols., 2009).

Se conocen dos vías principales del metabolismo de la histamina (Figura 2) en seres humanos:

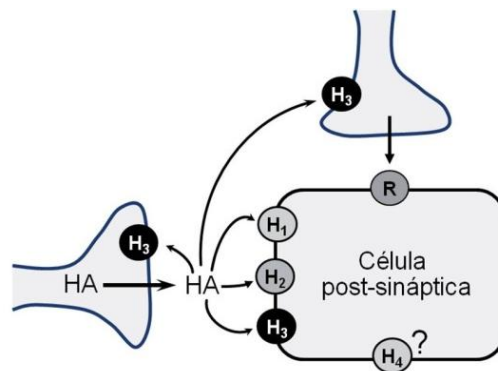
1. la metilación del anillo para formar N-metilhistamina, la cual es catalizada por la enzima histamina-N-metiltransferasa. Gran parte de la N-metilhistamina formada es convertida por la monoaminoxidasa (MAO) en ácido N-metil-imidazolacético.
2. la desaminación oxidativa, que es catalizada por la diaminoxidasa (DAO), enzima inespecífica, con lo que se obtiene ácido imidazolacético que después se transforma en el ribósido del ácido imidazolacético.

Los metabolitos resultantes tienen escasa o nula actividad y son excretados por la orina.

Receptores de la histamina

Los receptores de la histamina pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos). Desde el principio se sospechaba que la histamina actuaba a través de más de un receptor y, hasta el momento, se han identificado cuatro tipos de receptores denominados H_1 , H_2 , H_3 y H_4 .

Figura 9: Localización celular de los receptores a histamina en el SNC (Fuente: Aquino-Miranda G y col., 2012).



Los receptores H_1 (RH1) fueron los primeros en ser identificados (Ash y cols., 1966), al estudiarse la participación de la histamina en respuestas alérgicas. Éstos se expresan en una gran variedad de tejidos (Arrang JM y cols., 1995) y también tienen una amplia distribución en el SNC, con expresión alta en la corteza, el hipocampo, el núcleo acumbens, el tálamo y el hipotálamo posterior (Yanai K y cols., 1992).

Los receptores H_2 (RH2) fueron identificados al estudiar el efecto de la histamina en la secreción ácida del estómago (Black JV y cols., 1972). A nivel periférico se expresan en diversos tejidos y en el SNC, se encuentran abundantemente en las neuronas del hipocampo, la amígdala, los núcleos del rafe, la sustancia negra, el neocórtex y la corteza cerebral. Aunque en baja densidad, también se expresan en el cerebelo y el hipotálamo (Traiffor E y cols., 1992).

Los receptores H_3 (RH3) fueron identificados farmacológicamente en 1983 por Arrang y cols., como autorreceptores presinápticos que inhibían la liberación de la histamina en el cerebro de rata (Arrang JM y cols., 1983). La mayoría de los receptores H_3 se encuentran en las neuronas del SNC, aunque también pueden encontrarse en las terminaciones nerviosas periféricas del

tracto gastrointestinal (Coruzzi G y cols., 2001) y del corazón (Imamura M y cols., 1995). Se ha reportado que los RH3se encuentran activos en ausencia de histamina (Wieland k y cols., 2001).

Tabla 4: Localización y actividades mediadas por los receptores de histamina en humanos (Fuente: Montes MJ y cols., 2005).

	Receptor H ₁	Receptor H ₂	Receptor H ₃	Receptor H ₄
Localización	músculo liso de vía área/intestinal, aparato cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos, SNC	SNC, corazón, úsculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, linfocitos B y T	Neuronas en el SNC, nervios periféricos, mastocitos gástricos	Pulmón, hígado, bazo, SNC, neutrófilos, eosinófilos, corazón, musculoesquelético
Función	Contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular aumentada, hipotensión, fubicundez facial, liberación de mediadores de la inflamación, generación de prostaglandinas, reclutamiento de células inflamatorias, secreción de moco de la mucosa bronquial, cefalea, taquicardia, activación de nervios aferentes vagales de vías aéreas: estimulando los receptores de la tos, tiempo de conducción del nodo atrioventricular	Permeabilidad vascular aumentada, secreción gástrica del HCl, relación del músculo liso bronquial, producción de moco de las vías aéreas, acción cronotrópica (+) en músculo del atrio, acción inotrópica (+) en músculo ventricular, efecto lipolítico en células sebáceas t supresorar, quimiotaxis de neutrófilos y basófilos y la liberación de sus enzimas, citotoxicidad y proliferación de linfocitos, actividad de los natural Killer, hipotensión, rubicundez, cefalea, taquicardia	Previene la broncoconstricción excesiva, inhibe la secreción de ácido gástrico, vasodilatación de vasos cerebrales, funciona como feedback (-) para liberación de neurotransmisores en los nervios periféricos, controla la producción de histamina en neuronas histaminérgicas del SNC, controla la liberación de neurotransmisores en el SNC	Presumiblemente participa en procesos inflamatorios como la alergia y el asma

Los receptores H₄(RH4) fueron identificados a principios de la década de 2000 por varios grupos independientes de investigadores mediante el análisis bioinformático del genoma humano y de la secuencia del RH3(Nakamura T y cols., 2000; Oda T y cols., 2000; Liu C y cols., 2001; Morse KI

y cols., 2001; Nguyen y cols., 2001; Zhu y cols., 2001). Se encuentran principalmente en células de origen hematopoyético como las células dendríticas, los mastocitos, los eosinófilos, los monocitos, los basófilos y las células T (O'Reilly M y cols., 2002), lo que indica que el receptor RH3 tiene una función importante en el sistema inmune. Por otro lado, existen niveles considerables de RH4 en células de tejido pulmonar, lo cual los hace un atractivo blanco de estudio para enfermedades inflamatorias respiratorias (Dunford PJ Y cols, 2006). En el SNC se ha identificado la presencia de estos receptores en el cerebelo y, aunque con muy baja densidad, en el hipocampo (Coge F y cols., 2001).

Funciones de la histamina

Cuando la histamina es liberada de los mastocitos, los basófilos, las neuronas histaminérgicas u otras células, se une a sus receptores y resulta en una gran variedad de acciones biológicas que dependen del subtipo de receptor que fue activado y del tejido diana (Akdis CA y col., 2006).

De forma general (Parsons ME y col, 2006; Ramos-Jiménez y cols., 2009):

- La histamina desencadena la triple respuesta de Lewis, caracterizada por eritema central, edema y eritema periférico con palidez central. El eritema se debe a la vasodilatación de las arteriolas, meta-arteriolas y capilares, lo que ocasiona enrojecimiento cutáneo, disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial. Esta acción es mediada por los RH1 y, en menor medida, por los RH2. La activación de los RH1 incrementa la permeabilidad vascular, dando lugar a edema. Además, su estimulación activa las terminales nerviosas libres de fibras C no mielinizadas, produciendo prurito.
- La estimulación de los RH1 produce broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, enlentecimiento de la conducción aurículo-ventricular (efecto ionotrópico positivo a nivel cardíaco) e incremento de la liberación de adrenalina y noradrenalina.
- La estimulación de los RH2 incrementa la secreción ácida gástrica e induce relajación del músculo liso bronquial, vascular y uterino. Anivel cardíaco, resulta en efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos.
- La estimulación de los RH3 periféricos inducen efectos inhibitorios en la secreción gástrica ácida y en la liberación de neurotransmisores por las terminales simpáticas cardíacas. También inhiben la transmisión parasimpática en el intestino, los bronquios y la tráquea, reduciendo la movilidad intestinal y previniendo la broncoconstricción excesiva. Sin embargo, su expresión primaria es en el SNC, donde intervienen en la regulación de diversas funciones que se describen más adelante.

- La función de los RH4 se relaciona con la maduración de las células hematopoyéticas y con el control de la respuesta inmune. Existe una moderada expresión de los RH4 en el bazo, el timo, los pulmones, el intestino delgado, el colon y el corazón, donde pudieran estar involucrados en respuestas inflamatorias.

Sistema inmune

Los RH1, RH2 y RH4 participan en la inflamación y otras respuestas del sistema inmunológico. Por tanto, la histamina puede modificar la respuesta inmune dependiendo de su concentración y del receptor activado (Tanaka S y col., 2006).

La estimulación de los RH1 aumenta la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos. También favorece la proliferación de las células T y B, disminuye la inmunidad humoral y estimula la producción de IgE. Un hallazgo relevante es el aumento de las respuestas Th1 por acción de los RH1.

La estimulación de los RH2 en leucocitos reduce la activación, quimiotaxis y desgranulación de los eosinófilos y los neutrófilos. En los monocitos y las células dendríticas, su activación suprime la producción del factor de necrosis tumoral- α y de la interleucina-12, y aumenta la producción de la interleucina-10. Otro efecto importante de los RH2 es la inhibición de las respuestas Th1, efecto opuesto al generado por activación de los RH1. Asimismo, se ha observado que los RH2 inhiben la síntesis de anticuerpos en los linfocitos B, la proliferación de linfocitos T y la inmunidad celular.

La activación de los RH4 promueve la quimiotaxis de los mastocitos, eosinófilos y células dendríticas así como la polimerización de la actina, cambios en la morfología celular y en la expresión de moléculas de adhesión. La activación de los RH4 induce también cambios en la localización tisular de los mastocitos, lo que explicaría la redistribución de estas células en la mucosa nasal observada en la rinitis alérgica.

Sistema Nervioso Central

Actualmente, se acepta que los cuatro subtipos de receptores histaminérgicos juegan un papel a nivel de SNC, aunque todavía está poco definido cuál es éste. Datos sobre la función de estos

receptores en la fisiología del cerebro y en distintas enfermedades surgen continuamente en la bibliografía especializada.

Las características morfológicas del sistema histaminérgico son similares a otros sistemas de aminas biógenas (norepinefrina, serotonina): poseen un núcleo neuronal compacto desde el que emergen múltiples inervaciones en todas las direcciones. Las neuronas histaminérgicas se localizan en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior y dan origen a una extensa red de proyecciones a todo el SNC (Brown RE y cols., 2002). Estas neuronas tienen actividad espontánea regular, que aumenta en el estado de vigilia y disminuye durante el sueño. Presentan múltiples varicosidades y sintetizan otras sustancias neuroactivas como la adenosina, el ácido γ -aminobutírico (GABA), la sustancia P, la galanina, met-enkefalina y algunas enzimas involucradas en el catabolismo de neurotransmisores.

De los cuatro receptores de histamina descritos, tres (RH1, RH2 y RH3) se expresan de manera abundante en el cerebro, aunque con distintos patrones de distribución y funciones. Los RH1 y los RH2 tienen una función excitadora en la actividad neuronal, produciendo despolarización y aumento de la frecuencia de disparo de algunas poblaciones neuronales. En contraste, la activación de los RH3 produce inhibición de la actividad de las neuronas histaminérgicas y de la liberación de diversos neurotransmisores en otras neuronas (glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, acetilcolina y serotonina). Además, inhibe la síntesis de dopamina.

La histamina se ha implicado en diversos procesos homeostáticos básicos y en funciones neurológicas superiores. (Sakata T y cols., 1997; Lecklin A y cols., 1998; Kurose Y y col., 1999; Bealer SL y col., 1999; Brown RE y cols., 2002; Blandina P y cols., 2004; Korotkova TM y cols., 2005; Ramos-Jiménez y cols., 2009; Lin JS y cols., 2011; Tiligada E y cols., 2011; Bonini JS y cols., 2011; Benetti F y cols., 2013).

De forma resumida, a nivel del SNC se ha descrito su participación en:

- Modulación del ciclo sueño-vigilia.

Los efectos de la histamina sobre el ciclo sueño-vigilia están mediados por los RH1, RH2 y RH3. El nivel de alerta puede inducirse potenciando la transmisión histaminérgica (mediante bloqueo de RH3). Se promueve el sueño al inhibir la actividad de la histidina descarboxilasa. La interacción histamina-orexina tiene un efecto sinérgico en el

mantenimiento del estado de alerta, siendo el sistema histaminérgico el responsable de la activación cortical y las actividades cognitivas mientras que el sistema orexinérgico está más implicado en la conducta durante la vigilia (incluyendo el tono muscular, posición, movimiento, ingestión de comida y reacciones emotivas).

- Regulación del apetito y la ingesta de agua.

La histamina inhibe la liberación de noradrenalina en el núcleo paraventricular del hipotálamo suprimiendo el apetito. La activación de los RH1 y RH2 aumenta la liberación de vasopresina e induce la ingesta de agua en condiciones de deshidratación.

- Control de la temperatura corporal y presión arterial.

La inyección intraventricular de histamina o de agonistas de los RH1 y RH2 resulta en hipotermia, incremento de la presión arterial y bradicardia.

- Cognición.

La aplicación local de histamina reduce el tono colinérgico a través de los RH3, causando dificultades de aprendizaje y deterioro cognitivo. También se ha sugerido un papel en la modulación de la memoria emocional, actuando sobre la amígdala basolateral, principalmente en relación a la memoria de situaciones asociadas con el miedo.

También existen diversos reportes de la participación de la histamina en la liberación de hormonas por activación de los RH1 y RH2, en la actividad motora, la liberación de oxitocina bajo diferentes condiciones fisiológicas como el embarazo y la lactancia, y sobre su interacción con el sistema dopaminérgico

La histamina también se ha asociado con otros signos, síntomas y trastornos descritos en la práctica clínica, como eczema, choque anafiláctico, intolerancia a la histamina o algunos tipos de migraña. Se ha postulado que en todos ellos subyace una deficiente eliminación de la histamina, bien por una sobreproducción de histamina endógena o bien por la ingesta de fármacos y/o alimentos que contienen o liberan histamina, aunque la principal causa es debida a desórdenes genéticos o adquiridos en la actividad de la DAO (Maintz L y col., 2007).

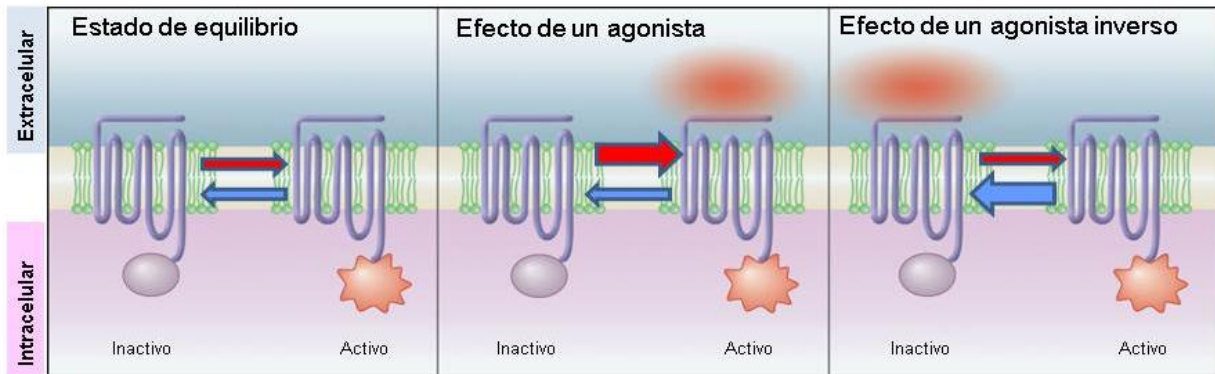
1.4.- ANTIHISTAMÍNICOS

Históricamente, el término "antihistamínicos" se ha utilizado para referirse a los fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos alérgicos y clasificados como antagonistas de los H_1 . La clasificación de estos fármacos como antagonistas competitivos para los receptores histaminérgicos era consistente con los resultados obtenidos en ensayos farmacológicos realizados para evaluar la potencia de los antihistamínicos, que mostraban que estos fármacos producían un desplazamiento paralelo en la concentración de histamina y la respuesta. Sin embargo, el mejor conocimiento de las características farmacológicas a nivel molecular de los antihistamínicos H_1 , y el cambio del modelo explicativo sobre los mecanismos mediante los cuales interactúan con los receptores histaminérgicos para ejercer sus efectos, dichos fármacos se reclasificaron como agonistas inversos más que como antagonistas (Hill SJ y cols., 1997; Leurs R y cols., 2002).

Todos los receptores histaminérgicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCRs por sus siglas en inglés, *G protein-coupled receptors family*). Los modelos clásicos del funcionamiento de GPCRs necesitaban que los receptores histaminérgicos fueran ocupados por agentes antagonistas, los cuales iniciaban la activación de los mecanismos de transducción de la señal. Sin embargo, a mediados de la década de los 90, se demostró que los GPCRs pueden activarse de forma espontánea y se desarrolló el modelo funcional de dos estados (*two state model of H_1 antihistamine receptor*) (Leff P, 1995). El actual modelo funcional de GPCR está constituido por un equilibrio dinámico entre la conformación activa e inactiva de los receptores, lo que se ha denominado actividad constitucional (fisiológica). En base a este modelo, la isomerización espontánea del receptor histaminérgico, independientemente del agonista (histamina), desde el estado inactivo al estado activo, modifica el equilibrio hacia el estado de actividad fisiológica de los GPCRs. Los agonistas, de forma preferente, se unen a los receptores histaminérgicos en su estado activo. Inversamente, los agonistas inversos, se unen preferentemente en su estado inactivo y modifica el equilibrio en la dirección del estado inactivo (Figura 10). Los agonistas neutros no diferencian entre los estados del receptor (activo/inactivo) por lo que no modifican el equilibrio entre ambos. Sin embargo, interfieren con las subsiguientes uniones tanto de agonistas como de agonistas inversos. Los fármacos tradicionalmente considerados antagonistas, son renombrados como agonistas inversos (sustancias capaces de reducir la actividad constitucional de los GPCRs) o antagonistas neutros (sustancias que no alteran la actividad basal de los GPCRs pero interfieren con la unión de los agonistas). Puesto que los

antihistamínicos pueden ser, teóricamente, tanto agonistas inversos como antagonistas neutros, no está claro si el término "antagonista H₁" es adecuado. Por ello, se sugirió la adopción del término "antihistamínicos H₁" (AH₁) (Bakker RA y col., 2000; Nijmeijer S y cols., 2000; Bakker RA y cols., 2001; Simons FER, 2004; Criado PR y cols., 2010; Simons FER y col., 2011).

Figura 10: Esquema simplificado del modelo funcional "dos estados" del receptor H₁ (Fuente: Simons FER, 2004).



Clasificación

Los primeros antihistamínicos empleados en terapéutica (fenbenzamina y pirilamina) se desarrollaron en los años 30 del siglo XX en el Instituto Pasteur. De forma independiente (1946), se descubrieron en EEUU la difenhidraminay la tripelamina. Desde entonces, se han desarrollado centenares de moléculas y su utilización clínica ha aumentado ininterrumpidamente.

De acuerdo con su estructura química, los antihistamínicos H₁ (AH₁) se clasifican en 6 clases: alquilaminas, etanolaminas, etilendiaminas, fenotiacinas, piperacinas y piperidinas. Esta clasificación tiene escaso valor predictivo en relación con la eficacia clínica y los efectos adversos de un determinado fármaco. Desde un punto de vista cronológico y farmacológico se distinguen dos grandes grupos: los AH₁ de primera generación y los AH₁ de segunda generación. En la tabla 5 se esquematiza la clasificación de los AH₁ típicos según su estructura química y grupo farmacológico.

Los AH₁ de primera generación han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento de la sintomatología asociada a los trastornos alérgicos. Sin embargo, han mostrado poca selectividad y marcados efectos anticolinérgicos y sedantes. Atraviesan la barrera hematoencefálica y

ocupan los RH₁ localizados en las membranas postsinápticas del SNC. A este grupo de antihistamínicos, también se les ha denominado "antihistamínicos sedantes".

Los AH1 de segunda generación, disponibles a partir de 1980, son medicamentos mucho más selectivos para los RH₁ periféricos, con un mínimo o nulo efecto sobre los receptores colinérgicos e histaminérgicos del SNC. Esta selectividad reduce considerablemente las reacciones adversas, sobre todo los efectos sedantes, en comparación con los AH1 de primera generación, con una eficacia similar en el alivio de los síntomas asociados a trastornos alérgicos. Además, la acción de alguno de estos antihistamínicos se extiende hacia otros mediadores de la respuesta inflamatoria que se produce en el curso de una reacción alérgica. Sin embargo, estos AH1 tampoco están libres de efectos secundarios como los efectos tóxico-cardíacos o el efecto sedante cuando se administran a dosis superiores a la terapéutica (Jáuregui I, 1999; Hayashi S y col., 1999; Walsh GM, 2000; Simons FER, 1994; Simons y cols., FER, 1999; Philpott EE, 2000; Golightly y col., 2005). A este grupo de medicamentos también se les ha denominado "antihistamínicos no sedantes".

En 1990, el término antihistamínicos de "tercera generación" fue empleado por Hanifin (1990) para referirse a antagonistas H1 que mostraban actividades adicionales como la inhibición de la liberación del mediador e interferencia con la migración de eosinófilos. En 1992, Sabbah reportó que terfenadina era el primer antihistamínico H1 de tercera generación. Los compuestos calificados por algunos autores como de tercera generación, son metabolitos activos o enantiómeros de los antihistamínicos de segunda generación. Con esta nueva generación, se ha tratado de disminuir los efectos secundarios de las generaciones precedentes más que mejorar la eficacia.

Ante la confusión que generó la utilización de este término sin que existiera una descripción clara de lo que significaba, un grupo de expertos fue creado, con el soporte de la Sociedad Británica para Alergia e Inmunología Clínica (BSACI, *British Society for Allergy and Clinical Immunology*) con el objetivo de elaborar una definición consensuada para el término "AH1 de tercera generación": el grupo CONGA (*Consensus Group on New Generation Antihistamines*).

Tabla 5: Clasificación de los principales AH1 comercializados según grupo químico y grupo farmacológico.

	Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Tripolidina Feniramina	Acrivastina	
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina Carbinoxamina Clemastina Feniltoloxamina		
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Antazolina		
Fenotiacinas	Prometazina Metdilazina Mequitazapina		
Piperacinas	Buclicina, Ciclicina Cinarizina, Flumarizina Hidroxicina	Oxatonida Cetirizina	Levocetirizina
Piperidinas	Azatadina Ciproheptadina Ketotifeno	Loratadina Astemizol* Levocabastina Mizolastina Ebastina Terfenadina* Rupatadina Bilastina	Desloratadina Fexofenadina

* *Compuestos actualmente retirados del mercado*

El grupo CONGA definió los requisitos que debía cumplir cualquier nuevo compuesto para ser catalogado como de nueva generación (Holgate ST y cols., 2003):

- 1.- Demostrar propiedades antiinflamatorias en humanos, a dosis terapéuticas y bajo exposición a alérgenos naturales. Deberá ser superior a un comparador con demostradas propiedades anti-inflamatorias. La obstrucción nasal debería ser modificada de forma cuantificable.

- 2.- Potencia, eficacia y efectividad. El fármaco deberá tener un alto índice terapéutico beneficio/riesgo y diferenciarse radicalmente de otros compuestos comercializados.
- 3.- Ausencia de cardiotoxicidad
- 4.- Ausencia de interacción con el citocromo P450 y otras drogas. El compuesto no deberá desplazar la unión a proteínas plasmáticas y no afectar a mecanismos de transportes activos importantes en la absorción y excreción del fármaco u otras sustancias.
- 5.- Ausencia de efectos sedantes, a nivel objetivo y a nivel subjetivo.
- 6.- A nivel farmacológico, el nuevo compuesto deberá ser un bloqueante del RH1 con un efecto extra o una característica especial (por ejemplo, antagonismo neutral).

Actualmente, en la literatura especializada se hallan artículos que identifican algunos compuestos como AH1 de tercera generación mientras que otros autores los siguen clasificando como de segunda generación.

Efectos beneficiosos y efectos adversos

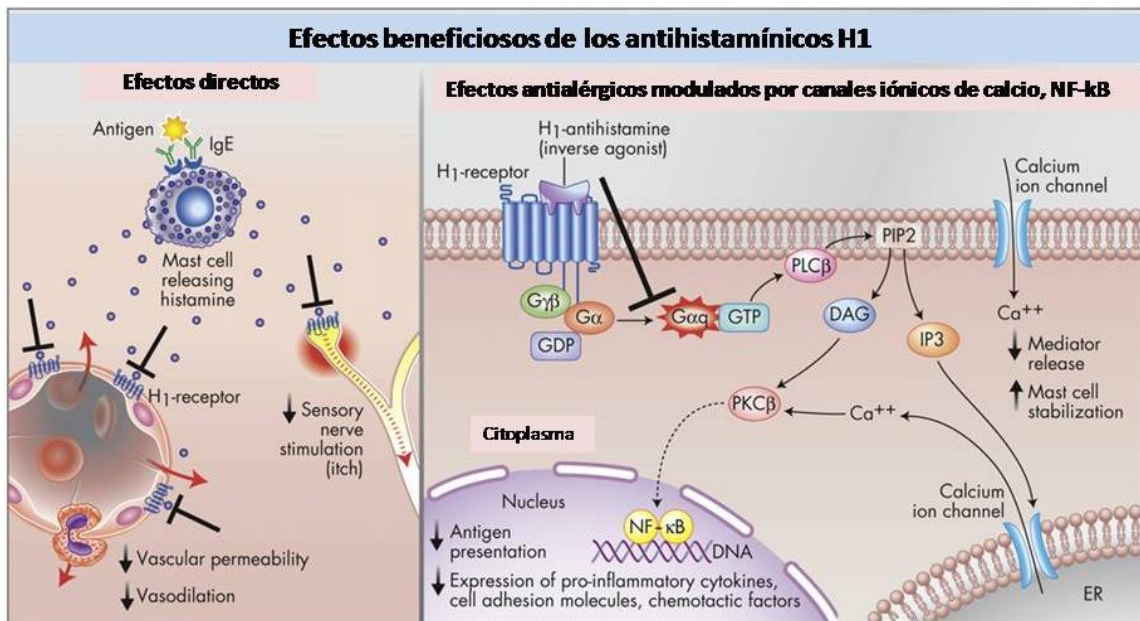
Los AH1 actúan directamente sobre los receptores RH1 para interferir la acción de la histamina sobre neuronas sensoriales y pequeños vasos sanguíneos, principalmente pequeñas venas postcapilares. Se unen a ellos estabilizándolos en su forma inactiva y con ello se logra antagonizar o disminuir los efectos de la histamina a nivel de piel (picor, habones o ronchas, etc.) y a nivel de las mucosas (lagrimeo, picor nasal y ocular, estornudos, etc.).

Los AH1 también reducen la inflamación alérgica indirectamente mediante el factor nuclear-KB (NF- κ B) y mediante cadenas iónicas de calcio. A través del factor nuclearKB (NF- κ B) disminuye la presentación del antígeno, la expresión de moléculas de adhesión celular, quimiotaxis y citoquinas proinflamatorias. A través de los canales de calcio, actúan como medidor en la disminución de la liberación de histamina.

Los antihistamínicos son ampliamente usados para el tratamiento de trastornos alérgicos y no alérgicos.

La eficacia de los AH1 de segunda generación en el tratamiento de la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y urticaria crónica está fuertemente avalada por numerosos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (Simons FER, 2004; Scadding GK y cols., 2008; Wallace DV y cols., 2008; Bielory L y col., 2008; Zuberbier T y cols., 2009).

Figura 11: Efectos beneficiosos de los antihistamínicos (fuente: Simons FER, 2011)



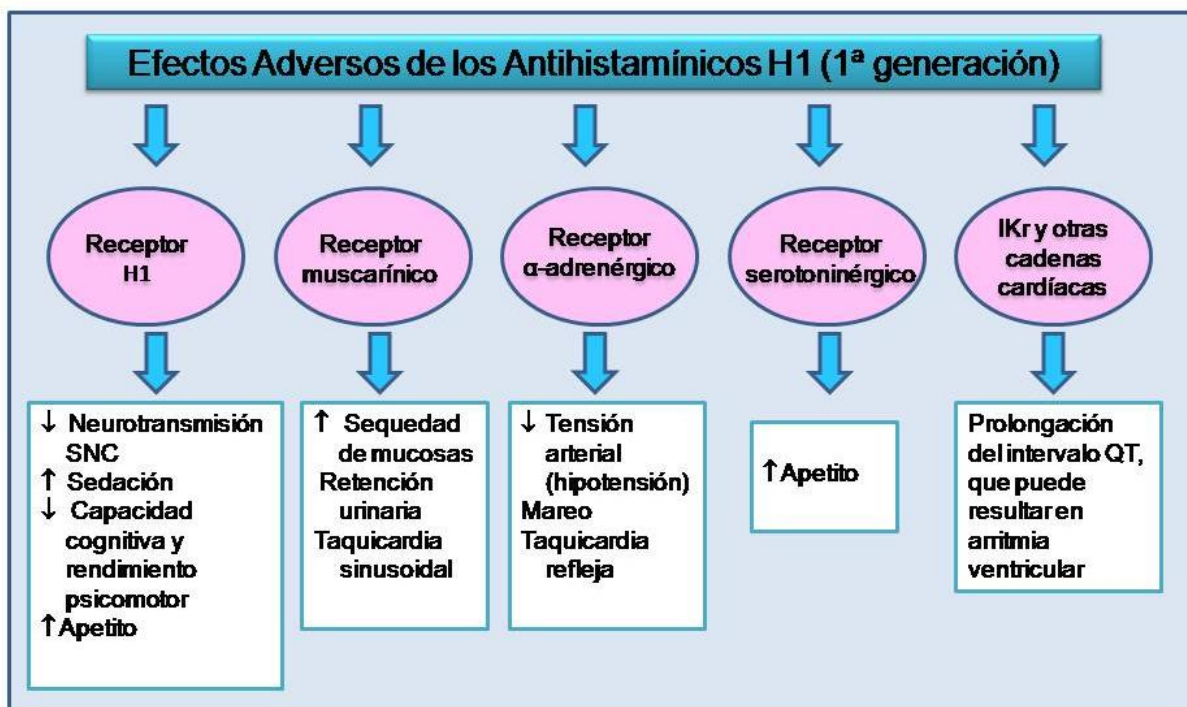
En pacientes con rinitis alérgica, los AH1 orales de segunda generación previenen y alivian los síntomas de picor, rinorrea y los estornudos que caracterizan la temprana respuesta al alérgeno, con un ligero efecto beneficioso sobre la congestión nasal que caracteriza la posterior respuesta alérgica. En pacientes con conjutivitis alérgica, los AH1 administrados oralmente o directamente sobre el ojo, alivia el picor, reduce la rojez del ojo y el lagrimeo, el hichazón del párpado y la sensación de cuerpo extraño. En pacientes con urticaria crónica, los AH1 disminuyen el picor y reducen el número, tamaño y duración de la pápula y del eritema.

Aunque no se dispone de evidencia sólida de la eficacia de los AH1 en otras patologías, históricamente éstos se han utilizado, y se utilizan, para el tratamiento de otros trastornos como dermatitis atópica, asma estacional, anafilaxis, angioedema no alérgico, infecciones del tracto respiratorio, otitis media aguda o sinusitis, entre otros (Simons.FER y cols., 2011).

Los AH1 de primera generación, por su efecto sedante, han sido ampliamente utilizados para el tratamiento del insomnio y, en el ámbito médico, como analgésico y para la sedación previa a una intervención quirúrgica. También se han utilizado para el tratamiento del síndrome serotoninérgico, la ansiedad, agitación aguda, acatisia y migraña así como para la prevención y tratamiento de las náusea y vómito durante el embarazo (Simons FER y col, 2011).

Todos los AH1 ejercen su efecto principal a través de los RH1. Algunos AH1, además, inhiben la transmisión a través de receptores muscarínicos, α -adrenérgicos y serotoninérgicos así como a través de canales iónicos (Bakker RA y cols., 2001). Su actividad sobre otros receptores puede ocasionar efectos adversos tales como sequedad de mucosas, hipotensión y sedación. En la figura 12 se esquematiza los potenciales efectos adversos asociados, con mayor frecuencia, a los AH1, casi todos limitados a los de primera generación. En relación a los efectos adversos asociados a los AH1 de segunda generación, dada su mayor especificidad, generalmente se limitan a efectos sedantes y con dosis superiores a las terapéuticas.

Figura 12: Síntomas y signos de efectos adversos de los antihistamínicos (Fuente: Criado PR y col., 2010)



Los efectos adversos de los AH1 que tienen una mayor relevancia sobre la seguridad de estos fármacos, son los efectos cardiotóxicos y los efectos a nivel de SNC. Y también ha sido objeto de especial atención su interacción con el citocromo P450.

En la década de 1990, terfenadina y astemizol (primeros antihistamínicos de 2ª generación comercializados en EEUU, Canadá y Europa) fueron asociados con raros pero graves acontecimientos adversos cardíacos que incluían arritmias ventriculares, parada cardíaca y muerte (Wosley RL, 1996). A finales de los 90 fueron retirados del mercado por el asociado riesgo de muerte, causado por el síndrome de *Torsades de Pointe*, síndrome caracterizado por

una prolongación del intervalo QT en el ritmo supraventricular que precede a la arritmia. Otros fármacos fueron también retirados del mercado a finales de 1980 y principios de los años 90 por su potencial riesgo de causar este síndrome. Como resultado, las principales agencias reguladoras sugirieron la necesidad de evaluar el efecto de los fármacos no antiarrítmicos sobre la prolongación del intervalo QTc. En la guía ICH E14, se recomendaba la realización de estudios "thorough QT/QTc " en las primeras fases de desarrollo de un nuevo fármaco, antes de que éste fuera comercializado (ICH E14, 2005).

Los efectos de los AH1 sobre el SNC dependen de su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a los RH1 centrales, que a su vez viene determinada por la liposolubilidad de la molécula y su afinidad para la glicoproteína P (GpP) (Chen C y cols., 2003). Los AH1 de primera generación son altamente liposolubles y tienen una alta afinidad para GpP. Por el contrario, los AH1 de segunda generación son lipofóbicos y se consideran sustratos GpP (Simons FE, 2004). El peso molecular, tradicionalmente considerado como factor determinante en la capacidad de una molécula para atravesar la barrera hematoencefálica, cada vez se considera menos relevante ya que se ha constatado que moléculas con similar peso molecular pueden tener diferente ocupación en los tejidos cerebrales. Aunque para minimizar la penetración cerebral es fundamental que el antihistamínico sea un buen sustrato de la glucoproteína P, también parecen participar otros factores como la permeabilidad intrínseca y la unión plasmática y tisular cerebral (Obradovic T y cols., 2007).

Todos los AH1 de primera generación son capaces de inducir un efecto depresor sobre el SNC causando somnolencia, sedación y fatiga con el consiguiente deterioro de la función cognitiva y el rendimiento psicomotor. Además, la mayoría de ellos también inducen efectos neurológicos periféricos secundarios, como consecuencia de su acción a nivel colinérgico, que pueden afectar al rendimiento psicomotor como, por ejemplo, dilatación pupilar y visión borrosa. Por el contrario, los AH1 de segunda generación, administrados a dosis terapéuticas, no han demostrado estos efectos centrales depresores. Sin embargo, muchos de ellos penetran en cierta medida la barrera hematoencefálica y pueden causar cierto grado de afectación central, especialmente cuando se administran en dosis altas.

El criterio usado para clasificar a un AH1 como sedante se basa en los resultados obtenidos en tres tipos de evaluaciones (Montoro J y cols., 2006): a) afectación a nivel subjetivo sobre la percepción de somnolencia; b) alteraciones cognitivas y del rendimiento psicomotor evaluadas

objetivamente; y c) ocupación de los receptores H1 centrales en base a estudios realizados mediante técnicas PET.

Aunque los dos últimos criterios son particularmente importantes, los tres deben estar presentes para clasificar un AH1 como no sedante (Holgate ST y cols., 2003).

Son innumerables los ensayos clínicos controlados que se han realizado con el objetivo de evaluar el efecto sedante de diferentes antihistamínicos. Algunos comparando los de 1ª generación vs. los de 2ª generación, otros comparando entre sí diferentes compuestos de 2ª generación y otros, comparando diferentes dosis de un mismo compuesto, generalmente AH1 de segunda generación. La evaluación objetiva de la afectación a nivel de SNC se ha realizado utilizando pruebas objetivas de rendimiento psicomotor, paradigmas de conducción real y/o utilizando simuladores de conducción. Algunos de ellos, han utilizado simultáneamente diferentes aproximaciones de evaluación y, en general, todos han evaluado la afectación central a nivel subjetivo utilizando escalas y/o cuestionarios.

También son múltiples los ensayos clínicos realizados con el objetivo de determinar el grado de ocupación de los RH1 cerebrales por diferentes antihistamínicos. La técnica de elección ha sido la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés *PositronEmissionTomography*)(Okamura N y cols., 2000; Tagawa M y cols., 2001; Mochizuki H y cols., 2004; Tashiro M y cols., 2004; Yanai K y cols, 1992, 2011; Farré M y cols., 2014).

En términos generales, los resultados obtenidos en los diferentes ensayos confirman el mejor perfil de seguridad a nivel de SNC de los AH1 de segunda generación en comparación a los de primera generación.

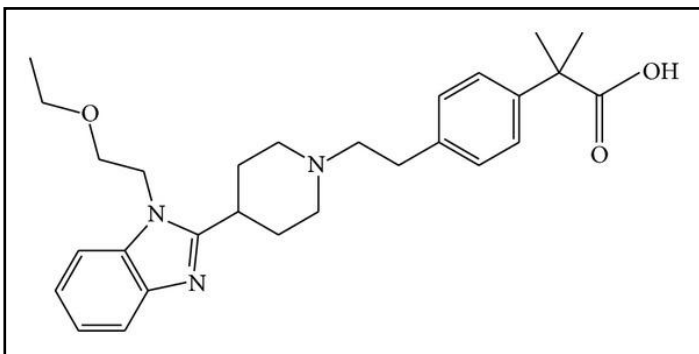
1.5.- BILASTINA

Bilastina es un nuevo antihistamínico H_1 de 2ª generación desarrollado por laboratorios FAES para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y crónica) y la urticaria. Es un antihistamínico potente, efectivo, sin efectos sedantes ni cardiopáticos, con ausencia de eliminación hepática y que no interactúa con el citocromo P450 (Church MK, 2011; Scaglione F, 2012; Carter NJ, 2012; Jáuregui I y cols., 2015). Además, cumple con los criterios establecidos por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) y las recomendaciones internacionales de las guías ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (Bousquet J y cols., 2012).

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

A diferencia de otros nuevos antihistamínicos de 2ª generación, no se trata de un metabolito activo o enantiómero de otro antihistamínico ya comercializado. Desde el punto de vista químico, pertenece al subgrupo de antihistamínicos piperidín-benzimidazol como loratadina y actúa como agonista inverso del receptor H_1 (Jaureguizar N y cols., 2009)

Figura 13: Estructura química de bilastina



Ácido 2-[4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1Hbenzimidazol-2-il] ácido piperidin-1-il]etil]fenil]-2-metilpropanoico

Fórmula molecular: $C_{28}H_{37}N_3O_3$

Peso molecular: 463,61 g/mol

Estudios *in vitro* han mostrado que bilastina es altamente selectiva para el receptor H_1 con escasa o nula afinidad por otros receptores como la serotonina, bradikinina, leucotrieno D4, calcio, receptores muscarínicos M_3 , adrenoceptores α_1 y β_2 , y receptores RH2 y RH3 (Corcotequi R y cols., 2005). En estudios preclínicos *in vitro* ha mostrado una afinidad por el RH1 3 veces superior a la de cetirizina y 6 veces superior a la de fexofenadina.

Estos resultados han sido confirmados en estudios preclínicos *in vivo*. En ratas, bilastina ha demostrado reducir la contracción de la musculatura lisa tras estimulación, los

broncoespasmos, la permeabilidad endotelial y la extravasación microvascular, evidenciando que bilastina posee propiedades antialérgicas, con una potencia similar a cetirizina y superior a fexofenadina (Corscotegui R y cols., 2006). *In vitro*, bilastina también ha mostrado ejercer actividad antiinflamatoria inhibiendo la liberación de histamina, IL-4 y TNF- α de los mastocitos y granulocitos humanos (Alvarez-Mon M y cols., 2009).

A nivel farmacocinético, estudios preclínicos han mostrado ausencia de metabolismo lo que indica que es sumamente improbable que bilastina esté implicada en interacciones farmacológicas en las que participe el citocromo P450 (Lucero y cols., 2012).

Estudios clínicos fase I, han mostrado que bilastina se absorbe rápidamente tras su administración oral, a la que sigue un descenso exponencial de la concentración plasmática en las 48 h siguientes. Tras la administración de una dosis oral única de 20 mg a voluntarios sanos, se obtuvieron los siguientes resultados farmacocinéticos: concentración plasmática máxima de 220 ng/ml alcanzada a las 1.3 h, volumen de distribución aparente de 1.29 l/kg, semivida de eliminación terminal de 14.5 h y una unión a proteínas plasmáticas del 84 - 90% (Jauregizar N y cols., 2009). La biodisponibilidad de bilastina se ve reducida en un 30% cuando se administra con alimentos ricos en grasas y en un 25 % con comida convencional, en comparación a los valores obtenidos en ayunas. La administración conjunta de bilastina 20 mg y zumo de pomelo también redujo la biodisponibilidad de bilastina en un 30% (Bilastina SmPC, 2014, Crean CS y cols., 2007).

En voluntarios sanos, tras la administración de dosis únicas de 20 mg [14 C]-bilastina, se evidenció que alrededor del 95% de la dosis administrada fue excretada en orina (28.3%) y en heces (66.5%) de forma inalterada, confirmando que bilastina no es metabolizada en humanos (Sologuren y cols., 2009). La administración concomitante de Ketoconazol 400 mg y bilastina 20mg durante 6 días causó un incremento significativo del grado de absorción de bilastina (Crean CS y cols., 2007b).

Actividad antihistamínica: ensayos clínicos fase I

La alta potencia antihistamínica H₁ de bilastina, demostrada en estudios preclínicos *in vitro* y en modelos experimentales con animales, está avalada por los resultados obtenidos en ensayos clínicos en los que se evaluó la actividad antihistamínica periférica de bilastina en voluntarios sanos.

En la práctica médica se ha cuestionado la relevancia clínica de los resultados obtenidos en ECs Fase I en los que la potencia de los antihistamínicos se evalúa mediante la cuantificación del efecto sobre la reactividad cutánea (área de la pápula y del eritema) tras aplicación local de histamina (Monroe EW y cols., 1997). Sin embargo, esta prueba se ha establecido como un test estandarizado de la acción de los antihistamínicos (Du Buske LM, 1996), convirtiéndose en un modelo ampliamente utilizado para la evaluación y/o comparación de la eficacia antihistamínica de diversos compuestos en este tipo de ensayos.

En un primer ensayo clínico Fase I realizado con el objetivo de evaluar la potencia antihistamínica periférica de diferentes dosis de bilastina (2.5, 5, 10, 20 y 50 mg) se obtuvieron resultados alentadores. El ensayo se realizó según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y estándar positivo (cetiricina 10mg) y participaron 21 jóvenes varones sanos. Todas las dosis de bilastina indujeron una inhibición de la pápula y del eritema de magnitud similar o superior en comparación a cetirizina 10 mg durante las primeras 12 horas postmedicación. A + 24 horas postadministración, cetirizina indujo un 50% de inhibición, en comparación a los valores basales, mientras que bilastina 10, 20 y 50 mg indujo una inhibición superior al 50% (Sologuren y cols., 2007).

En otro ensayo clínico Fase I (García-Gea y cols., 2008), con igual diseño que el anterior y en el que participaron 20 voluntarios jóvenes sanos de ambos sexos, se evaluó el efecto antihistamínico periférico de diferentes dosis de bilastina, tras administración única y tras administración repetida. Se administraron, durante 7 días consecutivos y según una pauta de dosis única diaria, las siguientes condiciones de tratamiento activo: bilastina 20, 40 y 80 mg/día e hidroxicina 25 mg/d. La prueba cutánea consistió en la inoculación intradérmica de 0.05ml de una solución de histamina clorhidrato a una concentración de 100µg/ml. Tras administración única, todos los tratamientos activos mostraron una disminución significativa de la reactividad cutánea que fue de magnitud similar entre +4h y +8h (decremento del 64% para bilastina 20

mg, del 67% para bilastina 40 mg, del 67.9% para bilastina 80 mg y del 61.7% para hidroxicina). Tras la administración de la primera dosis, se observó un cierto retraso en el inicio del efecto con hidroxizina que tan sólo indujo un decremento del 5.29% a +1h y del 24.3% a +2h; y un ligero efecto dosis-dependiente a +1h postadministración de bilastina (decremento del 47% para la dosis de 20 mg, del 58.2% para la dosis de 40 mg y del 62.5% para la dosis de 80 mg). Tras la administración de la última dosis, todos los tratamientos indujeron una inhibición del área de la pápula de magnitud similar al obtenido en el primer día de tratamiento entre +2h y +24h postmedicación, no evidenciándose el retraso del inicio del efecto en la condición de tratamiento con hidroxicina. A +24 h postmedicación, tras administración única y repetida, la menor actividad antihistamínica se observó con bilastina 20mg (decremento promedio del 30.2%) no hallándose diferencias significativas entre el resto de condiciones de tratamiento activo (decremento promedio del 65.5%).

La actividad inhibitoria de la reactividad cutánea de bilastina (20 mg y 50 mg) y cetirizina (10mg) también fue el objetivo principal de otro ensayo clínico Fase I cruzado, aleatorizado, a dosis única y controlado con placebo en el que participaron 21 jóvenes varones sanos (Church MK, 2011b). Para la provocación de la respuesta cutánea se administró histamina mediante prick test a una concentración de 100mg/ml de histamina. Los resultados mostraron una eficacia global entre bilastina 20 mg y cetirizina 10 mg, si bien bilastina mostró un inicio más precoz. A +1.5h postmedicación, bilastina mostró un porcentaje de inhibición del área de la pápula del $89\pm 3\%$ mientras que para cetirizina fue del $44\pm 14\%$.

El potencial de bilastina para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica, especialmente la obstrucción nasal, se investigó en un ensayo clínico Fase I realizado según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y estándar positivo. En éste participaron 75 voluntarios con historia de alergia al polen pero asintomáticos durante su participación en el estudio. Los tratamientos evaluados fueron: bilastina 20 mg, cetirizina 10 mg y fexofenadina 120mg. En cada periodo experimental (2 días de duración), los participantes se sometieron en condiciones de laboratorio a una prueba de provocación con polen de gramíneas (estudio de cámara de Vienna) en dos días consecutivos (6h de duración en el día 1 y 4horas en el día 2). La medicación se administró en el primer día, 2 horas después del inicio de la prueba de provocación. Los resultados evidenciaron que bilastina 20 mg tenía una eficacia similar a la de cetirizina 10 mg y fexofenadina 120 mg en el alivio de los síntomas, con un inicio rápido (1h) y

una duración de acción de al menos 24 horas. Fexofenadina mostró una duración de la acción más breve en comparación a bilastina y cetirizina (Horak F y cols., 2010).

Eficacia: ensayos clínicos fase II y fase III

La eficacia clínica de bilastina en pacientes con rinitis alérgica o urticaria se ha evaluado en numerosos ensayos clínicos en los que se han incluido más de 4.600 pacientes. En todos ellos, bilastina fue comparada con placebo y, en la mayoría, con otros antihistamínicos de segunda generación con eficacia contrastada. El tratamiento con bilastina 20 mg/d ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria (Bachert C y cols., 2010; Sadaba B y cols., 2013a; Ridolo E y cols., 2015).

Dos ensayos clínicos pivotaes evaluaron la eficacia de bilastina 20 mg en **rinitis alérgica estacional** (RAE). Ambos se realizaron según un diseño paralelo, a doble ciego y frente a placebo; e incluyeron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 70 años, con enfermedad sintomática en el momento de iniciar el estudio. A nivel basal y diariamente durante todo el periodo del tratamiento (14 días), se valoraron cada síntoma nasal (estornudos, rinorrea, prurito y congestión) y no nasal (picor ocular, lagrimeo, prurito ótico y palatino, etc.) según una escala de 0 a 3, de forma que la puntuación total de los síntomas (TSS, *Total Symptom Score*), y otros parámetros derivados, fueran un claro reflejo de la evolución diaria de la RAE en cada paciente y grupo de tratamiento. También se valoraron parámetros de calidad de vida y grado de malestar provocado; y se registraron tipo y frecuencia de efectos adversos, tolerabilidad y seguridad general de los tratamientos.

En el primero de estos estudios (Bachert C y cols., 2009), en el que participaron 721 pacientes en ocho países europeos, se evaluó la eficacia de bilastina 20 mg/d frente a desloratadina 5 mg/d y placebo. Bilastina fue significativamente más eficaz que placebo para reducir los síntomas nasales y no nasales así como para aliviar las molestias asociadas a la RAE, con una eficacia similar a la evidenciada con desloratadina. La incidencia de acontecimientos adversos con ambos tratamientos fue similar.

En un segundo estudio (Kuna P y cols., 2009), en el que participaron 683 pacientes en 61 centros de Europa, se evaluó la eficacia de bilastina 20 mg/d frente a cetirizina 10 mg/día y placebo. Bilastina fue significativamente superior a placebo y equivalente a cetirizina 10 mg para aliviar

los síntomas de la RAE. Bilastina mostró un perfil de acontecimientos adversos significativamente más favorable que el de cetirizina.

La eficacia de bilastina en el tratamiento de la **rinitis alérgica crónica** (RAC) se investigó en un ensayo clínico multicéntrico en grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 48 centros de Sudáfrica, Argentina, Polonia, Rumanía y España (Sastre J y cols., 2012). Se incluyeron 650 pacientes varones con moderada-severa RAC. Se comparó la eficacia de bilastina 20 mg/d frente a cetirizina 10 mg/d y placebo en un periodo de tratamiento de 28 días. Los pacientes valoraron 2 veces al día la severidad de los síntomas nasales (estornudos, rinorrea, prurito y congestión) y oculares (enrojecimiento ocular y lagrimeo) según una escala de 0 a 3. La variable principal de eficacia evaluada fue el área bajo la curva de las puntuaciones obtenidas, en la evaluación subjetiva de la severidad de los síntomas, desde el día 1 al día 28 de tratamiento. El análisis global no halló diferencias significativas entre los tratamientos activos y placebo. Tras evidenciar la alta respuesta a placebo en los pacientes de Sudáfrica, se realizó un nuevo análisis con los resultados obtenidos en el resto de centros y éste evidenció una eficacia superior a placebo con bilastina y cetirizina que fue similar en ambas condiciones de tratamiento activo.

Dos estudios pivotaes han evaluado la eficacia de bilastina en el tratamiento de la **urticaria**. En un estudio se comparó la eficacia de bilastina 20 mg/d frente a levocetirina 5 mg/d y placebo, para el tratamiento de la urticaria idiopática. Este ensayo fue multicéntrico y participaron 46 centros de Europa y Argentina. Se incluyeron 525 pacientes con urticaria crónica idiopática de ambos sexos y con edades entre 18 y 70 años. Los tratamientos se administraron como dosis única diaria durante 28 días consecutivos. Los pacientes valoraron 2 veces al día, durante todo el tratamiento, la severidad de sus síntomas (prurito, número y tamaño de ronchas). La medida principal evaluada fue TSS. Bilastina 20 mg/día alivió significativamente los síntomas en comparación con placebo y mostró una eficacia similar a la de levocetirina (Zubierber T y cols., 2010).

En un estudio unicéntrico, se evaluó la eficacia de bilastina en el tratamiento de la urticaria de contacto por frío (CCU, *cold contact urticaria*) según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Participaron 20 pacientes con CCU. Tres dosis de bilastina fueron evaluadas: 20 mg/d, 40 mg/d y 80 mg/día durante 7 días. Bilastina, en comparación a

placebo, mostró ser eficaz a todos los niveles de dosis si bien la efectividad mostró una relación dosis-dependiente (Krause K y cols., 2013).

Seguridad cardíaca: ensayos clínicos fase I

Los ensayos clínicos realizados confirman un buen perfil de seguridad a nivel cardíaco de bilastina usando dosis hasta 10 veces superiores a la dosis terapéutica en voluntarios sanos, sin diferencias respecto a placebo.

En un estudio fase I con voluntarios sanos en el que se administraron dosis únicas de bilastina hasta 220 mg y dosis múltiples de hasta 200 mg durante 7 días, no se evidenciaron cambios significativos en el intervalo QT/QTc en comparación a los valores basales y en comparación a placebo (Bilastina SmPC, 2014).

El perfil de seguridad a nivel cardíaco ha sido confirmado en un reciente estudio Fase I (Tyl B y cols., 2012) de administración repetida con diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego, triple enmascaramiento y controlado con placebo y estándar positivo. Se incluyeron 30 voluntarios sanos de ambos sexos (22-44 años) y se evaluaron las siguientes condiciones de tratamiento activo: bilastina a dosis terapéuticas (20 mg/d x 4 d), bilastina a dosis supraterapéuticas (100 mg/d x 4 d), administración concomitante de bilastina 20 mg/d y ketoconazol 400mg/d durante 4 días y, como control positivo, moxifloxacino 400mg/d durante 3 días consecutivos. Se realizaron múltiples registros ECG (de forma triple en cada tiempo de evaluación) los días 1 y 4 a nivel basal y de forma repetida tras la administración de la correspondiente dosis diaria (13 ECG en día 1: desde basal hasta +24h; 16 ECG en día 4: desde pre-dosis hasta +72h). Bilastina no indujo incrementos significativos de los intervalos QTc a ninguna de dosis. Aunque se halló una significativa prolongación del intervalo QT con la administración simultánea de bilastina y ketoconazol, ésta fue relacionada con la administración de ketoconazol.

Este ensayo clínico cumplió con los requisitos de la ICH E14 (*Harmonized Tripartite Guideline*) sobre la evaluación clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y el potencial arritmogénico de los fármacos no antiarrítmicos (ICH E14, 2005).

Los datos obtenidos en este estudio fueron reanalizados utilizando el método de QTcNi en el que el intervalo QT es corregido por la frecuencia cardíaca mediante una fórmula de corrección

específica para un sujeto dado. Los resultados mostraron variaciones medias de los intervalos QTcNi el día 4 (valores del día 4 menos los valores basales en el tiempo de evaluación correspondiente al día antes de iniciarel tratamiento). No se observó un aumento significativo de las variaciones del QTcNi con bilastina 20 y 100 mg o con placebo en ningún tiempo de evaluación durante las 24 h postadministración. Por el contrario, se observaron incrementos significativos del QTcNi en la condición de tratamiento concomitante con bilastina y ketoconazol y en la condición de tratamiento con moxifloxacino (Grafft C y cols., 2012).

Efectos a nivel de SNC

En un estudio *in vitro* en células Caco-2 para evaluar la interacción de bilastina con la glucoproteína P (Burton PS y cols., 2007), los resultados de bilastina (10 - 1000 μ M) demostraron una permeabilidad secretora 5 veces superior a la absorptiva, lo que indica que bilastina, al igual que fexofenadina, es un sustrato de alta capacidad para uno o más sistemas de transporte.

Estudios *in vivo* en ratas para evaluar la distribución tisular de [14C]- bilastina (Moragn N y cols., 2007) y la interacción de bilastina con la GpP (Gonzalo A y col., 2008), también mostraron que bilastina es un buen sustrato de la GpP y que su paso a través de la barrera hematoencefálica sería muy limitado.

El efecto central de bilastina a nivel de afectación subjetiva y a nivel objetivo de rendimiento psicomotor, se evaluó en un ensayo clínico Fase I, realizado en nuestro centro y según un diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con estándar positivo (García-Gea y cols., 2008). En él que participaron 20 voluntarios sanos de ambos sexos (19-40 años). Se administró bilastina a dosis de 20, 40 y 80 mg/día durante 7 días consecutivos. Como control positivo, se utilizó hidroxizina 25 mg/día.

Los efectos sobre el SNC se evaluaron los días 1 y 7 de tratamiento. Se utilizó una batería de 4 pruebas objetivas de rendimiento psicomotor (frecuencia crítica de fusión-centello, tiempo simple de reacción, test de cancelación "d2" y test de motricidad fina) y 5 escalas analógicas de evaluación subjetiva (depresión, actividad, enojo, ansiedad, somnolencia). Se realizaron evaluaciones de forma previa a la administración farmacológica y a diferentes tiempos postmedicación. A nivel de rendimiento psicomotor, bilastina 20 mg/d y 40 mg/ no se

diferenciaron de placebo, ni tras administración única ni tras administración repetida, mostrando incluso un mejor nivel de rendimiento respecto al cálculo del porcentaje de deterioro total para el estudio específico. Para bilastina 20 mg/d se obtuvo un índice de deterioro del -4.3% en día 1 y del -3.3% en día 7; y para bilastina 40 mg/d, el índice de deterioro fue del -5.1% en día 1 y del -3.9% en día 7) no se diferenciaron de placebo. Por el contrario, con hidroxizina 25 mg/d se evidenció un deterioro significativo en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo y placebo (índice de deterioro del 12.1% en día 1 y del 7.3% en día 7). La dosis superior de bilastina (80 mg/d) indujo un deterioro que fue significativamente inferior al obtenido con hidroxizina pero también significativo en comparación a placebo y a las dos dosis inferiores de bilastina (índice de deterioro del 7.1% en día 1 y del 5.9% en día 7). El deterioro psicomotor se manifestó mediante un incremento del tiempo de reacción, una disminución del umbral de fusión-centelleo y un detrimento en la atención y en la motricidad fina. A nivel subjetivo, se evidenció una afectación significativa con hidroxizina y bilastina a las dos dosis superiores (40 mg y 80 mg), refiriéndose los sujetos como más somnolientos y pasivos. La afectación a nivel de SNC fue inferior tras la administración repetida en comparación a la administración de la primera dosis.

En este ensayo, también se evaluó la potencial actividad anticolinérgica mediante registros pupilográficos, no hallándose diferencias significativas respecto a placebo con ninguno de los tratamientos evaluados. Un resultado interesante en relación a la caracterización de bilastina como no sedante ya que los efectos anticolinérgicos se han relacionado con deterioro de la memoria y la capacidad de concentración así como con la sensación subjetiva de somnolencia y fatiga (Lieberman JA, 2004; Pentilla J y cols., 2005).

Otro ensayo clínico Fase I evaluó el efecto de bilastina (20 Y 40 mg) sobre la capacidad de conducción según el paradigma de evaluación del efecto en condiciones reales (Conen S y cols., 2011). Se utilizó un procedimiento estandarizado en el que los sujetos debían conducir un automóvil, especialmente instrumentalizado, en una carretera y una distancia de 100 Km. Los sujetos debían mantener una velocidad constante de 95 Km/h y una posición centrada entre las líneas que delimitan el carril. Este estudio se realizó según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo y estándar positivo (hidroxizina 25 mg). La población de estudio consistió en 21 sujetos sanos de ambos sexos (edad 21-45 años). Se evaluaron las siguientes condiciones de tratamiento activo: bilastina 20mg/d x 8 d, bilastina 40 mg/d x 8d e hidroxizina 25 mg/d x 8 d. El test de conducción se realizó el día 1 y el día 8 de tratamiento a +1

hora postmedicación y la variable principal evaluada fue la desviación lateral de la posición centrada (SDLP). Bilastina, a cualquiera de las dosis estudiadas, no se diferenció de placebo ni tras la primera administración ni tras la administración de la última dosis. Por el contrario, hidroxizina indujo un significativo incremento en SDLP tanto el día 1 como el día 8 de tratamiento, aunque tras la administración repetida se observó un deterioro algo menor en comparación al evidenciado en el día 1, lo que es indicativo de que el desarrollo de tolerancia a los efectos sedantes fue sólo parcial.

La ocupación de los RH1 cerebrales por bilastina (mediante PET) se evaluó en un ensayo clínico Fase I, realizado según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y estándar positivo (Farré M y cols., 2014). Se administraron, a dosis única, los siguientes tratamientos: bilastina 20 mg, hidroxizina 25 mg y placebo. En el estudio participaron 12 voluntarios varones sanos con edades comprendidas entre 29 y 39 años. Los resultados evidenciaron que la ocupación de los RH1 cerebrales por bilastina 20mg fue insignificante en comparación a hidroxizina 25 mg (-3.92% vs.53.95%, respectivamente). En este estudio también se evaluó, como objetivo secundario, la percepción subjetiva de somnolencia mediante 3 escalas analógicas visuales (VAS) y el efecto en un test objetivo de rendimiento psicomotor (DSST, *Digit Symbol Substitution Test*). Los resultados no hallaron diferencias significativas entre los tratamientos en las puntuaciones obtenidas en el VAS y en el test DSST.

Acontecimientos adversos

En todos los ensayos clínicos Fase I, II y III, se evaluó la tolerabilidad y seguridad de los tratamientos así como la incidencia y tipo de acontecimientos adversos (AAs).

En la literatura científica se hallan múltiples informes de la incidencia de AAs con bilastina en ensayos clínicos. Todos avalan que la incidencia de acontecimientos adversos con bilastina es similar a la incidencia obtenida con placebo y otros antihistamínicos de segunda generación. Los AAs notificados con mayor frecuencia fueron los que afectaban al SNC, especialmente mareo, cefalea, somnolencia y fatiga (Scaglione F, 2012).

En la tabla 6 se resume la incidencia de AAs reportada por Church (2011a) en su revisión sobre la eficacia y seguridad de bilastina, que incluyó 26 ensayos clínicos Fase II y III, a doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con rinitis alérgica (estacional o crónica) o urticaria idiopática crónica.

Tabla 6: Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos sobre el SNC relacionados con el tratamiento (posible o probablemente) en estudios Fase II y III a doble ciego y controlados con placebo. (Fuente: Church y cols., 2011)

	Bilastina 20 mg	Cetirizina 10 mg	Desloratadina 5 mg	Levocetirizina 5 mg	Placebo
Nº pacientes	1358	686	242	165	1360
Mareo	0.96%	0.29%	0.83%	0%	0.59%
Cefalea	3.68%	2.19%	1.24%	4.58%	3.38%
Somnolencia	3.46%	7.58%*#	3.31%	6.06%&	2.86%

*indica $p < 0.05$ frente a desloratadina

#indica $p < 0.001$ frente a placebo y bilastina 20 mg

&indica $p < 0.05$ frente a placebo

La seguridad a largo plazo de bilastina se evaluó durante un estudio abierto de extensión en el que 513 pacientes recibieron tratamiento con bilastina 20 mg/d durante 1 año (Bachert C y cols., 2010). Durante esta fase de extensión, 18 pacientes (3.5%) se retiraron por AAs y 5 (1.0%) por falta de eficacia. En general, la cefalea fue el AA notificado con más frecuencia (9.6%). Se notificaron 6 AA graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con bilastina. No se notificó ninguna muerte.

No se han evidenciado cambios clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio, registros ECG o registros de constantes vitales.

2.- JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS e HIPÓTESIS

2.1.- JUSTIFICACIÓN

El programa de desarrollo clínico de bilastina ha seguido las recomendaciones de las guías de la EMA (CHMP/EWP/2455/02, 2004; CHMP/EWP/18504, 2008) y de la FDA (FDA, 2000) para el diseño de programas de desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y de la rinitis alérgica estacional o perenne. Los ensayos preclínicos y clínicos realizados han estado dirigidos a demostrar el cumplimiento con las directrices y requisitos establecidos por el grupo de expertos CONGA (*Consensus group on New Generation Antihistamines*) (Holgate ST y cols., 2003) y por el grupo ARIA (*Allergic Rhinitis Impact on Astma: guidelines*) (Brozek JL y cols., 2010) sobre las propiedades que debería tener cualquier nuevo antihistamínico H₁ para poder ser considerado de nueva generación.

En las guías europeas CPMP/ICH/291/95 (ICH E8, 1998) y CPMP/EWP/560/95 (2012), se recomienda la realización de estudios de interacción fármaco-fármaco durante el desarrollo de un compuesto. Los estudios de interacción farmacodinámica están especialmente indicados para fármacos que compiten entre sí farmacológicamente en el órgano diana, fármacos que tienen efectos (terapéuticos y/o adversos) farmacodinámicos similares y para fármacos que habitualmente son administrados concomitantemente.

Para completar el programa de desarrollo clínico de bilastina, se planificó la realización de ensayos para evaluar las posibles interacciones farmacológicas de bilastina con otras sustancias depresoras del SNC. Datos epidemiológicos indican que, junto con el alcohol, los antihistamínicos y los hipnóticos están entre los grupos farmacológicos más utilizados. Según datos de la encuesta sobre alcohol y drogas en la población general en España del Ministerio de Sanidad (EDADES, 2015), un 76,6% de los ciudadanos ha tomado bebidas alcohólicas en los últimos 12 meses, de los que el 10.2% ha consumido alcohol diariamente durante los últimos 30 días, y el consumo de hipnosedantes ha pasado del 5.1% en 2005 a un 11.4% en 2011, convirtiéndose junto con el alcohol en una de las drogas más utilizadas. En base a todo ello, se planificó la realización de los dos ensayos clínicos presentados en esta memoria.

2.2.- OBJETIVOS

2.2.1.- Interacción con alcohol (estudio I)

El objetivo principal planteado fue evaluar si los efectos depresores del alcohol, tras ingesta aguda a dosis de 0.8 g/Kg, se potenciaban con la administración concomitante de una dosis única de bilastina 20 mg (dosis terapéutica) o a una dosis de 80 mg (dosis 4 veces superior), en comparación a un antihistamínico clásico de primera generación (hidroxizina 25 mg) y a un antihistamínico de segunda generación (cetirizina 10mg), ambos administrados a dosis terapéuticas.

Como objetivo secundario se evaluó la tolerabilidad.

2.2.2.- Interacción con lorazepam (estudio II)

El objetivo principal planteado fue evaluar si el tratamiento concomitante con bilastina a dosis terapéuticas (20 mg/d) y lorazepam (3mg/d) potenciaba el efecto depresor sobre el SNC de lorazepam, tras administración única y tras administración repetida durante 8 días.

Como objetivo secundario se evaluó la tolerabilidad.

2.3.- HIPÓTESIS

2.3.1.- Interacción con alcohol (estudio I)

La administración concomitante de alcohol 0.8g/kg y bilastina 20mg no induciría un efecto detrimental a nivel de SNC diferente al inducido por la administración de alcohol solo.

La administración concomitante de alcohol 0.8g/kg y bilastina 80 mg o cetirizina 10 mg inducirían un deterioro a nivel de SNC superior al inducido por la administración de alcohol solo y por la administración concomitante de alcohol y bilastina 20 mg.

La administración concomitante de hidroxizina 25 mg induciría el máximo deterioro a nivel de SNC con una magnitud y duración significativamente superior al resto de condiciones de tratamiento.

La administración concomitante de alcohol y los antihistaminicos evaluados induciría una incidencia y tipología de acontecimientos adversos similar a los acontecimientos adversos ya conocidos y atribuibles a la ingesta de alcohol solo o a los antihistamínicos evaluados.

2.3.2.- Interacción con lorazepam (estudio II)

La administración simultánea de lorazepam 3 mg/d y bilastina 20 mg/d, tras administración única y tras administración repetida, no induciría un deterioro superior a nivel de SNC diferente al inducido por la administración única de lorazepam.

La magnitud del deterioro inducido tras administración repetida sería significativamente inferior al inducido tras la primera administración.

La administración concomitante de lorazepam y bilastina 20 mg induciría una incidencia y tipología de acontecimientos adversos similar a los acontecimientos adversos ya conocidos y atribuibles a lorazepam.

3.- ASPECTOS ÉTICOS

3.1.- AUTORIZACIONES REGULATORIAS

Los protocolos de ensayo clínico fueron evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

3.2.- CONDUCCIÓN ÉTICA DEL ESTUDIO

Los ensayos clínicos se realizaron siguiendo rigurosamente las recomendaciones internacionales para investigación clínica recogidas en la declaración de Helsinki y sus posteriores revisiones, las normas internacionales de Buena Práctica Clínica, los requisitos establecidos en la directiva europea vigente y en las guías del Ministerio de Sanidad y Consumo español para la realización de ensayos clínicos en humanos. Así mismo, se llevaron a cabo siguiendo procedimientos normalizados de trabajo.

3.3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

De forma previa a la realización de cualquier procedimiento de estudio, los sujetos fueron informados verbalmente y de forma detallada de la naturaleza del estudio (objetivos, tipo de tratamientos, metodología) y de los fármacos objeto de estudio (riesgos/beneficios esperados, posibles efectos secundarios y reacciones adversas). Se les explicó claramente que podían suspender su participación en el estudio en cualquier momento sin que ello repercutiera en los pertinentes cuidados médicos. Así mismo, también se les informó de que el investigador principal podía excluirlos en el caso de que lo considerara necesario.

Los sujetos fueron informados de que sus datos personales serían tratados de forma estrictamente confidencial si bien podían ser revisados por el promotor, monitor/auditor o entidades regulatorias. Y de que, de acuerdo con la legislación vigente (LOPD, ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal), tenían derecho a acceder a su historial clínico y podían ejercer sus derechos ARCO (anulación, rectificación, cancelación, omisión) en relación a sus datos personales.

También se les informó de que la empresa promotora del ensayo clínico disponía, como medida cautelar, de un seguro de responsabilidad civil para cubrir los daños y perjuicios en la salud que pudieran producirse como consecuencia de su participación en el estudio. También se les informó de que recibirían una compensación económica (indicando la cantidad exacta) por su participación en el estudio en concepto del tiempo invertido y por cualquier inconveniencia ocasionada.

Además de proporcionar toda la información de forma verbal, pudiendo plantear cualquier cuestión referente al estudio, ésta también se les entregó por escrito proporcionándoles el tiempo suficiente para que tomaran una decisión. También se les informó sobre la posibilidad de consultar con su médico u otras personas antes de proporcionar su consentimiento, pudiendo llevarse una copia de la información por escrito.

3.4.- CONFIDENCIALIDAD

Para preservar la confidencialidad de los datos personales de los sujetos, únicamente el investigador principal, sus colaboradores y el personal técnico que participó en el estudio tuvieron acceso a la identidad de los mismos. Por el mismo motivo, los datos completos de filiación y el consentimiento por escrito se guardó únicamente en el archivo del investigador, aunque pudieron ser revisados por el monitor y/o promotor del estudio.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 (LOPD), sólo se registraron aquellos datos personales que eran necesarios para cubrir los objetivos de este estudio. En ninguno de los informes del estudio apareció ninguna información que pudiera revelar la identidad de los participantes. Cualquier información de carácter personal fue conservada y procesada en condiciones de estricta confidencialidad.

3.5.- SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL

El promotor del ensayo clínico disponía, como medida cautelar, de un seguro de responsabilidad civil, de acuerdo con la legislación vigente, que cubría cualquier daño o perjuicio para la salud que los sujetos incluidos en el estudio hubieran podido sufrir como consecuencia de su participación.

4.- MATERIAL Y MÉTODO

4.1.- DISEÑO Y PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los ensayos se realizaron según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. En cada estudio, los participantes recibieron todas las condiciones de tratamiento evaluadas, con un periodo de blanqueo de 7 días, como mínimo, entre las sesiones/periodos de tratamiento.

Cada sujeto fue asignado, en condiciones de doble ciego, a una secuencia de administración de los tratamientos evaluados según una tabla de aleatorización, previamente generada de forma computerizada y con efecto orden equilibrado. Es decir, permitió controlar que cada uno de los tratamientos fuera administrado el mismo número de veces (y al mismo número de sujetos) en cada sesión/periodo de tratamiento (procedimientos descritos en apartado 4.4.2).

Con el fin de evitar la identificación de los distintos tratamientos, dadas las diferentes características organolépticas y el diferente número de comprimidos a ingerir en cada condición de tratamiento, los comprimidos se presentaron en cápsulas opacas especiales para ensayos clínicos de igual aspecto. En cada estudio, todos los sujetos recibieron el mismo número de cápsulas todos los días de tratamiento. Además, en el estudio de interacción con alcohol (estudio I), se utilizó una técnica de doble enmascaramiento para evitar, en lo posible, la identificación del contenido de la bebida a ingerir de forma concomitante con la medicación (procedimientos descritos en apartado 4.4.3).

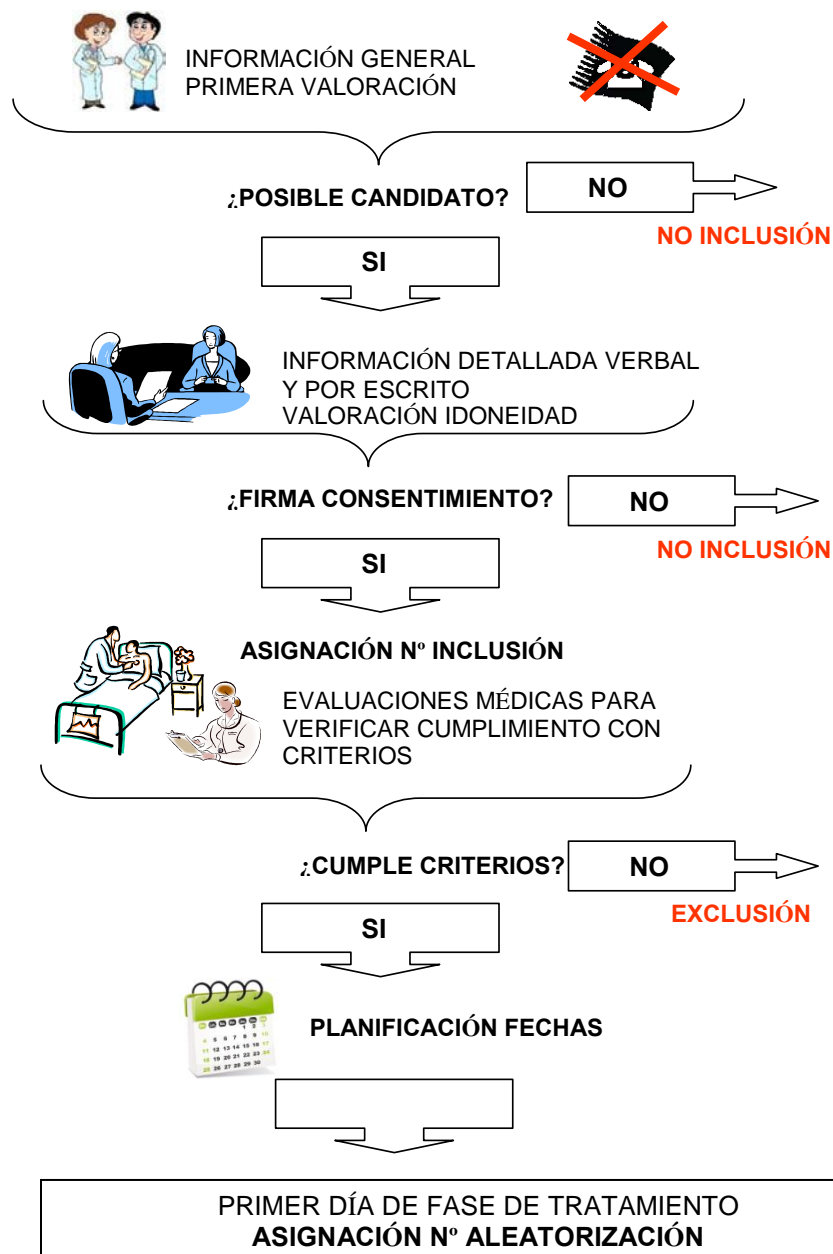
Cada ensayo clínico constaba de dos fases claramente diferenciadas: fase de selección/inclusión y fase de tratamiento.

En la fase de selección/inclusión (3 semanas previas al inicio de la fase de tratamiento), todos los candidatos a participar en el ensayo clínico (EC), tras ser informados oralmente y por escrito y obtener su firma del consentimiento informado (CI), fueron sometidos a una exhaustiva revisión médica con el fin de verificar su estado de salud y el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión. Las evaluaciones médicas realizadas en esta fase incluyeron: anamnesis (historia clínica), exploración física por sistemas incluyendo determinación de peso y talla, registros de constantes vitales (CV), electrocardiograma (ECG), analítica en sangre

(hematología, bioquímica y serología para HIV, hepatitis B y C) y determinación en orina (urianálisis) de drogas de abuso y alcohol (cocaína, anfetamina, opiáceos, etanol, benzodicepinas y cannabis) y, en el caso de ser mujer, test de embarazo en sangre.

Además, se realizó un periodo de entrenamiento en la realización de los tests de rendimiento psicomotor utilizados en el ensayo (12 realizaciones de cada test) con el fin de conseguir un nivel de ejecución estable y de comprobar que dicho nivel estuviera dentro de los valores esperables y fuera equiparable al de los restantes sujetos incluidos en el estudio.

Figura 14: Flujo de actividades en el la fase de selección/inclusión



En esta fase de selección/inclusión, además de proporcionar información sobre el ensayo clínico y sobre los derechos y obligaciones asociadas a su participación, los participantes fueron instruidos para cumplir determinadas pautas:

- Abstenerse de tomar bebidas alcohólicas, bebidas estimulantes (café, té, chocolate, coca-cola o derivados), frutas cítricas o zumos de frutas (especialmente el pomelo) desde 48 horas antes del inicio del estudio y hasta 24 horas después de la finalización del mismo.
- No tomar ninguna medicación desde su inclusión en el estudio hasta +48 horas después de su finalización.
- No realizar ejercicio físico extenuante desde 24 horas antes del inicio del estudio y hasta +24 horas tras su finalización.
- No realizar actividades de riesgo: conducir (coche, moto, bicicleta), manejar maquinaria peligrosa, deportes de riesgo, etc., durante su participación en el estudio.
- Utilizar métodos anticonceptivos seguros durante su participación en el estudio.
- Informar al médico investigador o a un miembro del equipo investigador sobre cualquier molestia o acontecimiento adverso.

En la fase de tratamiento se realizaron, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, evaluaciones del efecto de los tratamientos sobre el SNC (tests objetivos de rendimiento psicomotor y escalas de evaluación subjetiva) y evaluaciones de tolerabilidad y seguridad (registros de CV, ECG, analíticas en sangre, pruebas de detección de drogas/ alcohol, y test de embarazo cuando procedía, en orina). Se monitorizaron y registraron todos los acontecimientos adversos (AA) desde el momento de la inclusión (firma del consentimiento informado) hasta la finalización del estudio. La distribución temporal de las evaluaciones en cada ensayo clínico se describe en el apartado 4.2. La descripción detallada de las evaluaciones realizadas se halla en los apartados 4.5 y 4.6.

4.2.- ESQUEMA DE ESTUDIO

4.2.1.- INTERACCIÓN CON ALCOHOL (estudio I)

La fase de tratamiento consistió en 6 sesiones experimentales (36 horas de duración), separadas entre sí por 7 días de blanqueo, como mínimo. En cada sesión se administró, en condiciones de ayuno y como dosis única, la correspondiente condición de tratamiento. El procedimiento de administración está descrito en el apartado 4.4.1.1.

Los sujetos fueron hospitalizados en el Centre d'Investigació de Medicaments, del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (CIM-Sant Pau), en la noche previa (día 0) al día experimental en que se realizó la administración farmacológica (día 1) y permanecieron ingresados hasta +11 horas postadministración. Al día siguiente (día 2, +24 h postmedicación), acudieron de nuevo al CIM-Sant Pau para la realización de las pertinentes evaluaciones de seguridad (analítica y ECG). En el momento del ingreso, se realizó una valoración médica del estado de salud de los sujetos, una revisión del cumplimiento con los criterios de inclusión/exclusión (C_I/E) y pruebas de detección de drogas y alcohol (y embarazo, en el caso de mujeres) en orina.

Los participantes permanecieron bajo supervisión especializada durante todo el periodo de ingreso. No se les permitió dormir tras la administración farmacológica con el objetivo de controlar el efecto interferidor que pudiera tener sobre el nivel de alerta y el rendimiento psicomotor. Así mismo, con el fin de evitar el decremento en el nivel de activación que producen tanto las comidas copiosas como el ayuno, durante el día experimental en que se realizaron las evaluaciones de rendimiento psicomotor (día 1), los sujetos recibieron pequeños pisolabis a +3 h, +7 h y +9 h postmedicación.

De forma previa a y de forma repetida tras la administración farmacológica se realizaron evaluaciones del nivel de rendimiento psicomotor, de la percepción subjetiva del estado y evaluaciones de tolerabilidad.

La batería de pruebas de evaluación del efecto sobre el SNC tuvo una duración de, aproximadamente, 20 minutos e incluyó:

4.2.2.- INTERACCIÓN CON LORAZEPAM (estudio II)

La fase de tratamiento consistió en 3 periodos (10 días de duración) separados entre sí por un período de blanqueo de 7 días, como mínimo, en los que recibieron la medicación correspondiente, como dosis única, durante 8 días consecutivos (días 1-8).

En la noche previa a la administración de la primera dosis de cada periodo de tratamiento (día 0), los sujetos fueron hospitalizados en el CIM-Sant Pau y permanecieron ingresados hasta +9 horas postadministración de la primera dosis (día 1). Al ingresar se realizó una valoración médica del estado de salud de los sujetos, una revisión del cumplimiento con los criterios de inclusión/exclusión y pruebas de detección de drogas (y embarazo en el caso de mujeres) en orina. Así mismo, también fueron ingresados en CIM-Sant Pau desde 12 horas antes de la administración de la última dosis de tratamiento (día 7) y hasta +9 horas de dicha administración (día 8).

Los días 2-7, de cada periodo experimental, los sujetos acudieron al CIM-Sant Pau, a primera hora de la mañana (8-9 h am), para recibir la correspondiente dosis del tratamiento, y permanecieron ingresados hasta +4h postmedicación.

Durante el ingreso, los participantes permanecieron bajo supervisión especializada por parte del equipo investigador. No se les permitió dormir tras la administración farmacológica con el objetivo de controlar el efecto interferidor que pudiera tener sobre el nivel de alerta y el rendimiento psicomotor. Así mismo, con el fin de evitar el decremento en el nivel de activación que producen tanto las comidas copiosas como el ayuno, durante los días experimentales en que se realizaron las evaluaciones de rendimiento psicomotor (día 1 y día 8) los sujetos recibieron pequeños pisco-labis a +4 h y +7 h postmedicación. Los días 2-7 recibieron un desayuno estándar a +4h, antes de abandonar el centro.

Las evaluaciones del nivel de rendimiento psicomotor y de la percepción subjetiva del estado se realizaron los días 1 (primera dosis) y 8 (última dosis) de tratamiento de forma previa a la correspondiente administración farmacológica (basal) y a diferentes tiempos postmedicación.

La batería de pruebas tuvo una duración de, aproximadamente, 25 minutos e incluyó:

- 8 tests objetivos de rendimiento psicomotor: test de Tapping (TAP), test de Motricidad Fina (FMT), test de Frecuencia Crítica de Fusión-Centello (CFF), test de cancelación “d2” (D2T), test de Tiempo Simple de Reacción (TSR), , test de Tiempo de Reacción Múltiple (TRM), test de Pauli (PAU) y test de Memoria Visual de Reconocimiento (MVR).
- 8 escalas visuales analógicas (VAS) de evaluación subjetiva que valoraron la percepción de somnolencia, tensión, embotamiento, torpeza, pasividad, hostilidad, atención y competencia.

Las evaluaciones de tolerabilidad se realizaron todos los días de tratamiento.

En la siguiente tabla se esquematiza la distribución temporal de las diferentes evaluaciones realizadas.

Tabla 8: Esquema del estudio de interacción con lorazepam (estudio II)

FASE INCLUSIÓN	FASE DE TRATAMIENTO (periodo exprimental 1-3)									
	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9
Firma del CI	X									
Verificación C_I/E	X	X								
Anamnesis	X									
Exploración física	X									X ^Ω
Análisis sanguíneos	X									X
Registros ECG	X									X
Serologías	X									
Urianálisis	X	X								
Entrenamiento	X									
Hospitalización#		↔						↔		
Medicación		X	X	X	X	X	X	X	X	
Piscolabis		X ^α							X ^α	
Tests objetivos		X ^β							X ^β	
Tests subjetivos		X ^β							X ^β	
Registro CV	X	X ^β	X ^μ	X ^μ	X ^μ	X ^μ	X ^μ	X ^μ	X ^μ	X ^μ
Monitorización AAs	←	→								

^Ω Sólo al final del estudio (+24 horas de la última administración de tratamiento)

Ingreso desde las 19 h, aproximadamente (en días 0 y 7) hasta +9h postmedicación (días 1 y 8, respectivamente)

^α +4 h y +7 h postmedicación

^β evaluaciones repetidas a nivel basal y a +1.5 h, +3 h, +6 h y +8 h postmedicación

^μ evaluaciones a nivel basal y a +45 h postmedicación

4.3.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio consistió en jóvenes voluntarios sanos de ambos sexos, reclutados del panel de voluntarios del CIM-Sant Pau.

4.3.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN COMUNES

4.3.1.1.- Criterios de inclusión

1. Sujetos de ambos sexos, de raza caucásica, y con edades comprendidas entre los 18 y los 40 años.
2. Peso corporal dentro del rango de la normalidad (índice de Quetelet entre 19 y 26).
3. Historia clínica y exploración física por sistemas dentro de la normalidad.
4. Sin evidencia de enfermedad orgánica o psiquiátrica, basada en la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias.
5. Tests de laboratorio (hemograma y bioquímica) dentro de los límites de normalidad, de acuerdo a los valores normales de referencia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y/o los valores de normalidad del CIM-Sant Pau.
6. Signos vitales (tensión arterial sistólica/diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura) y registro ECG dentro de la normalidad.
7. No haber participado en otro ensayo clínico durante los 3 meses precedentes.
8. No haber donado sangre en las cuatro semanas previas al inicio del estudio.
9. Aceptación libre de participar en el ensayo, con consentimiento informado por escrito del voluntario.
10. Sujetos con un nivel de rendimiento psicomotor dentro de los valores esperables y equiparable al nivel de los restantes sujetos incluidos en el estudio.

4.3.1.2.- Criterios de exclusión

1. Historia previa de alcoholismo o drogodependencia.
2. Consumidor importante de bebidas estimulantes (> 5 cafés, té, bebidas de cola al día)
3. Antecedentes de alergia, idiosincrasia o hipersensibilidad a fármacos.
4. Toma de cualquier otra medicación en los 15 días previos al inicio de la fase de tratamiento.

5. Serología positiva para hepatitis B, C o para el virus HIV.
6. Haber sido intervenido quirúrgicamente durante los 6 meses anteriores.
7. Ser fumador.
8. Embarazo o lactancia o no utilización de métodos anticonceptivos fiables diferentes de anticonceptivos orales, en el caso de mujeres.

4.3.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN ESPECÍFICOS

4.3.2.1.- Interacción con alcohol (estudio I)

En este tipo de estudios, es imprescindible que los sujetos, sin presentar historia de alcoholismo, mantengan un cierto consumo de alcohol de forma habitual siendo calificados como “bebedores moderados”. En base a los criterios de la Dirección General de Salud Pública (Gómez MT y col., 2002) se estableció el siguiente criterio de inclusión:

- Consumo de 21-60 g/día para varones y de 21-40 g/día para mujeres.

4.3.2.2.- Interacción con lorazepam (estudio II)

En relación al consumo de alcohol, se utilizó el criterio habitualmente seguido en ensayos clínicos Fase I. Se estableció como criterio de exclusión:

- Consumidor importante de bebidas alcohólicas: >40 g/d para hombres y >24 g/d para mujeres.

4.3.3.- CRITERIOS DE RETIRADA

En el protocolo de estudio se estableció, y los sujetos fueron informados de ello, que el investigador podía retirar a un sujeto del estudio por alguna de las siguientes razones:

- Solicitud del sujeto de abandonar el estudio
- Incidencia de cualquier AA, alteración de parámetros analíticos, enfermedad u otra condición médica o situación que pudiera comprometer la seguridad del participante si continuaba en el estudio.

- Incumplimiento con los requisitos del protocolo e instrucciones proporcionadas
- Ingesta de alguna medicación o producto prohibido
- Embarazo
- Pérdida de seguimiento

4.3.4.- TAMAÑO MUESTRAL

Dadas las características de los ensayos clínicos (estudios exploratorios) no se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra. El tamaño muestral se determinó en base al conocimiento adquirido en estudios previos respecto a las principales variables objeto de estudio (pruebas objetivas de rendimiento psicomotor y cuestionarios de evaluación subjetiva) y considerando el número de condiciones de tratamiento a evaluar. Se estimó adecuado un tamaño muestral de 24 sujetos para el estudio de interacción con alcohol (estudio I) y de 18 sujetos para el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).

4.4.- TRATAMIENTOS

4.4.1.- IDENTIFICACIÓN Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Todas las administraciones farmacológicas se realizaron, como dosis única y a primera hora de la mañana, en condiciones de ayuno para alimentos sólidos de 10 horas como mínimo y con una restricción de la ingesta de agua de en las tres horas previas a la ingesta y durante las tres horas posteriores.

4.4.1.1.- Interacción con alcohol (estudio I)

Se administraron, según pauta a dosis única, las siguientes condiciones de tratamiento:

- PLA bilastina placebo + alcohol placebo
- ALC bilastina placebo + alcohol vero 0.8 g/Kg
- B20+A bilastina 20 mg + alcohol vero 0.8 g/Kg
- B80+A bilastina 80 mg + alcohol vero 0.8 g/Kg
- CET+A cetiricina 20 mg + alcohol vero 0.8 g/Kg
- HYD+Ahidroxicina 25 mg + alcohol vero 0.8 g/Kg

En la tabla siguiente se especifican las principales características identificativas de los fármacos utilizados en el estudio.

Tabla 9: Identificación de los fármacos utilizados en el estudio de interacción con alcohol (estudio I).

	Bilastina	Cetirizina	Hidroxizina	Placebo
Nombre comercial	Bilatex®	Zyrtec®	Atarax®	-----
Forma farmacéutica	comprimidos	comprimidos	comprimidos	comprimidos
Vía de administración	oral	oral	oral	oral
Dosis	10 mg	10 mg	25 mg	---
Elaborado por	FAES FARMA	UCB Pharma	UCB Pharma	FAES FARMA
Nº de lote	E11/04 A	03D22B	X13	E02/04 D0

Los comprimidos fueron encapsulados por FAES FARMA (en cápsulas de material opaco especiales para ensayos clínicos) con el fin de garantizar las condiciones de doble-ciego. En cada condición de tratamiento se administraron 4 cápsulas junto al inicio de la ingesta de una bebida (400 ml) que podía contener alcohol vero o no (procedimiento descrito en apartado 4.4.3.1).

Las bebidas siempre fueron preparadas, inmediatamente antes de su administración, por un miembro del equipo investigador no implicado directamente en los procedimientos experimentales del ensayo.

Para la preparación de la bebida con contenido alcohólico se utilizó vodka (40% alcohol) y zumo de naranja. Se siguieron las siguientes pautas:

1. A primera hora de la mañana se registro el peso corporal de cada sujeto.
2. Se calculó el volumen (ml) de vodka a administrar para obtener 0.8g/Kg mediante las siguientes operaciones:
 - gramos de alcohol = peso x 0.8
 - mililitros de alcohol = gramos de alcohol / densidad del alcohol
 - mililitros de vodka = ml alcohol x [100/40]
3. El volumen resultante de vodka se diluyó en agua hasta obtener un volumen total de 200ml.
4. Se añadió zumo de naranja hasta obtener un volumen de 400 ml.

5. El volumen final se distribuyó en 6 vasos que se recubrieron con papel de aluminio y se introdujo una pajita para permitir su ingesta. Sobre el papel de aluminio se añadieron 2ml de vodka.

Para la preparación de la bebida sin contenido alcohólico, el volumen de vodka se sustituyó por agua.

El tiempo disponible para la ingesta de la bebida fue de 30 minutos (1 vaso cada 5 minutos). Los sujetos fueron instruidos para ingerir la bebida de la forma más homogénea posible. En todos los casos, la medicación fue administrada con el primer vaso de bebida.

4.4.1.2.- Interacción con lorazepam (estudio II)

Se administraron, durante 8 días consecutivos y según pauta a dosis única, las siguientes condiciones de tratamiento:

- PLA lorazepam placebo + bilastina placebo
- LOR lorazepam 3mg + bilastina placebo
- L+B lorazepam 3mg + bilastina 20mg

En la siguiente tabla se especifican las principales características identificativas de los fármacos utilizados en el estudio.

Tabla 10: Identificación de los fármacos utilizados en el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).

	Bilastina	Lorazepam	Placebo
Nombre comercial	Bilatex®	Orfidal®	-----
Forma farmacéutica	comprimidos	comprimidos	comprimidos
Vía de administración	oral	oral	oral
Dosis	20 mg	3 mg	---
Elaborado por	FAES FARMA	WYET FARMA	FAES FARMA
Nº de lote	E02/6	P2014A	E08/06 D0

Los comprimidos fueron encapsulados por FAES FARMA (en cápsulas de material opaco especiales para ensayos clínicos) con el fin de garantizar las condiciones de doble-ciego. En

cada condición de tratamiento se administraron 3 cápsulas (procedimiento descrito en apartado 4.4.3.2).

4.4.2.-ALEATORIZACIÓN

Cada sujeto fue asignado al azar a un número de aleatorización que correspondía a una secuencia de tratamiento diferente según una tabla previamente generada.

4.4.2.1.- Interacción con alcohol (estudio I)

Se generaron 24 secuencias diferentes de administración. El esquema de aleatorización permitió que todos los tratamientos fueran administrados el mismo número de veces en cada periodo experimental y el mismo número de veces en cada grupo de sujetos (n=6 sujetos/grupo) y sesión experimental de tratamiento.

Tabla 11: Tabla de aleatorización para el estudio de interacción con alcohol (estudio I).

Nº aleatorización	Sesión1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión5	Sesión 6
01	F	C	A	D	B	E
02	E	B	F	A	D	C
03	C	A	D	B	E	F
04	A	E	B	F	C	D
05	D	F	E	C	A	B
06	B	D	C	E	F	A
07	B	F	C	A	D	E
08	E	C	D	B	F	A
09	F	A	B	E	C	D
10	C	B	A	D	E	F
11	D	E	F	C	A	B
12	A	D	E	F	B	C
13	F	C	E	B	D	A
14	D	F	B	A	C	E
15	E	B	C	D	A	F
16	B	D	A	F	E	C
17	C	A	F	E	B	D
18	A	E	D	C	F	B
19	D	F	E	B	A	C
20	E	D	C	A	F	B
21	F	B	A	D	C	E
22	A	E	D	C	B	F
23	C	A	B	F	E	D
24	B	C	F	E	D	A

A= Placebo; B=CET+A; C=ALCH; D=B20+A; E=B80+A; F=HYD+A

4.4.2.2.- Interacción con lorazepam (estudio II)

Se generaron 6 secuencias de tratamiento diferentes (ABC, BCA, CAB, ACB, CBA, BAC), asignando 3 sujetos a cada una de las secuencias. El esquema de aleatorización permitió que los tratamientos fueran administrados el mismo número de veces en cada periodo de tratamiento.

Tabla 12: Tabla de aleatorización para el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).

Nº aleatorización	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
01	A	B	C
02	C	A	B
03	C	B	A
04	C	A	B
05	A	C	B
06	B	C	A
07	A	C	B
08	B	C	A
09	A	B	C
10	C	A	B
11	B	C	A
12	C	B	A
13	B	A	C
14	B	A	C
15	C	B	A
16	A	B	C
17	A	C	B
18	B	A	C

A= bilastine 20mg + lorazepam3mg B= placebo C= lorazepam 3mg

4.4.3.- PROCEDIMIENTOS DOBLE CIEGO/DOBLE ENMASCARAMIENTO

4.4.3.1.- Interacción con alcohol (estudio 1)

Con el fin de garantizar las condiciones doble ciego, en cada sesión experimental los sujetos tomaron 4 cápsulas de aspecto idéntico y bebieron una bebida con sabor a naranja que podía contener alcohol vero o no. Para cada condición de tratamiento, las cápsulas contenían:

- Placebo:
4 cápsulas conteniendo cada una de ellas 1 comprimido de placebo
- Bilastina 20 mg :
1 cápsula conteniendo 1 comprimido de bilastina 20 mg
3 cápsulas, conteniendo cada una de ellas 1 comprimido de placebo

- Bilastina 80 mg :
 - 4 cápsulas conteniendo cada una de ellas 1 comprimido de bilastina 20 mg
- Hidroxizina 25 mg :
 - 1 cápsula conteniendo 1 comprimido de hidroxizina 25 mg
 - 3 cápsulas, conteniendo cada una de ellas 1 comprimido de placebo
- Cetirizina 10 mg :
 - 1 cápsula conteniendo 1 comprimido de cetirizina 10 mg
 - 3 cápsulas, conteniendo cada una de ellas 1 comprimido de placebo

La etiqueta de la medicación no contenía ninguna información que permitiera identificar el tratamiento que se estaba administrando.

En la preparación de la bebida no alcohólica, en orden de enmascarar en la medida de lo posible el contenido de ésta, se añadieron 2 ml de alcohol en la tapa de los vasos.

4.4.3.2.- Interacción con lorazepam (estudio II)

Con el fin de garantizar las condiciones doble ciego, cada día de tratamiento en cada periodo experimental, los sujetos tomaron 2 cápsulas de aspecto idéntico. Para cada condición de tratamiento, las cápsulas contenían:

- Placebo:
 - 2 cápsulas conteniendo cada una de ellas 1 comprimido de placebo
- Lorazepam:
 - 1 cápsula conteniendo 3 comprimidos de lorazepam 1 mg
 - 1 cápsula conteniendo 1 comprimido de placebo
- Bilastina + Lorazepam:
 - 1 cápsula conteniendo 3 comprimidos de lorazepam 1 mg
 - 1 cápsula conteniendo 1 comprimido de bilastina 20 mg

4.5.- EVALUACIONES FARMACODINÁMICAS

4.5.1.- PRUEBAS OBJETIVAS DE RENDIMIENTO PSICOMOTOR

Test de Nistagmo (NYS)

El nistagmo consiste en un brusco movimiento espasmódico característico del ojo, que se observa al inicio y al final de un periodo de rotación. Uno de los nistagmos fisiológicos es el de "punto final", que aparece cuando se mira por el extremo del ojo y que se considera un temblor de los músculos oculares cuando la contracción es máxima. La aparición más o menos temprana de este nistagmo está influida por compuestos como el alcohol. Para la realización de la prueba, el sujeto se coloca frente a un determinado punto situado en línea recta a 50 cm del centro de los ojos y de forma que no le es posible girar la cabeza. Dicho punto se desplazará hacia la izquierda primero y después hacia la derecha, formando un ángulo de 180 grados y manteniendo en todo momento la distancia de 50 cm con el centro de los dos ojos. El sujeto es instruido para mantener la mirada fija en dicho punto, tanto cuando está móvil como en su desplazamiento. Un técnico entrenado desplaza lentamente el punto desde el centro hacia la derecha y la izquierda alternativamente y anota el grado de aparición del nistagmo.

Test de Tapping (TAP)

Prueba computerizada que evalúa la habilidad para realizar movimientos rápidos con la mano. El sujeto, mediante un estilete, debe golpear tan rápido como le sea posible sobre una pequeña superficie metálica de 6x6 cm durante un periodo de 30 segundos, utilizando para ello la mano dominante y sin apoyar el brazo.

Test de Motricidad Fina (FMT)

Prueba de lápiz y papel que evalúa la habilidad para realizar movimientos rápidos y precisos y que requiere una coordinación óculo-bimanual. En la hoja de trabajo se presentan dos rectángulos de 10x5cm, uno para la mano derecha y otro para la mano izquierda, divididos en 10x10 rectángulos más pequeños. La tarea consiste en marcar un punto en el centro de cada uno de los rectángulos pequeños, cambiando de línea en forma serpenteante y sin apoyar el brazo con el que está marcando los puntos. El tiempo disponible para cada rectángulo es de 10 segundos.

Estimación Temporal (TET)

Prueba computerizada que evalúa la percepción subjetiva del paso del tiempo. El sujeto debe apretar una tecla determinada del panel del ordenador cuando estime que han pasado 15 segundos a partir de una señal acústica. Éste no dispone de un intervalo objetivo estándar que le permita hacer comparaciones. Cada realización consta de un bloque de 5 estimaciones independientes.

Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (CFF)

Prueba computerizada que utiliza el método basado en los "límites de percepción" para determinar el umbral de fusión-centelleo. Consiste en un visor en cuyo interior hay una luz roja de 2 mm de diámetro, que durante el test oscilará a diferente velocidad en ciclos alternativos de incrementos y decrementos de frecuencias (de 25 a 60 Hz). La tarea consiste en pulsar el botón correspondiente en el preciso momento en que el sujeto percibe que la luz cambia de oscilante a estable (punto de fusión) y viceversa, de estable a oscilante (punto de centelleo). Cada realización consta de un bloque de 4 ciclos de incrementos/decrementos.

Test de cancelación "d2" (TD2)

Prueba de lápiz y papel que evalúa el nivel de atención-concentración y el reconocimiento de información sensorial. Consiste en la presentación de símbolos muy similares (*d* o *p* con 1-4 comillas situadas, individualmente o en pares, en la parte superior y/o inferior de la letra. Consta de dos páginas de aspecto similar, cada una de ellas compuesta por 14 líneas que a su vez contienen 47 símbolos. La tarea consiste en marcar con un trazo únicamente aquellos símbolos que presentan una determinada característica diferenciadora del resto de símbolos (letras *d* con 2 comillas: o dos arriba o dos abajo o una arriba y otra abajo). El tiempo disponible para cada línea es de 10 segundos.

Tiempo Simple de Reacción (TSR)

Prueba computerizada que evalúa el tiempo que una persona necesita para reaccionar a estímulos visuales sencillos. Los estímulos presentados (un total de 30 estímulos) consisten en el encendido de una señal amarilla en la pantalla del ordenador a intervalos variables, randomizados entre 2.5 y 6.5 segundos. La tarea consiste en presionar el botón de respuesta, de la forma más rápida posible, cada vez que se presenta el estímulo. Los sujetos son instruidos

para mantener presionado el botón de reposo mientras esperan la presentación del estímulo y para volver a presionarlo lo más rápido posible tras presionar el botón de respuesta.

Tiempo de Reacción Múltiple (TRM)

Prueba computerizada que evalúa el tiempo que una persona necesita para reaccionar a estímulos visuales y acústicos que se presentan de forma continua y rápida durante un intervalo de 4 minutos. Consiste en la presentación en la pantalla de círculos de diferente color (amarillo, verde, rojo, blanco, azul) y 2 rectángulos de color blanco. Además, se presentan 2 estímulos auditivos diferentes (tonos agudos y tonos graves). A cada estímulo corresponde un botón de respuesta: botones de color para estímulos visuales y pedales para estímulos auditivos. El sujeto debe utilizar ambas manos y pies para la realización de la prueba.

Test de Pauli (PAU)

Prueba computerizada que evalúa la habilidad para mantener la concentración y la fatigabilidad en tareas mentales bajo presión temporal. Consiste en la realización de tareas aritméticas sencillas (sumas y restas de números de un dígito) de la forma más rápida y precisa posible. En la pantalla aparecen 2 números, uno en la parte superior y otro en la parte inferior, con un símbolo entre ambos indicando la operación a realizar.

Memoria Visual de Reconocimiento (MVR)

Prueba computerizada que evalúa la habilidad para reconocer estímulos visuales presentados previamente. En la pantalla se presenta de forma sucesiva 210 ítems diferentes (palabras, objetos, números, sílabas sin sentido, combinaciones letras-números, objetos abstractos). La tarea consiste en contestar a cada ítem en función de si el sujeto reconoce como ya presentado o si considera que se presenta por primera vez.

4.5.2.- ESCALAS DE EVALUACIÓN SUBJETIVA

Consisten en líneas horizontales de 100mm en cuyos extremos se hallaban palabras que expresan estados anímicos opuestos. El sujeto debe marcar, con un trazo, el punto más apropiado de la línea que mejor refleje su sensación, no pudiendo identificar las respuestas previas dadas por él mismo.

4.6.- EVALUACIONES DE SEGURIDAD / TOLERABILIDAD

4.6.1.- PRUEBAS MÉDICAS

Se realizaron las siguientes pruebas:

- Anamnesis (sólo en la fase de selección/inclusión)
- Exploración física por sistemas y aparatos (en la fase de selección/inclusión y al finalizar el estudio)
- Registros ECG de 12 derivaciones, en condiciones de reposo según procedimiento estándar, utilizando un cardiógrafo de 12 derivaciones, a una velocidad de 25 mm/segundo y por lo menos 4 complejos enteros. En la fase de selección/inclusión y a +24h de finalizar cada sesión/periodo de tratamiento.
- Analíticas en sangre (hematología y bioquímica). En la fase de selección/inclusión también se realizaron serologías para HIV, hepatitis B y hepatitis C.
- Registros de constantes vitales (presión arterial sistólica y distólica, frecuencia cardiaca) mediante un esfigmomanómetro digital, tras cinco minutos de reposo en decúbito supino, en la fase de selección/inclusión, en la fase de tratamiento a diferentes tiempos de evaluación y al finalizar el estudio. Al inicio y final del estudio también se realizaron registros en bipedestación.
- Pruebas de detección de drogas de abuso (etanol, cannabis, anfetaminas, cocaína, opiáceos y benzodiazepinas), alcohol y, en el caso de ser mujer, de embarazo en orina. En la fase de selección/inclusión se realizaron en sangre y en la fase de tratamiento, en orina.

4.6.2.- ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se monitorizaron y registraron todos los eventos adversos, síntomas o signos no deseados ocurridos desde el momento de la inclusión del sujeto en el estudio hasta la finalización del mismo. Cada uno de ellos fue valorado por un médico del equipo investigador siguiendo los siguientes criterios:

- Gravedad

Un acontecimiento adverso grave es aquel que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, requiera o prolongue la hospitalización, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o de lugar a una anomalía o malformación congénita.

- Intensidad (magnitud del efecto y grado de afectación)
 1. Leve: signos y/o síntomas que son fácilmente tolerados y no interfieren con la actividad cotidiana del sujeto. Los signos y síntomas son transitorios y no requieren terapia o intervención médica.
 2. Moderada: acontecimientos que producen un nivel bajo de molestia, pueden interferir pero no impiden la actividad habitual y por lo general mejoran con medidas terapéuticas simples.
 3. Severa: acontecimientos que interrumpen la actividad cotidiana del sujeto y que generalmente son incapacitantes y requieren tratamiento farmacológico sistémico.
- Causalidad (imputabilidad al tratamiento(s) en estudio)
 1. Cierta: suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio que:
 - Aparece en una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco
 - No puede ser explicado por enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas.
 - La manifestación observada coincide con el esquema de reacciones adversas conocidas del fármaco implicado.
 - Mejora al interrumpir la administración del fármaco
 - Reaparece al administrarlo de nuevo.
 2. Probable: suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio que:
 - Aparece en una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco
 - No puede ser explicado por enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas.
 - La respuesta a la interrupción del fármaco es clínicamente plausible.
 - La información sobre la reexposición puede faltar o ser poco clara.
 3. Posible: suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio que:
 - Aparece en una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco.
 - Podría ser explicado por enfermedad concurrente u otros fármacos o sustancias químicas.
 - La información sobre la interrupción puede faltar o ser poco clara.

4. Improbable (dudosa): suceso clínico o alteración de prueba de laboratorio que:

- Aparece con una relación temporal tras la administración del fármaco que hace improbable (pero no imposible) una relación causal.
- La enfermedad de base, otros fármacos o sustancias químicas proporcionan explicaciones plausibles.

5. No valorable/No clasificable:

Informe que sugiere una reacción adversa pero que no puede ser valorado por disponer de información insuficiente o contradictoria. Además, no se puede complementar ni verificar la información disponible.

6. No relacionada

Un suceso clínico que aparece sin relación temporal con la administración del fármaco (por ejemplo, antes de la administración) y que puede ser explicado completamente por otros factores diferentes al fármaco en estudio.

- **Esperabilidad**

Cuando la causalidad de un evento adverso se valora como relacionada con el fármaco en estudio, el médico investigador valoró la esperabilidad en base al conocimiento de la reacción adversa y de cualquier información relevante del fármaco en estudio:

- Esperable: la RA es consistente con la información de toxicidad del fármaco en estudio descrita en el manual del investigador o en la ficha técnica.
- Inesperada: la RA no es consistente con la información de toxicidad

Además de estos criterios de valoración, para cada acontecimiento adverso también se registró la siguiente información: fecha y hora de aparición y de remisión, evolución (remisión total, remisión parcial, persistente) y, si procedía, medidas adoptadas para su tratamiento.

4.7.- VARIABLES PRINCIPALES

Las variables principales son las obtenidas en las diferentes pruebas objetivas de rendimiento psicomotor y las escalas de evaluación subjetiva. Se evaluaron las siguientes:

- Test de Nistagmo: grado promedio de aparición del nistagmo en el giro hacia la derecha y hacia la izquierda.
- Test de Tapping: promedio de golpes/segundo en un periodo de 30 segundos.

- Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo: umbral promedio de fusión-centelleo obtenido en 4 ciclos de incrementos/decrementos.
- Estimación Temporal: promedio del periodo temporal estimado en cinco realizaciones sucesivas.
- Tiempo de Reacción Simple. tiempo decisión y tiempo motor promedio en la reacción a estímulos visuales sencillos. El tiempo de decisión se define como el tiempo entre la presentación del estímulo y el dejar de presionar el botón de reposo. El tiempo motor se define como el tiempo entre que el sujeto deja de presionar el botón de reposo y presiona el botón de respuesta.
- Tiempo de Reacción Múltiple: número de reacciones correctas y tiempo promedio de reacción para las respuestas correctas. El tiempo de reacción se define como el tiempo entre la presentación del estímulo y la presión del botón de respuesta.
- Test de Pauli: número de operaciones aritméticas realizadas y porcentaje de operaciones aritméticas realizadas incorrectamente.
- Test de Cancelación "d2": número total de símbolos cancelados y el número de símbolos cancelados correctamente.
- Test de Motricidad Fina: número total de rectángulos punteados y número de rectángulos punteados correctamente.
- Memoria de Reconocimiento: número de ítems correctamente reconocidos y tiempo promedio de reconocimiento para las respuestas correctas. El tiempo de reconocimiento se define como el tiempo entre la presentación del ítem y la presión del botón de respuesta.
- Escalas analógicas visuales: puntuaciones obtenidas en la percepción de ebriedad, somnolencia, embotamiento, enojo, torpeza, atención, felicidad, competencia, hostilidad, interés, nerviosismo, pasividad, tensión y extroversión.

4.8.- CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

Durante el estudio se realizaron monitorizaciones periódicas en las que se revisó la adherencia al protocolo y a las normas de Buena Práctica Clínica (BPCs). El 100% de los documentos fuente de Consentimiento Informado fueron revisados y el 100% de los datos transcritos al CRD fueron verificados frente a los documentos fuente.

La base de datos y el archivo del investigador fue auditado por la Unidad de Garantía de Calidad del Institut de Reserca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el fin de asegurar la fiabilidad de los datos, se llevaron a cabo métodos de validación y verificación de los mismos consistentes en: doble entrada de datos (por operadores independientes) y confrontación de ambos ficheros; modificación de los datos erróneos y nuevo contraste tras cada modificación del fichero de datos, hasta la total concordancia de ambas entradas.

El análisis estadístico se realizó en el centro, por el responsable de biometría, utilizando el paquete estadístico IBM-SPSS versión 22.0. En todos los análisis se consideró una $p < 0.05$ como criterio de rechazo de la hipótesis nula (H_0).

5.1.- POBLACIÓN DE ANÁLISIS

Se definieron dos poblaciones de análisis:

- 1.- “Población por protocolo”, para el análisis de las variables farmacodinámicas (efecto sobre el SNC), definida como los sujetos que completaron el estudio.
- 2.- “Población por intención de tratar”, para el análisis de las variables de tolerabilidad, definida como todos los sujetos randomizados que tomaron, como mínimo, una dosis de tratamiento en estudio.

5.2.- ANÁLISIS DEL EFECTO SOBRE EL SNC

En primer lugar, se realizó un análisis global con el fin de evaluar si había diferencias significativas atribuibles al factor género. Para cada variable, de forma separada, se aplicó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas de 3 factores en el estudio I (tratamiento, tiempo, sexo) o de 4 factores en el estudio II (tratamiento, día, tiempo, sexo).

En el plan de análisis estadístico se especificó que el factor “sexo” se incluiría como covariante en todos los análisis únicamente si en este análisis preliminar se hallaban diferencias significativas para la interacción “tratamiento x tiempo x sexo”, en el estudio I, o para la interacción “tratamiento x día x tiempo x sexo”, en el estudio II.

Todos los ANOVAs se realizaron mediante el procedimiento “modelo lineal general” (GLM) y se escogieron las significaciones de la aproximación univariante, mediante la corrección de un posible problema de esfericidad mediante el test de Greenhouse-Geisser.

5.2.1.- SIMILITUD DE LAS CONDICIONES BASALES

Se analizaron los valores obtenidos, en cada una de las variables objetivas/subjetivas y de forma separada, antes del inicio de cada sesión/periodo experimental, expresados como datos directos, mediante un ANOVA de un factor (sesión/periodo). En el caso de hallar diferencias estadísticamente significativas, se aplicaron los correspondientes test de "t" de comparación de pares.

5.2.2.- ANÁLISIS PARAMÉTRICO DEL EFECTO

Se analizaron de forma separada cada una de las variables objetivas y subjetivas. A los valores obtenidos en cada sesión/periodo de tratamiento, el día 1 de tratamiento (estudio I y II) y el día 8 de tratamiento (estudio II) se les aplicó los siguientes análisis:

5.2.2.1.- Análisis global del efecto de los tratamientos a lo largo del tiempo

A los valores obtenidos de forma previa a la administración (basal) y en todas las evaluaciones postmedicación, se les aplicó un ANOVA de 2 factores (tratamiento/tiempo) de medidas repetidas. En dicho ANOVA se incluyeron los siguientes factores: "tratamiento", "tiempo" y "tratamiento x tiempo".

Este análisis se efectuó de dos modos diferentes:

- Expresando los datos como diferencias respecto al valor basal para obtener información sobre las posibles diferencias entre los tratamientos, considerando conjuntamente todos los tiempos.
- Expresando los datos como valores directos para obtener información sobre el posible efecto del transcurso temporal, de forma global para el conjunto de tratamientos, así como sobre la posible interacción entre éste y las diferentes condiciones de tratamiento. Este

último factor (interacción tiempo x tratamiento) proporciona información sobre si el efecto de los tratamientos evoluciona de forma diferente a través del tiempo.

5.2.2.2.- Análisis pormenorizado de las diferencias entre tratamientos

A los valores obtenidos en las diferentes condiciones de tratamiento en cada tiempo de evaluación se les aplicó un ANOVA de un factor (Tratamiento) de medidas repetidas y, pruebas test de "t" de comparación de pares. Los datos se expresaron como diferencias respecto al basal correspondiente.

5.2.2.3.- Análisis pormenorizado del perfil temporal del efecto

A los valores obtenidos en cada condición de tratamiento en todos los tiempos de evaluación (incluyendo el valor basal) se les aplicó un ANOVA de un factor (tiempo) de medidas repetidas y, pruebas test de "t" de comparación de pares. Los datos se expresaron como datos directos.

5.2.3.- ANÁLISIS GLOBAL NO PARAMÉTRICO DEL EFECTO

Con el fin de obtener una visión global del efecto sobre el SNC de cada una de las intervenciones farmacológicas se realizó un análisis mediante una aproximación global no-paramétrica, considerando de forma conjunta todos los resultados obtenidos en las diferentes pruebas objetivas de rendimiento psicomotor, por un lado, y en las diferentes escalas de evaluación subjetiva, por otro.

Las relaciones tratamiento/efecto se evaluaron mediante el análisis de la varianza de dos clasificaciones por suma de rangos de Friedman y el test de Wilcoxon-Wilcox de comparación de pares, expresándose los valores como cambios respecto al nivel basal. El test de Friedman es un análisis doble de la varianza aplicado a rangos y a muestras no independientes. El test de Wilcoxon-Wilcox es el correspondiente método de comparación múltiple de varias muestras relacionadas.

Previo al análisis, se realizaron las transformaciones necesarias de las puntuaciones obtenidas en los diferentes tests con el fin de que, en todos ellos, coincidiera el sentido del deterioro en todos ellos. Se estableció que el decremento de los valores fuera indicativo de deterioro (a menor

valor, mayor deterioro). En consecuencia, las puntuaciones (expresadas como diferencias respecto a basal) para variables en las que el deterioro se asocia al incremento de los valores (por ejemplo, el tiempo de reacción) se multiplicaron por [-1].

En las evaluaciones objetivas, se consideró indicativo de deterioro:

- el decremento del ángulo de aparición del nistagmo (NYS).
- el decremento del nº de golpes/segundo (TAP).
- el incremento en el periodo temporal estimado (TET).
- el decremento del umbral crítico de fusión-centello (CFF).
- el incremento del tiempo de decisión y el tiempo motor en el TSR.
- el decremento de estímulos contestados correctamente y el incremento del tiempo de reacción en el TRM.
- el decremento del número de operaciones aritméticas resueltas correctamente y el incremento del porcentaje de respuestas incorrectas en el PAU.
- el decremento del número de respuestas totales y correctas obtenidas en el TD2.
- el decremento del número de respuestas totales y correctas obtenidas en el FMT.
- el decremento de ítems reconocidos correctamente y el incremento del tiempo de reconocimiento en el test MVR.

En las evaluaciones subjetivas, se consideró indicativo de un efecto sedante:

- el incremento de la sensación subjetiva de somnolencia, embotamiento, torpeza y pasividad, felicidad y extroversión.
- el decremento de la sensación subjetiva de atención, competencia, nerviosismo, tensión, enojo, hostilidad e interés.

Una vez transformadas las puntuaciones, se generó una nueva matriz de datos en la que:

- las filas correspondían a cada una de las variables incluidas en el análisis (ej. milisegundos en el TSR, número de respuestas correctas TD2, número de respuestas incorrectas en el TD2, etc.)
- las columnas correspondían a cada tiempo/tratamiento (ej. +1h/tratamiento A, +3h tratamiento A, +1h/tratamiento B, +3h/tratamiento C, etc.)

- los datos de las celdas provenían de la media aritmética, de las diferencias respecto a basal, para cada variable en cada tiempo y tratamiento.

La aplicación del test estadístico de suma de rangos de Friedman, utilizando el programa estadístico IBM-SPSS, proporcionó los rangos promedio (un equivalente ordinal de la mediana) para cada tiempo y tratamiento así como el valor de χ^2 y el valor "p" asociado para cada tiempo de evaluación. La suma de estos rangos promedio proporcionó el rango promedio para cada condición de tratamiento. De este modo se obtuvo una matriz del siguiente tipo:

	tto A	tto B	tto X	χ^2	P	Wilcoxon-Wilcox
tiempo 1	R _{A1}	R _{B1}	R _{X1}	χ_{T1}^2	p _{t1}	A1 vs. B1; A1 vs. X1 B1 vs. X1
tiempo 2	R _{A2}	R _{B2}	R _{X2}	χ_{T2}^2	p _{t2}	A2 vs. B2; A2 vs. X2 B2 vs. X2
.....	
tiempo n	R _{An}	R _{Bn}	R _{Xn}	χ_{Tn}^2	p _{tn}	An vs. Bn; An vs. Xn Bn vs. Xn
TOTAL	R _{CA}	R _{CB}	R _{CX}	χ_R^2	p _R	A vs. B; A vs. X B vs. X

El valor de χ^2 considerando todas las condiciones de tratamiento y todos los tiempos se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\chi_R^2 = \left[\frac{12}{nk(k+1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 \right] - 3n(k+1)$$

donde: n nº de variables x nº tiempos de evaluación

K número de tratamientos

R_i..... suma de rangos para cada tratamiento

Si el valor de χ_R^2 iguala o supera el valor tabulado (para determinados valores de k, n y p) en la tabla de límites del 5% y del 1% para el test de Friedman (Sachs L, 1978) se concluye que no todas las columnas proceden de una misma población. Es decir, hay diferencias significativas entre los tratamientos. La comparación por pares entre los tratamientos, considerando de forma conjunta todos los tiempos de evaluación, se realizó utilizando la siguiente fórmula:

$$D = W \sqrt{\frac{nk(k+1)}{12}}$$

Donde el valor de W se obtiene de la tabla de Wilcoxon y Wilcox para las diferencias entre pares (Sachs L, 1978), para un determinado nivel de significación. Si la diferencia entre las sumas de rangos para los diferentes tratamientos iguala o supera el valor de D , se concluye que hay diferencias significativas entre los dos tratamientos comparados.

Adicionalmente, en base a la suma de rangos obtenida para cada condición de tratamiento (considerando conjuntamente todos los tiempos de evaluación) y de forma separada para cada estudio, se calculó el índice de deterioro inducido, por cada condición de tratamiento activo, según la siguiente ecuación:

$$IDTi = \frac{SRTi - SR_{placebo}}{SRTT} * 100$$

Donde:

IDTi	índice de deterioro para tratamiento i
SRTi	suma de rangos para el tratamiento i
SR _{placebo}	suma de rangos para la condición placebo
SRTT	suma de rangos para todas las condiciones experimentales

5.3.- ANÁLISIS DE TOLERABILIDAD

No se aplicó ningún análisis estadístico a las variables de tolerabilidad. Los valores obtenidos en las evaluaciones de tolerabilidad fueron valorados durante el desarrollo del estudio en términos de “cambios clínicamente relevantes”. Los acontecimientos adversos fueron valorados siguiendo los criterios descritos en el apartado 4.6.2.

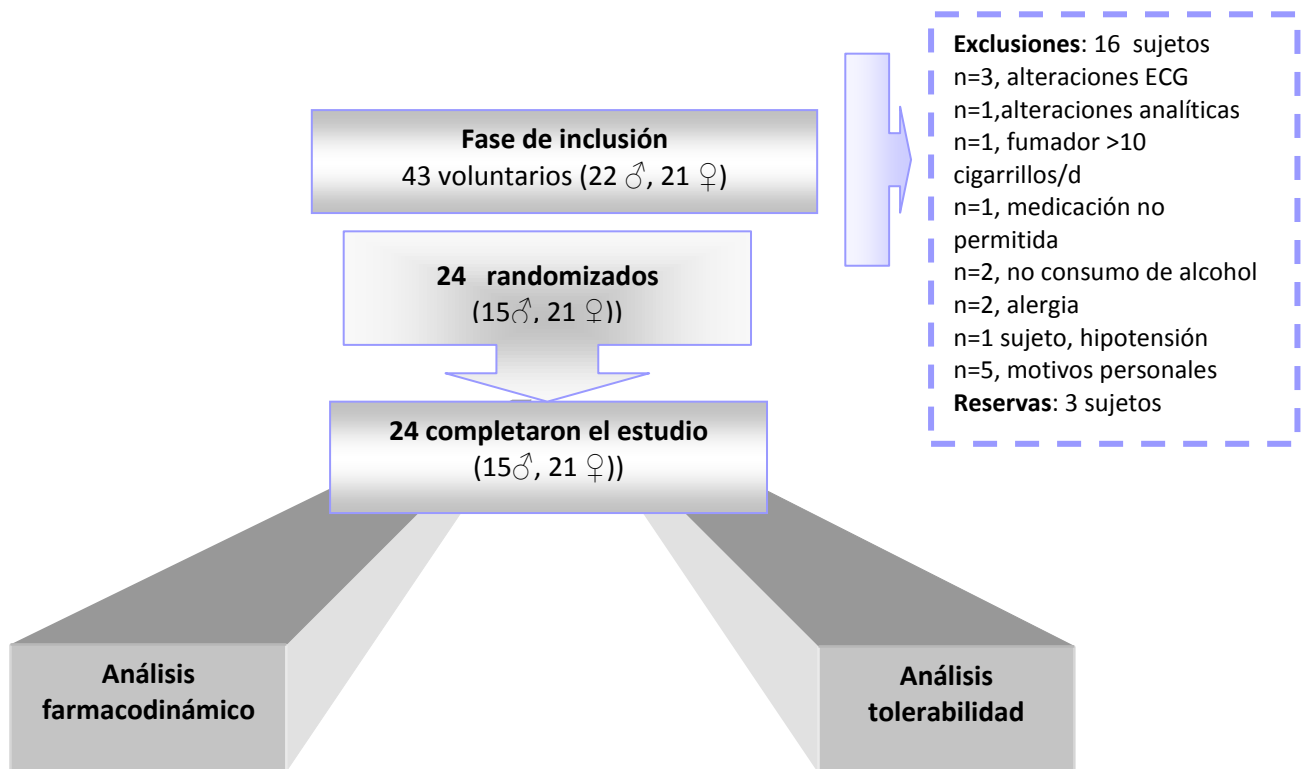
6.- RESULTADOS

6.1.- ESTUDIO DE INTERACCIÓN CON ALCOHOL

6.1.1.- POBLACIÓN DE ANÁLISIS

Se incluyeron 43 sujetos (22 hombres y 21 mujeres), de los que 16 fueron excluidos y 3 quedaron como reservas (Figura 15). Se randomizaron 24 (15 hombres y 9 mujeres) y todos completaron su participación en el estudio. Todos los sujetos randomizados fueron incluidos en el análisis farmacodinámico y en el análisis de tolerabilidad.

Figura 15: Distribución de los sujetos incluidos en el estudio de interacción con alcohol (estudio I)



La edad media de los sujetos randomizados fue de 25.9 años [19-38], con un índice de masa corporal promedio de 23.48 Kg/m² [19.1-25.9]. Respecto al consumo de alcohol, todos eran bebedores moderados y consumían una media de 31.23 gr/d (máximo de 58 gr/d). En relación al consumo de bebidas estimulantes, 23/24 eran consumidores aunque ninguno tomaba más de 3 unidades al día (máximo consumo de 2.28 bebidas/d). Los resultados de la anamnesis (antecedentes patológicos, médicos y quirúrgicos) no mostraron datos médicos relevantes ni a nivel personal o familiar. Tampoco se observaron alteraciones en los exámenes clínicos realizados.

6.1.2.- PRUEBAS OBJETIVAS DE RENDIMIENTO PSICOMOTOR

6.1.2.1.- Test de Nistagmo (NYS)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.250$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.480$).

Figura 16: Grado promedio de aparición del nistagmo ($^{\circ}$). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

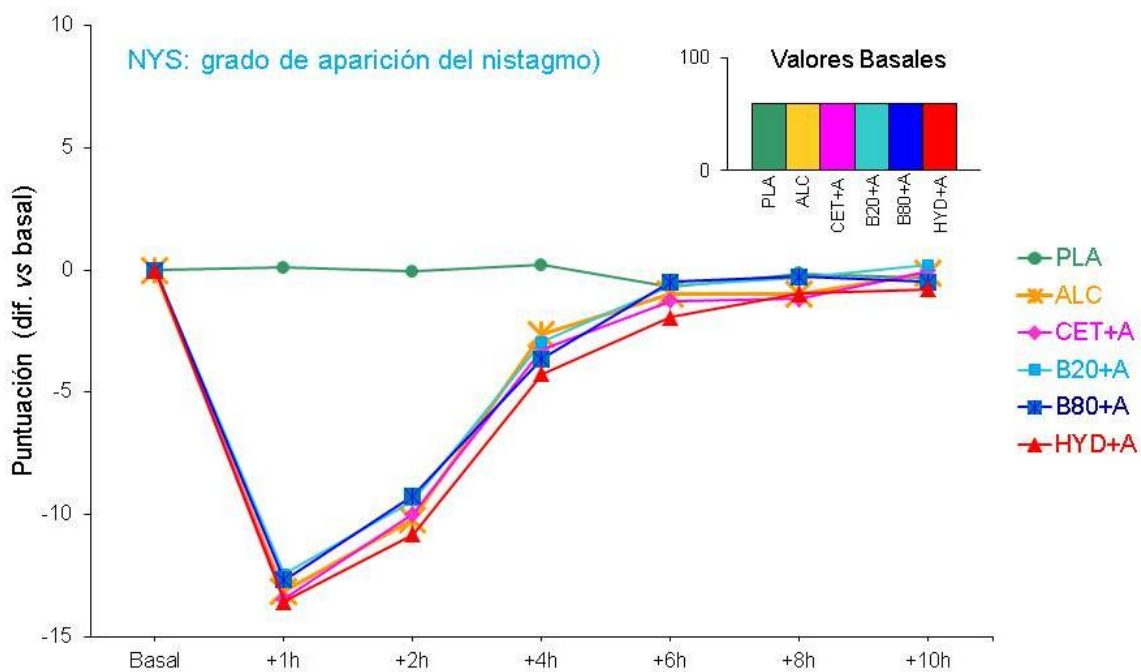


Tabla 13: Valores medios (\pm d.e.) del grado de aparición del nistagmo ($^{\circ}$) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	59.5 \pm 9.6	59.4 \pm 0.9	59.1 \pm 1.5	59.2 \pm 0.9	59.5 \pm 1.3	59.6 \pm 0.9
+1h Ω	59.6 \pm 0.8	46.2 \pm 3.9*	46.6 \pm 3.9*	46.5 \pm 3.8*	46.0 \pm 4.0*	45.9 \pm 3.3*
+2h Ω	59.4 \pm 1.3	49.2 \pm 3.6*	49.6 \pm 3.5*	49.9 \pm 4.0*	49.5 \pm 3.6*	48.7 \pm 3.6*
+4h Ω	59.7 \pm 1.6	56.7 \pm 2.9 μ	56.1 \pm 2.9 μ	55.6 \pm 3.5 μ	56.1 \pm 2.8 μ	55.3 \pm 3.6 μ
+6h Ω	58.8 \pm 2.1	58.4 \pm 2.5	58.4 \pm 2.1	58.7 \pm 2.5	58.2 \pm 2.6	57.6 \pm 3.1
+8h	59.4 \pm 1.5	58.4 \pm 2.7	58.7 \pm 2.1	58.9 \pm 2.6	58.3 \pm 4.2	58.6 \pm 2.8
+10h	59.2 \pm 1.9	59.3 \pm 1.9	59.3 \pm 1.9	58.7 \pm 2.1	59.5 \pm 1.5	58.8 \pm 2.7

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a placebo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h, +2h, +4h y +6h (ANOVA: $p < 0.001$ en todos) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos los casos).

En todas las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo del grado de aparición del nistagmo, que fue de magnitud similar en todas las condiciones de tratamiento activo. Éste fue máximo a +1h y +2h postmedicación y alcanzó la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales y en comparación a placebo (t-test: $p < 0.001$ en todos los casos). Aunque de menor relevancia, los valores obtenidos a +4h también alcanzaron la significación estadística en comparación a placebo (t-test: $p < 0.001$ en todas las comparaciones).

6.1.2.2.- Test de Tapping (TAP)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.201$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.462$).

Figura 17: Número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

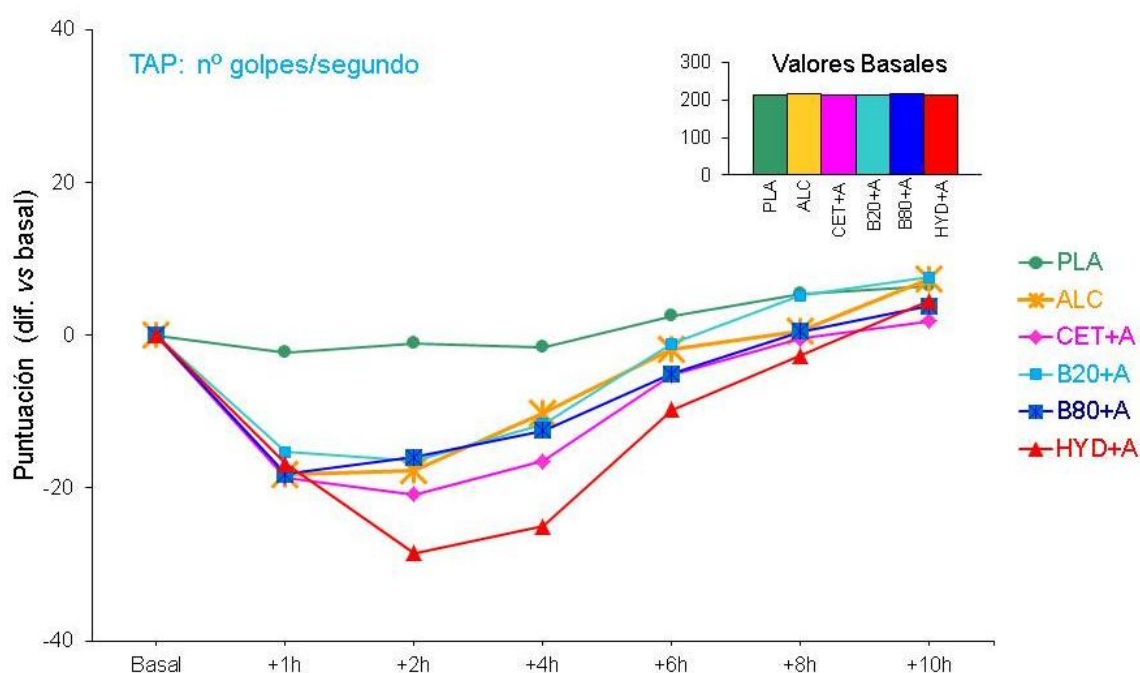


Tabla 14: Valores medios (\pm d.e.) del número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	213.8 \pm 23.9	215.4 \pm 22.5	212.2 \pm 17.8	216.4 \pm 22.5	213.9 \pm 24.3	211.1 \pm 17.3
+1hΩ	211.6 \pm 27.1	197.2 \pm 20.8*	196.9 \pm 18.7*	198.3 \pm 27.8*	195.3 \pm 26.9*	194.3 \pm 20.1*
+2hΩ	212.8 \pm 23.5	197.7 \pm 19.1*	195.8 \pm 24.1*	200.5 \pm 24.6*	193.1 \pm 27.9*	182.6 \pm 21.1* μ
+4hΩ	212.2 \pm 21.7	205.2 \pm 20.9*	200.6 \pm 19.4*	203.9 \pm 24.9*	197.5 \pm 20.4*	186.2 \pm 20.5* μ
+6hΩ	216.4 \pm 24.1	213.7 \pm 19.6	211.2 \pm 23.5	211.4 \pm 24.4*	208.7 \pm 28.9*	201.4 \pm 21.2*
+8h	219.3 \pm 24.6	216.1 \pm 20.8	217.5 \pm 19.6	217.0 \pm 24.0	213.5 \pm 25.3	208.0 \pm 19.7
+10h	220.3 \pm 24.6	227.8 \pm 20.7	220.3 \pm 24.1	220.3 \pm 21.5	215.8 \pm 21.6	215.7 \pm 25.0

Ω indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo

*indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p<0.05$ en t-test en comparación a ALC, B20+A y B80+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p < 0.001$), +2h (ANOVA: $p < 0.001$), +4h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.044$). y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos los casos).

En todas las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo del número de golpes/segundo entre +1h y +4h postmedicación que alcanzó la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales (t-test: $p < 0.001$ en todos los casos) y en comparación a placebo: ALC (t-test: +1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.001$, +4h $p = 0.002$), B20+A (t-test: +1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.002$, +4h $p = 0.011$), B80+A (t-test: +1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.006$), CET+A (t-test: +1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$), HYD+A (t-test: +1h $p = 0.001$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$).

Aunque de menor relevancia, los valores obtenidos a +6h en las condiciones en las que junto con el alcohol se administró bilastina 80 mg, cetirizina o hidroxizina también fueron significativamente inferiores a los obtenidos en la condición placebo (t-test: B80+A $p = 0.037$, CET+A $p = 0.016$, HYD+A $p = 0.003$) y a los correspondientes valores basales (t-test: B80+A $p = 0.046$, CET+A $p = 0.048$, HYD+A $p = 0.011$).

El máximo decremento se evidenció con la administración simultánea de hidroxicina, a +2h y +4h postmedicación, alcanzando también la significación estadística en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo: ALC (t-test/+2h $p = 0.005$, +4h $p = 0.001$), B20+A (t-test/+2h $p = 0.018$, +4h $p = 0.001$), B80+A (t-test/+2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$), CET+A (t-test/+2h $p = 0.012$, +4h $p = 0.004$).

6.1.2.3.- Test de Motricidad Fina (FMT)

Número de rectángulos punteados correctamente (FMT_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.547$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.082$).

Figura 18: Número de rectángulos punteados correctamente obtenidos en el test de Motricidad Fina. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

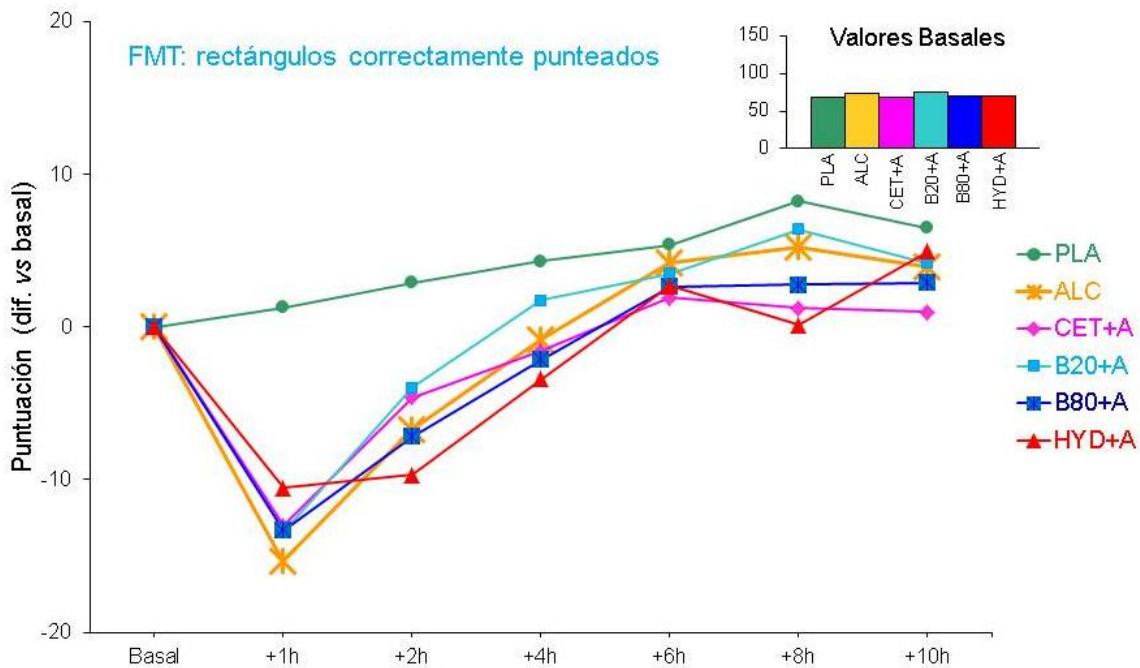


Tabla 15: Valores medios (\pm d.e.) del número de rectángulos punteados correctamente obtenidos en el test de Motricidad Fina a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA β	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	68.7 \pm 12.2	74.0 \pm 13.3	68.7 \pm 11.4	75.4 \pm 8.3	69.7 \pm 12.0	70.9 \pm 14.7
+1h Ω	69.9 \pm 10.4	58.71 \pm 14.7*	55.3 \pm 12.4*	62.3 \pm 12.9*	56.7 \pm 16.3*	60.4 \pm 16.0*
+2h Ω	71.58 \pm 13.4	67.3 \pm 19.0*	64.7 \pm 15.4*	68.2 \pm 13.4*	65.1 \pm 15.0*	61.28 \pm 16.2*
+4h	73.0 \pm 14.1	73.2 \pm 15.5	70.5 \pm 16.6	73.3 \pm 12.0	68.1 \pm 16.7	67.5 \pm 16.7
+6h	74.0 \pm 13.0	78.2 \pm 14.5	72.2 \pm 15.5	78.1 \pm 13.7	71.6 \pm 16.7	73.6 \pm 14.7
+8h	76.9 \pm 10.8+	79.3 \pm 14.5	75.1 \pm 11.7	78.2 \pm 13.6	70.9 \pm 14.8	71.0 \pm 14.8
+10h	75.2 \pm 11.0+	78.0 \pm 9.8	75.2 \pm 11.0	78.3 \pm 13.4	70.7 \pm 14.3	75.9 \pm 15.5

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B20+A y B80+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.027$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.012$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p<0.001$) y +2h (ANOVA: $p=0.014$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA: PLA $p=0.010$, ALCH $p<0.001$, B20+A $p<0.001$, B80+A $p<0.001$, CET+A $p<0.001$, HYD+A $p<0.001$).

En todas las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo (de magnitud similar para todos los tratamientos) del número de rectángulos punteados correctamente a +1h y +2h postmedicación. El máximo decremento se evidenció a +1h alcanzando la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales (t-test: $p<0.001$ en todas las comparaciones) y en comparación a placebo (t-test/ALCH $p=0.000$, B20+A $p=0.000$, B80+A $p=0.000$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.002$). Aunque de menor magnitud, los decrementos evidenciados a +2h postmedicación también alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ALCH $p=0.029$, B80+A $p=0.006$, HYD+A $p=0.000$) y en comparación a placebo (t-test/ALCH $p=0.021$, B20+A $p=0.042$, B80+A $p=0.010$, CET+A $p=0.042$, HYD+A $p=0.000$).

En la condición placebo, no se evidenciaron cambios de magnitud relevante a través del tiempo. Sin embargo, los valores obtenidos a +8h y +10h postmedicación fueron ligeramente superiores a los valores basales alcanzando la significación estadística en las comparaciones dos a dos (t-test/+8h $p=0.003$, +10h $p=0.019$).

Número total de rectángulos punteados (FMT_T)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.396$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.974$).

Figura 19: Número total de rectángulos punteados obtenidos en el test de Motricidad Fina. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

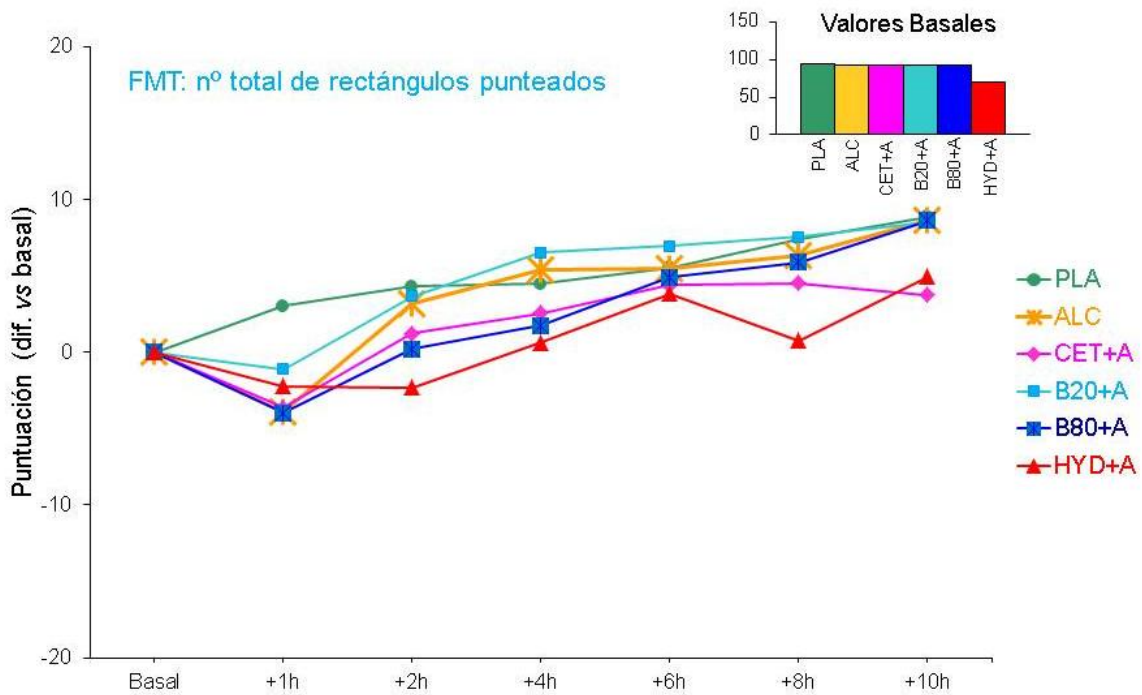


Tabla 16: Valores medios (\pm d.e.) del número total de rectángulos punteados obtenidos en el test de Motricidad Fina a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA β	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	93.7 \pm 1802	93.2 \pm 14.0	93.2 \pm 16.4	92.8 \pm 14.2	92.2 \pm 15.9	92.0 \pm 19.5
+1h	96.7 \pm 17.9	89.3 \pm 16.3	92.1 \pm 19.5	88.8 \pm 21.7	88.6 \pm 15.9	89.8 \pm 20.0
+2h	98.0 \pm 15.7 ⁺	96.4 \pm 18.1	96.8 \pm 20.1	93.0 \pm 16.0	93.5 \pm 18.9	89.7 \pm 19.4
+4h	98.2 \pm 21.1 ⁺	98.6 \pm 15.4 ⁺	99.7 \pm 17.2 ⁺	94.5 \pm 15.1	94.8 \pm 19.9	92.7 \pm 17.4
+6h	99.3 \pm 19.6 ⁺	98.7 \pm 17.2 ⁺	100.2 \pm 17.8 ⁺	97.7 \pm 15.9 ⁺	96.6 \pm 19.9 ⁺	95.9 \pm 19.3 ⁺
+8h	101.1 \pm 15.7 ⁺	99.6 \pm 15.5 ⁺	100.8 \pm 17.6 ⁺	98.7 \pm 16.7 ⁺	96.7 \pm 19.6 ⁺	92.8 \pm 16.9 ⁺
+10h	102.6 \pm 16.8 ⁺	101.8 \pm 14.6 ⁺	102.6 \pm 16.8 ⁺	101.4 \pm 15.7 ⁺	96.0 \pm 20.2 ⁺	96.6 \pm 20.6 ⁺

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

⁺ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B20+A y B80+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$), no hallando diferencias estadísticamente significativas al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.261$) o a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.221$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación (ANOVA: +1h $p = 0.196$, +2h $p = 0.201$, +4h $p = 0.201$, +6h $p = 0.874$, +8h $p = 0.128$, +10h $p = 0.285$) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento (ANOVA: PLA $p = 0.002$, ALCH $p = 0.000$, B20+A $p = 0.001$, B80+A $p = 0.000$, CET+A $p = 0.007$, HYD+A $p = 0.004$).

En todas las condiciones de tratamiento activo, se observó un cierto decremento del número de rectángulos punteados a +1h y +2h aunque no fue estadísticamente significativo. Por el contrario, a partir de +2h, se observó una tendencia al incremento en comparación a los valores basales en todas las condiciones de tratamiento activo. Estos incrementos fueron de mayor magnitud en las condiciones de tratamiento con ALC y B20+A, alcanzando la significación estadística en comparación a los correspondientes basales: +4h (t-test/ ALC $p = 0.004$, B20+A $p = 0.015$), +6h (t-test/ALCH $p = 0.008$, B20+A $p = 0.004$), +8h (t-test/ALCH $p = 0.002$, B20+A $p = 0.000$) y +10h (t-test/ALCH $p = 0.000$, B20+A $p = 0.001$). Los incrementos obtenidos en las restantes condiciones de tratamiento activo también alcanzaron la significación estadística en comparación a los correspondientes basales: +6h (t-test/CET+A $p = 0.048$, B80+A $p = 0.018$, HYD+A $p = 0.042$), +8h (t-test/CET+A $p = 0.045$, B80+A $p = 0.015$, HYD+A $p = 0.050$) and +10h (t-test/CET+A $p = 0.041$, B80+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.023$).

En la condición placebo, se observó una tendencia similar de los valores obtenidos a lo largo del tiempo con una magnitud ligeramente superior y un inicio más precoz, alcanzando la significación estadística en comparación al valor basal a partir de +2h postmedicación: (t-test/+3h $p = 0.049$, +4h $p = 0.045$, +6h $p = 0.013$, +8h $p = 0.002$, +10h $p = 0.000$).

En todos los casos, la magnitud de los incrementos carecía de relevancia.

6.1.2.4.- Test de Estimación Temporal (TET)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.641$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.073$).

Figura 20: Promedio de segundos obtenidos en el test de Estimación Temporal. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

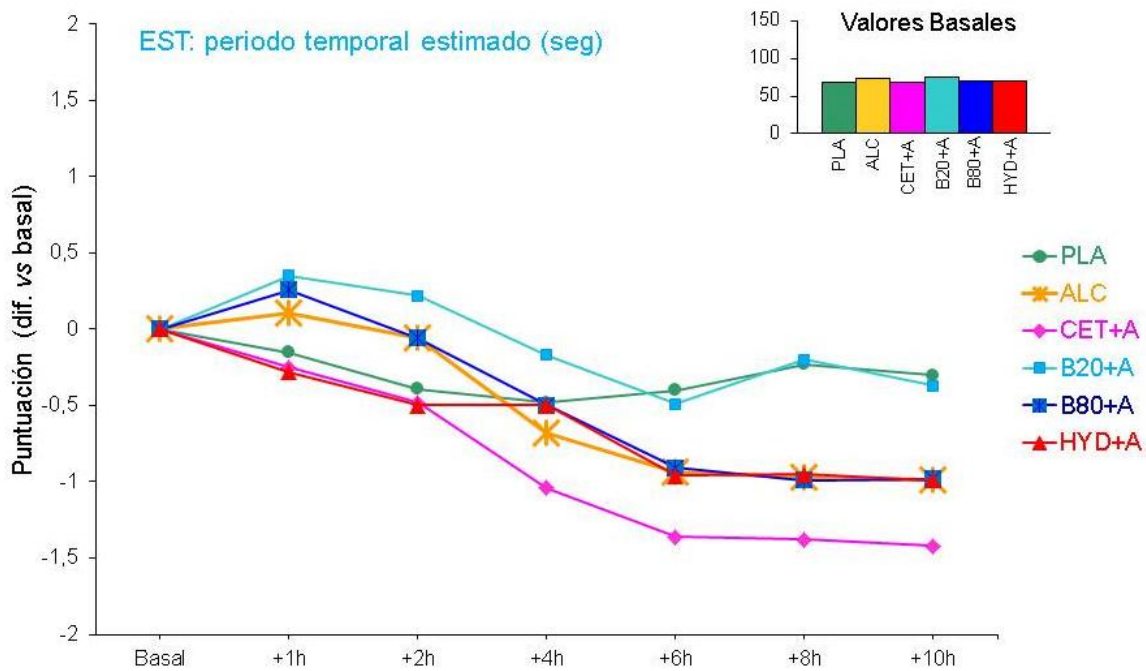


Tabla 17: Valores medios (\pm d.e.) de número de segundos obtenidos en el test de Estimación Temporal a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	15.5 \pm 2.6	15.6 \pm 2.8	15.3 \pm 2.3	16.1 \pm 2.6	16.7 \pm 2.5	16.6 \pm 2.3
+1h	15.4 \pm 2.7	15.8 \pm 2.5	15.6 \pm 2.6	16.3 \pm 2.6	16.4 \pm 2.4	16.4 \pm 2.0
+2h	15.1 \pm 2.6	15.6 \pm 2.9	15.5 \pm 2.4	16.0 \pm 2.5	16.2 \pm 2.9	15.8 \pm 2.5
+4h	15.1 \pm 2.9	14.9 \pm 2.9	15.1 \pm 2.4	15.6 \pm 2.4	15.6 \pm 2.6	15.8 \pm 2.5
+6h	15.1 \pm 2.6	14.7 \pm 2.9	14.8 \pm 2.2	15.2 \pm 2.4	15.3 \pm 2.6	14.9 \pm 2.7
+8hΩ	15.3 \pm 2.5	14.9 \pm 3.0	15.1 \pm 2.6	15.1 \pm 2.2	15.2 \pm 2.7	15.0 \pm 2.7
+10hΩ	14.5 \pm 2.7	14.1 \pm 2.6	14.9 \pm 2.6	14.9 \pm 2.3	14.7 \pm 2.6	14.6 \pm 2.6

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B20+A y B80+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.137$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.277$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1h, +2h, +4h y +6h (ANOVA: ($p = 0.775, 0.505, 0.658$ y 0.092 , respectively), pero sí a +8h y +10h (ANOVA: $p = 0.025$ and 0.027 , respectivamente). En todas las condiciones de tratamiento activo se hallaron diferencias significativas atribuibles al transcurso temporal (ANOVA: $p < 0.001$ en todos los casos).

La magnitud de los cambios evidenciados carece de relevancia clínica.

6.1.2.5.- Test de frecuencia crítica de fusión-centelleo (CFF)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.241$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.902$).

Figura 21: Umbral promedio de la Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (Hz). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

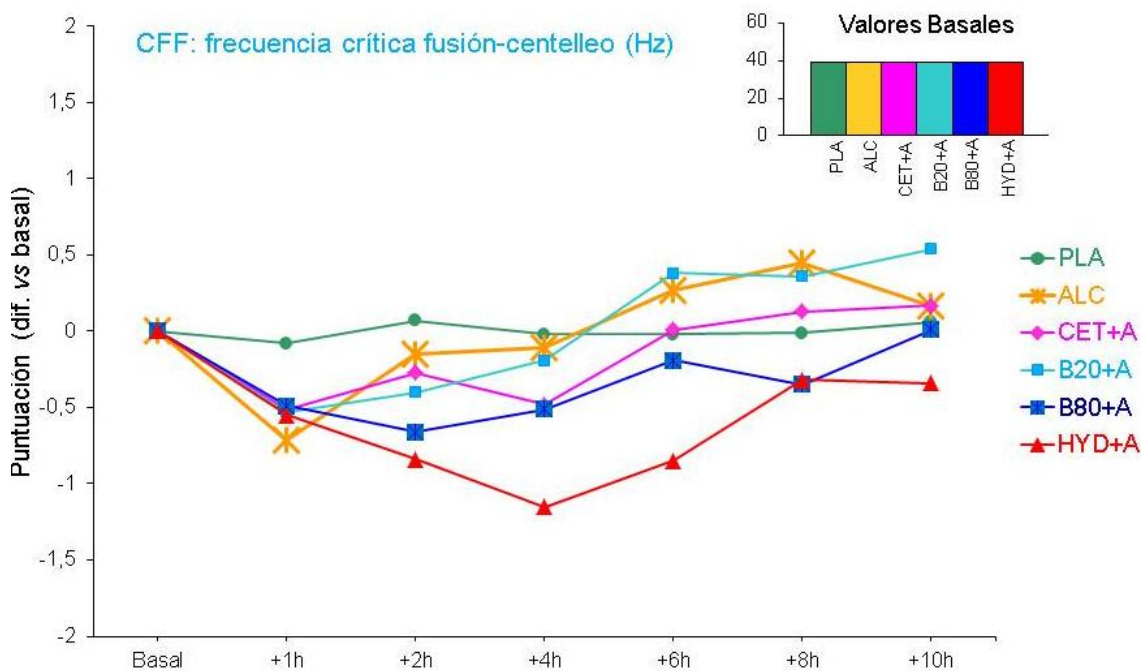


Tabla 18: Valores medios (\pm d.e.) del umbral promedio de la frecuencia crítica de fusión-centelleo (Hz) a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC	B20+A β	B80+A	CET+A	HYD+A β
Basal	38.8 \pm 2.6	38.9 \pm 2.8	39.1 \pm 2.3	39.2 \pm 2.6	38.9 \pm 2.5	39.2 \pm 2.3
+1h	38.8 \pm 2.7	38.2 \pm 2.5 ⁺	38.5 \pm 2.6 ⁺	38.7 \pm 2.6 ⁺	38.4 \pm 2.4 ⁺	38.6 \pm 2.0 ⁺
+2h	38.8 \pm 2.6	38.7 \pm 2.9	38.7 \pm 2.4	38.5 \pm 2.5 ⁺	38.7 \pm 2.9	38.5 \pm 2.5 [*]
+4hΩ	38.7 \pm 2.9	38.8 \pm 2.9	38.9 \pm 2.4	38.7 \pm 2.4 ⁺	38.5 \pm 2.6	38.0 \pm 2.5 ^{*α}
+6hΩ	38.7 \pm 2.6	39.2 \pm 2.9	39.4 \pm 2.2	39.0 \pm 2.4	38.9 \pm 2.6	38.3 \pm 2.7 ^{*α}
+8h	38.8 \pm 2.5	39.4 \pm 3.0	39.4 \pm 2.6	38.9 \pm 2.2	39.1 \pm 2.7	38.9 \pm 2.7
+10h	38.8 \pm 2.7	39.1 \pm 2.6	39.6 \pm 2.6	39.2 \pm 2.3	39.1 \pm 2.6	38.8 \pm 2.6

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

⁺ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

α indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a placebo, ALC, B20+A, B80+A, CET+A

^{*} indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global sólo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$). Una tendencia a la significación estadística se halló para el factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.096$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.069$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +4h (ANOVA: $p = 0.045$) y +6h (ANOVA: $p = 0.024$); y un efecto significativo del curso temporal en las condiciones de tratamiento con B20+A (ANOVA: $p = 0.001$) y con HYD+A (ANOVA: $p = 0.033$), hallándose en el resto de condiciones de tratamiento activo una tendencia a la significación estadística (ANOVA: ALC $p = 0.052$, B80+A $p = 0.076$, CET+A $p = 0.060$).

En todas las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento de magnitud similar en el umbral de fusión-centelleo a +1h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ALC $p = 0.043$, B20+A $p = 0.023$, B80+A $p = 0.036$, CET+A $p = 0.037$, HYD+A $p = 0.032$) y una tendencia a la significación estadística en comparación a placebo (t-test/ALC $p = 0.057$, B20+A $p = 0.053$, B80+A $p = 0.059$, CET+A $p = 0.066$, HYD+A $p = 0.088$).

A partir de +2h postmedicación se evidenció una tendencia a la recuperación de los valores basales en las condiciones de tratamiento con ALC, B20+A y CET+A. Por el contrario el decremento inducido por B80+A permaneció a +2h y +4h alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +2h $p = 0.033$, +4h $p = 0.046$).

El máximo decremento del umbral de fusión-centelleo se evidenció a +4h y +6h postmedicación en la condición de tratamiento con HYD+A, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +2h $p = 0.043$, +4h $p = 0.004$, +6h $p = 0.010$), en comparación placebo (t-test/ +2h $p = 0.033$, +4h $p = 0.027$, +6h $p = 0.025$) y en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo: ALC (t-test/ +4h $p = 0.048$, +6h $p = 0.018$), B20+A (t-test/ +4h $p = 0.028$, +6h $p = 0.002$), B80+A (t-test/ +4h $p = 0.081$, +6h $p = 0.002$, respectively), CET+A (t-test/ +4h $p = 0.030$, +6h $p = 0.033$).

6.1.2.6.- Test de Cancelación "d2" (D2T)

Número de símbolos cancelados correctamente (D2T_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.086$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.467$).

Figura 22: Número de símbolos cancelados correctamente obtenidos en el test de Cancelación d2. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

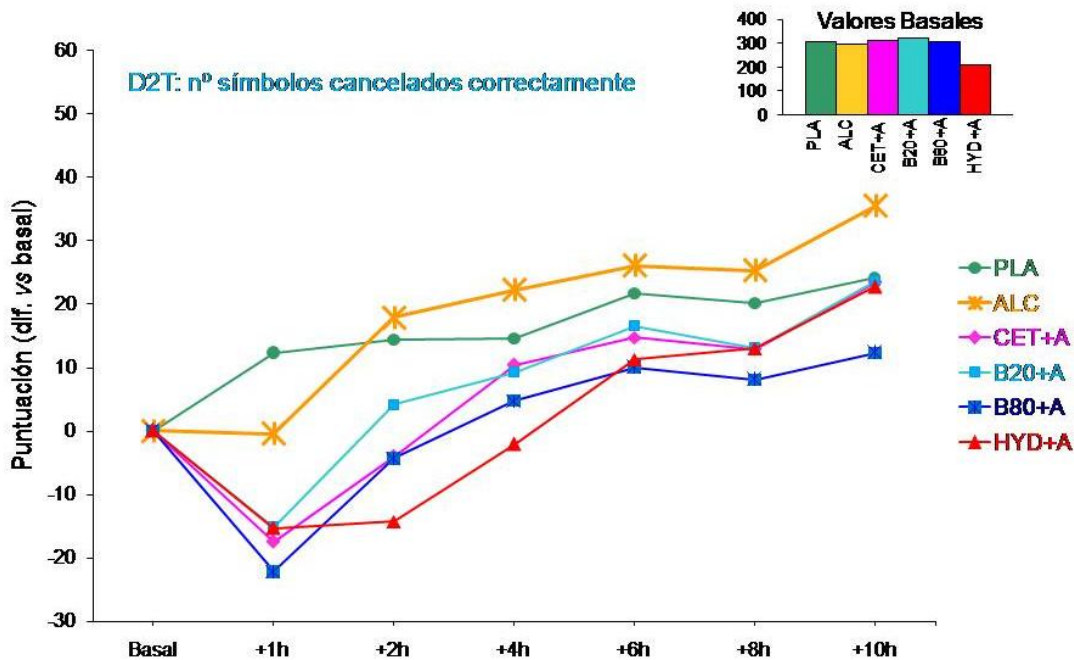


Tabla 19: Valores medios (\pm d.e.) del número de símbolos cancelados correctamente obtenidos en el test de Cancelación d2 a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA β	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	309.1 \pm 49.5	296.5 \pm 54.7	311.0 \pm 49.0	320.4 \pm 61.8	308.7 \pm 62.4	309.7 \pm 58.7
+1h Ω	316.5 \pm 53.1+	296.1 \pm 61.5 α	295.9 \pm 48.9*	298.2 \pm 63.7*	291.3 \pm 70.4*	294.4 \pm 59.2*
+2h Ω	323.5 \pm 3.8+ μ ¥	314.6 \pm 61.7+	315.2 \pm 48.6	316.1 \pm 61.4 α	304.7 \pm 71.8 $\alpha\mu$	295.4 \pm 68.7 $\alpha\mu$
+4h	323.7 \pm 58.5+	318.8 \pm 65.0+	320.3 \pm 50.5+	325.2 \pm 70.1+	319.2 \pm 68.9+	307.7 \pm 62.2 α
+6h	330.7 \pm 55.2+	322.6 \pm 65.9+	327.6 \pm 58.1+	330.4 \pm 65.3+	323.5 \pm 71.1+	321.0 \pm 67.4+ α
+8h	329.3 \pm 58.6+	321.8 \pm 66.1+	324.2 \pm 58.2+	328.5 \pm 65.9+	321.6 \pm 70.9+	322.7 \pm 63.3+
+10h	323.2 \pm 58.1+	332.0 \pm 64.9+	334.7 \pm 54.7+	332.7 \pm 64.9+	323.3 \pm 67.5+	332.5 \pm 69.8+

Ω indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales

α indica $p<0.05$ en t-test en comparación a placebo

* indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p<0.05$ en t-test en comparación a B80+A, CET+A

¥ indica $p<0.05$ en t-test en comparación a HYD+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.047$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.005$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p=0.006$) y +2h (ANOVA: $p=0.003$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA: $p<0.001$ en todos los casos).

En todas las condiciones de tratamiento concomitante con alcohol y antihistamínicos, se evidenció un decremento de magnitud similar en el número de símbolos cancelados correctamente a +1 h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo (t-test/B20+A $p=0.000$, B80+A $p=0.003$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.000$) y a los correspondientes valores basales (t-test/B20+A $p=0.002$, B80+A $p=0.015$, CET+A $p=0.001$, HYD+A $p=0.005$). En contraste, en la condición placebo y en la condición alcohol se evidenció un progresivo incremento en el número de símbolos cancelados correctamente en todos los tiempos postmedicación. En la condición placebo, estos incrementos alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales en todos los tiempos de evaluación (t-test/+1h $p=0.006$, +2h $p=0.000$, +4h $p=0.003$, +6h $p=0.000$, +8h $p=0.000$, +10h $p=0.000$) y en comparación a los valores obtenidos con B80+A y CET+A a +2h postmedicación (t-test, $p=0.039$ and 0.002 , respectivamente) y a los valores obtenidos con HYD+A a +2h, +4h y +6h postmedicación (t-test/ +2h $p=0.004$, +4h $p=0.014$, +6h $p=0.013$). En la condición alcohol solo, los incrementos alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales a partir de +2h postmedicación (t-test/ +2h $p=0.044$, +4h $p=0.016$, +6h $p=0.004$, +8h $p=0.006$, +10h $p=0.000$) y en comparación a los valores obtenidos con CET+A y HYD+A a +2h (t-test, $p=0.012$ and 0.004 , respectivamente).

En las condiciones de tratamiento concomitante de alcohol y antihistamínicos también se observó esta tendencia al incremento progresivo del número de símbolos cancelados correctamente pero con un inicio más tardío. En las sesiones en que se administró B20+A, B80+A y CET+A, se evidenció a partir de +4h alcanzando la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales: B20+A (t-test/+4h $p=0.032$, +6h $p=0.004$, +8h $p=0.002$, +10h $p=0.000$), B80+A (t-test/+4h $p=0.002$, +6h $p=0.034$, +8h $p=0.012$, +10h $p=0.000$), CET+A (t-test/+4h $p=0.003$, +6h $p=0.005$, +8h $p=0.003$, +10h $p=0.000$). Y en la condición de tratamiento HYD+A, a partir de +6 horas postmedicación (t-test/+6h $p=0.006$, +8h $p=0.000$, +10h $p=0.000$).

Número total de símbolos cancelados (D2T_T)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.160$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.507$).

Figura 23: Número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

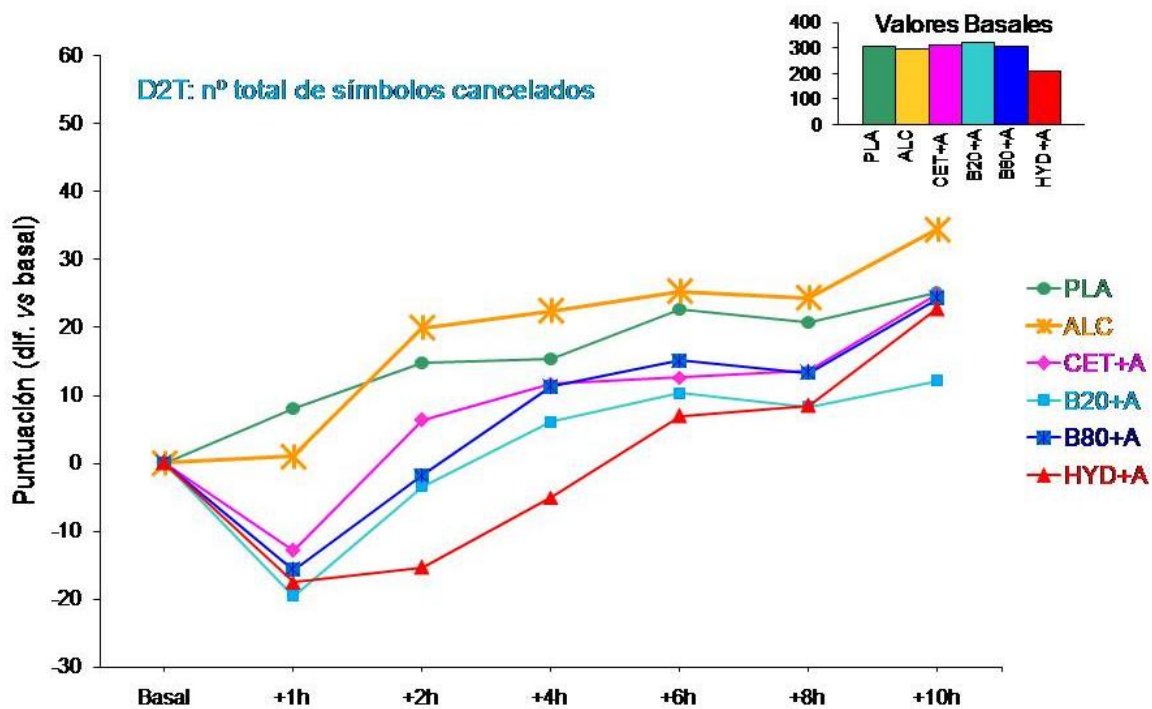


Tabla 20: Valores medios (\pm d.e.) del número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2 a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA β	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	309.3 \pm 49.7	298.5 \pm 55.2	311.9 \pm 49.4	321.3 \pm 62.3	309.2 \pm 62.2	314.8 \pm 60.9
+1h Ω	317.9 \pm 53.9+	299.5 \pm 62.3	299.0 \pm 49.9*	301.8 \pm 64.7*	293.5 \pm 70.2*	297.2 \pm 60.2*
+2h Ω	324.7 \pm 54.3+	318.4 \pm 62.4+	318.2 \pm 54.3	317.9 \pm 62.0 α	307.5 \pm 72.9 $\alpha \mu$	299.5 \pm 69.6 α
+4h Ω	325.2 \pm 58.8+	320.9 \pm 65.3+	323.5 \pm 51.1+	327.5 \pm 69.9+	320.4 \pm 68.8+	309.8 \pm 62.4 $\alpha \mu$
+6h	332.5 \pm 55.9+	323.7 \pm 66.0+	324.5 \pm 65.8+	331.6 \pm 65.9+	324.3 \pm 70.9+	321.8 \pm 67.6 $\alpha \mu$
+8h	330.5 \pm 59.0+	322.8 \pm 66.5+	325.5 \pm 58.5+	329.6 \pm 66.3+	322.5 \pm 71.1+	323.4 \pm 63.3 $\alpha \mu$
+10h	335.0 \pm 58.1+	332.9 \pm 64.8+	336.8 \pm 56.1+	333.5 \pm 65.1+	333.5 \pm 67.3+	333.8 \pm 69.6+

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+

α indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a placebo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.037$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p<0.001$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p=0.009$), +2h (ANOVA: $p=0.003$) y +4h (ANOVA: $p=0.036$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA: $p<0.001$ en todos los casos).

En todas las condiciones de tratamiento concomitante con alcohol y antihistamínicos, se evidenció un decremento de magnitud similar en el número total de símbolos cancelados a +1 h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo (t-test/B20+A $p=0.000$, B80+A $p=0.007$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.000$) y a los correspondientes valores basales (t-test/B20+A $p=0.006$, B80+A $p=0.034$, CET+A $p=0.002$, HYD+A $p=0.012$). En contraste, en la condición placebo y en la condición alcohol se evidenció un progresivo incremento en el número total de símbolos cancelados. En la condición placebo, estos incrementos alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales en todos los tiempos de evaluación (t-test/+1h $p=0.005$, +2h $p=0.000$, +4h $p=0.002$, +6h $p=0.000$, +8h $p=0.000$, +10h $p=0.000$) y en comparación a los valores obtenidos con B80+A y CET+A a +2h postmedicación (t-test, $p=0.050$ and 0.006 , respectivamente) y a los valores obtenidos con HYD+A a +2h, +4h, +6h y +8h postmedicación (t-test/ +2h $p=0.004$, +4h $p=0.009$, +6h $p=0.001$, +8h $p=0.007$). En la condición alcohol solo, los incrementos alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales a partir de +2h postmedicación (t-test/ +2h $p=0.027$, +4h $p=0.015$, +6h $p=0.006$, +8h $p=0.009$, +10h $p=0.000$) y en comparación a los valores obtenidos con CET+A a +2h (t-test, $p=0.0111$) y con HYD+A a +2h, +4h y +6h (t-test/ +2h $p=0.005$, +4h $p=0.018$, +6h $p=0.042$). En las condiciones de tratamiento concomitante de alcohol y antihistamínicos también se observó esta tendencia al incremento progresivo del número de símbolos cancelados correctamente pero con un inicio más tardío. En las sesiones en que se administró B20+A, B80+A y CET+A, se evidenció a partir de +4h alcanzando la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales: B20+A (t-test/+4h $p=0.010$, +6h $p=0.011$, +8h $p=0.002$, +10h $p=0.000$), B80+A (t-test/+4h $p=0.002$, +6h $p=0.034$, +8h $p=0.012$, +10h $p=0.000$), CET+A (t-test/+4h $p=0.002$, +6h $p=0.003$, +8h $p=0.002$, +10h $p=0.000$). Y en la condición de tratamiento HYD+A, a partir de +6 horas postmedicación (t-test/+6h $p=0.050$, +8h $p=0.032$, +10h $p=0.001$).

6.1.2.7.- Tiempo Simple de Reacción (TSR)

Tiempo de decisión (TSR_D)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.285$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.704$).

Figura 24: Tiempo de decisión (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

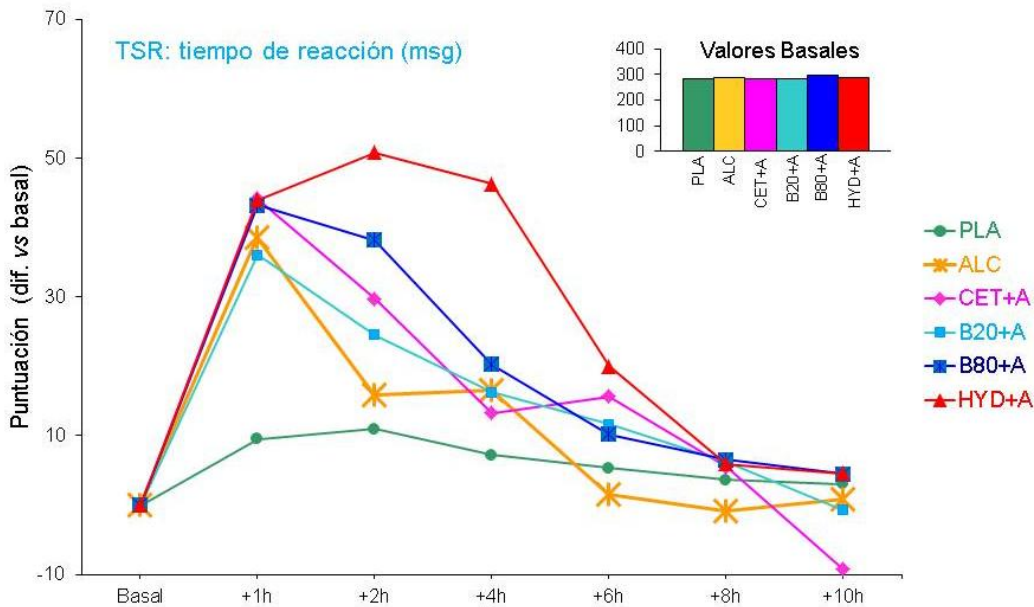


Tabla 21: Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de decisión (mseg) ante estímulos visuales simples obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	283.3 \pm 58.7	286.2 \pm 53.4	286.0 \pm 59.3	283.1 \pm 62.4	295.5 \pm 75.5	286.9 \pm 58.1
+1h Ω	292.9 \pm 64.8	324.8 \pm 67.9*	322.1 \pm 58.0*	326.4 \pm 85.8*	339.7 \pm 83.5*	331.0 \pm 82.1*
+2h Ω	294.3 \pm 65.6	301.8 \pm 55.2 +	310.6 \pm 71.3 +	321.4 \pm 76.4*	325.3 \pm 81.1 *	337.8 \pm 85.5* μ
+4h Ω	290.6 \pm 61.7	302.7 \pm 71.5 +	302.3 \pm 71.1 +	303.4 \pm 77.4 +	318.9 \pm 93.8+	333.3 \pm 80.1 * μ
+6h	288.7 \pm 63.6	287.7 \pm 60.7	297.7 \pm 71.9	293.3 \pm 73.8	311.2 \pm 88.6	306.9 \pm 93.0
+8h	286.9 \pm 61.3	285.3 \pm 64.0	292.2 \pm 69.1	289.7 \pm 67.1	301.1 \pm 69.6	292.9 \pm 65.8
+10h	286.4 \pm 62.2	286.9 \pm 71.7	285.3 \pm 58.4	287.6 \pm 65.5	286.3 \pm 63.8	288.3 \pm 75.1

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B20+A y B80+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.007$); y una tendencia a la significación estadística para el factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.055$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p = 0.002$), +2h (ANOVA: $p < 0.001$) y +4h (ANOVA: $p = 0.012$) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos los casos).

En todas las condiciones de tratamiento activo, a +1h postmedicación se evidenció un incremento de magnitud similar en el tiempo de decisión que alcanzó la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales ($p < 0.001$ en todos los casos) y en comparación a placebo (t-test: ALCH $p = 0.001$; B20+A $p = 0.004$; B80+A $p < 0.001$; CET+A $p = 0.002$; HYD+A $p = 0.000$).

Este incremento se mantuvo con una magnitud similar en la condición de tratamiento de HYD+A hasta +4h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales ($p < 0.001$ en todos los casos) y al resto de condiciones de tratamiento: PLA (t-test/+2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.0021$), ALCH (t-test: +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.001$), B20+A (t-test: +2h $p = 0.015$, +4h $p = 0.041$), B80+A (t-test: +2h $p = 0.046$ +4h $p = 0.006$), CET+A (t-test: +2h $p = 0.033$, +4h $p = 0.046$).

Aunque en el resto de condiciones de tratamiento activo se evidenció una recuperación del deterioro a partir de +2 h, los valores obtenidos a +2h y +4h alcanzaron la significación estadística en comparación al correspondiente valor basal: +2h (t-test: ALCH $p = 0.008$, B20+A $p = 0.002$, B80+A $p = 0.000$, CET+A $p = 0.000$) and +4h (t-test: ALCH $p = 0.040$, B20+A $p = 0.045$, B80+A $p = 0.003$, CET+A $p = 0.022$).

Los valores obtenidos a +2h postmedicación con CET+A y B80+A también alcanzaron la significación estadística en comparación a placebo.

Tiempo motor (TSR_M)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.398$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.685$).

Figura 25: Tiempo motor (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

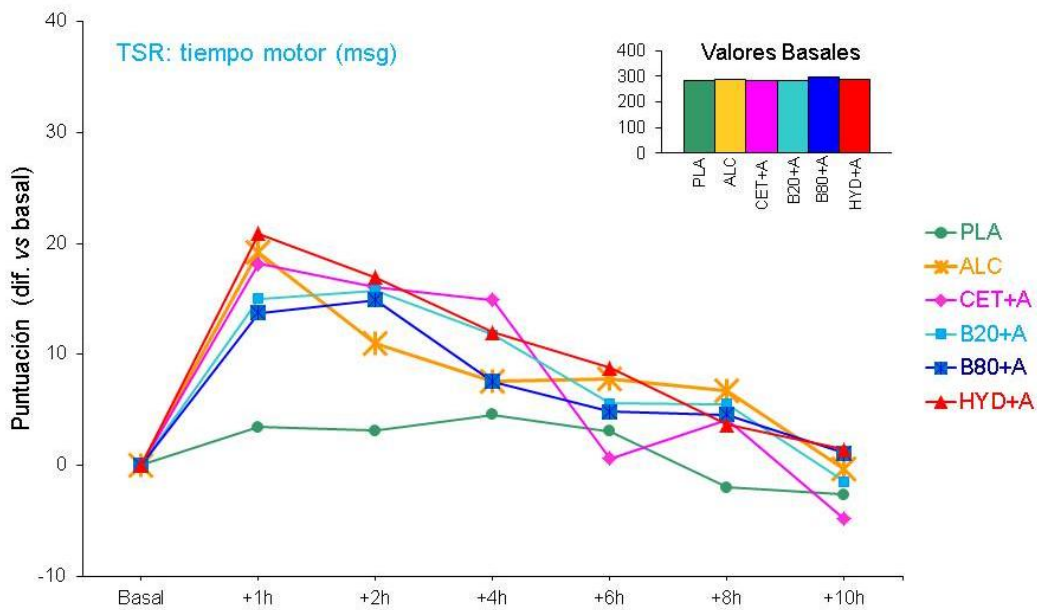


Tabla 22: Valores medios (\pm d.e.) del tiempo motor ante estímulos visuales simples (mseg) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	102.2 \pm 22.8	101.4 \pm 25.7	100.0 \pm 22.1	97.5 \pm 23.9	102.7 \pm 34.7	101.8 \pm 19.6
+1h	105.6 \pm 25.4	120.6 \pm 38.2*	115.1 \pm 26.2*	111.2 \pm 27.3*	120.9 \pm 42.0*	122.7 \pm 47.8*
+2h	105.3 \pm 29.9	112.3 \pm 25.4*	115.8 \pm 35.1*	112.4 \pm 24.6*	118.8 \pm 46.7*	118.7 \pm 36.1*
+4h	106.2 \pm 27.6	108.9 \pm 27.6+	111.8 \pm 37.0+	105.0 \pm 27.0+	117.7 \pm 50.4+	113.8 \pm 30.2+
+6h	105.2 \pm 32.1	109.1 \pm 35.9	105.6 \pm 30.9	102.3 \pm 23.1	103.4 \pm 33.9	110.5 \pm 37.9
+8h	100.2 \pm 29.2	108.0 \pm 35.2	105.6 \pm 37.5	102.0 \pm 27.3	106.8 \pm 32.9	105.4 \pm 28.2
+10h	99.5 \pm 23.9	101.1 \pm 28.9	99.5 \pm 23.9	98.58 \pm 20.9	97.9 \pm 29.3	104.2 \pm 40.5

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

*indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B20+A y B80+A

El análisis global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$), no hallando diferencias estadísticamente significativas al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.222$) o a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.403$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación (ANOVA: +1h $p = 0.101$, +2h $p = 0.120$, +4h $p = 0.345$, +6h $p = 0.565$, +8h $p = 0.571$, +10h $p = 0.664$) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: (ALCH $p = 0.004$, B20+A $p = 0.001$, B80+A $p = 0.001$, CET+A $p = 0.002$, HYD+A $p = 0.028$).

Todas las condiciones de tratamiento activo indujeron un incremento significativo, de magnitud similar, en el tiempo motor en la reacción a estímulos simples que alcanzando la significación estadística a +1h y +2h en comparación a placebo: ALCH (t-test: +1h=0.018, +2h=0.050), B20+A (t-test: +1h=0.014, +2h=0.019), B80+A (t-test: +1h=0.037 +2h=0.023), CET+A (t-test: +1h=0.036, +2h=0.049), HYD+A (t-test: +1h=0.050, +2h=0.032). También fueron significativamente superiores a los correspondientes valores basales: ALCH (t-test/ +1h=0.002, +2h=0.004), B20+A (t-test/ +1h=0.000, +2h=0.003), B80+A (t-test/ +1h=0.002 +2h=0.000), CET+A (t-test/ +1h=0.007, +2h=0.007), HYD+A (t-test/ +1h=0.018, +2h=0.002).

Aunque de menor relevancia, los valores obtenidos con todos los tratamientos activos a +4h postmedicación también fueron significativamente superiores a los valores basales: (t-test/ ALCH $p = 0.050$, B20+A $p = 0.014$, B80+A $p = 0.029$, CET+A $p = 0.022$, HYD+A $p = 0.002$).

6.1.2.8.- Aproximación global no-paramétrica: variables objetivas

El análisis global de las relaciones tratamiento/efectos mostró diferencias significativas entre los tratamientos en la magnitud del efecto ($\chi^2= 96.62$; $p< 0.001$). Diferencias que también se hallaron en el análisis más pomenorizado aplicado a los valores obtenidos en cada tiempo de evaluación: +1h ($\chi^2= 20.23$; $p= 0.001$), +2h ($\chi^2= 26.51$; $p< 0.001$), +4h ($\chi^2= 28.00$; $p< 0.001$), +6h ($\chi^2= 16.17$; $p=0.006$), +8h ($\chi^2= 12.97$; $p=0.024$) y +10h ($\chi^2= 14.46$; $p=0.013$).

Figura 26: Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 10 variables objetivas obtenidas en 7 tests de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

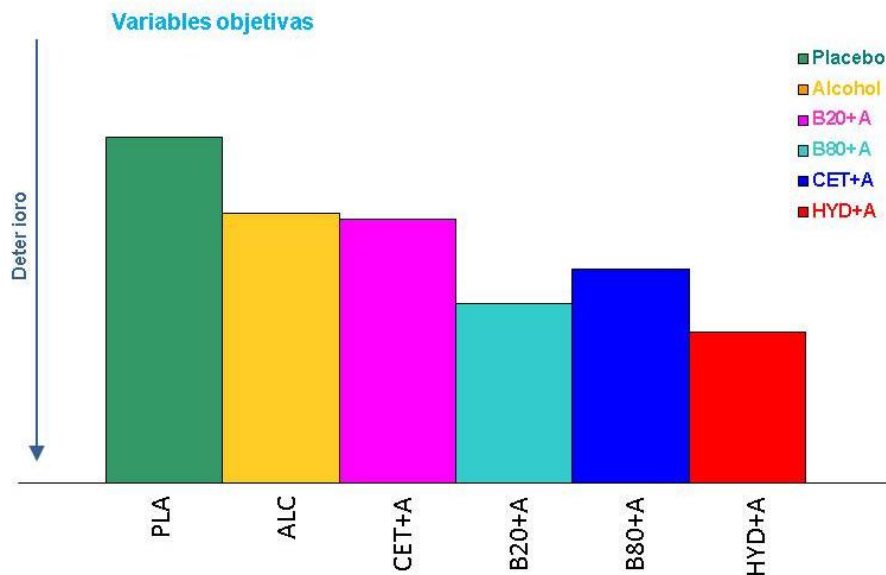


Tabla 23: Suma de rangos de Friedman y test de Wilcoxon-Wilcox. Cambios respecto a basal, utilizando 10 variables objetivas obtenidas en 7 tests de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC	B20+A	B80+A	CET+A	HYD+A	χ^2	p
+1h	59	28 α	38 α	28 α	29 α	29 α	20.23	0.001
+2h	58	38	37	27 α	32 α	16 β	26.51	0.000
+4h	54	48	39	26 α	30	15 γ	28.00	0.000
+6h	47	45	41	30	31	18 β	16.17	0.006
+8h	51	42	38	25	29	27	12.97	0.024
+10h	43	45	43	20	35	26	14.46	0.013
TOTAL	312	246 α	236 α	156 μ	186 β	131 μ	96.62	<0.001

α indica diferencias significativas ($p<0.05$) respecto a placebo
 β indica diferencias significativas ($p<0.05$) respecto a placebo y ALC
 μ indica diferencias significativas ($p<0.05$) respecto a placebo, ALC y B20+A
 γ indica diferencias significativas ($p<0.05$) respecto a placebo, ALC, B20+A y CET+A

El mayor deterioro se obtuvo con HYD+A, seguido en magnitud por B80+A, alcanzando en ambos casos la significación estadística en comparación a PLA, ALC y B20+A ($p < 0.001$ en todas las comparaciones).

Las condiciones de tratamiento con ALC y B20+A indujeron el menor deterioro, de magnitud similar en ambas condiciones, alcanzando la significación estadística en comparación a PLA ($p < 0.001$). En la condición de tratamiento con CET+A se evidenció un deterioro de magnitud intermedia, que alcanzó la significación estadística en comparación a PLA y ALC ($p < 0.001$).

El deterioro inducido por HYD+A alcanzó la significación estadística en comparación a placebo en todas las evaluaciones realizadas durante las 6 horas postmedicación; y en comparación a ALC y B20+A a +2h, +4h y +6h. El máximo deterioro se evidenció a +4h, alcanzando también la significación estadística en comparación a CET+A.

El deterioro inducido por B80+A se diferenció significativamente de placebo a +1h, +2h y +4h. El inducido por CET+A, a +1h y +2h. Y el inducido por ALC y B20+A, únicamente se diferenció de placebo a +1h postmedicación.

El cálculo del índice de deterioro proporcionó los siguientes resultados: 5.2% para ALC, 5.9% para B20+A, 12.3% para B80+A, 9.9% para CET+A y 14.3% para HYD+A.

6.1.3.- ESCALAS DE EVALUACIÓN SUBJETIVA

6.1.3.1.- VAS/100: Ebriedad (VAS_E)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.515$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.395$).

Figura 27: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Ebriedad (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

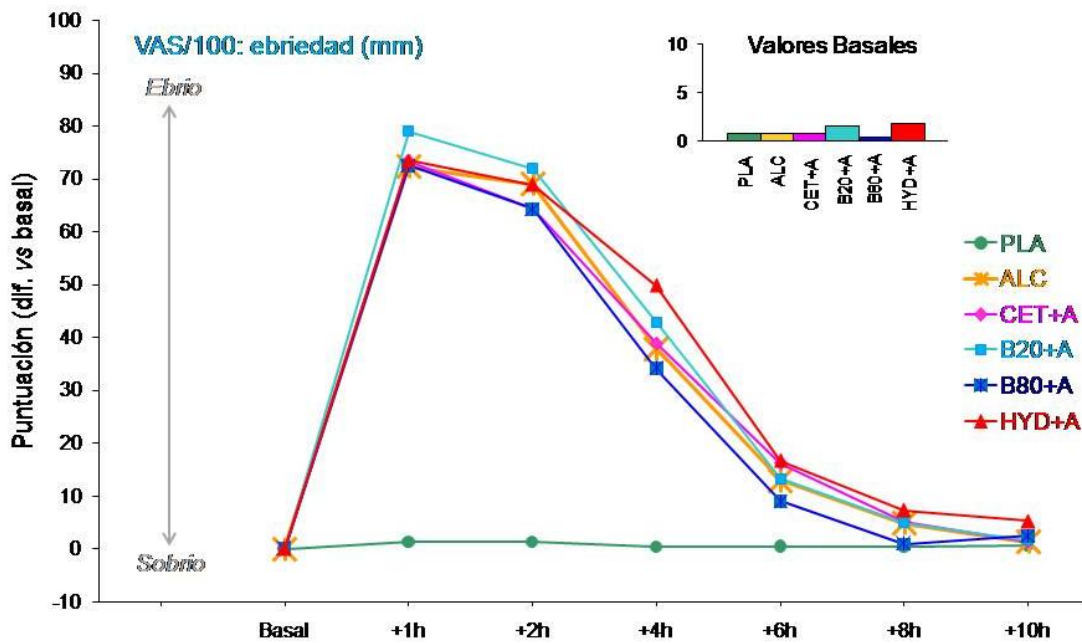


Tabla 24: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Ebriedad (MM) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	0.8 \pm 2.2	0.79 \pm 1.6	0.84 \pm 2.0	4.53 \pm 20.3	0.38 \pm 0.8	1.79 \pm 4.1
+1h Ω	2.0 \pm 5.8	73.1 \pm 23.6 *	79.8 \pm 19.0 *	77.0 \pm 21.9 *	73.7 \pm 22.3 *	75.2 \pm 24.1 *
+2h Ω	2.1 \pm 5.2	68.8 \pm 21.6 *	72.7 \pm 20.7 *	68.8 \pm 26.6 *	64.7 \pm 26.1 *	70.6 \pm 23.1 *
+4h Ω	1.2 \pm 2.7	38.7 \pm 28.6 *	43.7 \pm 23.6 *	35.6 \pm 28.4 *	39.3 \pm 22.6 *	51.6 \pm 25.9 *
+6h Ω	1.3 \pm 3.0	13.7 \pm 17.4	14.1 \pm 20.2	13.5 \pm 17.9	16.6 \pm 20.8	18.5 \pm 18.7
+8h	1.1 \pm 2.7	5.6 \pm 9.2	5.8 \pm 12.2	5.4 \pm 12.6	5.6 \pm 11.3	9.1 \pm 18.9
+10h	1.4 \pm 3.6	2.0 \pm 4.2	2.5 \pm 5.7	6.9 \pm 20.0	1.7 \pm 4.9	7.0 \pm 20.2

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

α indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a placebo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p < 0.001$), +2h (ANOVA: $p < 0.001$), +4h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.005$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos).

El máximo incremento en la percepción de embriaguez se obtuvo, en todas las condiciones de tratamiento activo, en las dos horas postmedicación, siendo aún relevante a +4h y alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales y a placebo entre +1h y +4h postmedicación (t-test/ $p < 0.001$ en todas las comparaciones).

6.1.3.2.- VAS/100: Somnolencia (VAS_S)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.356$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.504$).

Figura 28: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Somnolencia (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

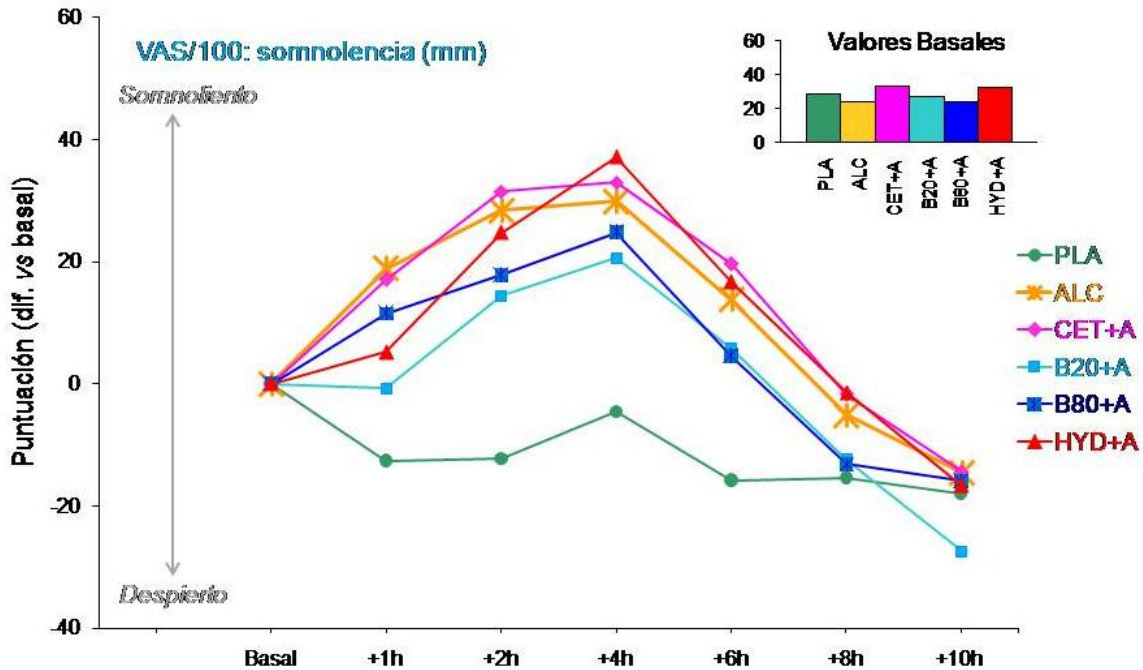


Tabla 25: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Somnolencia (mm) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	28.4 ± 29.4	23.9 ± 25.0	32.9 ± 30.9	26.9 ± 27.6	23.7 ± 23.8	32.2 ± 30.9
+1h Ω	15.8 ± 19.9+	42.8 ± 30.1	32.2 ± 22.4	38.4 ± 27.2 α	40.7 ± 24.9 α	38.5 ± 27.1 α
+2h Ω	16.2 ± 18.6+	52.3 ± 25.8*	44.2 ± 26.3* μ	47.7 ± 28.4*	52.2 ± 28.1*	57.0 ± 27.7*
+4h Ω	14.4 ± 27.8+	53.8 ± 27.7*	53.5 ± 19.9*	51.7 ± 27.4*	56.7 ± 27.0*	69.4 ± 24.9*
+6h Ω	12.6 ± 20.2+	37.7 ± 28.3 α	38.7 ± 27.3 α	31.4 ± 26.8 α	43.4 ± 23.4 α	48.9 ± 29.2 α
+8h	13.0 ± 17.9+	18.8 ± 21.1	20.5 ± 22.1	13.8 ± 20.2	22.0 ± 22.1	30.8 ± 28.2
+10h	10.4 ± 18.3+	9.42 ± 12.6	5.4 ± 9.1	10.9 ± 21.3	9.2 ± 15.7	15.5 ± 20.7

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 + indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales
 α indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a placebo
 * indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B80+A y CET+A

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p < 0.001$), +2h (ANOVA: $p < 0.001$), +4h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.007$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos).

En la condición placebo, los sujetos sintieron más despiertos en todas las evaluaciones postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación al valor basal (t-test/+1h $p = 0.032$, +2h $p = 0.030$, +4h $p = 0.044$, +6h $p = 0.037$, +8h $p = 0.029$, +10h $p = 0.018$). En contraste, en todas las condiciones de tratamiento activo, los sujetos refirieron sentirse significativamente más somnolientos entre +1h y +6h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo en todas las evaluaciones: +1h (t-test/ALC $p = 0.000$, B80+A $p = 0.004$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.042$), +2h (t-test/ALC $p = 0.000$, B20+A $p = 0.003$, B80+A $p = 0.003$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$), +4h (t-test/ALC $p = 0.003$, B20+A $p = 0.006$, B80+A $p = 0.004$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$), +6h (t-test/ALC $p = 0.012$, B20+A $p = 0.042$, B80+A $p = 0.044$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.005$). Los incrementos hallados a +2h y +4h también alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales: +2h (t-test/ALC $p = 0.001$, B20+A $p = 0.050$, B80+A $p = 0.019$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.003$), +4h (t-test/ALC $p = 0.001$, B20+A $p = 0.010$, B80+A $p = 0.003$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$).

En la condición de tratamiento con B20+A no se evidenció un incremento de la percepción de somnolencia a +1h postmedicación, siendo sólo significativo a +2h. Además, éste incremento también fue significativamente menor al inducido por las condiciones de tratamiento con ALC (t-test: $p = 0.011$), B80+A (t-test: $p = 0.038$) y CET+A (t-test: $p = 0.005$).

6.1.3.3.- VAS/100: Embotamiento (VAS_Em)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.505$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.389$).

Figura 29: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Embotamiento (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

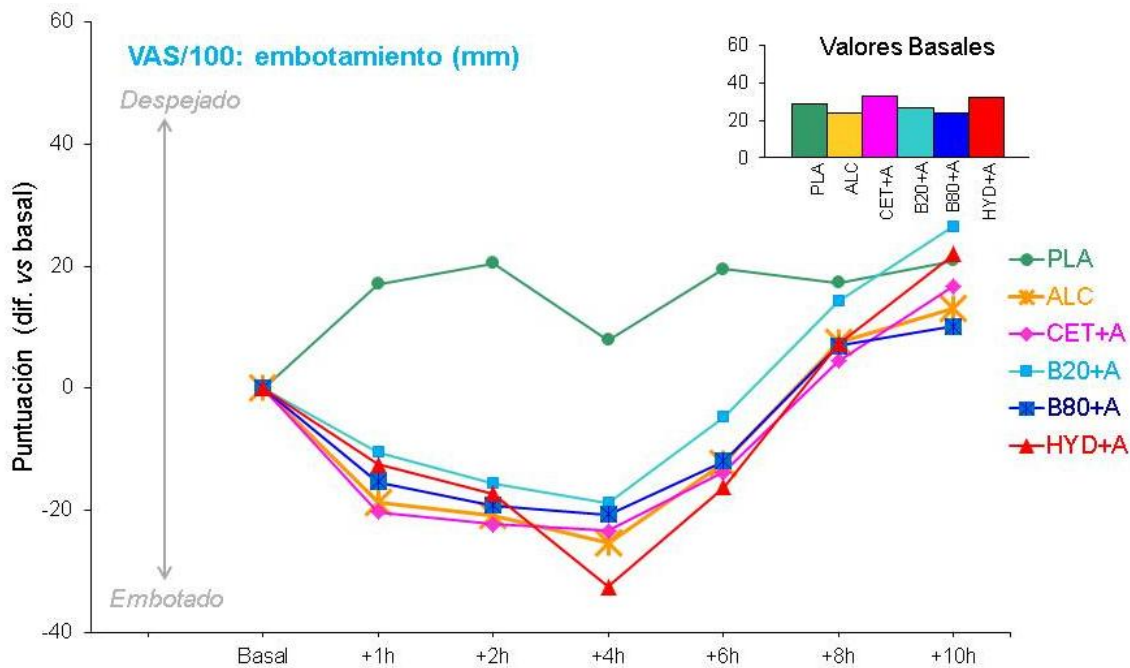


Tabla 26: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Embotamiento (mm) obtenidos a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	61.4 \pm 32.5	67.2 \pm 28.2	58.9 \pm 33.5	66.4 \pm 30.3	64.5 \pm 29.4	57.0 \pm 33.4
+1h Ω	78.5 \pm 22.1+	48.5 \pm 28.8 *	48.5 \pm 27.4 *	51.0 \pm 25.8*	44.2 \pm 25.4 *	44.5 \pm 27.9*
+2h Ω	81.8 \pm 18.7+	46.4 \pm 24.9 *	43.3 \pm 24.3 *	47.1 \pm 26.4 *	42.2 \pm 26.2 *	39.7 \pm 26.2 *
+4h Ω	69.3 \pm 29.3+	41.8 \pm 21.9 *	40.2 \pm 22.2 *	45.7 \pm 26.0 *	41.1 \pm 24.6 *	24.5 \pm 17.9 *
+6h Ω	80.9 \pm 23.3+	55.0 \pm 29.1 *	54.2 \pm 28.9*	54.4 \pm 29.7*	50.7 \pm 24.0*	40.8 \pm 28.7*
+8h	78.7 \pm 27.1+	74.8 \pm 26.4	73.2 \pm 26.1	73.3 \pm 28.1	69.0 \pm 28.4	64.3 \pm 31.2
+10h	82.3 \pm 25.9+	80.3 \pm 24.2	85.5 \pm 23.1	76.5 \pm 31.2	81.3 \pm 26.0	79.0 \pm 25.0

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p < 0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.002$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p < 0.001$), +2h (ANOVA: $p < 0.001$), +4h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.001$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos).

En la condición placebo, los sujetos refirieron sentirse más despejados en todas las evaluaciones postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación al valor basal (t-test/ +1h $p = 0.010$, +2h $p = 0.004$, +4h $p = 0.011$, +6h $p = 0.003$, +8h $p = 0.011$, +10h $p = 0.016$). En contraste, en todas las condiciones de tratamiento activo, los sujetos refirieron sentirse significativamente más embotados entre + 1h y +6h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a los correspondientes valores basales ($p < 0.001$ en todos los casos) y en comparación a placebo en todas las evaluaciones: +1h (t-test/ ALC $p = 0.000$, B20+A $p = 0.009$, B80+A $p = 0.001$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.006$), +2h (t-test/ALC $p = 0.000$, B20+A $p = 0.000$, B80+A $p = 0.000$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$), +4h (t-test/ALC $p = 0.002$, B20+A $p = 0.004$, B80+A $p = 0.002$, CET+A $p = 0.002$, HYD+A $p = 0.002$), +6h (t-test/ALC $p = 0.002$, B20+A $p = 0.014$, B80+A $p = 0.002$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.001$).

6.1.3.4.- VAS/100: Torpeza (VAS_Tr)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.712$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.585$).

Figura 30: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Torpeza (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

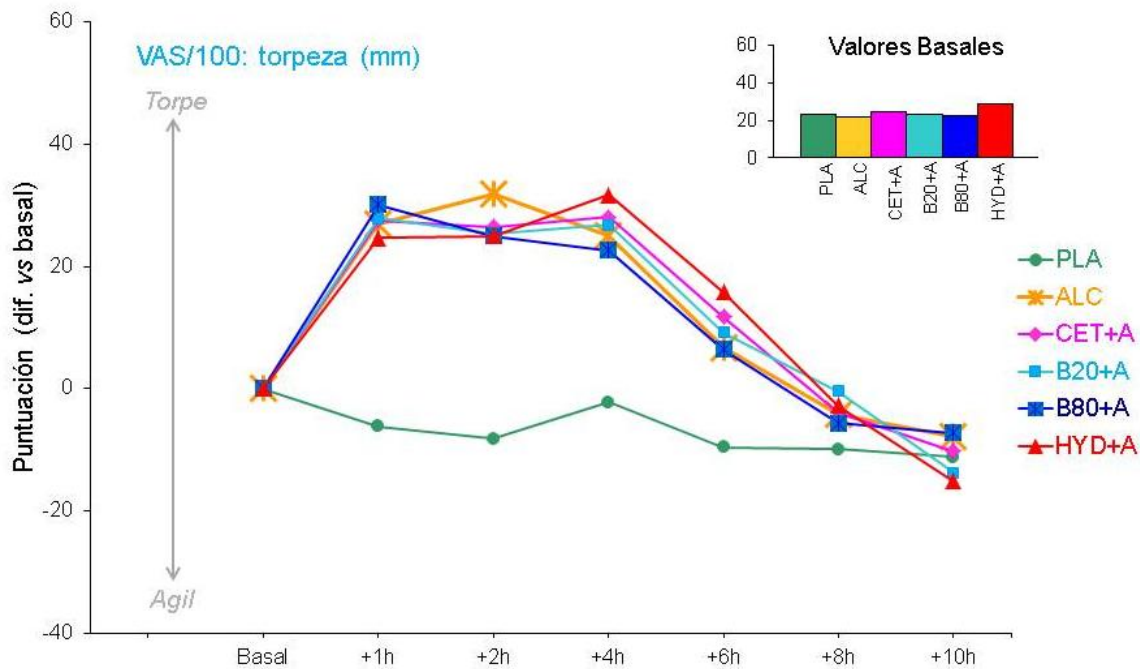


Tabla 27: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Torpeza (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	23.5 ± 23.6	21.9 ± 21.0	24.7 ± 24.7	22.9 ± 24.6	22.2 ± 20.2	28.5 ± 24.8
+1h Ω	17.3 ± 19.2	48.9 ± 28.0 *	52.5 ± 28.9 *	53.1 ± 26.9 *	49.8 ± 24.4 *	53.2 ± 24.2 *
+2h Ω	15.2 ± 17.3	53.9 ± 24.7 *	50.1 ± 24.9 *	47.9 ± 25.0 *	48.7 ± 23.2 *	53.5 ± 23.6 *
+4h Ω	20.5 ± 23.9	47.0 ± 21.9 *	51.5 ± 21.2 *	45.6 ± 24.7 *	50.4 ± 26.3 *	60.2 ± 22.9 *
+6h Ω	13.9 ± 19.4	28.6 ± 18.2+	33.9 ± 22.6+	29.4 ± 21.4+	33.9 ± 19.7+	44.3 ± 28.3+
+8h	13.5 ± 15.1	17.6 ± 19.1	24.3 ± 24.5	17.3 ± 17.7	18.4 ± 17.1	25.7 ± 23.3
+10h	12.2 ± 16.3	14.0 ± 16.4	10.9 ± 14.4	15.7 ± 20.4	11.9 ± 17.1	13.3 ± 16.3

Ω indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales

α indica $p<0.05$ en t-test en comparación a placebo

* indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p<0.05$ en t-test en comparación a ALC, B80+A y CET+A

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p < 0.001$), +2h (ANOVA: $p < 0.001$), +4h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.019$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos).

En todas las condiciones de tratamiento activo, los sujetos refirieron sentirse significativamente más torpes entre + 1h y +6h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo en todas las evaluaciones: ALC (t-test/+1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$, +6h $p = 0.012$), B20+A (t-test/+1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$, +6h $p = 0.007$), B80+A (t-test/+1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$, +6h $p = 0.026$), CET+A (t-test/+1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$, +6h $p = 0.003$), HYD+A (t-test/+1h $p = 0.000$, +2h $p = 0.000$, +4h $p = 0.000$, +6h $p = 0.001$).

El máximo incremento en la sensación de torpeza se evidenció entre +1h y +4h postmedicación, con una magnitud similar en todas las condiciones de tratamiento activo, alcanzando la significación estadística en comparación a basal en todos los tiempos de evaluación: +1h (t-test/ALC $p = 0.000$, B20+A $p = 0.001$, B80+A $p = 0.000$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$), +2h (t-test/ALC $p = 0.000$, B20+A $p = 0.000$, B80+A $p = 0.001$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$) and +4h (t-test/ALC $p = 0.000$, B20+A $p = 0.000$, B80+A $p = 0.001$, CET+A $p = 0.000$, HYD+A $p = 0.000$).

6.1.3.5.- VAS/100: Enojo (VAS_En)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.658$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.892$).

Figura 31: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Enojo (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

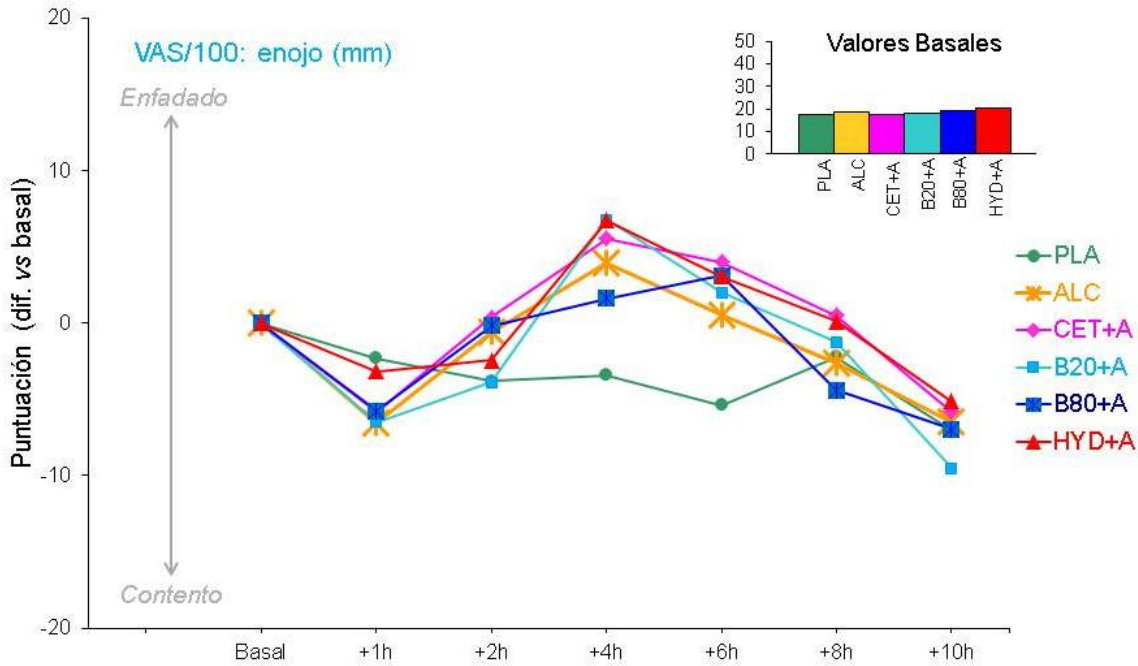


Tabla 28: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Enojo (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	17.4 \pm 17.3	18.5 \pm 18.9	17.7 \pm 17.6	18.0 \pm 17.9	19.2 \pm 18.2	20.4 \pm 16.8
+1h	15.1 \pm 14.7	11.9 \pm 12.4	11.2 \pm 14.1	12.3 \pm 12.5	13.5 \pm 16.6	17.3 \pm 19.9
+2h	13.6 \pm 15.2	17.9 \pm 17.3	13.8 \pm 15.1	17.9 \pm 14.0	19.7 \pm 18.1	18.0 \pm 19.4
+4h	14.0 \pm 14.1	22.5 \pm 16.6	24.5 \pm 19.2	19.7 \pm 18.7	24.8 \pm 19.8	27.2 \pm 18.7
+6h	12.0 \pm 14.9	19.1 \pm 16.5	19.7 \pm 18.0	21.2 \pm 20.8	23.3 \pm 21.8	23.5 \pm 16.7
+8h	15.2 \pm 16.9	15.9 \pm 16.8	16.5 \pm 18.5	13.7 \pm 14.7	19.8 \pm 23.8	20.5 \pm 20.3
+10h	10.4 \pm 13.7	12.1 \pm 11.9	8.2 \pm 11.9	11.1 \pm 14.0	13.5 \pm 16.9	15.3 \pm 17.3

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

α indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a placebo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a ALC, B80+A y CET+A

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.778$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.291$). El análisis más pormenorizado no evidenció diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación (ANOVA: +1h $p = 0.751$, +2h $p = 0.722$, +4h $p = 0.074$, +6h $p = 0.193$, +8h $p = 0.875$, +10h $p = 0.884$); y un efecto significativo del curso temporal en las condiciones de tratamiento con B20+A (ANOVA: $p < 0.001$), B80+A (ANOVA: $p = 0.043$) o CET+A (ANOVA: $p = 0.019$) y una tendencia a la significación estadística del curso temporal en las condiciones de tratamiento con ALC (ANOVA: $p = 0.053$) y HYD+A (ANOVA: $p = 0.064$) y en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.062$). Las significaciones estadísticas encontradas son motivadas por las fluctuaciones de las puntuaciones a través del tiempo pero la magnitud de las diferencias carece de relevancia clínica.

6.1.3.6.- VAS/100: Atención (VAS_A)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.378$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.712$).

Figura 32: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Atención (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

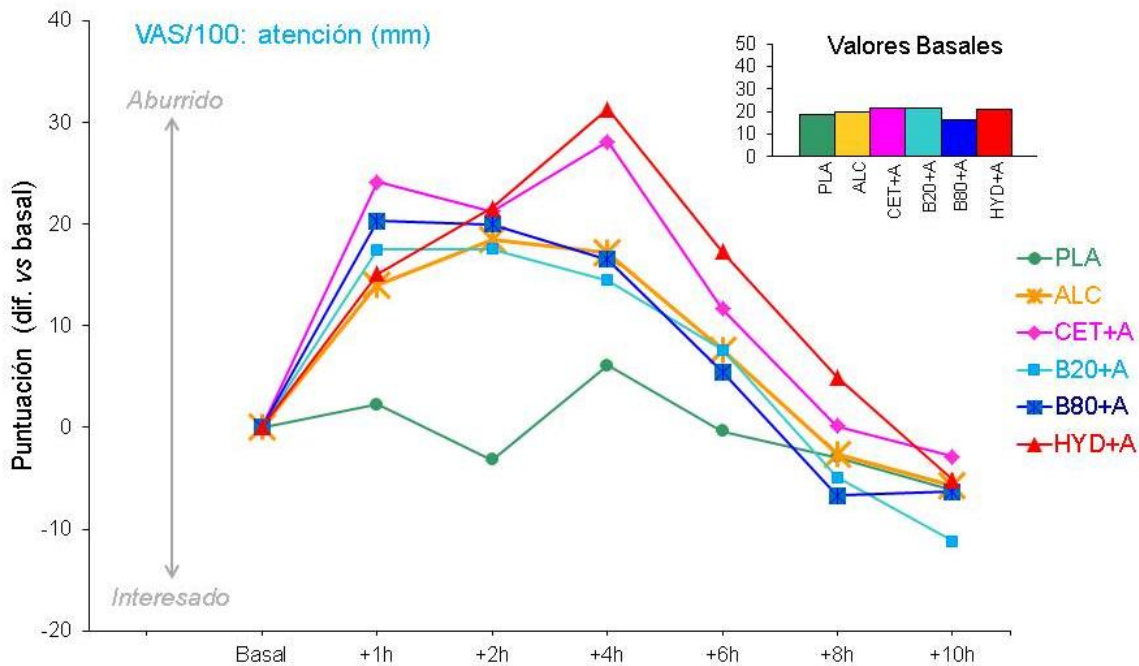


Tabla 29: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Atención (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	19.0 \pm 18.9	19.7 \pm 21.3	21.9 \pm 22.5	21.6 \pm 24.5	16.5 \pm 15.6	21.2 \pm 20.1
+1h Ω	21.2 \pm 23.8	33.8 \pm 26.2 *	39.5 \pm 27.5 *	41.9 \pm 26.8 *	40.7 \pm 22.8 *	36.3 \pm 26.3 *
+2h Ω	15.8 \pm 16.6	38.3 \pm 24.2 *	39.5 \pm 24.7 *	41.6 \pm 26.4 *	37.8 \pm 23.9 *	42.8 \pm 26.1 *
+4h Ω	25.1 \pm 27.9	37.0 \pm 22.5+	36.4 \pm 20.4+	38.2 \pm 24.6+	44.7 \pm 28.8 +	53.0 \pm 25.2 +
+6h	18.6 \pm 21.7	27.4 \pm 21.5	29.6 \pm 21.5	27.1 \pm 20.8	28.2 \pm 17.0	38.5 \pm 24.4
+8h	16.0 \pm 20.7	17.2 \pm 19.3	17.0 \pm 18.9	14.9 \pm 14.2	16.7 \pm 15.9	26.2 \pm 22.6
+10h	12.8 \pm 17.1	14.0 \pm 17.3	10.7 \pm 13.9	15.3 \pm 19.5	13.7 \pm 18.3	14.4 \pm 15.5

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.039$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.004$). El análisis más pormenorizado evidenció diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p=0.042$), +2h (ANOVA: $p=0.005$) y +4h postmedicación (ANOVA: $p=0.008$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p<0.001$ en todos).

En todas las condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento, entre +1h y +4 horas postmedicación y con una magnitud similar, de la percepción subjetiva del nivel de atención que alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales: +1h (t-test/ALC $p=0.027$, B20+A $p=0.003$, B80+A $p=0.008$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.011$), +2h (t-test/ALCH $p=0.003$, B20+A $p=0.003$, B80+A $p=0.008$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.000$), +4h (t-test/ALCH $p=0.008$, B20+A $p=0.002$, B80+A $p=0.014$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.015$). Estos decrementos también alcanzaron la significación estadística en comparación a placebo a +1h y +2 horas postmedicación: +1h (t-test/ALC $p=0.003$, B20+A $p=0.002$, B80+A $p=0.020$, CET+A $p=0.001$, HYD+A $p=0.000$), +2h (t-test/ALC $p=0.001$, B20+A $p=0.000$, B80+A $p=0.005$, CET+A $p=0.000$, HYD+A $p=0.000$).

6.1.3.7.- VAS/100: Competencia (VAS_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.176$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.612$).

Figura 33: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Competencia (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

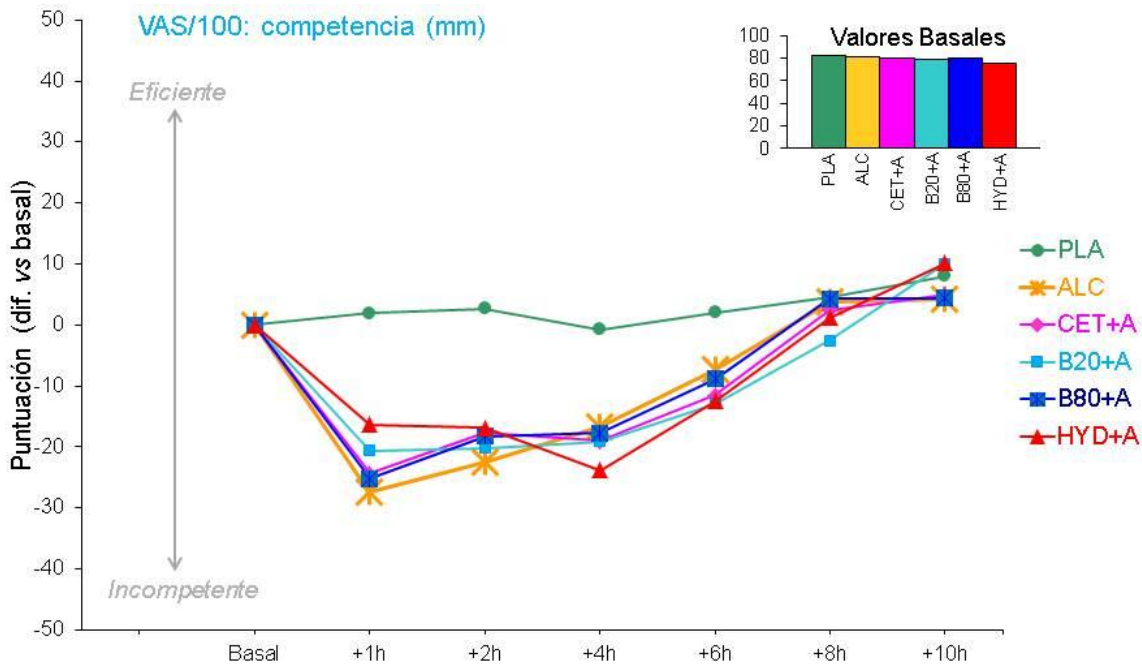


Tabla 30: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Competencia (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	81.9 \pm 16.9	81.0 \pm 20.7	80.4 \pm 20.5	79.4 \pm 23.5	80.2 \pm 18.4	75.9 \pm 22.1
+1h Ω	83.8 \pm 16.3	53.6 \pm 28.0 *	59.8 \pm 23.9 *	54.2 \pm 25.1 *	55.8 \pm 22.5 *	59.7 \pm 25.5 *
+2h Ω	84.6 \pm 16.2	58.6 \pm 25.6 *	60.2 \pm 23.0 *	61.1 \pm 23.1 *	62.5 \pm 22.4 *	59.1 \pm 25.0 *
+4h Ω	81.2 \pm 21.3	64.3 \pm 17.9 *	61.3 \pm 21.5 *	61.6 \pm 22.9 *	61.2 \pm 24.6 *	52.2 \pm 25.5 *
+6h	84.0 \pm 20.9	73.7 \pm 17.3	67.5 \pm 24.2	70.5 \pm 22.4	68.6 \pm 22.6	63.4 \pm 25.3
+8h	86.5 \pm 14.7	84.8 \pm 13.6	77.9 \pm 25.3	83.7 \pm 17.8	82.7 \pm 15.4	77.1 \pm 19.8
+10h	90.0 \pm 12.2	85.2 \pm 16.2	90.4 \pm 13.3	83.8 \pm 20.3	85.1 \pm 19.7	86.0 \pm 15.4

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento.

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.013$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.001$). El análisis más pormenorizado evidenció diferencias significativas entre los tratamientos a +1h (ANOVA: $p<0.001$), +2h (ANOVA: $p<0.001$) y +4h postmedicación (ANOVA: $p=0.007$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p<0.001$ en todos).

En todas las condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento, entre +1h y +4 horas postmedicación y con una magnitud similar, de la percepción subjetiva del nivel de eficiencia alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales: ALC (t-test/+1h $p=0.000$, +2h $p=0.000$, +4h $p=0.005$), B20+A (t-test/+1h $p=0.001$, +2h $p=0.000$, +4h $p=0.000$), B80+A (t-test/+1h $p=0.001$, +2h $p=0.008$, +4h $p=0.004$), CET+A (t-test/+1h $p=0.000$, +2h $p=0.002$, +4h $p=0.002$), HYD+A (t-test/+1h $p=0.005$, +2h $p=0.007$, +4h $p=0.000$).

Estos decrementos también alcanzaron la significación estadística en comparación a placebo: ALC (t-test/+1h $p=0.000$, +2h $p=0.000$, +4h $p=0.024$), B20+A (t-test/+1h $p=0.000$, +2h $p=0.000$, +4h $p=0.001$), B80+A (t-test/+1h $p=0.001$, +2h $p=0.007$, +4h $p=0.017$), CET+A (t-test/+1h $p=0.000$, +2h $p=0.002$, +4h $p=0.008$), HYD+A (t-test/+1h $p=0.005$, +2h $p=0.006$, +4h $p=0.001$).

6.1.3.8.- VAS/100: Felicidad (VAS_F)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.824$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.736$).

Figura 34: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Felicidad (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

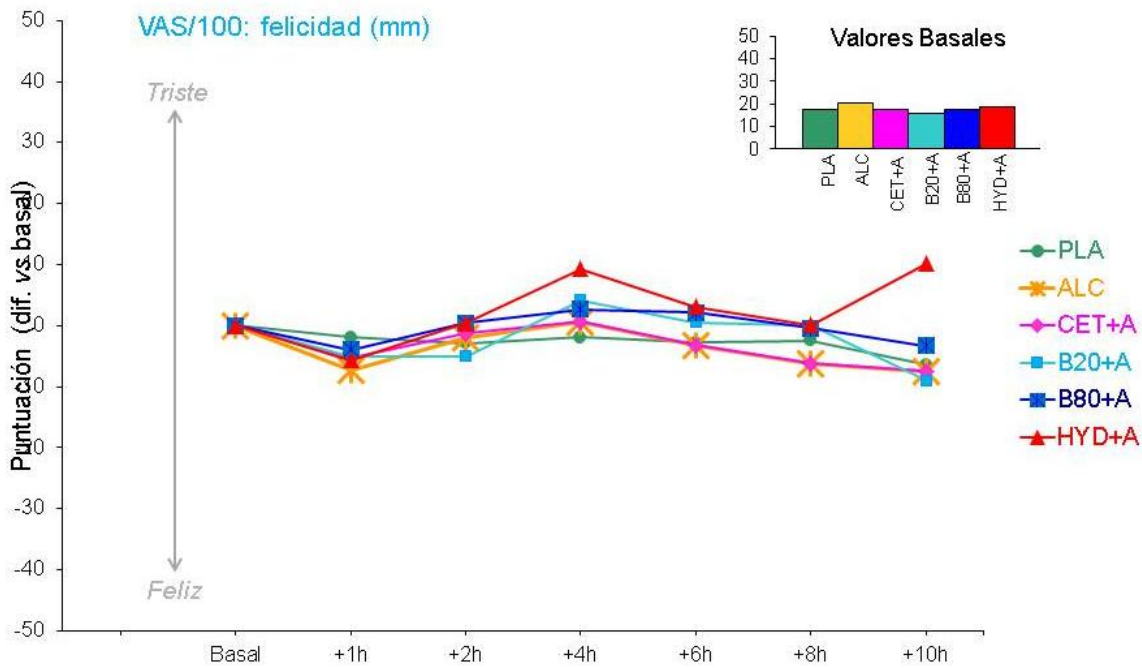


Tabla 31: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Felicidad (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC	B20+A β	B80+A	CET+A β	HYD+A β
Basal	17.8 \pm 15.3	20.5 \pm 21.9	17.7 \pm 17.6	15.7 \pm 16.7	17.7 \pm 15.9	18.7 \pm 16.4
+1h	15.9 \pm 14.8	13.1 \pm 14.0	12.7 \pm 16.1	11.7 \pm 11.7	12.4 \pm 14.2	13.0 \pm 14.1
+2h	14.9 \pm 14.9	18.5 \pm 17.2	12.7 \pm 14.6	16.1 \pm 14.7	16.5 \pm 15.4	19.1 \pm 17.2
+4h	15.9 \pm 14.2	21.1 \pm 18.1	21.9 \pm 18.0	18.3 \pm 17.2	24.7 \pm 18.2	27.9 \pm 19.9+
+6h	15.0 \pm 15.5	17.2 \pm 14.6	18.2 \pm 17.5	17.8 \pm 16.7	21.6 \pm 19.7	21.7 \pm 16.4
+8h	15.3 \pm 16.7	14.3 \pm 11.4	17.7 \pm 18.7	15.2 \pm 14.9	16.2 \pm 16.3	18.7 \pm 15.9
+10h	11.4 \pm 12.7	13.0 \pm 12.7	8.8 \pm 12.3	12.3 \pm 16.1	13.5 \pm 16.1	14.2 \pm 15.8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.542$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.140$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación y sólo evidenció diferencias significativas a través del tiempo en las condiciones de tratamiento con B20+A (ANOVA: $p < 0.001$), CET+A (ANOVA: $p = 0.003$) y HYD+A (ANOVA: $p < 0.001$) pero no en las condiciones de tratamiento con ALC (ANOVA: $p = 0.077$) o B80+A (ANOVA: $p = 0.171$) ni en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.048$).

Las significaciones estadísticas halladas son motivadas por las fluctuaciones en las puntuaciones obtenidas pero las diferencias carecieron de relevancia clínica.

6.1.3.9.- VAS/100: Hostilidad (VAS_H)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.503$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.348$).

Figura 35: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Hostilidad (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

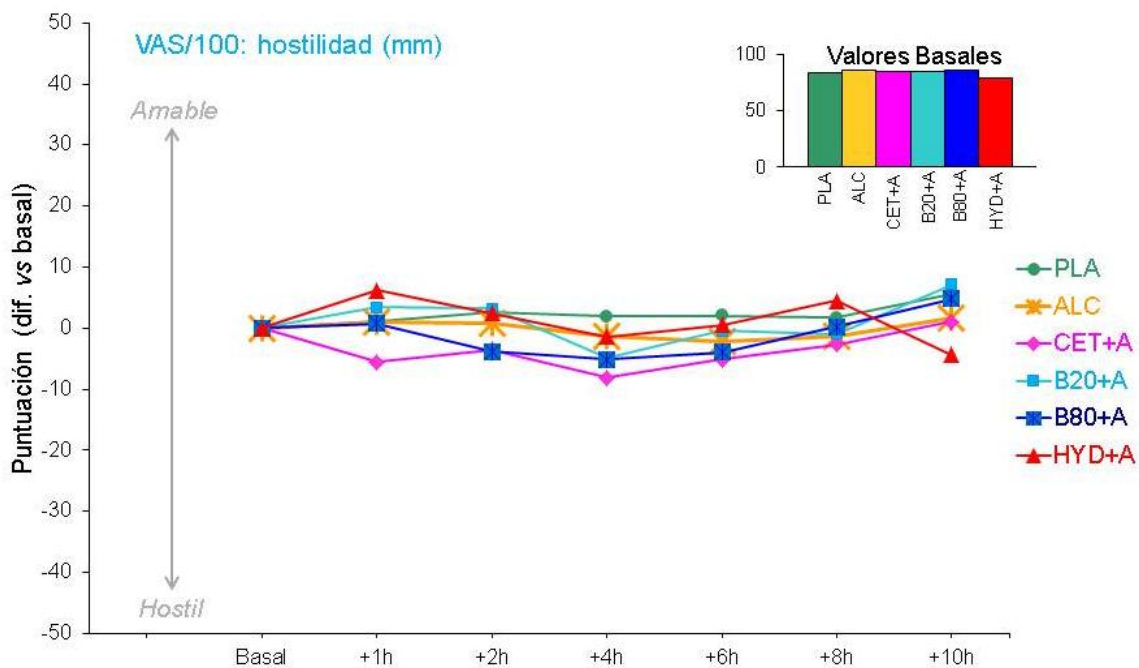


Tabla 32: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Hostilidad (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC	B20+A β	B80+A β	CET+A	HYD+A
Basal	83.9 \pm 15.8	86.5 \pm 13.9	85.1 \pm 16.5	84.4 \pm 17.0	85.4 \pm 16.8	78.5 \pm 22.9
+1h	85.0 \pm 13.8	80.9 \pm 22.7	86.2 \pm 15.1	87.7 \pm 12.4	86.1 \pm 12.6	84.8 \pm 20.1
+2h	86.4 \pm 13.9	82.9 \pm 15.1	86.0 \pm 13.8	87.5 \pm 12.6	81.5 \pm 15.5	81.0 \pm 19.2
+4h	85.7 \pm 13.8	78.4 \pm 15.2	83.7 \pm 14.1	79.6 \pm 15.8	80.2 \pm 17.4	77.2 \pm 18.4
+6h	85.8 \pm 13.5	81.3 \pm 16.7	82.9 \pm 16.2	83.9 \pm 16.9	81.4 \pm 16.3	79.1 \pm 15.3
+8h	85.4 \pm 13.0	83.7 \pm 14.5	83.8 \pm 17.8	83.5 \pm 16.9	85.6 \pm 13.0	83.0 \pm 15.9
+10h	89.5 \pm 11.8	89.5 \pm 13.0	86.8 \pm 12.2	89.5 \pm 11.8	90.1 \pm 12.7	88.1 \pm 11.3

β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.481$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.478$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación y sólo evidenció diferencias significativas a través del tiempo en las condiciones de tratamiento con B20+A (ANOVA: $p = 0.002$) y B80+A (ANOVA: $p = 0.020$) pero no en las condiciones de tratamiento con ALC (ANOVA: $p = 0.679$), CET+A (ANOVA: $p = 0.071$) o HYD+A (ANOVA: $p = 0.140$) ni en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.093$).

Las significaciones estadísticas halladas son motivadas por las fluctuaciones en las puntuaciones obtenidas pero las diferencias carecieron de relevancia clínica.

6.1.3.10.- VAS/100: Interés (VAS_I)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.526$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.320$).

Figura 36: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Interés (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

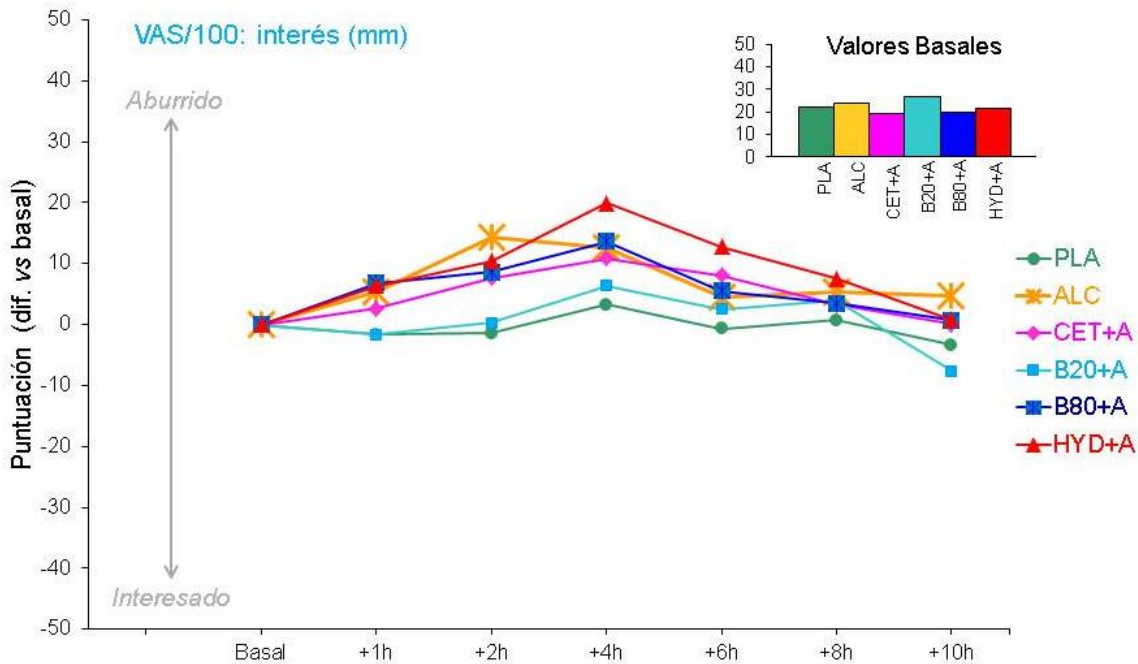


Tabla 33: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Interés (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC	B20+A	B80+A β	CET+A	HYD+A β
Basal	22.3 \pm 24.2	23.7 \pm 21.4	19.5 \pm 19.6	26.9 \pm 24.5	19.8 \pm 18.8	21.9 \pm 18.3
+1h	20.7 \pm 21.2	26.4 \pm 18.9	24.9 \pm 18.6	25.2 \pm 22.3	26.6 \pm 20.9	28.4 \pm 24.8
+2h	20.9 \pm 21.9	31.4 \pm 22.7+	33.7 \pm 25.8	27.2 \pm 21.8	28.4 \pm 20.9	32.4 \pm 27.5+
+4h	25.6 \pm 25.9	34.5 \pm 23.9+	32.0 \pm 23.3	33.3 \pm 23.6+	33.5 \pm 23.9+	41.9 \pm 22.9+
+6h	21.6 \pm 24.7	31.8 \pm 25.1	24.0 \pm 23.7	29.4 \pm 24.8	25.3 \pm 20.6	34.7 \pm 25.6
+8h	23.0 \pm 25.3	26.9 \pm 26.0	24.9 \pm 28.1	30.9 \pm 29.4	23.2 \pm 21.7	29.5 \pm 26.5
+10h	19.0 \pm 21.7	23.7 \pm 27.4	24.3 \pm 28.9	19.0 \pm 21.7	20.5 \pm 22.5	22.7 \pm 24.9

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.207$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.399$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación y sólo evidenció diferencias significativas a través del tiempo en las condiciones de tratamiento con B80+A (ANOVA: $p = 0.039$) y HYD+A (ANOVA: $p = 0.002$) pero no en las condiciones de tratamiento con ALC (ANOVA: $p = 0.082$), B20+A (ANOVA: $p = 0.069$) o CET+A (ANOVA: $p = 0.71$) ni en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.337$).

En las condiciones de tratamiento activo, excepto en la condición B20+A, se observó una tendencia al incremento en las puntuaciones de desinterés a +2h y +4h cuya magnitud carece de relevancia clínica.

6.1.3.11.- VAS/100: Extroversión (VAS_Ex)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.391$). No se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa a cada administración farmacológica (ANOVA: $p=0.521$).

Figura 37: Puntuaciones obtenidas en la escala subjetiva de Extroversión (mm). Cambios respecto al valor basal tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

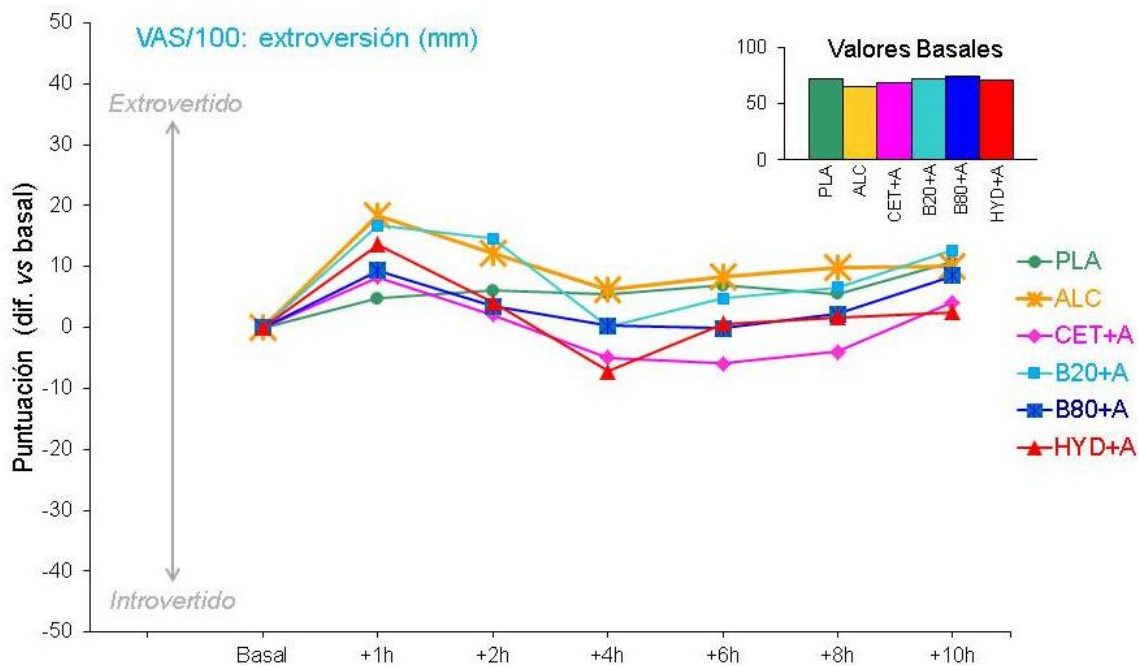


Tabla 34: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala subjetiva de Extroversión (mm) obtenidas a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA β	ALC β	B20+A β	B80+A β	CET+A β	HYD+A β
Basal	72.1 \pm 20.3	65.3 \pm 30.7	68.8 \pm 27.0	71.6 \pm 27.9	74.2 \pm 21.6	71.1 \pm 21.1
+1h	76.9 \pm 20.7	83.7 \pm 16.4 ⁺	85.5 \pm 15.1 ⁺	81.0 \pm 17.8	82.5 \pm 17.5	84.8 \pm 16.6 ⁺
+2h	78.2 \pm 20.3	77.6 \pm 17.1 ⁺	83.4 \pm 13.2 ⁺	75.0 \pm 17.9	76.3 \pm 18.5	75.2 \pm 23.3 ⁺
+4h	77.6 \pm 18.8	71.6 \pm 20.9	68.9 \pm 22.7	71.9 \pm 21.6	69.2 \pm 20.4	63.9 \pm 24.6
+6h	79.1 \pm 18.8	73.6 \pm 18.6	73.5 \pm 23.4	71.5 \pm 23.6	68.2 \pm 25.9	71.7 \pm 21.1
+8h	77.6 \pm 19.5	72.2 \pm 21.4	75.3 \pm 22.4	73.7 \pm 25.7	70.2 \pm 26.6	72.8 \pm 21.6
+10h	82.9 \pm 18.0	75.4 \pm 22.6	81.5 \pm 21.1	80.1 \pm 20.9	78.3 \pm 22.6	73.6 \pm 23.1

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

⁺ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

El ANOVA global halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.306$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.137$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación y diferencias significativas a través del tiempo en todas las condiciones de tratamiento activo (ANOVA: ALC $p = 0.027$, B20+A $p = 0.001$, B80+A $p = 0.041$, CET+A $p = 0.008$, HYD+A $p = 0.002$).

En todas las condiciones de tratamiento activo, se observó una tendencia a obtener mayores puntuaciones, en las dos horas posteriores a la administración, en la escala de extroversión aunque sólo se alcanzó la significación estadística, en comparación a los valores basales, en las condiciones de tratamiento con ALC (t-test/ +1h $p = 0.007$, +2h $p = 0.054$), B20+A (t-test/ +1h $p = 0.010$, +2h $p = 0.007$) y HYD+A (t-test: $p = 0.000$).

6.1.3.12.- Aproximación global no paramétrica: variables subjetivas

El análisis global de las relaciones tratamiento/efecto mostró diferencias significativas entre los tratamientos en la magnitud del efecto ($\chi^2= 59.25$; $p< 0.01$). Diferencias que también se hallaron en el análisis más pomenorizado aplicado a los valores obtenidos e todos los tiempos de evaluación a partir de +2h: +2h ($\chi^2= 13.97$; $p=0.016$), +4h ($\chi^2= 20.86$; $p=0.001$), +6h ($\chi^2= 21.70$; $p=0.001$), +8h ($\chi^2= 18.74$; $p=0.002$), +10h ($\chi^2= 10.22$; $p=0.069$). En todas las condiciones de tratamiento activo se obtuvo un deterioro de magnitud relevante, aunque ningún análisis alcanzó la significación estadística.

Figura 38: Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 11 variables subjetivas en 11 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

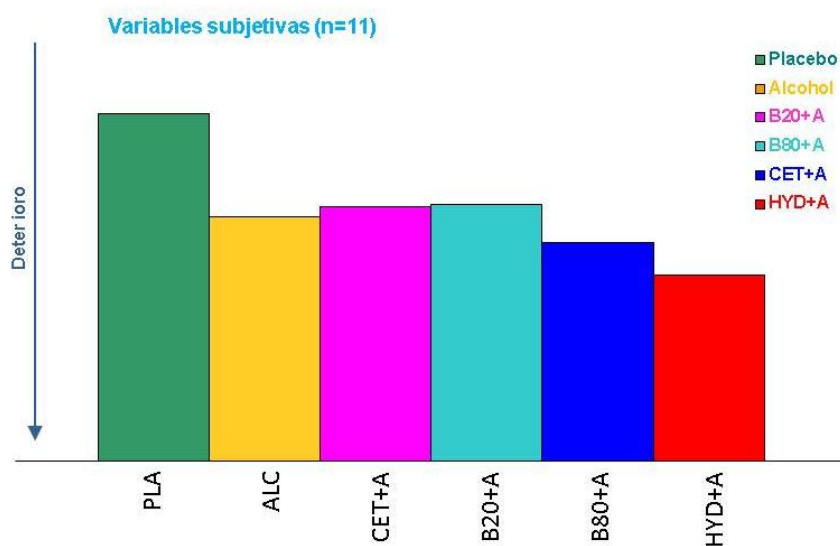


Tabla 35: Suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 11 variables subjetivas en 11 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, ALC, B20+A, B80+A, CET+A y HYD+A (n=24).

	PLA	ALC	B20+A	B80+A	CET+A	HYD+A	χ^2	p
+1h	52	38	38	30	36	37	6.84	0.232
+2h	57	36 α	35 α	39 α	34 α	36 α	13.97	0.016
+4h	57	37 α	39	45	35	19 α	20.86	0.001
+6h	56	43	38	46	28	20 α	21.70	0.001
+8h	54	41	33	48	35	20 α	18.74	0.002
+10h	45	31	52	29	34	40	10.22	0.069
TOTAL	321	226 α	235 α	237 α	202 α	172 μ	59.25	<0.01

α indica diferencias significativas ($p<0.05$) respecto a placebo
 μ indica diferencias significativas ($p<0.05$) respecto a placebo, ALC, B20+A, B80+A y CET+A

La mayor afectación a nivel subjetivo se obtuvo con HYD+A, seguido por CET+A aunque de menor magnitud. El deterioro inducido por HYD+A alcanzó la significación estadística en comparación a placebo, ALC, B20+A y B80+A ($p<0.01$ en todas las comparaciones). El deterioro inducido por CET+A alcanzó la significación estadística en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo y en comparación a placebo ($p<0.05$).

En las condiciones de tratamiento con ALC, B20+A, B80+A y CET+A también se evidenció un deterioro significativo en comparación a placebo ($p<0.05$), que fue de magnitud similar en todas.

Los análisis más pormenorizados aplicados de forma separada en los diferentes tiempos de evaluación hallaron diferencias significativas entre placebo y HYD+A a +2h, +4h, +6h y +8h ($p<0.01$); entre placebo y ALC, B20+A, B80+A y CET+A a +2h ($p<0.05$); y entre placebo y ALC a +1h y +2h ($p<0.01$).

El cálculo del índice de deterioro proporcionó los siguientes resultados: 7.6% para ALC, 5.8% para B20+A, 6.0% para B80+A, 8.6% para CET+A y 10.7% para HYD+A.

6.1.4.- TOLERABILIDAD

6.1.4.1.- Acontecimientos adversos

No se registró ningún acontecimiento adverso grave durante el estudio. Un total de 27 AAsos fueron referidos por 19/24 sujetos (79.2%). Todos ellos fueron de intensidad leve/moderada y su causalidad se evaluó como posible, excepto en dos casos. Los 2 AA considerados no relacionados fueron reportados por un sujeto (nº random 002) en las condiciones de tratamiento con B80+A (dismenorrea) y CET+A (infección urinaria) y requirieron tratamiento concomitante. Ninguno de los AA relacionados requirió tratamiento concomitante. En las siguientes tablas se resumen los AA registrados cuya causalidad con el tratamiento se valoró como posible.

Table 36: Listado de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento registrados durante el estudio de interacción con alcohol.

Nº random	Acontecimiento adverso	Condición tratamiento	Tiempo post-medicación	Intensidad	Duración
1	Nausea	ALCH	45'	Moderada	2h 15'
	Dolor de cabeza	ALCH	1h 30'	Leve	4h 30'
3	Dolor de cabeza	HYD+A	3h 50'	Moderada	3h 30'
	Hipo	HYD+A	3h 5'	Moderada	45'

Nº random	Acontecimiento adverso	Condición tratamiento	Tiempo post-medicación	Intensidad	Duración
4	Dolor de cabeza	B20+A	4h 40'	Leve	2h 30'
5	Dolor de cabeza	B80+A	6h 50'	Moderada	1h 30'
6	Dolor de cabeza	ALCH	4h 40'	Leve	3h
7	Dolor de cabeza	CET+A	3h 30'	Leve	3h 30'
	Dolor de cabeza	ALCH	1h 30'	Leve	7h 30'
8	Boca seca	HYD+A	40'	Moderada	3h
12	Dolor de cabeza	B80+A	7h 30'	Moderada	3h 30'
	Dolor de cabeza	HYD+A	2h	Moderada	10h
15	Dolor de cabeza	B80+A	3h 40'	Leve	5h
16	Hipo	HYD+A	5h	Moderada	4h
17	Dolor de cabeza	HYD+A	5h 30'	Leve	4h
	Dolor de cabeza	B20+A	30'	Leve	5h
19	Nausea	B20+A	1h 30'	Leve	1h 30'
	Dolor de cabeza	B20+A	5h	Leve	4h
20	Dolor de cabeza	B80+A	45'	Leve	2h 15'
	Dolor de cabeza	B80+A	1h 30'	Leve	2h 30'
21	Dolor de cabeza	HYD+A	6h 40'	Leve	4h
	Dolor de cabeza	ALCH	5h 40'	Leve	4h
23	Dolor de cabeza	ALCH	5h 20'	Leve	4h
24	Nausea	CET+A	1h 20'	Leve	1h 30'
	Dolor de cabeza	CET+A	1h 20'	Leve	3h

Table 37: Incidencia de acontecimientos adversos relacionados clasificados por sistemas de órganos y condición de tratamiento en el estudio de interacción con alcohol (n=24).

Sistema	Acontecimiento (código)	PLA	CET+A	ALCH	B20+A	B80+A	HYD+A
Nervous system disorders	Dolor de cabeza	0	2 (8.3%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)	5 (20.8%)	4 (16.7%)
	Gastrointestinal Disorders						
	Nausea	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	
	Boca seca	0	0	0	0	0	1 (4.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
	Hipo	0	0	0	0	0	2 (8.3%)
TOTAL		0	3 (12.5%)	6 (25%)	4 (16.6%)	5 (20.8%)	7 (29.2%)

6.1.4.2.- Evaluaciones clínicas de seguridad

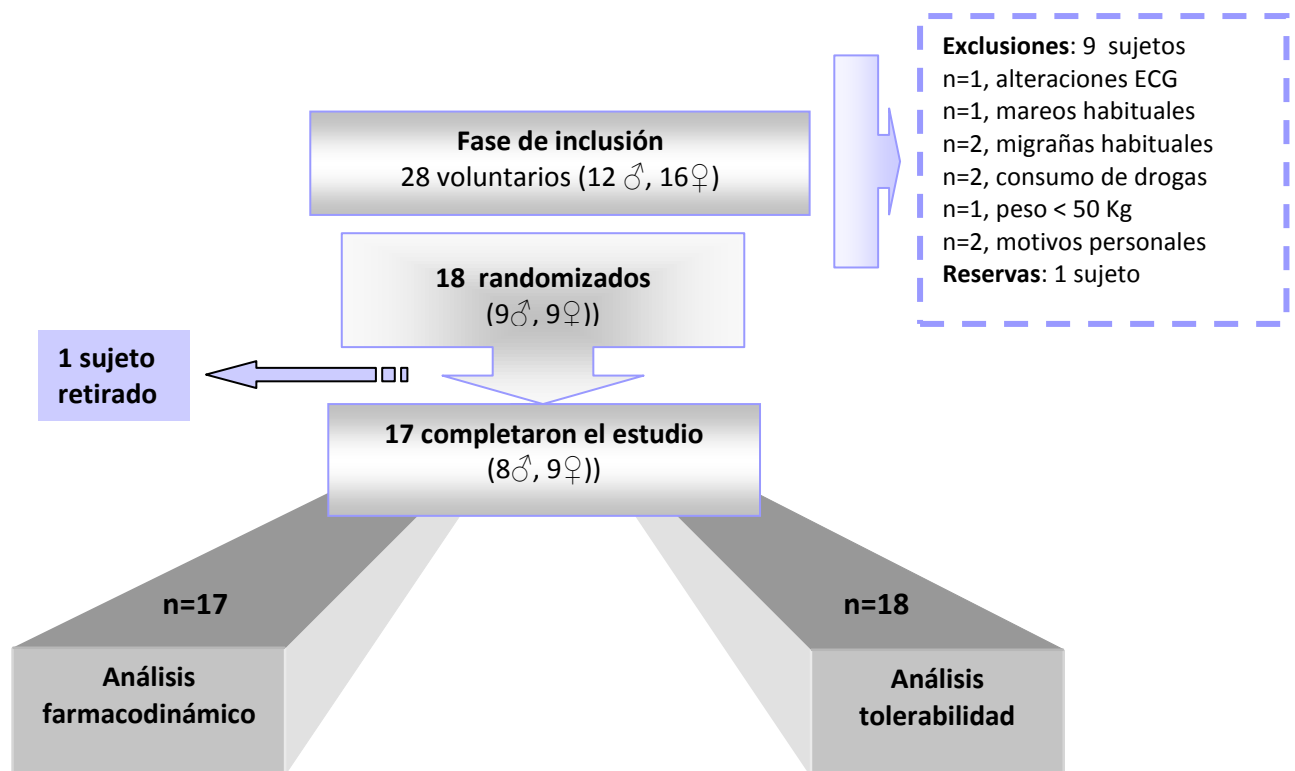
No se hallaron cambios clínicamente relevantes en los registros electrocardiográficos, en los test de laboratorio (hematología, bioquímica), en los registros de constantes vitales ni en las exploraciones médicas realizadas durante el estudio.

6.2.- ESTUDIO DE INTERACCIÓN CON LORAZEPAM

6.2.1.- POBLACIÓN DE ANÁLISIS

Se incluyeron 28 sujetos (12 hombres y 16 mujeres), de los que 9 fueron excluidos y 1 quedó como reserva. Se randomizaron 24 (9 hombres y 9 mujeres) y 23 completaron su participación en el estudio. Un sujeto fue excluido del estudio de forma previa al inicio del tercer periodo experimental por incumplimiento con el protocolo. Todos los sujetos randomizados fueron incluidos en el análisis de tolerabilidad. En el análisis farmacodinámico se incluyeron los 17 sujetos que realizaron todos los periodos experimentales.

Figura 39: Distribución de los sujetos incluidos en el estudio de interacción con lorazepam (estudio II).



La edad media de los sujetos randomizados fue de 26.7 años [21-39], con un índice de masa corporal promedio de 22.9 Kg/m² [19.8-25.9]. Respecto al consumo de alcohol, 11/18 bebían ocasionalmente, con un consumo medio de 4.3 gr/d (máximo de 10.9 gr/d). En relación al consumo de bebidas estimulantes, 15/18 eran consumidores aunque ninguno tomaba más de 1 unidad al día. Los resultados de la anamnesis (antecedentes patológicos, médicos y quirúrgicos) no mostraron datos médicos relevantes ni a nivel personal ni familiar. Tampoco se observaron alteraciones en los exámenes clínicos realizados.

6.2.2.- PRUEBAS OBJETIVAS DE RENDIMIENTO PSICOMOTOR

6.2.2.1.- Test de Tapping (TAP)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.220$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.696$).

Figura 40: Número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

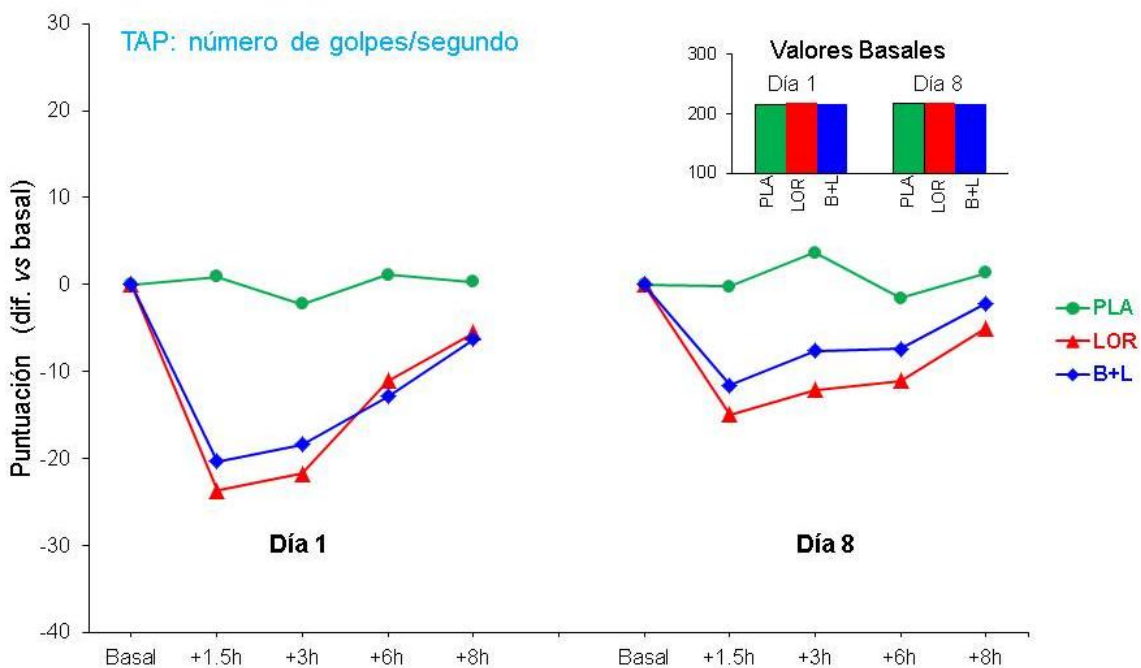


Tabla 38: Valores medios (\pm d.e.) del número de golpes/segundo obtenidos en el test de Tapping, en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR β	B+L β
TAP (nº)						
Basal	215.9 \pm 21.9	218.6 \pm 24.7	215.8 \pm 20.9	216.4 \pm 20.1	219.3 \pm 22.7	215.6 \pm 22.7
+1.5h Ω	216.8 \pm 22.4	194.9 \pm 25.2*	195.5 \pm 18.5*	216.2 \pm 23.9	204.4 \pm 21.7*	204.0 \pm 23.8*
+3h Ω	213.6 \pm 22.5	198.6 \pm 23.4*	197.4 \pm 21.9*	220.1 \pm 23.1	207.4 \pm 22.0*	208.0 \pm 22.2*
+6h Ω	217.0 \pm 24.1	207.5 \pm 26.1*	203.0 \pm 19.4*	214.8 \pm 18.6	208.3 \pm 21.0+	208.2 \pm 17.7+
+8h	216.2 \pm 21.1	213.1 \pm 20.9*	209.5 \pm 19.6*	217.8 \pm 21.7	214.3 \pm 20.5	213.5 \pm 20.1

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.002$); y un efecto significativo del curso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en ambos) que no se halló en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.583$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento del número de golpes/segundo que fue máximo a +1.5h pero estadísticamente significativo en comparación a placebo en todos los tiempos de evaluación (t-test: $p < 0.001$ en todas las comparaciones); y en comparación a los correspondientes valores basales: +1.5h (t-test: $p < 0.001$ en ambos), +3h (t-test: $p < 0.001$ en ambos), +6h (t-test: $p < 0.001$ en ambos) y +8h (t-test pairs: LOR $p = 0.025$, B+L $p = 0.029$).

No se hallaron diferencias significativas entre las diferentes condiciones de tratamiento en los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis (ANOVA: $p = 0.933$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (ANOVA: $p < 0.001$) y diferencias significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.006$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.013$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p = 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.010$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: LOR $p = 0.004$; B+L $p = 0.008$).

El decremento evidenciado tras la administración de la última dosis (de magnitud inferior al observado en el día 1) alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales durante las 6 horas postmedicación (t-test/ +1.5h: LOR $p < 0.001$, B+L $p = 0.00$; +3h: LOR $p = 0.001$, B+L: $p = 0.046$; +6h: LOR $p = 0.001$, B+L: $p = 0.009$); y en comparación a placebo a +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.004$, B+L $p = 0.010$) y +3h (t-test/ LOR $p = 0.002$, B+L $p = 0.012$).

6.2.2.2.- Test de Motricidad Fina (FMT)

Número de rectángulos puntuados correctamente (FMT_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.847$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.807$).

Figura 41: Número de rectángulos puntuados correctamente en el test de Motricidad Fina. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

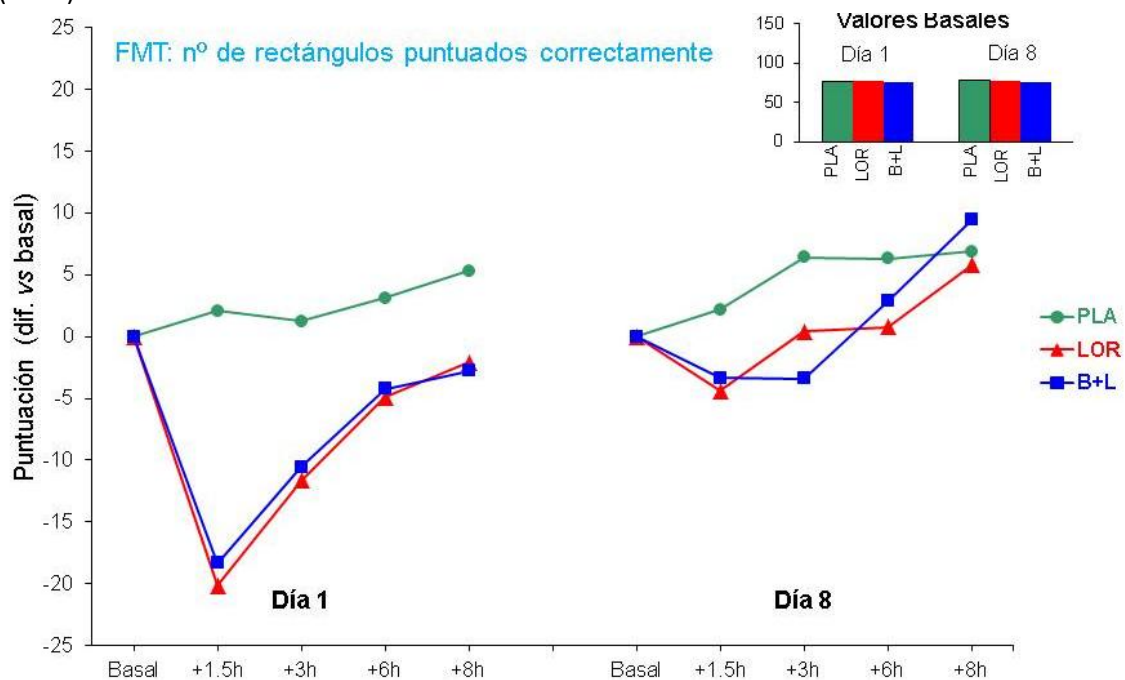


Tabla 39: Valores medios (\pm d.e.) del número de rectángulos puntuados correctamente en el test de Motricidad Fina obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	76.5 \pm 13.4	76.7 \pm 13.6	75.4 \pm 13.0	78.2 \pm 11.6	76.8 \pm 15.0	75.7 \pm 14.1
+1.5h Ω	78.6 \pm 11.3	56.5 \pm 14.6 *	57.0 \pm 13.9 *	80.4 \pm 14.7	72.4 \pm 13.6 *	72.3 \pm 10.0 *
+3h Ω	77.8 \pm 11.2	65.1 \pm 18.1 *	64.8 \pm 13.8 *	84.6 \pm 14.1 +	77.2 \pm 17.8 *	72.2 \pm 12.0 *
+6h α	79.7 \pm 12.5	71.8 \pm 14.4 *	71.1 \pm 11.8 *	84.5 \pm 13.1 +	77.5 \pm 13.5	78.5 \pm 13.9
+8h α	81.8 \pm 13.0	74.6 \pm 17.2	72.6 \pm 10.7	85.1 \pm 15.5 +	82.5 \pm 14.9	85.1 \pm 15.6

α indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

Ω indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p<0.05$ en T-test en comparación a valores basales

* indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p = 0.001$), +6h (ANOVA: $p = 0.038$) y +8h (ANOVA: $p = 0.021$); y un efecto significativo del curso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en ambos) que no se halló en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.075$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento del número rectángulos punteados correctamente que fue máximo a +1.5h postmedicación pero estadísticamente significativo en comparación a placebo en todas las evaluaciones postmedicación: +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$), +3h (t-test/ LOR $p = 0.003$; B+L $p = 0.002$), +6h (t-test/ LOR $p = 0.021$; B+L $p = 0.043$), +8h (t-test pairs: LOR $p = 0.014$; B+L $p = 0.019$). Estos decrementos también alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$), +3h (t-test pairs: LOR $p = 0.001$; B+L $p < 0.001$), y +6h (t-test pairs: LOR $p = 0.030$; B+L $p = 0.041$). En la condición placebo se observó una tendencia al incremento de las puntuaciones (ANOVA: $p = 0.075$) que alcanzó la significación estadística en comparación al valor basal a +8h postmedicación (t-test: $p = 0.007$).

No se hallaron diferencias significativas entre las diferentes condiciones de tratamiento en los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis (ANOVA: $p = 0.838$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (ANOVA: $p = 0.042$) y diferencias significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.028$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p = 0.023$) y +3h (ANOVA: $p = 0.008$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las dos condiciones de tratamiento (ANOVA: PLA $p = 0.008$; LOR $p = 0.004$; B+L $p = 0.008$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento (de magnitud inferior al hallado en el día 1) del número de rectángulos punteados correctamente que alcanzó la significación estadística en comparación a placebo a +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.025$, B+L $p = 0.029$) y +3h (t-test/ LOR $p = 0.014$, B+L $p = 0.004$); y en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.046$, B+L $p = 0.001$; +3h: LOR $p = 0.003$, B+L: $p = 0.048$). En la condición placebo, se evidenció un incremento de las puntuaciones que alcanzó la significación estadística en comparación al valor basal a +3h (t-test: $p < 0.001$), +6h (t-test: $p < 0.001$) y +8h (t-test: $p = 0.015$).

Número total de rectángulos punteados (FMT_T)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.604$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.705$).

Figura 42: Número total de rectángulos punteados en el test de Motricidad Fina. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

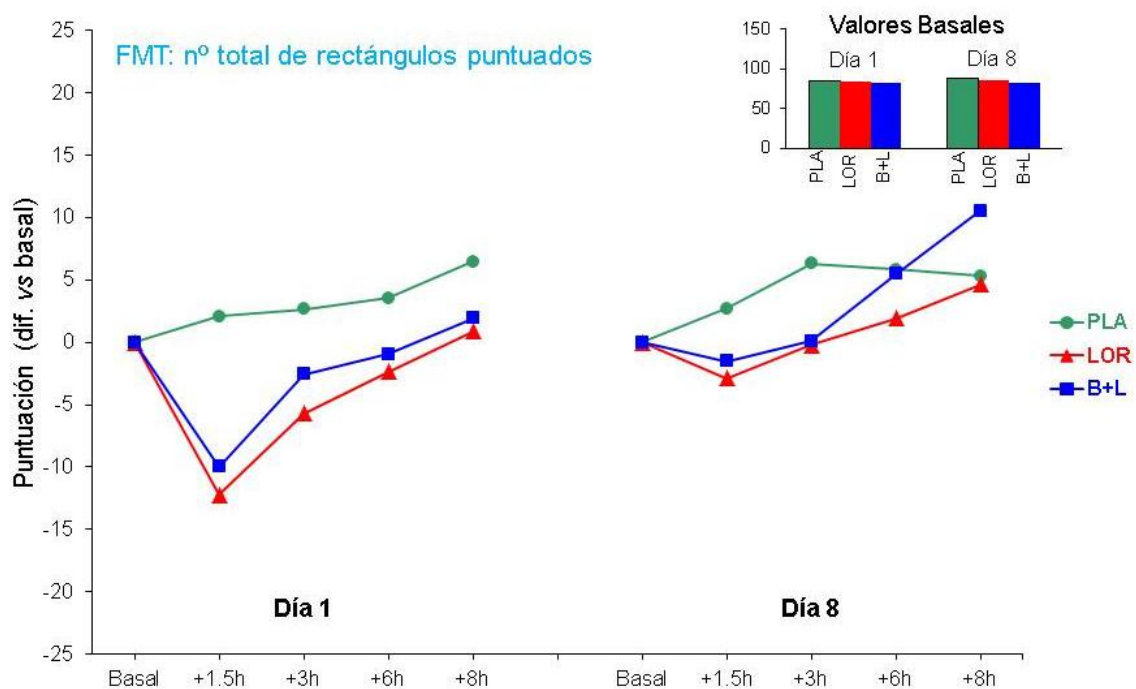


Tabla 40: Valores medios (\pm d.e.) del número total de rectángulos punteados en el test de Motricidad Fina obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	84.5 \pm 16.2	84.1 \pm 17.0	82.6 \pm 16.8	88.3 \pm 15.3	85.5 \pm 16.9	81.5 \pm 16.7
+1.5h Ω	86.5 \pm 14.8	71.9 \pm 16.0 *	72.6 \pm 16.0 *	90.9 \pm 18.3	82.6 \pm 17.7 μ	80.1 \pm 14.0 μ
+3h Ω	87.1 \pm 15.9	78.7 \pm 18.9 μ	80.0 \pm 19.7	94.6 \pm 17.4 +	85.2 \pm 19.7 μ	81.7 \pm 14.8 μ
+6h	88.0 \pm 15.0+	81.7 \pm 16.6 μ	81.7 \pm 14.6	94.1 \pm 17.0 +	87.4 \pm 16.5	87.0 \pm 15.8
+8h	90.9 \pm 16.7+	84.9 \pm 19.4 μ	84.5 \pm 14.6	93.6 \pm 16.1 +	90.1 \pm 18.5	92.1 \pm 16.4

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.001$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$) y +3h (ANOVA: $p = 0.041$); y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $P = 0.009$, LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento del número total de rectángulos punteados que fue máximo a +1.5h postmedicación, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo y a los valores basales (t-test: $p < 0.001$ en todas las comparaciones). Los valores obtenidos en la condición LOR fueron ligeramente inferiores a los obtenidos con B+L, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo en todas las evaluaciones (t-test/: +1.5h $p < 0.001$; +3h $p = 0.027$; +6h $p = 0.050$; +8h $p = 0.050$). En la condición placebo se observó una tendencia al incremento de las puntuaciones, que alcanzó la significación estadística en comparación al valor basal a +6h y +8h postmedicación (t-test: $p = 0.037$ y $p = 0.007$, respectivamente).

No se hallaron diferencias significativas entre las diferentes condiciones de tratamiento en los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis (ANOVA: $p = 0.226$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos (ANOVA: $p = 0.063$) y diferencias significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.039$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p = 0.045$) y +3h (ANOVA: $p = 0.021$); y un efecto significativo del trascurso temporal en todas las condiciones de tratamiento (ANOVA: PLA $p = 0.004$; LOR $p = 0.006$; B+L $p < 0.001$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento (de magnitud inferior al hallado en el día 1) del número total de rectángulos punteados que alcanzó la significación estadística en comparación a placebo a +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.045$, B+L $p = 0.039$) y +3h (t-test/ LOR $p = 0.044$, B+L $p = 0.038$). En la condición placebo, se evidenció un incremento de las puntuaciones que alcanzó la significación estadística en comparación al valor basal a +3h (t-test: $p = 0.001$), +6h (t-test: $p = 0.004$) y +8h (t-test: $p = 0.015$).

6.2.2.3.- Test de Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (CFF)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.594$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.867$).

Figura 43: Umbral promedio de Frecuencia Crítica de Fusión-Centelleo (Hz). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

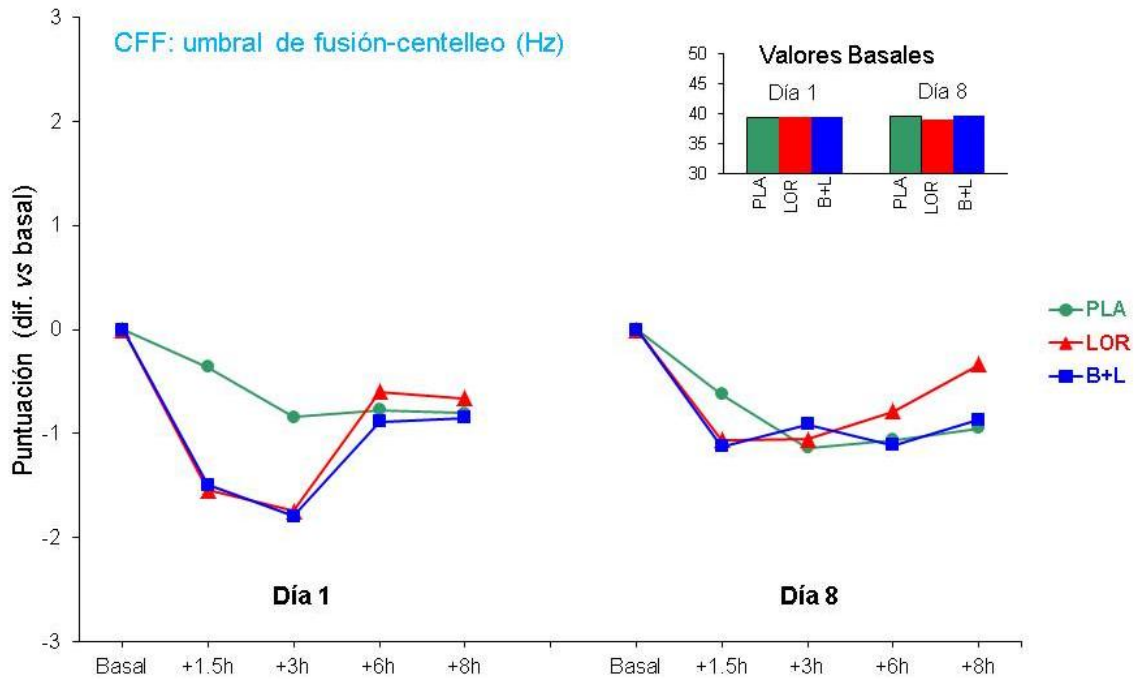


Tabla 41: Valores medios (\pm d.e.) del umbral de Fusión-Centelleo (Hz) obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	39.4 \pm 1.9	39.4 \pm 2.4	39.9 \pm 2.2	39.5 \pm 2.1	39.1 \pm 2.1	39.6 \pm 1.9
+1.5 Ω	39.0 \pm 1.9	37.8 \pm 2.5 *	38.0 \pm 2.4 *	38.9 \pm 1.7	38.0 \pm 2.1 +	38.5 \pm 1.7 +
+3h α	38.6 \pm 1.8 +	37.6 \pm 2.0+	37.7 \pm 2.1+	38.3 \pm 2.0 +	38.0 \pm 1.9 +	38.7 \pm 1.8 +
+6h	38.6 \pm 1.8 +	38.8 \pm 2.6	38.6 \pm 2.3	38.4 \pm 2.1 +	38.3 \pm 1.8 +	38.5 \pm 2.0 +
+8h	38.6 \pm 2.0+	38.7 \pm 1.9	38.6 \pm 2.1	38.5 \pm 1.8 +	38.7 \pm 2.2 +	38.7 \pm 1.7 +

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
+ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales
* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a LOR

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.049$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.003$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.001$) y a +3h (ANOVA: $p=0.002$) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p=0.002$; LOR $p=0.001$; B+L $p<0.001$).

En todas las condiciones experimentales, se evidenció un decremento del umbral de fusión-centelleo. En la condición placebo se observó un progresivo decremento, de magnitud inferior al inducido en las condiciones de tratamiento activo, que alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales a +3h (t-test: $p=0.001$), +6h (t-test: $p=0.008$) y +8h (t-test: $p=0.006$). En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un significativo decremento que alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test/ LOR $p=0.001$, B+L $p<0.001$) y +3h (t-test/ LOR $p=0.003$, B+L $p=0.025$); y en comparación a placebo a +1.5h (t-test/ LOR $p=0.005$, B+L $p=0.003$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.487$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.025$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.160$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.005$) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA: PLA $p<0.001$; LOR $p=0.022$; B+L $p<0.001$).

En todas las condiciones experimentales se evidenció (de magnitud inferior al hallado en el día 1) un decremento del umbral de fusión-centelleo. En la condición placebo, este decremento alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales a +3h (t-test: $p=0.001$), +6h (t-test: $p=0.002$) y +8h (t-test: $p=0.006$). En las dos condiciones de tratamiento activo, los decrementos hallados en todas las evaluaciones postmedicación alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales: +1.5h (t-test/ LOR $p=0.022$, B+L $p<0.001$), +3h (t-test/ LOR $p=0.017$, B+L $p=0.002$), +6h (t-test/ LOR $p=0.006$, B+L $p<0.001$) y +8h (t-test/ LOR $p=0.006$, B+L $p=0.003$).

6.2.2.4.- Test de Test de Cancelación d2 (D2T)

Número de símbolos cancelados correctamente (D2T_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: p=0.195). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: p=0.140).

Figura 44: Número de símbolos cancelados correctamente en el test de Cancelación d2. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

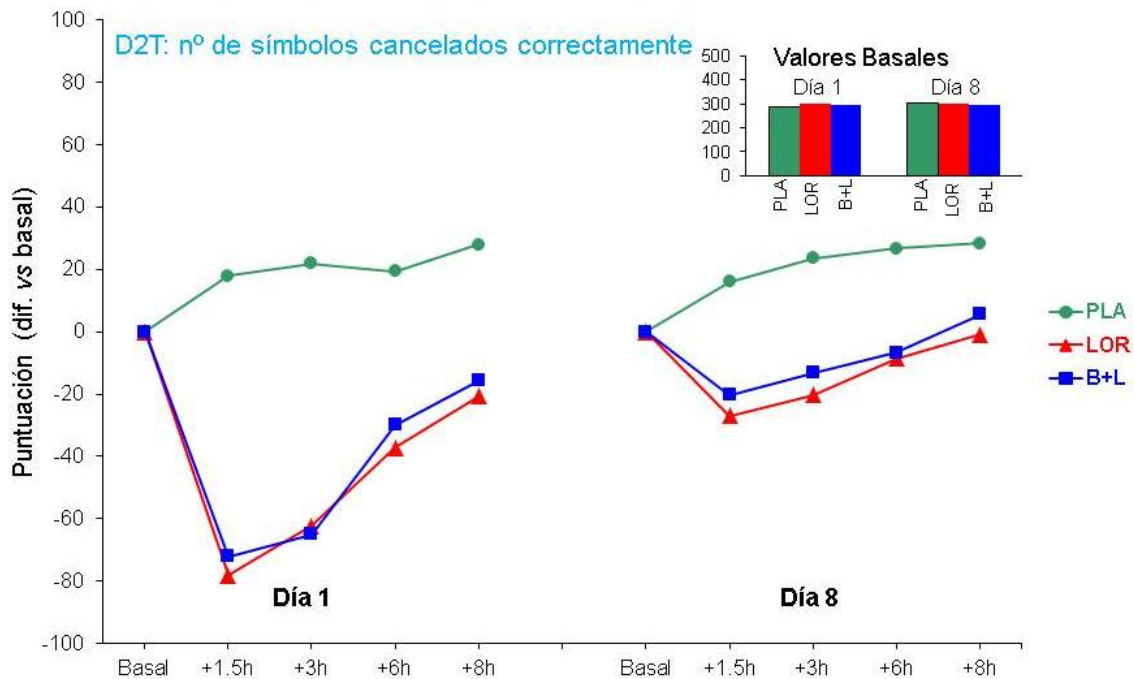


Tabla 42: Valores medios (\pm d.e.) del número de símbolos cancelados correctamente obtenidos en el test de Cancelación d2 en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	285.9 \pm 26.4	302.3 \pm 44.1	293.1 \pm 29.3	306.1 \pm 41.7 α	300.8 \pm 41.8	295.9 \pm 28.7
+1.5hΩ	303.9 \pm 37.3 +	224.2 \pm 54.6 *	220.9 \pm 37.6 *	322.0 \pm 42.8 +	273.7 \pm 52.5 *	275.7 \pm 33.5 *
+3hΩ	307.9 \pm 34.3 +	240.6 \pm 59.2 *	228.1 \pm 41.4 *	329.7 \pm 45.7 +	280.5 \pm 51.3 *	282.7 \pm 32.5 *
+6hΩ	305.4 \pm 35.5 +	265.2 \pm 49.6 *	263.1 \pm 38.3 *	332.8 \pm 43.4 +	292.1 \pm 45.6 μ	289.2 \pm 21.7 μ
+8hΩ	313.9 \pm 37.2 +	281.7 \pm 47.7 *	277.3 \pm 30.8 *	334.4 \pm 43.9 +	299.9 \pm 41.3 μ	301.6 \pm 29.3 μ

Ω indica p<0.05 en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica p<0.05 en ANOVA del factor tiempo
 + indica p<0.05 en T-test en comparación a valores basales
 * indica p<0.05 en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica p<0.05 en t-test en comparación a PLA
 α indica p<0.05 en t-test respecto a basal del día 1 para PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA: $p < 0.001$ en todos) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA: $p < 0.001$ en todas).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento del número símbolos cancelados correctamente que fue máximo a +1.5h y +3h postmedicación pero estadísticamente significativo en comparación a placebo, y en comparación a los valores basales, en todas las evaluaciones postmedicación (t-test/ $p < 0.001$ en todas las comparaciones). En la condición placebo se evidenció un incremento progresivo de las puntuaciones alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales en todos los tiempos de evaluación (t-test: $p < 0.001$ en todos).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.838$). El análisis pormenorizado evidenció que los valores obtenidos en día 8 en la condición placebo, fueron significativamente superiores a los obtenidos en el día 1 (t-test: $p = 0.007$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA: $p < 0.001$ en todos) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA: PLA $p < 0.001$; LOR $p = 0.007$; B+L $p < 0.001$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento (de magnitud inferior al hallado en el día 1) del número de símbolos cancelados correctamente que alcanzó la significación estadística en comparación a placebo en todas las evaluaciones (t-test/ $p < 0.001$ en todos); y en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.014$, B+L $p = 0.001$) y a +3h (t-test/ LOR $p = 0.030$, B+L: $p = 0.010$). En la condición placebo, se evidenció un incremento de las puntuaciones que alcanzó la significación estadística en comparación al valor basal en todas las evaluaciones postmedicación (t-test: $p < 0.001$ en todos).

Número total de símbolos cancelados (D2T_T)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.203$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.149$).

Figura 45: Número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

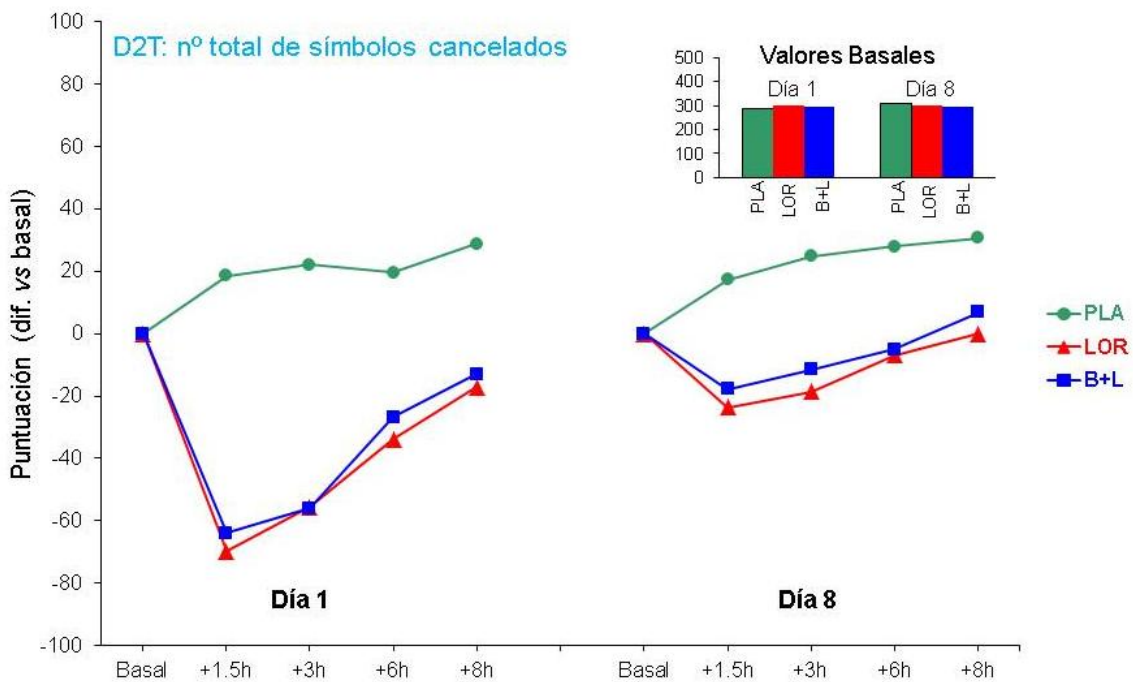


Tabla 43: Valores medios (\pm d.e.) del número total de símbolos cancelados obtenidos en el test de Cancelación d2 en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	286.8 \pm 26.5	302.9 \pm 44.4	293.5 \pm 29.2	306.8 \pm 41.9 \yen	302.2 \pm 41.4	297.1 \pm 28.7
+1.5h Ω	305.3 \pm 37.6 $+$	233.2 \pm 50.5 $*$	229.7 \pm 34.2 $*$	324.1 \pm 43.2 $+$	278.5 \pm 50.8 $*$	279.4 \pm 32.4 $*$
+3h Ω	308.9 \pm 34.2 $+$	247.9 \pm 56.9 $*$	237.5 \pm 15.1 $*$	331.7 \pm 46.1 $+$	283.5 \pm 50.1 $*$	285.5 \pm 32.6 $*$
+6h Ω	306.3 \pm 35.4 $+$	269.1 \pm 50.1 $*$	266.8 \pm 36.0 $*$	334.7 \pm 44.0 $+$	295.2 \pm 45.8 μ	291.9 \pm 21.3 μ
+8h Ω	315.5 \pm 37.4 $+$	285.7 \pm 48.2 $*$	280.5 \pm 31.3 $*$	337.4 \pm 44.8 $+$	302.2 \pm 14.0 μ	303.9 \pm 28.7 μ

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

$+$ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

$*$ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

\yen indica $p < 0.05$ en t-test respecto a basal del día 1 para PLA y respecto a basal de día 8 para LOR y B+L

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA: $p < 0.001$ en todos) y un efecto significativo del curso temporal en las dos condiciones experimentales (ANOVA: $p < 0.001$ en todas).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento del número símbolos cancelados correctamente que fue máximo a +1.5h y +3h postmedicación pero estadísticamente significativo en comparación a placebo, y en comparación a los valores basales, en todas las evaluaciones postmedicación (t-test/ $p < 0.001$ en todas las comparaciones). En la condición placebo se evidenció un incremento progresivo de las puntuaciones alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales en todos los tiempos de evaluación (t-test: $p < 0.001$ en todos).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.011$). El análisis pormenorizado evidenció que los valores obtenidos en día 8 en la condición placebo, fueron significativamente superiores en comparación a los obtenidos en el día 1 (t-test: $p = 0.002$) y en comparación a los obtenidos en las dos condiciones de tratamiento activo a nivel basal en el día 8 (t-test/ LOR $p = 0.012$, B+L $p = 0.028$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA: $p < 0.001$ en todos) y un efecto significativo del curso temporal en todas las condiciones experimentales (PLA $p < 0.001$; LOR $p = 0.013$; B+L $p < 0.001$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento (de magnitud inferior al hallado en el día 1) del número total de símbolos cancelados que alcanzó la significación estadística en comparación a placebo en todas las evaluaciones (t-test/ $p < 0.001$ en todos); y en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.023$, B+L $p = 0.004$) y a +3h (t-test/ LOR $p = 0.038$, B+L: $p = 0.023$). En la condición placebo, se evidenció un incremento de las puntuaciones que alcanzó la significación estadística en comparación al valor basal en todas las evaluaciones postmedicación (t-test: $p < 0.001$ en todos).

6.2.2.5.- Tiempo Simple de Reacción (TSR)

Tiempo de decisión (TSR_D)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.560$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.231$).

Figura 46: Tiempo de decisión (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

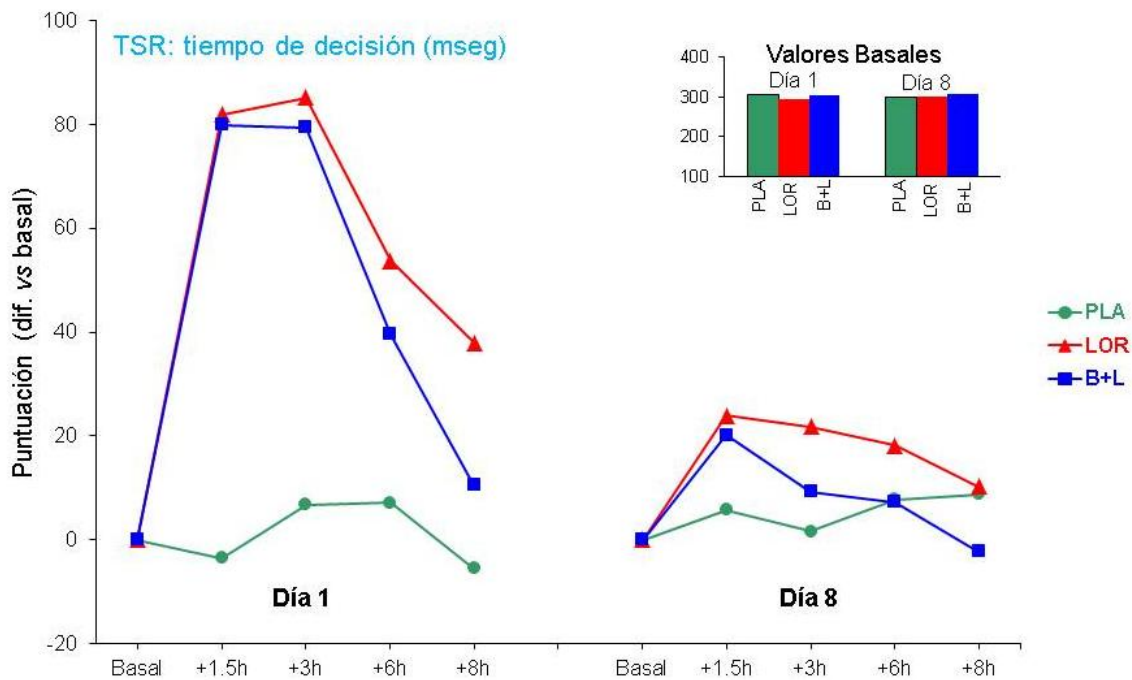


Tabla 44: Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de decisión (mseg) obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR β	B+L
TSR_D (mseg)						
Basal	306.4 \pm 64.0	294.2 \pm 64.0	302.0 \pm 72.3	298.4 \pm 63.0	300.8 \pm 55.2	306.9 \pm 65.3
+1.5h α	302.9 \pm 69.8	376.1 \pm 81.7 *	381.9 \pm 91.1 *	304.2 \pm 71.5	324.7 \pm 64.6 +	327.1 \pm 73.1 +
+3h α	313.2 \pm 79.5	379.5 \pm 75.0 *	381.4 \pm 99.7 *	300.1 \pm 72.1	322.6 \pm 59.0 +	316.2 \pm 68.4
+6h α	313.5 \pm 81.2	348.0 \pm 99.9 *	341.7 \pm 81.4 *	306.2 \pm 82.2	318.9 \pm 59.8 +	314.2 \pm 56.6
+8h α	300.8 \pm 75.4	332.2 \pm 84.4	312.5 \pm 75.8	307.2 \pm 80.4	311.0 \pm 60.9	304.8 \pm 68.8

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación: +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$), +6h (ANOVA: $p = 0.006$), +8h (ANOVA: $p = 0.013$). En las dos condiciones de tratamiento activo se halló un efecto significativo del transcurso temporal (ANOVA: $p < 0.001$ en ambos) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.346$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo del tiempo de decisión que fué máximo a +1.5h y +3h postmedicación y aún significativo a +6h. Los incrementos obtenidos en estos tiempos de evaluación fueron significativamente superiores a los valores basales (t-test: $p < 0.001$ en todas las comparaciones) y en comparación a placebo: +1.5h (t-test/: LOR $p < 0.001$; B+L $p = 0.001$), +3h (t-test/: LOR $p < 0.001$; B+L $p < 0.001$), +6h (t-test/ LOR $p = 0.006$; B+L $p = 0.018$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.197$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.028$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.239$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.358$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p = 0.242$, +3h $p = 0.163$, +6h $p = 0.586$, +8h $p = 0.264$); y un efecto significativo del transcurso temporal sólo en la condición de tratamiento con lorazepam (ANOVA/ PLA $p = 0.618$, LOR $p = 0.032$, B+L $p = 0.150$).

En las condiciones de tratamiento activo se evidenció (de magnitud inferior al hallado en el día 1) un incremento del tiempo de decisión, de magnitud similar en ambas condiciones a +1.5h que alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ LOR $p = 0.018$, B+L $p = 0.046$). En la condición de tratamiento con lorazepam este incremento se mantuvo en los siguientes tiempos de evaluación, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales a +3h (t-test: $p = 0.009$) y +6h (t-test/ $p = 0.026$).

Tiempo motor (TSR_M)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.259$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.822$).

Figura 47: Tiempo motor (mseg) ante estímulos visuales simples. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

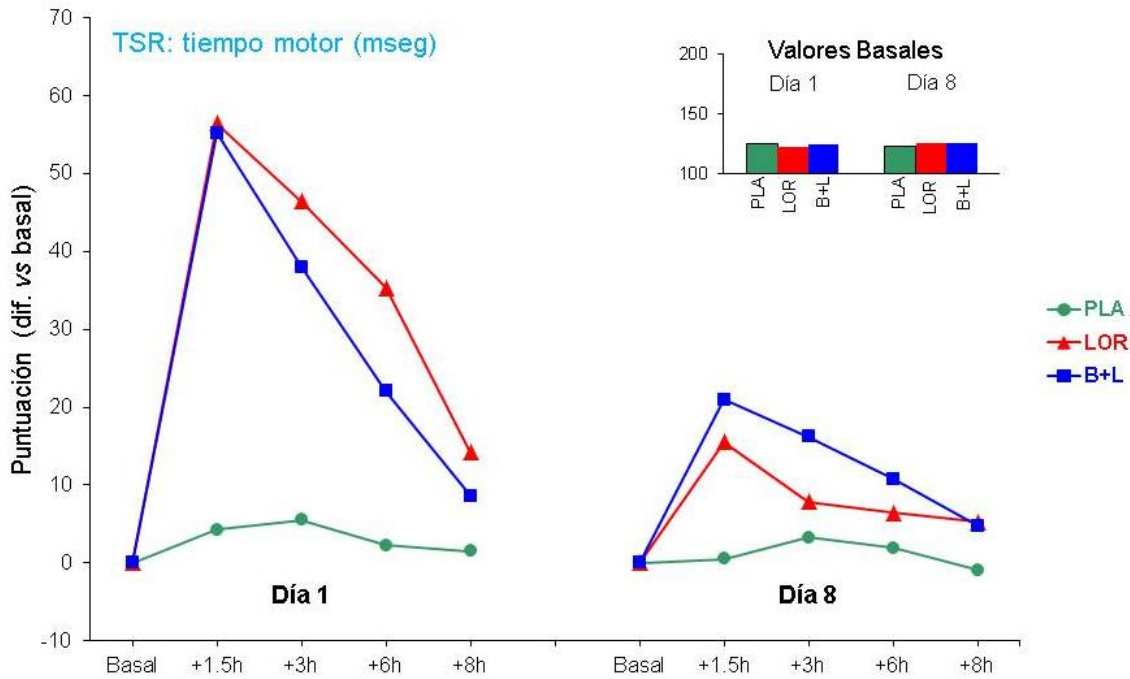


Tabla 45: Valores medios (\pm d.e.) del tiempo motor (mseg) obtenidos en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR	B+L β
Basal	124.7 \pm 44.1	121.8 \pm 37.3	124.7 \pm 47.8	123.1 \pm 44.1	125.1 \pm 35.2	125.2 \pm 44.9
+1.5h α	128.9 \pm 51.7	178.3 \pm 60.8 *	179.8 \pm 64.4 *	123.6 \pm 45.4	140.7 \pm 34.5 +	146.1 \pm 58.6 +
+3h α	130.2 \pm 48.1	168.2 \pm 40.4 *	162.7 \pm 67.8 *	126.4 \pm 48.2	132.9 \pm 41.3	141.4 \pm 45.8 +
+6h α	126.9 \pm 49.2	157.2 \pm 71.7 *	146.7 \pm 50.7 *	125.0 \pm 38.3	131.5 \pm 40.6	135.9 \pm 40.5 +
+8h α	126.2 \pm 58.4	136.0 \pm 45.1	133.3 \pm 41.2	122.2 \pm 41.8	130.4 \pm 42.7	129.9 \pm 41.6

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.002$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p<0.001$), +3h (ANOVA: $p<0.001$), +6h (ANOVA: $p=0.034$). En las dos condiciones de tratamiento activo se halló un efecto significativo del transcurso temporal (ANOVA: $p<0.001$ en ambos) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p=0.701$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo del tiempo motor que fué máximo a +1.5h y +3h postmedicación y aún significativo a +6h. Los incrementos obtenidos en estos tiempos de evaluación fueron significativamente superiores a los valores basales: +1.5h (t-test/ LOR $p<0.001$, B+L $p=0.001$), +3h (t-test/: LOR $p<0.001$, B+L $p=0.003$), +6h (t-test/ LOR $p=0.014$, B+L $p=0.002$). También fueron significativamente superiores a los valores obtenidos con placebo: +1.5h (t-test/: LOR $p<0.001$, B+L $p=0.001$), +3h (t-test/: LOR $p<0.001$, B+L $p=0.003$), +6h (t-test/ LOR $p=0.030$, B+L $p=0.010$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.593$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tiempo (ANOVA: $p=0.015$) pero no al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.149$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.364$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p=0.088$, +3h $p=0.180$, +6h $p=0.375$, +8h $p=0.680$); y un efecto significativo del transcurso temporal sólo en la condición de tratamiento concomitante con bilastina y lorazepam (ANOVA/ PLA $p=0.769$, LOR $p=0.189$, B+L $p=0.043$).

En las condiciones de tratamiento activo se evidenció (de magnitud inferior al hallado en el día 1) un incremento del tiempo motor en ambas condiciones a +1.5h que alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ LOR $p=0.039$, B+L $p=0.026$). En la condición de tratamiento concomitante con lorazepam y bilastina, este incremento se mantuvo en los siguientes tiempos de evaluación, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales a +3h (t-test: $p=0.005$) y +6h (t-test/ $p=0.029$).

6.2.2.6.- Tiempo de Reacción Múltiple (TRM)

Número de reacciones correctas (TRM_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.110$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.695$).

Figura 48: Número de reacciones correctas ante estímulos complejos. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

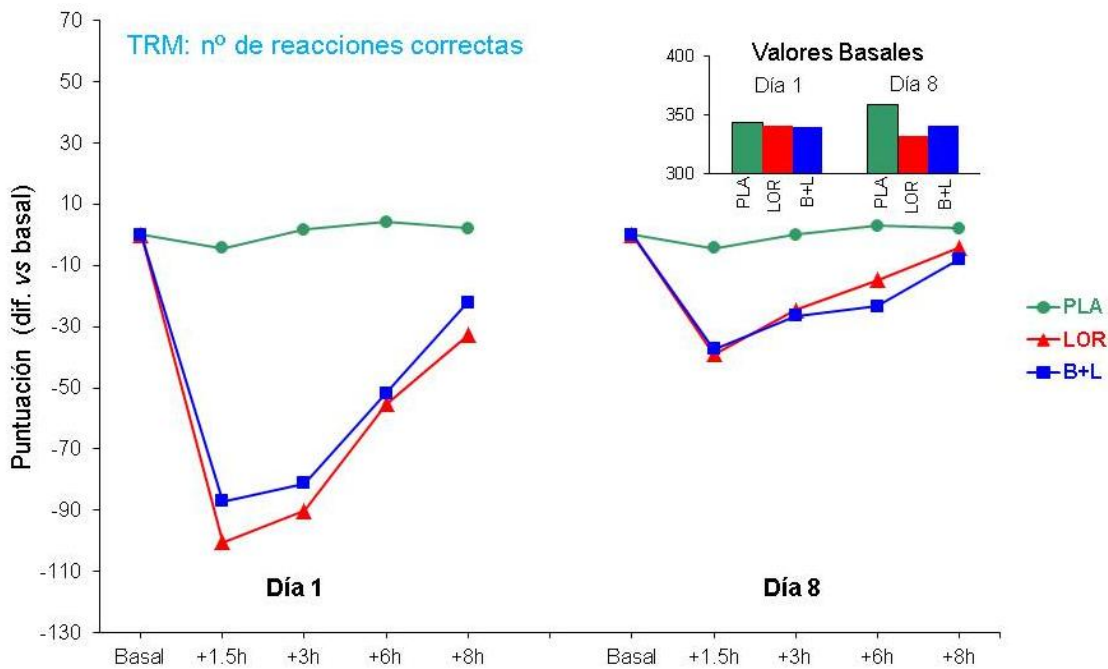


Tabla 46: Valores medios (\pm d.e.) del número de reacciones correctas obtenidos en el test de Tiempo de Reacción Múltiple en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR β	B+L β
Basal α	343.0 \pm 37.8	340.4 \pm 51.0	339.3 \pm 34.8	359.0 \pm 37.4	332.3 \pm 45.8	340.6 \pm 38.6
+1.5h Ω	338.7 \pm 50.7	240.1 \pm 87.7 *	252.2 \pm 50.5 *	354.7 \pm 48.1	293.3 \pm 59.1 *	303.2 \pm 55.1 *
+3h Ω	344.7 \pm 48.6	251.6 \pm 87.7 *	258.1 \pm 65.0 *	359.1 \pm 55.4	307.7 \pm 50.4 *	314.1 \pm 44.2 *
+6h Ω	347.1 \pm 52.0	285.0 \pm 66.6 *	287.5 \pm 57.5 *	361.9 \pm 40.6	317.5 \pm 49.0 *	317.2 \pm 35.4 *
+8h α	345.0 \pm 42.9	307.7 \pm 46.5 *	317.2 \pm 38.2 *	361.0 \pm 52.7	328.1 \pm 46.3	332.7 \pm 35.8

α indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

Ω indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p<0.05$ en T-test en comparación a valores basales

* indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

¥ indica $p<0.05$ en t-test respecto a basal del día 1 para PLA y respecto a basal de día 8 para LOR y B+L

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA: $p < 0.001$ en todos) y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en ambas) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.556$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo del número de reacciones correctas que fue máximo a +1.5h y +3h postmedicación y aún significativo a +6h. Los valores obtenidos en ambas condiciones y en todos los tiempos de evaluación fueron significativamente superiores en comparación a los valores basales y a los obtenidos en la condición placebo (t-test: $p < 0.001$ en todas las comparaciones).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.015$). El análisis más pormenorizado evidenció que los valores obtenidos, en la condición placebo, en el día 8 a nivel basal fueron significativamente superiores a los obtenidos en el día 1 (t-test: $p = 0.002$); y significativamente superiores a los valores basales obtenidos en el día 8 en las condiciones de tratamiento activo (t-test/ LOR $p = 0.011$, B+L $p = 0.008$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.002$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p = 0.006$) y +6h (ANOVA: $p = 0.004$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en ambas) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.714$).

En las condiciones de tratamiento activo se evidenció (de magnitud inferior al hallado en el día 1) un decremento del número de reacciones correctas que fue máximo a +1.5h pero relevante hasta +6h, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales: +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p = 0.001$), +3h (t-test/ LOR $p = 0.002$, B+L: $p = 0.002$) y +6h (t-test/ LOR $p = 0.018$; B+L: $p = 0.002$). Estos decrementos también alcanzaron la significación estadística en comparación a placebo: +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.002$), +3h (t-test/ LOR $p = 0.003$, B+L: $p = 0.014$) y +6h (t-test/ LOR $p = 0.005$, B+L: $p = 0.002$).

Tiempo de reacción (TRM_R)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.552$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.808$).

Figura 49: Tiempo de reacción (mseg) ante estímulos complejos. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

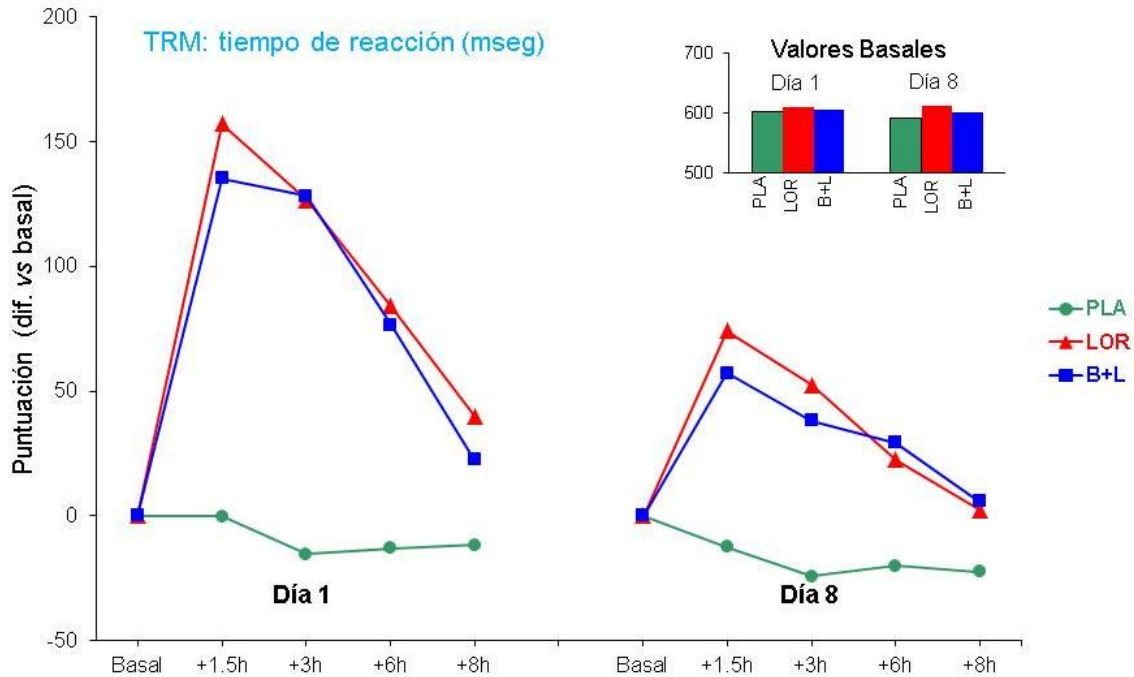


Tabla 47: Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de reacción (mseg) obtenidos en el test de Tiempo de Reacción Múltiple en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
TRM_R (mseg)						
Basal	601.0 \pm 54.9	608.8 \pm 73.9	604.1 \pm 50.7	590.0 \pm 66.9	611.2 \pm 69.3	601.2 \pm 68.3
+1.5h Ω	588.8 \pm 57.8	765.9 \pm 150.4*	739.4 \pm 104.3*	577.6 \pm 68.0	685.3 \pm 110.5*	658.2 \pm 88.6*
+3h Ω	585.3 \pm 63.4	735.3 \pm 124.2*	732.4 \pm 120.2*	565.9 \pm 59.9	663.5 \pm 87.3*	639.4 \pm 78.9*
+6h Ω	587.6 \pm 67.1	693.0 \pm 133.7*	680.6 \pm 115.7*	570.0 \pm 62.2	633.5 \pm 90.3*	630.6 \pm 63.9*
+8h Ω	588.8 \pm 64.8	648.8 \pm 86.1*	626.5 \pm 62.6*	567.6 \pm 58.1	613.5 \pm 70.9 μ	607.1 \pm 57.6 μ

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 $+$ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales
 $*$ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación: +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$), +6h (ANOVA: $p = 0.001$), +8h (ANOVA: $p = 0.001$). En las dos condiciones de tratamiento activo se halló un efecto significativo del transcurso temporal (ANOVA: $p < 0.001$ en ambos) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.103$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo del tiempo de reacción que fué máximo a +1.5h y +3h postmedicación y aún significativo a +6h. Los valores obtenidos en todos los tiempos de evaluación fueron estadísticamente superiores en comparación a los valores basales: +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$), +3h (t-test/ LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$), +6h (t-test/ LOR $p = 0.002$, B+L $p = 0.002$), +8h (t-test/ LOR $p = 0.005$, B+L $p = 0.015$). Estos incrementos también fueron significativamente superiores a los obtenidos en la condición placebo en todos los tiempos evaluación: +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$), +3h (t-test/ LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$), +6h (t-test/ LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$), +8h (t-test/ LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.001$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.352$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p < 0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.001$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamiento en todos los tiempos de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p < 0.001$, +3h $p < 0.001$, +6h $p = 0.001$, +8h $p = 0.012$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p = 0.003$, LOR $p < 0.001$, B+L $p = 0.001$).

En las condiciones de tratamiento activo se evidenció (de magnitud inferior al hallado en el día 1) un incremento del tiempo de reacción, que fue máximo a +1.5h postmedicación pero aún relevante en las evaluaciones posteriores y alcanzando la significación estadística en comparación a placebo: +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$), +3h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L: $p = 0.001$), +6h (t-test/ LOR $p = 0.002$, B+L $p < 0.001$), +8h (t-test/ LOR $p = 0.009$, B+L: $p < 0.001$). Estos valores también alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p = 0.002$), +3h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L: $p = 0.006$) y +6h (t-test/ LOR $p = 0.042$, B+L $p = 0.004$).

6.2.2.7.- Test de Pauli (PAU)

Número de operaciones aritméticas realizadas (PAU_O)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.237$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.582$).

Figura 50: Número de operaciones aritméticas realizadas en el test de Pauli. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

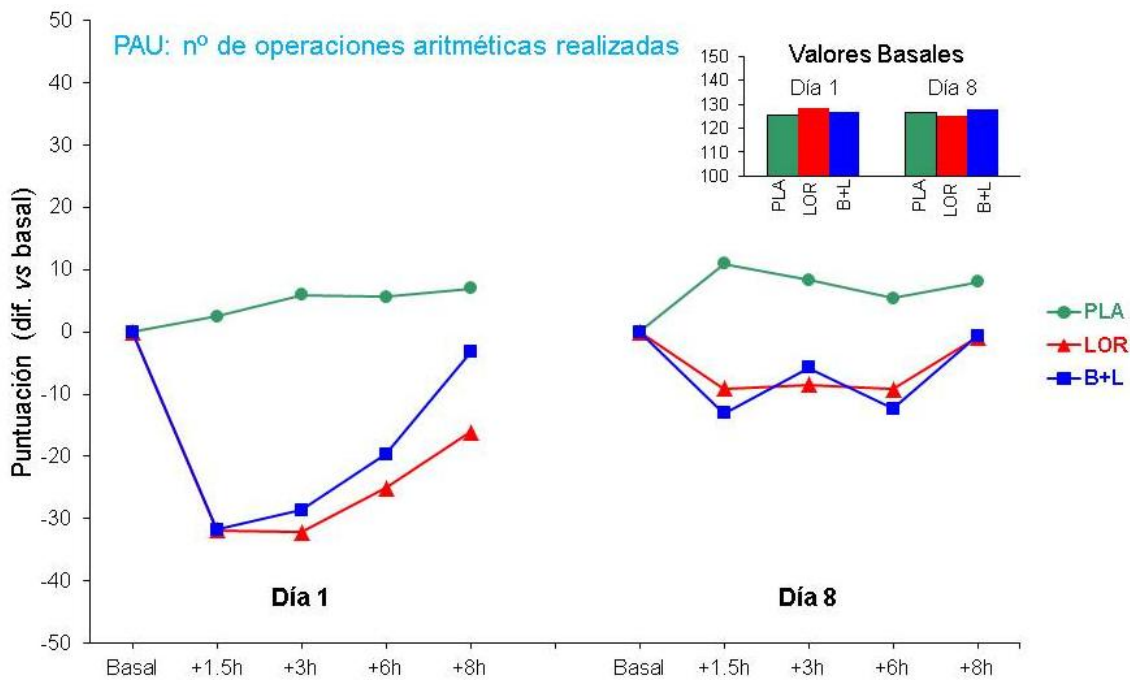


Tabla 48: Valores medios (\pm d.e.) del número de operaciones aritméticas realizadas obtenidos en el test de Pauli en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
PAU_O (nº)						
Basal	125.7 \pm 27.0	128.6 \pm 33.3	126.7 \pm 27.9	126.7 \pm 25.5	124.9 \pm 29.3	127.8 \pm 26.00
+1.5h Ω	128.1 \pm 32.2	96.8 \pm 30.5 *	94.9 \pm 28.2 *	137.6 \pm 29.8 +	115.9 \pm 35.4 *	114.7 \pm 33.7 *
+3h Ω	131.5 \pm 35.9	99.4 \pm 31.7 *	98.1 \pm 32.6 *	135.0 \pm 32.3 +	116.4 \pm 32.6 *	122.0 \pm 30.4 *
+6h Ω	131.2 \pm 30.2	103.5 \pm 33.1 *	107.1 \pm 29.1 *	132.1 \pm 30.0 +	115.8 \pm 34.7 *	115.5 \pm 25.5 *
+8h Ω	132.7 \pm 33.8	112.5 \pm 32.5 *	123.4 \pm 42.4 *	134.7 \pm 28.2 +	123.8 \pm 26.6 μ	127.12 \pm 28.4 μ

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 + indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales
 * indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación: +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$), +6h (ANOVA: $p < 0.001$), +8h (ANOVA: $p = 0.026$). En las dos condiciones de tratamiento activo se halló un efecto significativo del transcurso temporal (ANOVA: $p < 0.001$ en ambos) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.310$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo del número de operaciones aritméticas realizadas, que fué máximo a +1.5h y +3h postmedicación y aún significativo a +8h. Los valores obtenidos en todos los tiempos de evaluación fueron significativamente inferiores en comparación a los valores basales y a los valores obtenidos en la condición placebo (t-test: $p < 0.001$ en todas las comparaciones).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.393$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p < 0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.014$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p < 0.001$, +3h $p < 0.001$, +6h $p = 0.001$, +8h $p = 0.003$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p = 0.037$, LOR $p = 0.003$, B+L $p = 0.005$).

En las condiciones de tratamiento activo se evidenció (de magnitud inferior al hallado en el día 1) un decremento del número de operaciones realizadas entre +1.5h y +6h, con una magnitud similar, alcanzando la significación estadística en comparación a placebo: +1.5h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$), +3h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L: $p = 0.001$), +6h (t-test/ LOR $p < 0.001$, B+L $p = 0.001$), +8h (t-test/ LOR $p = 0.003$, B+L: $p = 0.030$). Estos decrementos también alcanzaron la significación estadística en comparación a los valores basales durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (t-test/ LOR $p = 0.010$, B+L $p = 0.003$), +3h (t-test/ LOR $p = 0.010$, B+L: $p = 0.050$), +6h (t-test/ LOR $p = 0.015$, B+L $p = 0.001$). En la condición placebo se evidenció un incremento en el número de operaciones realizadas alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales en todos los tiempos de evaluación (t-test/ +1.5h $p = 0.030$, +3h $p = 0.024$, +6h $p = 0.040$, +8h $p = 0.009$).

Porcentaje de operaciones aritméticas incorrectas (PAU_I)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.681$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.127$).

Figura 51: Porcentaje de operaciones incorrectas realizadas en el test de Pauli. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

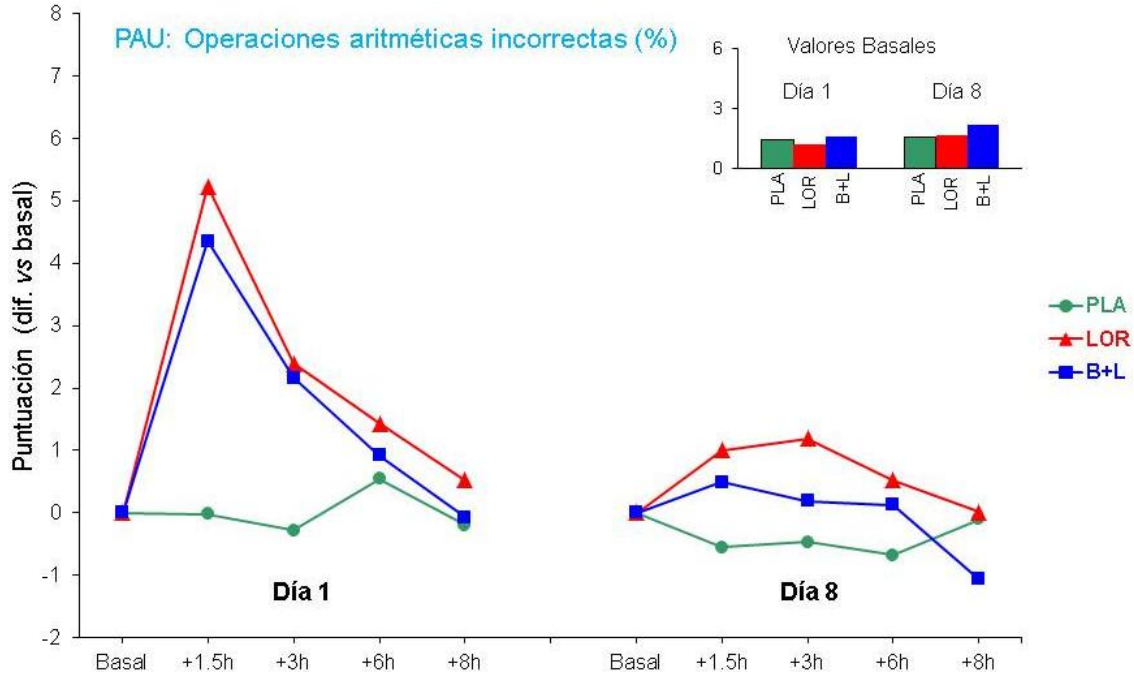


Tabla 49: Valores medios (\pm d.e.) del porcentaje de operaciones aritméticas incorrectas obtenidos en el test de Pauli en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR	B+L
Basal	1.4 \pm 1.3	0.8 \pm 0.8	1.6 \pm 1.7	1.5 \pm 1.5	1.6 \pm 1.4	2.1 \pm 1.3
+1.5h α	1.4 \pm 1.5	6.1 \pm 4.9 *	6.0 \pm 6.7 *	1.0 \pm 0.8	2.6 \pm 2.6	2.6 \pm 2.7
+3h Ω	1.3 \pm 1.0	3.2 \pm 1.0 *	3.8 \pm 3.0 *	1.01 \pm 1.6	2.8 \pm 2.0 μ	2.3 \pm 2.0
+6h α	2.0 \pm 2.2	2.3 \pm 1.6	2.5 \pm 3.0	0.9 \pm 1.0	2.1 \pm 1.9	2.3 \pm 2.5
+8h α	1.2 \pm 1.5	1.4 \pm 1.0	1.5 \pm 1.2	1.4 \pm 0.8	1.6 \pm 1.6	1.1 \pm 1.2

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.002$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p=0.006$, +3h $p<0.001$, +6h $p=0.049$, +8h $p=0.026$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p<0.001$, B+L $p=0.016$) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p=0.403$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo del porcentaje de respuestas incorrectas que fue máximo a +1.5h y +3h, y alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p<0.001$, B+L $p=0.025$; +3h: LOR $p<0.001$, B+L $p=0.004$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.025$, B+L $p=0.015$; +3h: LOR $p=0.009$, B+L $p=0.009$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.481$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.181$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.087$) o a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.090$). El análisis más pormenorizado sólo halló diferencias significativas entre los tratamientos a +3h (ANOVA: +1.5h $p=0.230$; +3h $p=0.008$; +6h $p=0.370$; +8h $p=0.142$). En este tiempo de evaluación, se hallaron diferencias significativas entre lorazepam y placebo (t-test: $p=0.004$). No se halló un efecto significativo del transcurso temporal en ninguna condición experimental (ANOVA/ PLA $p=0.081$, LOR $p=0.218$, B+L $p=0.061$).

6.2.2.8.- Test de Memoria Visual de Reconocimiento (MVR)

Número de ítems correctamente reconocidos (MVR_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.686$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.699$).

Figura 52: Número de ítems correctamente reconocidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

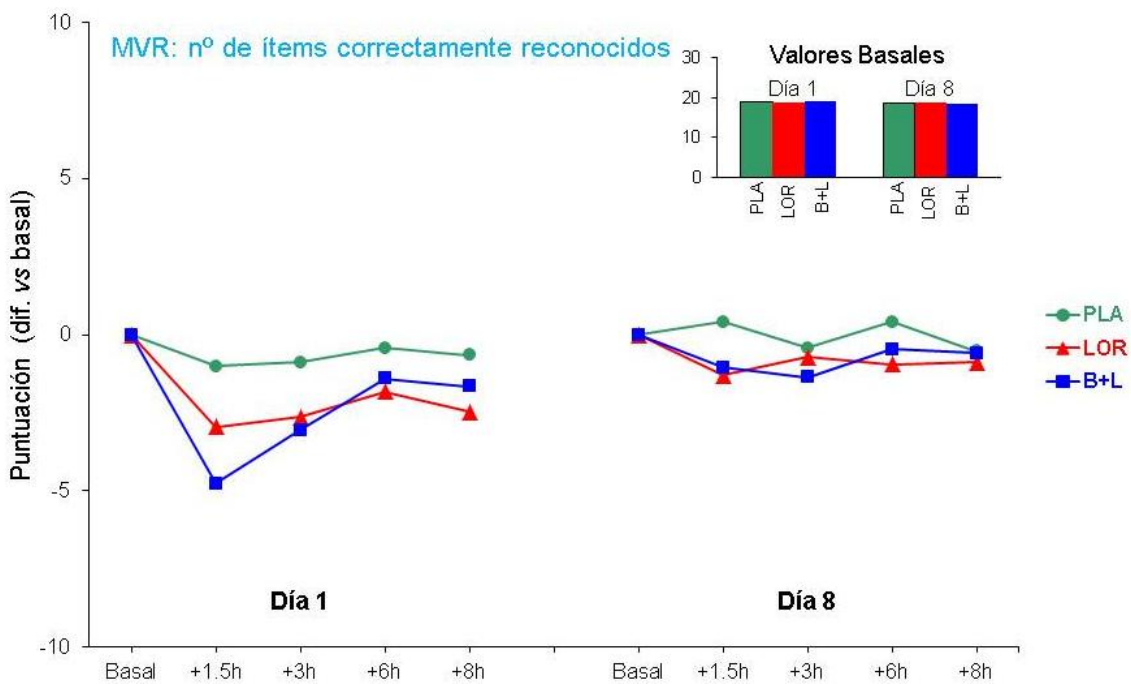


Tabla 50: Valores medios (\pm d.e.) del número de ítems reconocidos correctamente obtenidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR	B+L
Basal	19.0 \pm 1.1	18.7 \pm 1.2	19.0 \pm 1.1	18.5 \pm 1.2	18.7 \pm 1.1	18.5 \pm 1.6
+1.5h α	18.0 \pm 1.8	15.8 \pm 2.6 *	14.2 \pm 2.9 *	19.8 \pm 1.2	17.4 \pm 2.0 *	17.5 \pm 1.3 *
+3h α	18.1 \pm 2.0	16.3 \pm 1.8 *	15.9 \pm 2.4 *	18.1 \pm 1.4	18.0 \pm 1.1	17.2 \pm 1.9
+6h α	18.6 \pm 1.5	16.9 \pm 1.7+	17.6 \pm 1.1+	18.9 \pm 0.9	17.8 \pm 1.7	18.1 \pm 1.3
+8h	18.4 \pm 1.4	16.2 \pm 2.3+	17.4 \pm 2.4+	17.9 \pm 1.8	17.8 \pm 2.2	17.9 \pm 1.5

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.003$), al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.007$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación: +1.5h (ANOVA: $p=0.002$), +3h (ANOVA: $p=0.033$), +6h (ANOVA: $p=0.045$), +8h (ANOVA: $p=0.044$). En las dos condiciones de tratamiento activo se halló un efecto significativo del transcurso temporal (ANOVA/ LOR $p=0.001$, B+L $p<0.001$) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p=0.363$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo del número de ítems reconocidos correctamente, que fue máximo a +1.5h y, con una magnitud algo inferior, a +3h postmedicación. Los valores obtenidos en estos tiempos fueron significativamente inferiores en comparación a los valores basales (t-test: $p<0.001$ en todas las comparaciones) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.031$, B+L $p=0.002$; +3h: LOR $p=0.049$, B+L $p=0.042$). Aunque de menor magnitud, los valores obtenidos a +6h y +8h en ambas condiciones de tratamiento activo también fueron significativamente inferiores en comparación a los valores basales (t-test/+6h: LOR $p=0.001$, B+L $p=0.002$; +8h: LOR $p<0.001$, B+L $p=0.013$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.429$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.123$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.076$) o a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.121$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p=0.087$, +3h $p=0.252$, +6h $p=0.127$, +8h $p=0.842$) ni un efecto significativo del transcurso temporal en ninguna de las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p=0.081$, LOR $p=0.218$, B+L $p=0.091$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un cierto decremento del número de ítems reconocidos correctamente a +1.5h postmedicación que alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test: LOR $p=0.031$, B+L $p=0.009$) y en comparación a placebo (t-test: LOR $p=0.022$, B+L $p=0.016$).

Tiempo de reconocimiento (MVR_R)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.337$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.283$).

Figura 53: Tiempo de reconocimiento (mseg) obtenidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento. Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

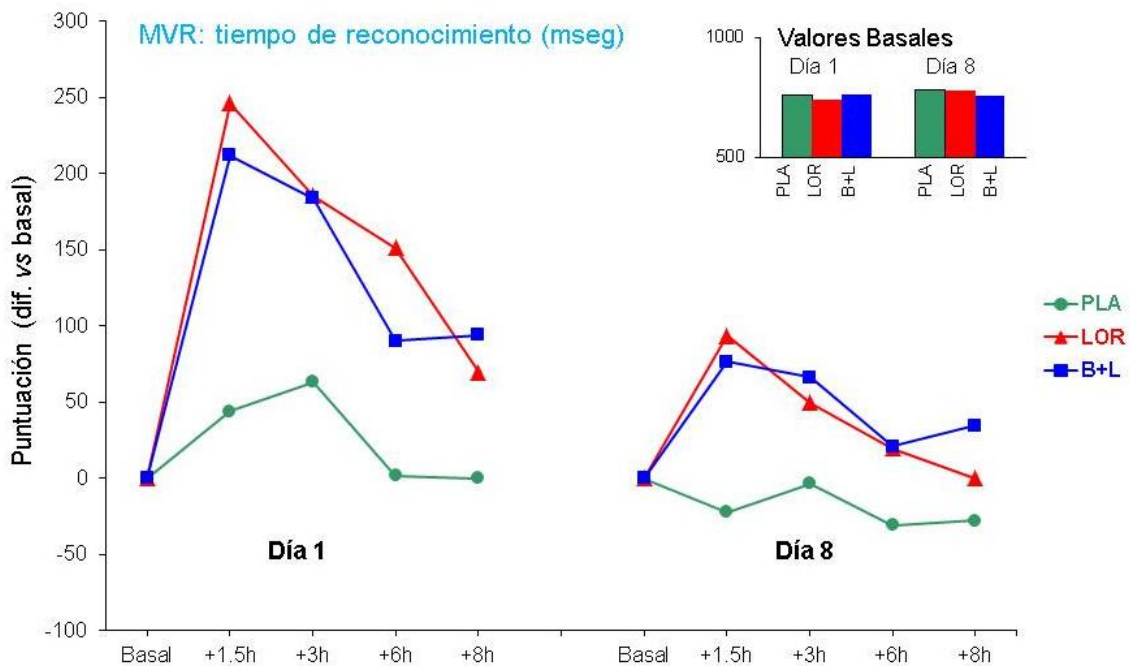


Tabla 51: Valores medios (\pm d.e.) del tiempo de reconocimiento (mseg) obtenidos en el test de Memoria Visual de Reconocimiento en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR β	B+L β
Basal	760.9 \pm 94.8	738.5 \pm 71.6	763.0 \pm 69.3	779.5 \pm 100.8	776.9 \pm 100.4	754.9 \pm 93.1
+1.5h Ω	804.9 \pm 135.5	984.6 \pm 158.7*	974.9 \pm 159.2*	757.3 \pm 82.4	870.3 \pm 126.0*	831.6 \pm 120.3*
+3h α	823.9 \pm 152.0	923.6 \pm 151.8*	946.6 \pm 129.4*	775.8 \pm 61.4	826.2 \pm 82.2*	820.9 \pm 110.2*
+6h α	762.3 \pm 89.1	889.5 \pm 136.4*	853.2 \pm 117.3*	748.7 \pm 80.9	757.5 \pm 83.3	775.7 \pm 104.1
+8h α	756.4 \pm 72.8	808.1 \pm 134.5*	857.1 \pm 98.9*	751.4 \pm 78.6	776.6 \pm 94.7	789.6 \pm 121.1

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 $+$ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales
 $*$ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p < 0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.003$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos en todos los tiempos de evaluación (ANOVA/ +1.5h $p < 0.001$, +3h $p = 0.009$, +6h $p < 0.001$, +8h $p = 0.023$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: $p < 0.001$ en ambas) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.092$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo del tiempo de reconocimiento que fue máximo a +1.5h y +3h, y alcanzó la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ $p < 0.001$ en todas las comparaciones) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p < 0.001$, B+L $p = 0.003$; +3h: LOR $p = 0.017$, B+L $p = 0.004$). Aunque de menor magnitud, los valores obtenidos a +6h y +8h postmedicación fueron significativamente superiores en comparación a los valores basales (t-test/ +6h: LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$; +8h: LOR $p = 0.018$, B+L $p < 0.001$) y en comparación a placebo (t-test/ +6h: LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.005$; +8h: LOR $p = 0.045$, B+L $p = 0.005$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.328$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.033$), al factor tiempo (ANOVA: $p < 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.046$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA/ +1.5h $p = 0.012$, +3h $p = 0.136$, +6h $p = 0.265$, +8h $p = 0.123$), y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA: LOR $p < 0.0001$, B+L $p = 0.034$) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.382$).

Ambas condiciones de tratamiento activo indujeron, a +1.5h y +3h postmedicación, un incremento del tiempo de reconocimiento significativo en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.005$, B+L $p = 0.007$; +3h: LOR $p = 0.044$, B+L $p = 0.017$) y en comparación a placebo (t-test: LOR $p = 0.009$, B+L $p = 0.014$).

6.2.2.9.- Aproximación global no paramétrica: variables objetivas

El análisis global de las relaciones tratamiento/efecto mostró diferencias significativas entre los tratamientos en la magnitud del efecto tras la administración de la primera dosis ($\chi^2 = 53.90$, $p < 0.01$) y tras la administración de la última dosis ($\chi^2 = 99.22$, $p < 0.01$).

El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos tras la administración de la primera y de la última dosis a +1.5h (día 1 $\chi^2 = 8.71$, $p = 0.013$; día 8 $\chi^2 = 9.71$, $p = 0.014$), +3h (día 1 $\chi^2 = 10.71$, $p = 0.005$; día 8 $\chi^2 = 10.86$, $p = 0.008$) y +6h (día 1 $\chi^2 = 9.00$, $p = 0.011$; día 8 $\chi^2 = 9.46$, $p = 0.020$).

Figura 54: Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 14 variables objetivas obtenidas en 8 pruebas de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).

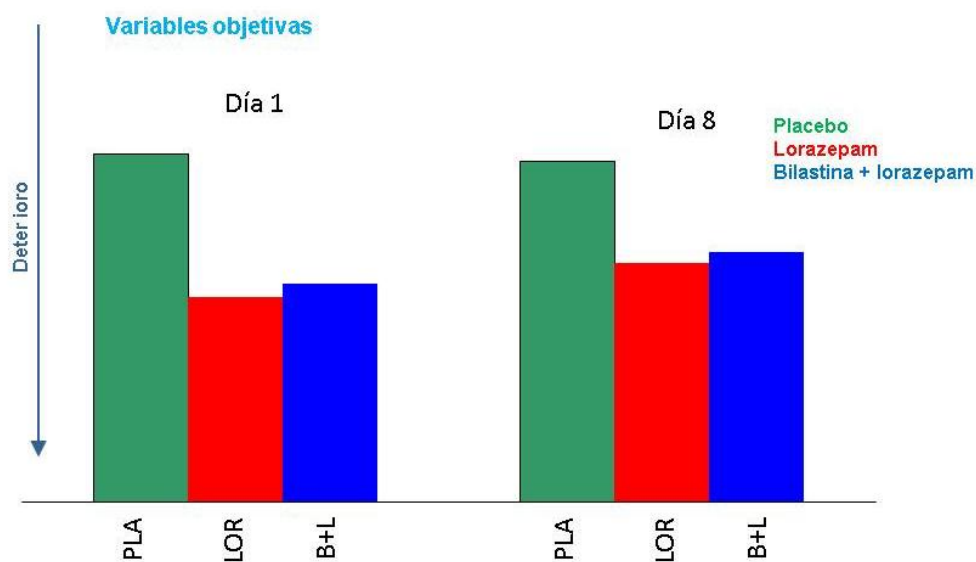


Tabla 52: Suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 14 variables objetivas obtenidas en 8 pruebas de rendimiento psicomotor, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).

	DÍA 1					DÍA 8				
	PLA	LOR	B+L	χ^2	p	PLA	LOR	B+L	χ^2	p
+1.5h	36.96	22.96 μ	25.94 α	8.71	0.013	37.56	26.96 α	25.96 α	9.71	0.014
+3h	37.94	22.96 α	24.96 α	10.71	0.005	38.4	25.98 α	25.89 α	10.86	0.008
+6h	36.96	21.98 μ	26.06 α	9.0	0.011	36.9	24.06 α	27.98 α	9.46	0.020
+8h	37.94	21.98 μ	28.64 α	10.86	0.004	36.7	27.98	30.06	8.71	0.135
TOTAL	152.8	89.98 α	95.95 α	53.90	<0.01	149.5	104.9 α	109.89 α	99.22	P<0.01

α indica $p < 0.01$ en comparación a PLA

μ indica $p < 0.01$ en comparación a PLA y B+L

Tras la administración de la primera dosis (día 1), las comparaciones dos a dos, considerando todos los tiempos de evaluación conjuntamente, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo (LOR: $p < 0.01$ en ambos casos), sin diferencias significativas entre ellas. Las comparaciones realizadas de forma separada en cada tiempo de evaluación, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo en todos los tiempos de evaluación: +1.5h (LOR: $p = 0.001$, B+L: $p = 0.001$), a +3h (LOR: $p = 0.001$, B+L: $p = 0.001$), +6h (LOR: $p = 0.002$, B+L: $p = 0.001$), +8h (LOR: $p = 0.002$, B+L: $p = 0.001$). Se hallaron diferencias significativas entre LOR y B+L a +1.5h ($p = 0.005$), +6h ($p = 0.009$) y +8h ($p = 0.022$).

Tras la administración de la última dosis (día 8), las comparaciones dos a dos, considerando todos los tiempos de evaluación conjuntamente, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo ($p < 0.01$ en ambos casos), sin diferencias significativas entre ellas. Las comparaciones realizadas de forma separada en cada tiempo de evaluación, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo a +1.5h (LOR: $p = 0.001$, B+L: $p = 0.001$), +3h (LOR: $p = 0.002$, B+L: $p = 0.002$) y +6h (LOR: $p = 0.002$, B+L: $p = 0.003$).

El cálculo del índice de deterioro, en el primer día de tratamiento, proporcionó los siguientes resultados: 18.4% LOR y 16.8% para B+L. Tras la administración repetida (día 8) se obtuvieron unos índices de deterioro del 12.2% para LOR y del 10.9% para B+L.

6.2.3.- ESCALAS DE EVALUACIÓN SUBJETIVA

6.2.3.1.- VAS/100: Somnolencia (VAS_S)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.234$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.408$).

Figura 55: Puntuaciones obtenidas en la escala de Somnolencia (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

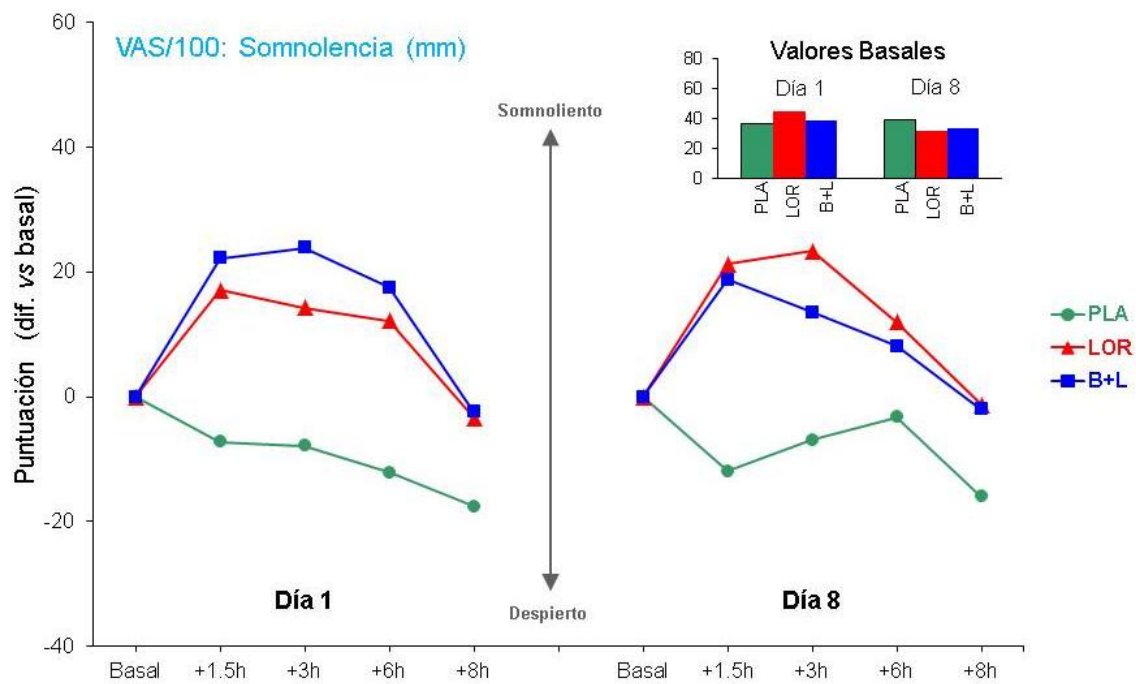


Tabla 53: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Somnolencia (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
VAS_S (mm)						
Basal	38.2 \pm 20.6	44.7 \pm 24.9	38.7 \pm 19.5	39.2 \pm 22.2	31.2 \pm 20.1	33.2 \pm 20.5
+1.5h Ω	28.9 \pm 21.7	61.8 \pm 23.4 *	60.9 \pm 24.2 *	27.3 \pm 21.1	52.5 \pm 25.1 *	51.9 \pm 24.7 *
+3h Ω	28.4 \pm 26.5	57.4 \pm 25.2 *	62.6 \pm 19.3 *	32.4 \pm 27.4	54.5 \pm 23.5 *	46.7 \pm 26.6 *
+6h α	24.0 \pm 19.2 +	56.9 \pm 23.2 *	56.2 \pm 24.7 *	25.9 \pm 29.2	43.1 \pm 25.5	41.4 \pm 23.9
+8h α	18.6 \pm 14.2 +	41.4 \pm 28.5	36.2 \pm 22.8	23.2 \pm 22.2	29.9 \pm 22.1	31.2 \pm 22.6

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1

Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8

β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo

+ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales

* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.002$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.012$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p<0.001$), +3h (ANOVA: $p<0.001$) y +6h (ANOVA: $p=0.009$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p=0.026$, LOR $p=0.039$, B+L $p<0.001$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo de la percepción de somnolencia durante las 6 horas postadministración, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test: $p<0.001$ en todas las comparaciones) y en comparación a placebo: +1.5h (t-test/ LOR $p=0.001$; B+L $p<0.001$), +3h (t-test/ LOR $p=0.007$, B+L $p=0.001$), +6h (t-test/ LOR $p=0.006$, B+L $p<0.001$). Los incrementos obtenidos en la condición B+L fueron de magnitud superior a los obtenidos en la condición LOR, aunque las diferencias carecían de relevancia clínica y no alcanzaron la significación estadística. En la condición placebo se evidenció un progresivo decremento de la sensación de somnolencia alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales a +6h (t-test: $p=0.029$) y +8h (t-test: $p=0.003$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.291$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.011$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.021$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.001$) y +3h (ANOVA: $p=0.020$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p=0.039$, LOR $p=0.006$, B+L $p=0.022$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un incremento significativo de la sensación de somnolencia a +1.5h y + 3h postmedicación en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.005$, B+L $p=0.045$; +3h: LOR $p=0.003$, B+L $p=0.048$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.002$, B+L $p=0.007$; +3h: LOR $p=0.003$, B+L $p=0.038$). En la condición placebo se evidenció un decremento relevante de la sensación de somnolencia a través del tiempo aunque no se alcanzó la significación estadística en comparación a basal en ninguno de los tiempos de evaluación.

6.2.3.2.- VAS/100: Nerviosismo (VAS_N)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.356$). En el análisis global aplicado a los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental, no se hallaron diferencias significativas (ANOVA: $p=0.038$). En la condición placebo se obtuvieron valores basales superiores a los obtenidos en el resto de condiciones experimentales, alcanzando la significación estadística en la comparación dos a dos (t-test: LOR $p=0.043$, B+L $p=0.021$).

Figura 56: Puntuaciones obtenidas en la escala de Nerviosismo (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

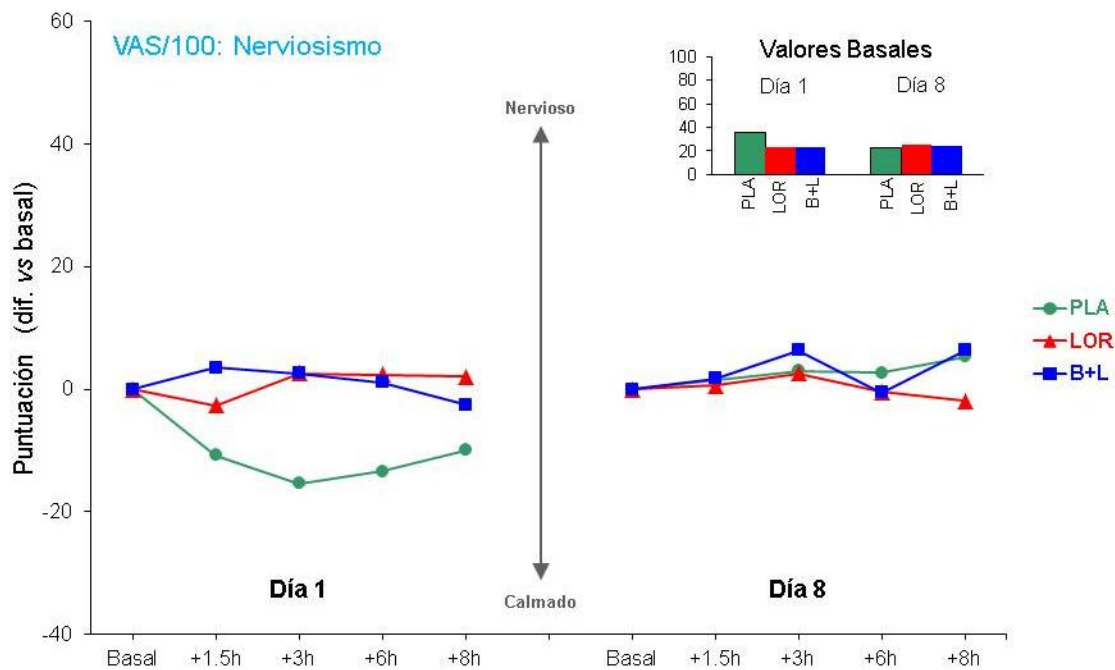


Tabla 54: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Nerviosismo(mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR	B+L	PLA	LOR	B+L
Basal	35.7 \pm 17.9	23.7 \pm 17.3	23.2 \pm 14.1	22.4 \pm 15.6	25.3 \pm 17.0	24.2 \pm 13.9
+1.5h α	24.9 \pm 15.3 $+\mu$	21.0 \pm 13.1	26.8 \pm 11.9	23.9 \pm 19.3	25.9 \pm 15.6	26.0 \pm 14.8
+3h α	20.3 \pm 15.0 $+\mu$	23.5 \pm 17.2	25.8 \pm 13.7	25.4 \pm 19.6	27.9 \pm 19.5	30.6 \pm 22.8
+6h α	22.2 \pm 14.4 $+\mu$	26.0 \pm 15.2	24.4 \pm 14.9	25.1 \pm 23.1	24.8 \pm 20.4	23.7 \pm 15.6
+8h	25.7 \pm 21.1	25.7 \pm 18.8	20.7 \pm 11.4	27.7 \pm 22.2	23.4 \pm 19.0	30.5 \pm 20.3

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 $+$ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a LOR y B+L

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.019$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.010$) pero no al factor tiempo (ANOVA: $p=0.473$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.025$), +3h (ANOVA: $p=0.006$) y +6h (ANOVA: $p=0.028$); y un efecto significativo del transcurso temporal en la condición placebo (ANOVA: $p=0.034$) que no se halló en las condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p=0.483$, B+L $p=281$).

En las condiciones de tratamiento activo no se observaron cambios significativos en la sensación de nerviosismo. En contraste, en la condición placebo, se obtuvieron puntuaciones significativamente menores en las diferentes evaluaciones postmedicación alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test: $p=0.006$), +3h (t-test: $p=0.004$) y +6h (t-test: $p=0.010$) y en comparación a los valores obtenidos en las condiciones de tratamiento activo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.004$, B+L $p=0.022$; +3h: LOR $p=0.010$, B+L $p=0.010$; +6h: LOR $p=0.028$, B+L $p=0.042$). Sin embargo, estas diferencias son consecuencia de las diferencias halladas a nivel basal y su magnitud carece de relevancia clínica.

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.077$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.644$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.539$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.575$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación ni un efecto significativo del transcurso temporal en ninguna condición experimental.

6.2.3.3.- VAS/100: Embotamiento (VAS_Em)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: p=0.786). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: p=0.780).

Figura 57: Puntuaciones obtenidas en la escala de Embotamiento (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

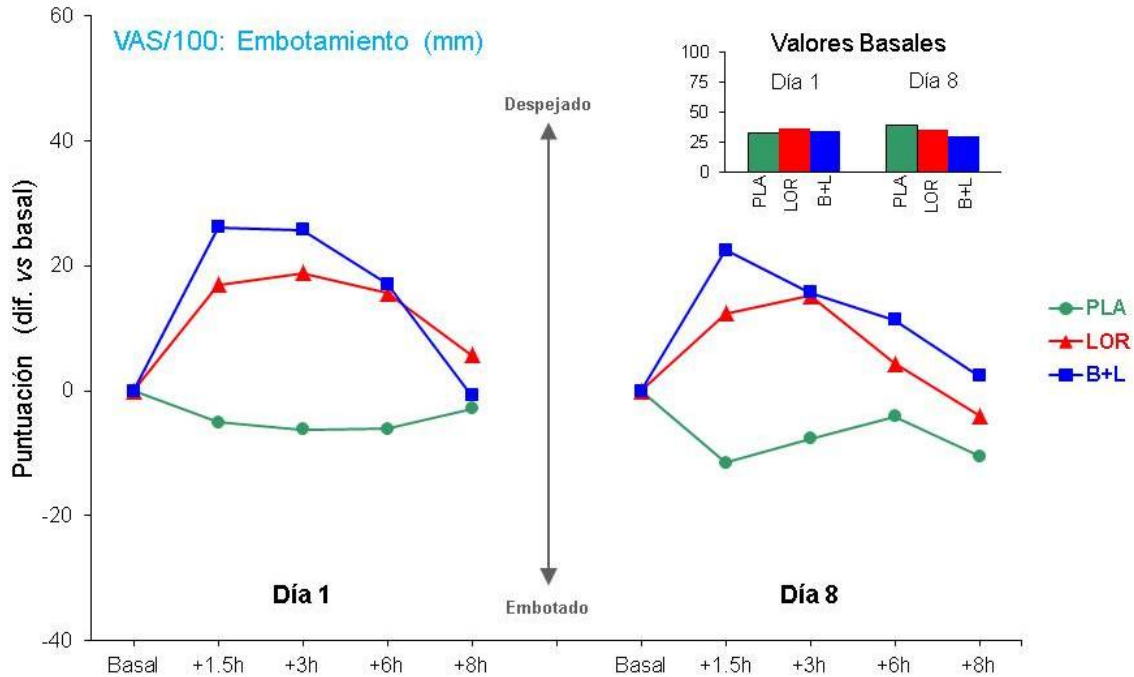


Tabla 55: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Embotamiento (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	32.5 \pm 18.7	36.0 \pm 18.6	33.7 \pm 19.9	38.5 \pm 20.6	35.3 \pm 17.7	29.4 \pm 16.4
+1.5h Ω	27.5 \pm 21.6	52.9 \pm 27.9 *	59.8 \pm 19.3 *	27.0 \pm 17.6 +	47.7 \pm 21.9 *	51.9 \pm 23.1 *
+3h Ω	26.3 \pm 24.3	52.7 \pm 28.4 *	59.4 \pm 20.1 *	30.9 \pm 22.0	50.5 \pm 19.0*	15.1 \pm 22.0 *
+6h α	26.5 \pm 21.8	51.6 \pm 25.5 *	50.8 \pm 23.5 *	34.4 \pm 23.7	39.7 \pm 19.8	40.7 \pm 22.4
+8h	29.7 \pm 25.6	41.7 \pm 24.2	32.9 \pm 18.7	28.0 \pm 21.1 +	31.3 \pm 23.9	31.8 \pm 21.4

α indica p<0.05 en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica p<0.05 en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica p<0.05 en ANOVA del factor tiempo
+ indica p<0.05 en t-test en comparación a valores basales
* indica p<0.05 en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p < 0.001$), al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.004$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.008$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p = 0.013$, B+L $p < 0.001$) pero no en la condición placebo (ANOVA: $p = 0.684$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo de la percepción de embotamiento durante las 6 horas postadministración, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.010$, B+L $p < 0.001$; +3h: LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$; +6h: LOR $p = 0.026$, B+L $p = 0.030$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.002$, B+L $p < 0.001$; +3h: LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$; +6h: LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.005$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.445$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.010$), al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.002$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$) y +3h (ANOVA: $p = 0.014$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p = 0.026$, LOR $p = 0.020$, B+L $p = 0.019$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un incremento significativo de la sensación de embotamiento a +1.5h y + 3h postmedicación en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.030$, B+L $p = 0.003$; +3h: LOR $p = 0.015$, B+L $p = 0.032$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.005$, B+L $p < 0.001$; +3h: LOR $p = 0.020$, B+L $p = 0.019$). En la condición placebo se evidenció una tendencia a la disminución de la percepción de embotamiento que alcanzó la significación estadística en comparación al basal a +1.5h (t-test: $p = 0.011$) y +8h (t-test: $p = 0.026$).

6.2.3.4.- VAS/100: Torpeza (VAS_Tr)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.346$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.397$).

Figura 58: Puntuaciones obtenidas en la escala de Torpeza (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

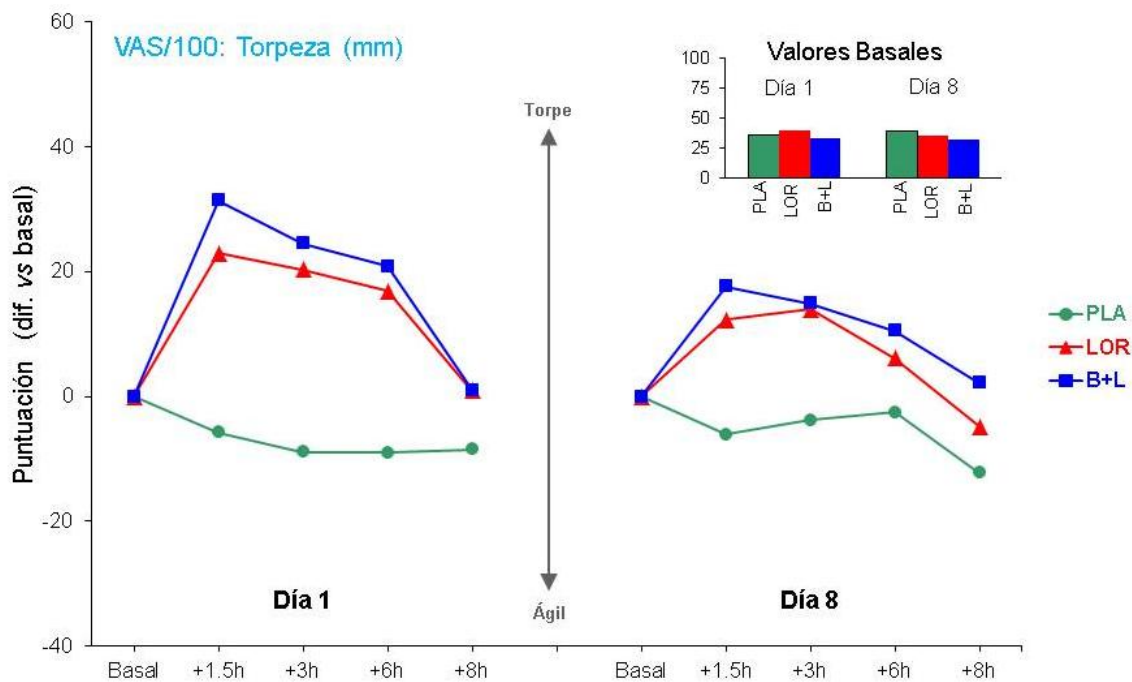


Tabla 56: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Torpeza (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
Basal	35.7 \pm 19.4	39.1 \pm 16.6	32.8 \pm 18.4	39.2 \pm 21.3	35.7 \pm 16.1	31.7 \pm 17.0
+1.5hΩ	29.8 \pm 18.1	62.0 \pm 21.9 *	64.2 \pm 20.8 *	33.2 \pm 19.3	47.9 \pm 20.7 *	49.3 \pm 22.1 *
+3hΩ	26.7 \pm 20.8	57.9 \pm 22.7 *	57.3 \pm 19.3 *	35.5 \pm 22.8	49.6 \pm 18.8 *	46.5 \pm 23.3 *
+6hα	26.7 \pm 19.3	55.9 \pm 21.3 *	53.7 \pm 26.6 *	36.7 \pm 25.6	41.8 \pm 21.0	42.1 \pm 22.9
+8h	27.2 \pm 21.6	40.0 \pm 23.2	33.8 \pm 18.1	27.0 \pm 19.7	30.8 \pm 21.2	33.8 \pm 21.0

α indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p<0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 * indica $p<0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p < 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p = 0.002$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ PLA $p = 0.231$, LOR $p = 0.013$, B+L $p < 0.001$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo de la sensación de torpeza durante las 6 horas postadministración, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$; +3h: LOR $p = 0.007$, B+L $p < 0.001$; +6h: LOR $p = 0.012$, B+L $p = 0.016$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$; +3h: LOR $p < 0.001$, B+L $p < 0.001$; +6h: LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.004$). En la condición placebo se observó una tendencia al decremento de la sensación de torpeza, pero la magnitud de las diferencias carece de relevancia clínica y no alcanzó la significación estadística.

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.445$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.013$) y al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.002$) pero no a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.902$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p = 0.001$) y +3h (ANOVA: $p = 0.033$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p = 0.034$, LOR $p = 0.014$, B+L $p = 0.014$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un incremento significativo de la sensación de torpeza a +1.5h y + 3h postmedicación en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.030$, B+L $p = 0.005$; +3h: LOR $p = 0.027$, B+L $p = 0.050$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.001$; +3h: LOR $p = 0.027$, B+L $p = 0.050$). En la condición placebo se observó una tendencia al decremento de la sensación de torpeza, pero la magnitud de las diferencias carece de relevancia clínica y no alcanzó la significación estadística.

6.2.3.5.- VAS/100: Pasividad (VAS_P)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.114$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.214$).

Figura 59: Puntuaciones obtenidas en la escala de Pasividad (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

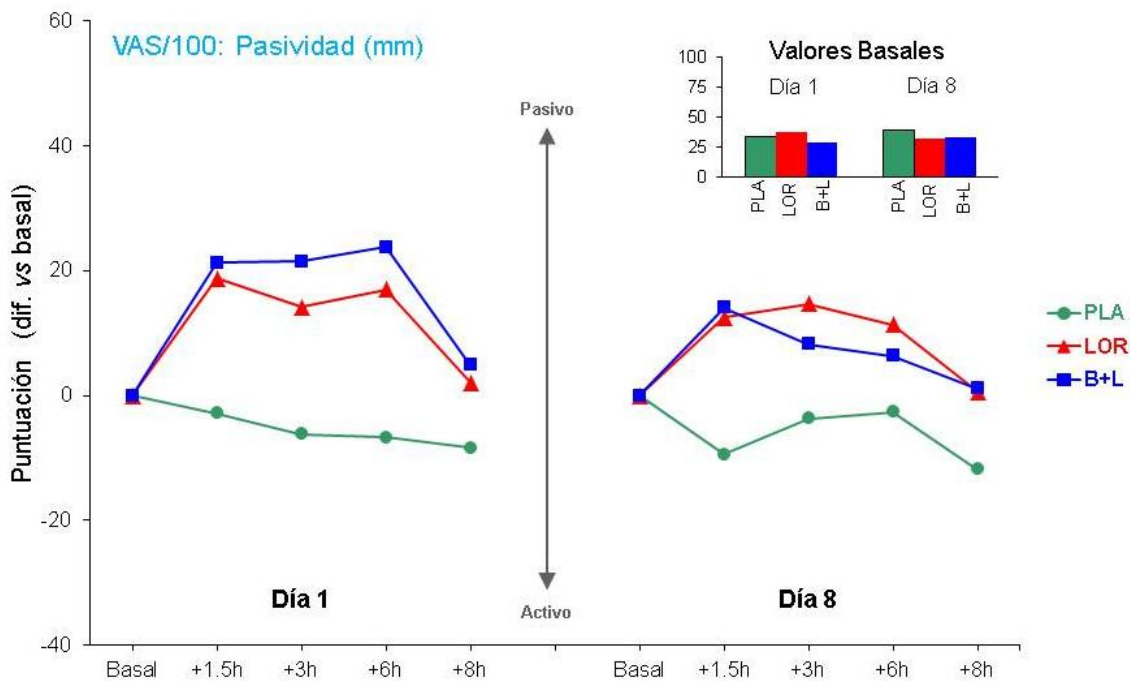


Tabla 57: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Pasividad (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR β	B+L β
VAS_P (mm)						
Basal	34.0 \pm 17.2	37.1 \pm 18.0	29.1 \pm 13.4	38.9 \pm 22.2	32.0 \pm 17.0	32.8 \pm 18.2
+1.5h Ω	31.2 \pm 22.2	55.8 \pm 22.1 *	50.4 \pm 21.0 *	29.5 \pm 19.7	44.5 \pm 22.4 $\mu+$	46.8 \pm 23.8 μ
+3h α	27.8 \pm 24.6	49.8 \pm 22.2 *	50.5 \pm 20.9 *	35.3 \pm 23.7	46.7 \pm 17.0 +	41.1 \pm 20.6
+6h α	27.3 \pm 18.7	54.1 \pm 24.0 *	52.8 \pm 23.7 *	36.3 \pm 24.9	43.4 \pm 22.8	39.1 \pm 24.8
+8h	25.6 \pm 18.9	39.1 \pm 21.6	33.9 \pm 18.3	27.1 \pm 17.2	32.6 \pm 22.3	33.9 \pm 24.0

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
+ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales
* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p < 0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p = 0.001$), +3h (ANOVA: $p < 0.001$) y +6h (ANOVA: $p < 0.001$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las dos condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p = 0.006$, B+L $p < 0.001$) pero no en la condición placebo (ANOVA/ $p = 0.060$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo de la sensación de torpeza durante las 6 horas postadministración, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.002$, B+L $p < 0.001$; +3h: LOR $p = 0.045$, B+L $p < 0.001$; +6h: LOR $p = 0.023$, B+L $p < 0.001$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p = 0.001$, B+L $p = 0.003$; +3h: LOR $p = 0.008$, B+L $p < 0.001$; +6h: LOR $p = 0.001$, B+L $p < 0.001$). En la condición placebo se observó una tendencia al decremento de la sensación de torpeza, pero la magnitud de las diferencias carece de relevancia clínica y no alcanzó la significación estadística.

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p = 0.300$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p = 0.049$) y al factor tiempo (ANOVA: $p = 0.018$) pero no a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p = 0.142$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p = 0.002$) y un efecto significativo del transcurso temporal en las condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p = 0.014$, B+L $p = 0.014$) pero no en la condición placebo (ANOVA/ $p = 0.091$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un incremento de la sensación de pasividad en las 6 horas postmedicación. En comparación a placebo, sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas a +1.5h postmedicación (t-test/ LOR $p = 0.050$, B+L $p = 0.002$). En comparación a los valores basales, sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la condición de tratamiento con LOR a +1.5h (t-test: $p = 0.010$) y +3h (t-test: $p = 0.009$). En la condición placebo se observó una tendencia al decremento de la sensación de pasividad, pero la magnitud de las diferencias carece de relevancia clínica y no alcanzó la significación estadística.

6.2.3.6.- VAS/100: Tensión (VAS_Ts)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.356$). En el análisis global aplicado a los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental, no se hallaron diferencias significativas (ANOVA: $p=0.095$). Sin embargo, en la condición placebo se obtuvieron valores basales superiores a los obtenidos en el resto de condiciones experimentales, alcanzando la significación estadística en la comparación dos a dos (t-test: LOR $p=0.047$, B+L $p=0.045$).

Figura 60: Puntuaciones obtenidas en la escala de Tensión (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

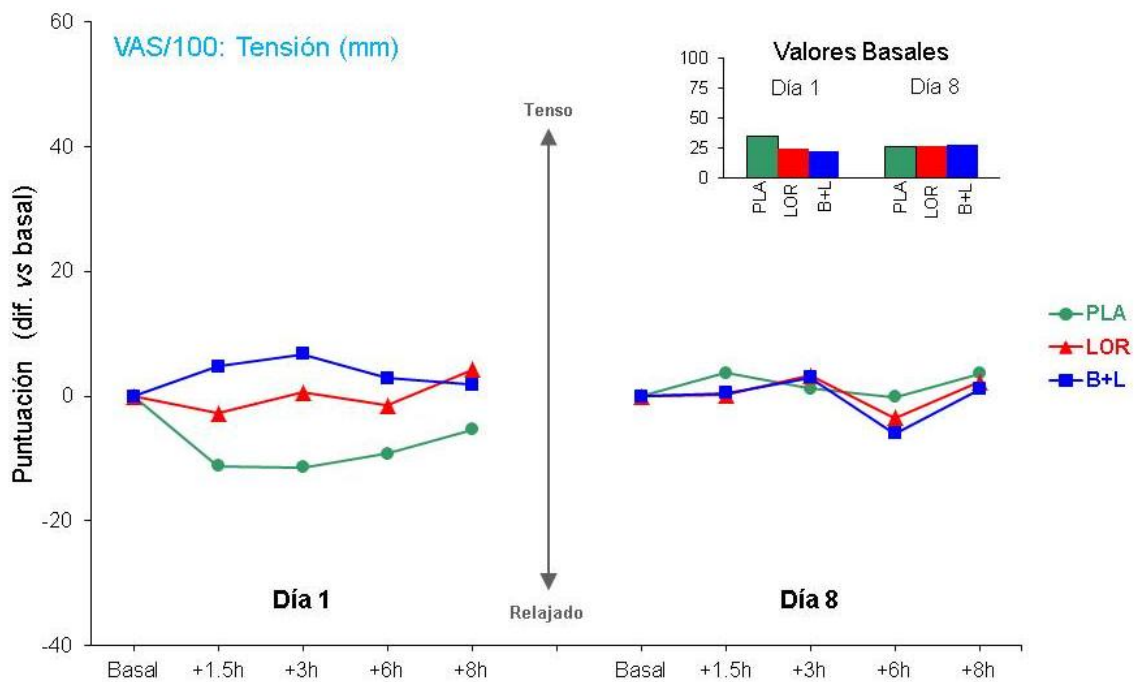


Tabla 58: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Tensión (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA β	LOR	B+L	PLA	LOR	B+L
VAS_Ts (mm)						
Basal	34.1 \pm 20.2	24.7 \pm 17.1	22.2 \pm 13.1	26.4 \pm 16.2	26.4 \pm 17.3	27.3 \pm 14.6
+1.5h α	22.8 \pm 14.1 + μ	21.9 \pm 14.0	27.0 \pm 13.9	30.1 \pm 21.7	26.5 \pm 12.3	27.8 \pm 17.5
+3h α	22.6 \pm 12.2 + μ	22.6 \pm 13.2	29.0 \pm 15.0	27.6 \pm 23.1	29.7 \pm 16.6	30.2 \pm 20.3
+6h	24.9 \pm 14.5	23.1 \pm 15.7	25.1 \pm 16.3	26.2 \pm 23.3	22.8 \pm 17.4	21.3 \pm 14.0
+8h	28.7 \pm 20.1	28.9 \pm 21.0	24.1 \pm 13.2	30.0 \pm 23.3	28.6 \pm 21.1	28.4 \pm 20.3

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 $+$ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a LOR y B+L

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.037$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.018$) pero no al factor tiempo (ANOVA: $p=0.514$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.027$) y +3h (ANOVA: $p=0.008$); y un efecto significativo del transcurso temporal en la condición placebo (ANOVA: $p=0.049$) que no se halló en las condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p=0.303$, B+L $p=0.291$).

En las condiciones de tratamiento activo no se observaron cambios significativos en la sensación de tensión. En contraste, en la condición placebo, se obtuvieron puntuaciones significativamente menores en las diferentes evaluaciones postmedicación alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales a +1.5h (t-test: $p=0.014$) y +3h (t-test: $p=0.022$) y en comparación a los valores obtenidos en las condiciones de tratamiento activo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.038$, B+L $p=0.020$; +3h: LOR $p=0.037$, B+L $p=0.004$). Sin embargo, estas diferencias son consecuencia de las diferencias halladas a nivel basal.

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.117$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.836$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.200$) ni a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.808$). El análisis más pormenorizado no halló diferencias significativas entre los tratamientos en ningún tiempo de evaluación ni un efecto significativo del transcurso temporal en ninguna condición experimental.

6.2.3.7.- VAS/100: Atención (VAS_A)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.266$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.247$).

Figura 61: Puntuaciones obtenidas en la escala de Atención (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

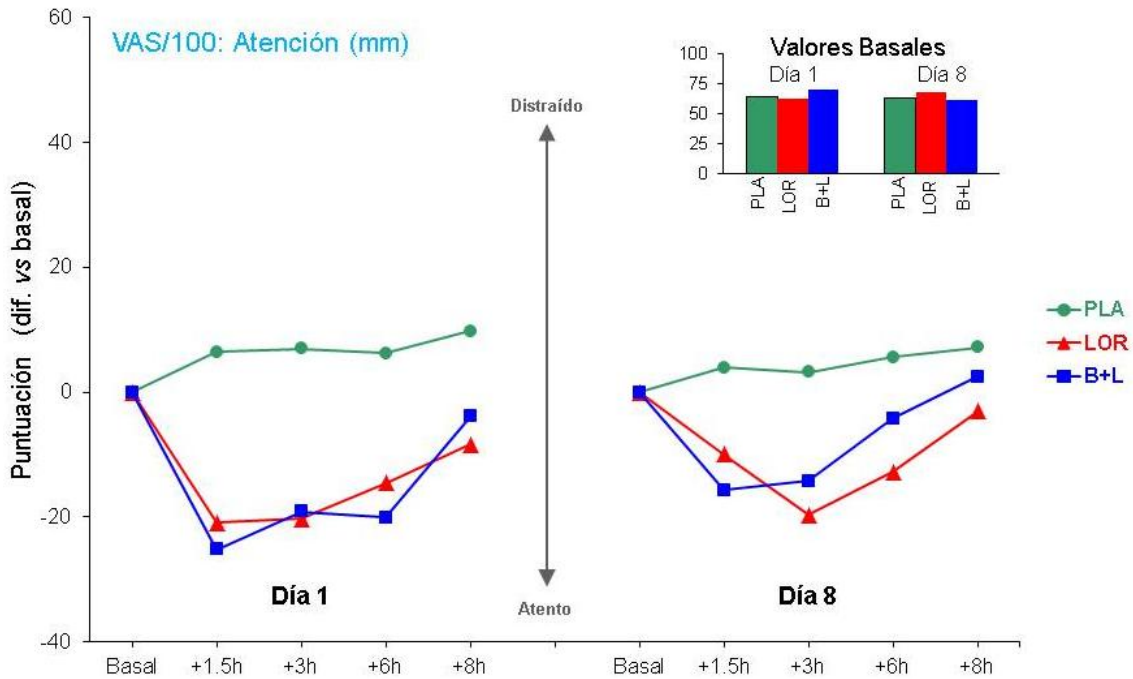


Tabla 59: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Atención (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA	LOR β	B+L β
VAS_A (mm)						
Basal	63.7 \pm 18.8	62.1 \pm 17.6	69.6 \pm 13.8	63.4 \pm 20.2	68.1 \pm 19.8	60.9 \pm 23.1
+1.5h Ω	70.1 \pm 19.0	41.2 \pm 21.1 *	44.4 \pm 21.8 *	67.2 \pm 19.6	58.2 \pm 17.7 μ	45.3 \pm 22.0 μ +
+3h Ω	70.6 \pm 19.6	42.1 \pm 19.2 *	50.5 \pm 21.8 *	66.5 \pm 23.0	48.4 \pm 18.4	46.7 \pm 26.7 +
+6h Ω	69.9 \pm 21.5	47.5 \pm 20.0 *	49.5 \pm 20.8 *	68.9 \pm 23.2	55.4 \pm 18.8	56.8 \pm 24.0
+8h	73.4 \pm 16.1	53.7 \pm 22.9	65.7 \pm 23.0	70.5 \pm 18.4	65.0 \pm 18.8	63.4 \pm 19.6

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
+ indica $p < 0.05$ en T-test en comparación a valores basales
* indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo
 μ indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a PLA

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento, al factor tiempo y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.001$ en todos). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p<0.001$), +3h (ANOVA: $p=0.001$) y +6h (ANOVA: $p=0.001$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las condiciones de tratamiento activo pero no en la condición placebo (ANOVA/ PLA $p=0.436$, LOR $p=0.005$, B+L $p<0.001$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un decremento significativo de la sensación de atención durante las 6 horas postadministración, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.002$, B+L $p=0.003$; +3h: LOR $p=0.004$, B+L $p=0.007$; +6h: LOR $p=0.050$, B+L $p=0.001$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.001$, B+L $p=0.001$; +3h: LOR $p=0.002$, B+L $p=0.003$; +6h: LOR $p=0.006$, B+L $p=0.001$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.082$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.025$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.020$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.006$), +3h (ANOVA: $p=0.019$) y +6h (ANOVA: $p=0.039$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las condiciones de tratamiento activo (ANOVA/ LOR $p=0.001$, B+L $p=0.008$) pero no en la condición placebo (ANOVA/ $p=0.431$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un decremento de la sensación de atención en las 6 horas postmedicación. En comparación a placebo, se hallaron diferencias estadísticamente significativas a +1.5h postmedicación (t-test/ LOR $p=0.050$, B+L $p=0.002$). En comparación a los valores basales, sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la condición de tratamiento con B+L a +1.5h (t-test: $p=0.010$) y +3h (t-test: $p=0.009$).

6.2.3.8.- VAS/100: Competencia (VAS_C)

En el primer análisis del efecto global, no se hallaron diferencias significativas atribuibles al sexo (ANOVA: $p=0.147$). Tampoco se hallaron diferencias significativas en los valores obtenidos de forma previa al inicio de cada periodo experimental (ANOVA: $p=0.098$).

Figura 62: Puntuaciones obtenidas en la escala de Competencia (mm). Cambios en día 1 y día 8 de tratamiento respecto al correspondiente valor basal tras la administración de PLA, LOR y B+L (n=17).

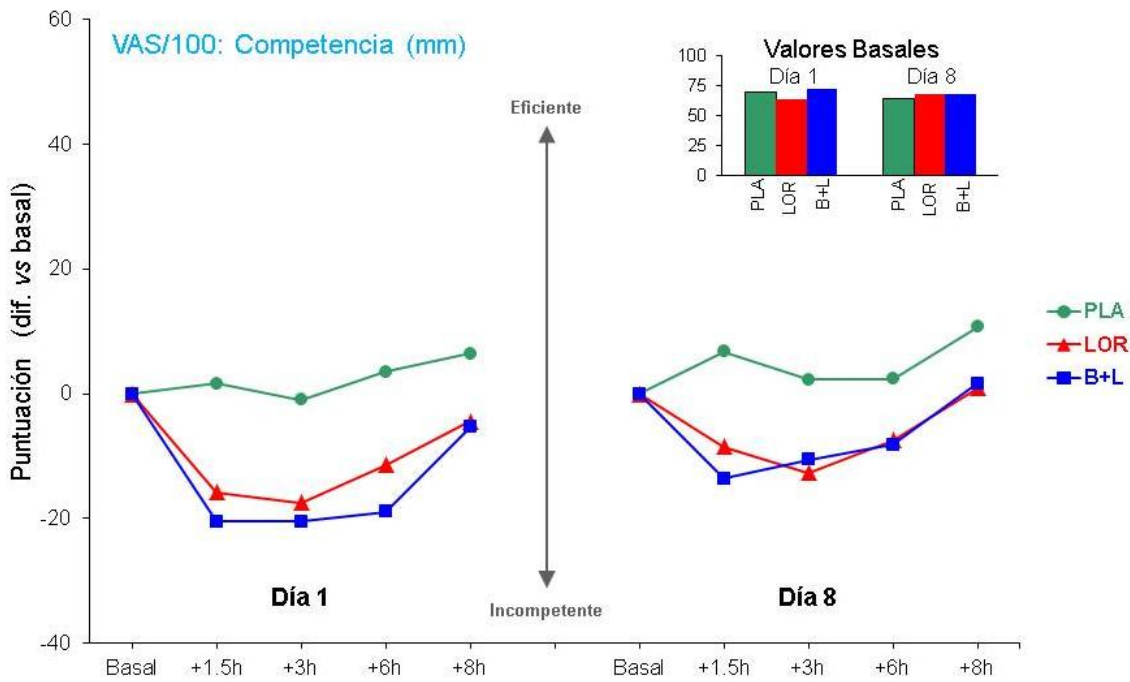


Tabla 60: Valores medios (\pm d.e.) de las puntuaciones en la escala de Competencia (mm) obtenidas en día 1 y día 8, a nivel basal y a diferentes tiempos postmedicación, tras la administración PLA, LOR y B+L (n=17).

	DÍA 1			DÍA 8		
	PLA	LOR β	B+L β	PLA β	LOR β	B+L β
VAS_C (mm) Basal	69.3 \pm 15.5	63.3 \pm 17.8	72.1 \pm 11.5	64.1 \pm 17.8	67.4 \pm 14.1	67.8 \pm 12.5
+1.5h Ω	70.9 \pm 13.1	47.5 \pm 21.5 *	51.6 \pm 20.9 *	70.8 \pm 16.2	58.8 \pm 15.2 *	54.2 \pm 18.5 *
+3h Ω	68.4 \pm 17.4	47.0 \pm 18.2 *	51.5 \pm 19.9 *	66.3 \pm 18.8	54.7 \pm 15.4 *	57.2 \pm 16.8 *
+6h α	72.8 \pm 14.8	51.8 \pm 18.9 *	53.1 \pm 21.2 *	66.4 \pm 19.6	59.9 \pm 13.5	59.7 \pm 21.0
+8h	75.8 \pm 13.7	58.8 \pm 16.9	66.7 \pm 20.2	74.8 \pm 14.7	68.2 \pm 17.4	69.4 \pm 13.2

α indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1
 Ω indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tratamiento en día 1 y día 8
 β indica $p < 0.05$ en ANOVA del factor tiempo
 * indica $p < 0.05$ en t-test en comparación a valores basales y a placebo

El análisis global del efecto agudo halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.003$), al factor tiempo (ANOVA: $p=0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.013$). El análisis más pormenorizado mostró diferencias significativas entre los tratamientos durante las 6 horas postmedicación: +1.5h (ANOVA: $p=0.002$), +3h (ANOVA: $p=0.009$) y +6h (ANOVA: $p=0.005$); y un efecto significativo del transcurso temporal en las condiciones de tratamiento activo pero no en la condición placebo (ANOVA/ PLA $p=0.240$, LOR $p=0.011$, B+L $p<0.001$).

En las condiciones de tratamiento activo, se evidenció un incremento significativo de la sensación de incompetencia durante las 6 horas postadministración, alcanzando la significación estadística en comparación a los valores basales (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.016$, B+L $p=0.001$; +3h: LOR $p=0.007$, B+L $p=0.001$; +6h: LOR $p=0.042$, B+L $p=0.004$) y en comparación a placebo (t-test/ +1.5h: LOR $p=0.004$, B+L $p=0.001$; +3h: LOR $p=0.025$, B+L $p=0.005$; +6h: LOR $p=0.028$, B+L $p=0.006$).

El análisis de los valores obtenidos antes de la administración de la última dosis no halló diferencias estadísticamente significativas (ANOVA: $p=0.100$).

El análisis global del efecto sobreimpuesto con la última dosis halló diferencias estadísticamente significativas atribuibles al factor tratamiento (ANOVA: $p=0.005$) y al factor tiempo (ANOVA: $p<0.001$) y a la interacción tratamiento por tiempo (ANOVA: $p=0.013$). El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos a +1.5h (ANOVA: $p=0.001$) y a +3h (ANOVA: $p=0.020$); y un efecto significativo del transcurso temporal en todas las condiciones experimentales (ANOVA/ PLA $p=0.005$, LOR $p=0.006$, B+L $p=0.002$).

En las dos condiciones de tratamiento activo se evidenció un incremento de la sensación de incompetencia en las 3 horas postmedicación. En comparación a placebo, estos incrementos alcanzaron la significación estadística a +1.5h postmedicación (t-test/ LOR $p=0.005$, B+L $p<0.001$) y +3h postmedicación (t-test/ LOR $p=0.016$, B+L $p=0.043$). En comparación a los valores basales, también se alcanzó la significación estadística en estos tiempos de evaluación en ambas condiciones (t-test/+1.5h: LOR $p=0.018$, B+L $p=0.007$; +3h: LOR $p=0.016$, B+L $p=0.050$).

6.2.3.9.- Aproximación global no paramétrica: variables subjetivas

El análisis global de las relaciones tratamiento/efecto mostró diferencias significativas entre los tratamientos en la magnitud del efecto tras la administración de la primera dosis ($\chi^2 = 16.72$, $p < 0.01$) y tras la administración de la última dosis ($\chi^2 = 35.43$, $p < 0.01$).

El análisis más pormenorizado halló diferencias significativas entre los tratamientos tras la administración de la primera y de la última dosis a +1.5h (día 1 $\chi^2 = 4.00$, $p = 0.005$; día 8 $\chi^2 = 9.25$, $p = 0.010$), +3h (día 1 $\chi^2 = 3.25$, $p = 0.002$; día 8 $\chi^2 = 5.25$, $p = 0.050$) y +6h (día 1 $\chi^2 = 5.25$, $p = 0.032$; día 8 $\chi^2 = 12.25$, $p = 0.002$).

Figura 62: Relaciones tratamiento/efecto en base a la suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 8 variables subjetivas obtenidas en 8 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).

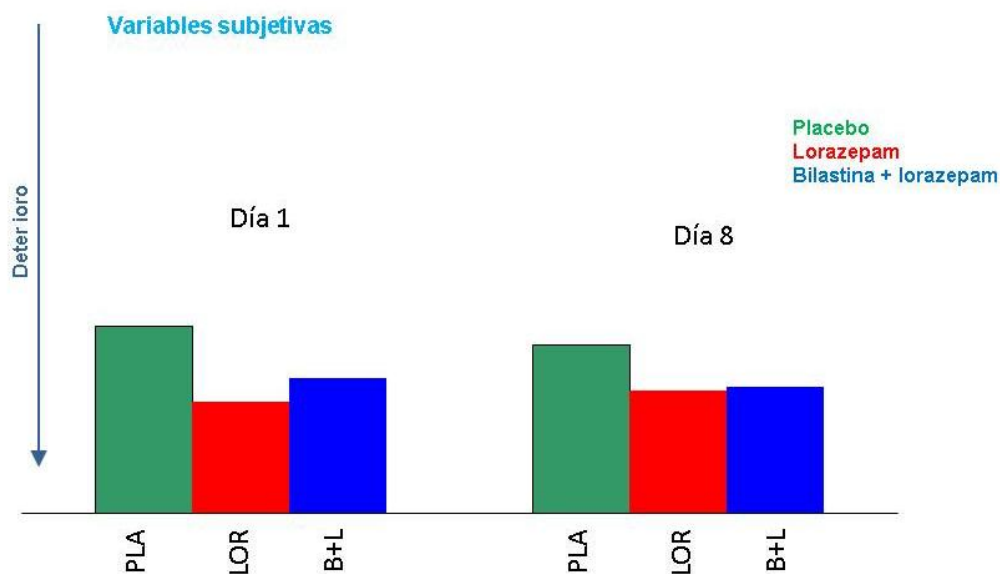


Tabla 61: Suma de rangos de Friedman y Wilcoxon-Wilcox test. Cambios respecto a basal, utilizando 8 variables subjetivas obtenidas en 8 escalas analógicas visuales, tras la administración de PLA, LOR y B+L en los días 1 y 8 de tratamiento (n=17).

	DÍA 1					DÍA 8				
	PLA	LOR	B+L	χ^2	p	PLA	LOR	B+L	χ^2	p
+1.5h	20.00	10.84 α	13.00 α	4.00	0.005	20.00	10.69 α	10.01 α	9.25	0.010
+3h	19.04	11.10 α	14.00 α	3.25	0.002	17.04	11.61 α	14.05 α	5.25	0.050
+6h	21.04	13.04 α	15.00 α	5.25	0.032	21.04	12.89 α	13.69 α	12.25	0.002
+8h	20.00	13.10	16.02	4.00	0.050	19.04	17.50	16.45	9.25	0.072
TOTAL	80.08	48.08 Ω	58.02 α	16.72	<0.01	72.12	52.69 α	54.20 α	35.43	<0.01

Ω indica $p < 0.01$ en comparación a PLA

α indica $p < 0.05$ en comparación a PLA

Tras la administración de la primera dosis (día 1), las comparaciones dos a dos, considerando todos los tiempos de evaluación conjuntamente, hallaron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo (LOR: $p < 0.01$, B+L: $p < 0.05$) sin diferencias significativas entre ellas. Las comparaciones realizadas de forma separada en cada tiempo de evaluación, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo a +1.5h (LOR: $p = 0.036$, B+L: $p = 0.036$), +3h (LOR: $p = 0.046$, B+L: $p = 0.036$) y a +6h (LOR: $p = 0.050$, B+L: $p = 0.036$).

Tras la administración de la última dosis (día 8), las comparaciones dos a dos, considerando todos los tiempos de evaluación conjuntamente, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo ($p < 0.05$) sin diferencias significativas entre ellas. Las comparaciones realizadas de forma separada en cada tiempo de evaluación, mostraron diferencias significativas entre placebo y las dos condiciones de tratamiento activo a +1.5h (LOR: $p = 0.012$, B+L: $p = 0.017$), +3h (LOR: $p = 0.025$, B+L: $p = 0.036$) y +6h (LOR: $p = 0.012$, B+L: $p = 0.012$).

El cálculo del índice de deterioro, tras la administración de la primera dosis, proporcionó los siguientes resultados: 17.19% para LOR y 11.85% para B+L. En el día 8 de tratamiento se obtuvieron unos índices de deterioro del 10.7% para LOR y del 10.0% para B+L.

6.1.4.- TOLERABILIDAD

6.1.4.1.- Acontecimientos adversos

No se registró ningún acontecimiento adverso grave durante el estudio. Un total de 278 acontecimientos adversos fueron referidos por 18/18 sujetos (100%). La incidencia fue del 100% para LOR, del 94% para B+L y del 55.5% en la condición placebo. El 73.4% de AAs estuvieron relacionados con el SNC, siendo el más frecuente "somnolencia" que representó el 56.4% y presentó la siguiente distribución en las diferentes condiciones experimentales: PLA: 3.4%, LOR: 33.0%, B+L: 34.9%. En 8/278 (2.87%) fue necesario administrar medicación concomitante de forma puntual (paracetamol 500mg en todos los casos) ante la incidencia de dolor de cabeza, congestión nasal y resfriado.

De los 278 AAs registrados, 257 (92.4%) se valoraron como relacionados con los tratamientos. En las siguientes tablas se resumen su incidencia clasificados por sistemas de órganos y condiciones de tratamiento.

Tabla62: Incidencia de acontecimientos adversos relacionados clasificados por sistemas de órganos y condición de tratamiento en el estudio de interacción con lorazepam (n=18)

Sistema	Acontecimiento	B+L	PLA	LOR
Sistema Nervioso Central	Somnolencia	57 (22.2%)	7 (2.7%)	57 (22.2%)
	Dolor de cabeza	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)
	Embotamiento	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
	Marcha inestable	0	0	19 (7.4%)
	Insomnio	14 (5.4%)	0	0
	Amnesia	5 (1.9%)	0	5 (1.9%)
	Mareo	2 (0.8%)	0	7 (2.7%)
		12 (4.7%)		
Trastornos neurológicos	Descoordinación	0	0	2 (0.8%)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	2 (0.8%)	0	0
	Sueños anormales	1 (0.4%)	0	0
	Pesadillas	0	0	1 (0.4%)
	Labilidad emocional	1 (0.4%)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos, intestinales	Hipo	7 (2.7%)	0	11 (4.3%)
Trastornos oculares	Diplopia	4 (1.6%)	0	7 (2.7%)
TOTAL		112 (46.3%)	14 (5.8%)	116 (47.9%)

Porcentajes respecto al total de AAs relacionados (n=242)

6.1.4.2.- Evaluaciones clínicas de seguridad

No se hallaron cambios clínicamente relevantes en los registros electrocardiográficos, en los test de laboratorio (hematología, bioquímica), en los registros de constantes vitales ni en las exploraciones médicas realizadas durante el estudio.

7.- DISCUSIÓN

La metodología utilizada en los ensayos clínicos presentados en este trabajo, constituye un paradigma experimental ampliamente utilizado en psicofarmacología, con demostrada fiabilidad y validez que permite evaluar tanto la potencia relativa, como el inicio y duración del efecto de un compuesto sobre el rendimiento psicomotor (Hindmarch I, 1980; Hindmarch I y cols., 1999; Hindmarch 2004; Barbanoj MJ, 1991; Barbanoj MJ y cols., 1996, 1998; Wezenberg y cols., 2007).

A pesar de ello, la validez ecológica de los resultados obtenidos mediante esta aproximación experimental (capacidad predictiva del efecto en la vida real) ha sido cuestionada en las últimas décadas, especialmente en la investigación de los efectos de los fármacos sobre la conducción. En este ámbito, generalmente, la mayor validez ecológica se ha atribuido a los estudios de conducción real. Resulta evidente que se trata de la aproximación que reproduce más fielmente la actividad de conducir, si bien no todas las situaciones de tráfico reales se pueden representar. Además, presenta determinadas limitaciones, entre otras: a) son estudios que requieren una importante inversión de tiempo así como económica; b) no permite caracterizar el perfil del efecto a través del tiempo ya que la prueba se realiza una única vez; c) aunque el tiempo de realización de la prueba se hace coincidir con el punto temporal en el que se supone que el fármaco estudiado alcanzará la máxima concentración plasmática, existen diferencias interindividuales en la absorción del fármaco que pueden influir en los resultados; c) la conducción es una conducta psicomotora que está fuertemente influenciada por factores difíciles de controlar como el grado de experiencia y las estrategias que cada sujeto adopta habitualmente en esta actividad.

Los estudios realizados en laboratorio con pruebas independientes permiten obtener información sobre múltiples componentes de rendimiento psicomotor que se consideran relevantes en la compleja actividad psicomotora de conducir, como eficacia perceptiva, capacidad de reacción, nivel de atención, precisión motora, etc. Además, permiten la caracterización del perfil temporal del efecto con una inversión moderada de tiempo y dinero así como el control de múltiples factores que pueden influir en el rendimiento psicomotor. Sin embargo, la analogía entre las habilidades evaluadas y las implicadas en el funcionamiento en la vida real no se ha demostrado experimentalmente. En el laboratorio, las pruebas se realizan

durante cortos espacios de tiempo y bajo condiciones de "máximo esfuerzo", mientras que en condiciones normales la gente se autoorganiza el trabajo a una velocidad confortable que pueda ser mantenida durante largos periodos de tiempo (Barbanoj MJ y cols., 1998).

También se ha cuestionado si los estudios realizados con simuladores de conducción pueden predecir de forma adecuada la conducción real. Aunque, actualmente, se dispone de simuladores de conducción muy avanzados, algunos autores argumentan que éstos siguen siendo un test que se realiza en un entorno artificial y que representan una técnica más sofisticada y más "real" pero similar a las técnicas computerizadas utilizadas en condiciones de laboratorio. Además, la motivación para realizar un test de simulación de conducción es diferente a la motivación en situaciones de conducción real (Vester JC y col., 2012b). Otros autores, por el contrario, han defendido la capacidad predictiva de esta aproximación metodológica (Lee HC y cols., 2003).

Son diversos los estudios que han investigado la correlación entre los resultados obtenidos mediante pruebas de rendimiento psicomotor y los obtenidos en estudios de conducción real. Algunos autores concluyen que sus baterías de tests tienen una buena validez ecológica (MarottoliRA y cols., 1998; MacknightAJ y col., 1999; De Raedyt col., 2001), en base a que hallan una correlación alrededor del 85% entre los resultados obtenidos en los tests psicomotores y cognitivos y los resultados obtenidos, en su mayoría, en estudios de conducción con simuladores. Otros autores obtienen resultados opuestos y concluyen que los resultados obtenidos utilizando baterías de pruebas rendimiento psicomotor tienen un bajo nivel predictivo sobre la conducción real (DuchekJM y cols., 1998; Bliokas VV y cols., 2011; Devon H y cols., 2011; VersterJC y col., 2012a, 2012b; Helland A y cols., 2013). Una posible explicación para estos resultados contradictorios es que los tests incluidos en estos estudios eran muy variados. La diferente sensibilidad de los tests al efecto central de los fármacos ha sido demostrada en varios estudios (MoskowitzHy col., 2000; Myers RS y cols., 2000).

Idealmente, los tests utilizados en psicofarmacología deberían medir un constructo psicológico con demostrada validez y fiabilidad (Parrot 1991a,b,c), y haber demostrado sensibilidad a los efectos de compuestos de un mismo grupo farmacológico (Hindmarch I, 1980). Sin embargo, en la práctica es frecuente que se incluyan tests por el simple hecho de que se han utilizado en otras investigaciones en las que demostraron sensibilidad sin tener en cuenta otras consideraciones (Verster JC y col., 2012a).

Otro motivo de debate ha surgido en relación a la mayor o menor sensibilidad de los diferentes paradigmas para detectar los efectos sedantes de diferentes grupos farmacológicos. Algunos investigadores han sugerido que las aproximaciones metodológicas que utilizan los paradigmas experimentales de "conducción real" o "simuladores de conducción" son menos sensibles a los efectos centrales de los antihistamínicos (Cohen y cols., 1984; Vuurmany cols., 2007).

A nivel práctico, esta controversia "teórica" ha derivado en una postura ecléctica, realizándose investigaciones con una u otra metodología o bien con una combinación de ambas. En la literatura científica, son innumerables las publicaciones de ensayos clínicos realizados con ambas aproximaciones para un mismo compuesto, tanto para los antihistamínicos de primera generación (triprolidina, difenidramina, clemastina, terfenadina, desclufeniramina) como para antihistamínicos de segunda generación (loratadina, cetirizina, ebastina, mizolastina, acrivastina, emedastina, mequitazina) (Verster JC y col., 2004; Jáuregui y cols., 2006).

Ante la ausencia de un protocolo estandarizado (y consensuado por las agencias reguladoras) para la evaluación del efecto de los fármacos en la conducción, las compañías farmacéuticas han optado por diseñar un plan de desarrollo clínico en el que se incluyan ensayos clínicos desde las diferentes aproximaciones metodológicas para evaluar el potencial efecto sedante de los nuevos compuestos. Este es el caso de los nuevos antihistamínicos desarrollados como, por ejemplo: rupatadina (Barbanoj MJ y cols., 2006; Vuurman E y cols., 2007), fexofenadina (Weiler JM y cols., 2000; Tashiro M y cols., 2004), levocetirizina (Gandon JM y col., 2002; Verster JC y cols., 2003), deslotatadina (Vuurman EF y cols., 2004; Scharf M y col., 2007) o bilastina (García-Gea C y cols., 2008; Conen S y cols., 2011).

Actualmente, la utilización conjunta de estos dos paradigmas experimentales formaría parte del protocolo para la evaluación de los fármacos en la conducción, desarrollado por un grupo de expertos de EEUU (*Drugged Driving Expert Panel*) a petición de la agencia NHTSA (*National Highway Traffic Safety Administration*). Este protocolo (denominado *Tiered Assessment Protocol*) consiste en una aproximación escalonada, de procesos paralelos, que se basa en revisiones de los datos farmacológicos/toxicológicos y epidemiológicos y en evaluaciones comportamentales estandarizadas (Kay GG y col., 2011). En él se especifica que las evaluaciones comportamentales deben incorporar métodos sofisticados de laboratorio para valorar los efectos de los fármacos a nivel cognitivo, perceptual y psicomotor. Así mismo, remarca que estas evaluaciones se han de realizar con dosis relevantes del fármaco y a diferentes tiempos

postmedicación para establecer el curso temporal del deterioro. También establece que, además de estas evaluaciones en condiciones de laboratorio, se deberán realizar pruebas de conducción en situaciones reales o bien utilizando simuladores.

En Enero de 2015, la FDA (*Food and Drug Administratio*) publicó una guía, en versión borrador y dirigida a la industria farmacéutica, con el objetivo de proporcionar a los promotores farmacéuticos una guía para la evaluación de los efectos de los fármacos psicoactivos sobre la habilidad para operar vehículos motorizados (FDA, 2015). En ella no se hace referencia a los métodos o instrumentos específicos a utilizar para la evaluación de la habilidad en la conducción. Sin embargo, sí se recomienda la utilización del protocolo propuesto por el panel de expertos "*Drugged Driving Expert Panel*".

En consecuencia, parece ser que la controversia sobre la validez ecológica de los resultados obtenidos con diferentes paradigmas experimentales, al menos en el ámbito de investigación sobre los efectos de los fármacos en la seguridad vial, habría perdido relevancia.

Sorprendentemente, esta controversia siempre ha sido unidireccional y centrada en la actividad de conducción de un vehículo. En la literatura no se hallan debates en relación al valor predictivo de los resultados obtenidos en los estudios de conducción real, o en los estudios con simuladores de conducción, en la investigación del efecto de los fármacos sobre el rendimiento psicomotor considerado globalmente. Desde esta perspectiva, aunque las pruebas de laboratorio son simples, artificiales, repetitivas, y sin correlación experimentalmente demostrada con habilidades psicomotoras específicas, pueden proporcionar información con mayor valor predictivo sobre el efecto de los fármacos en las diversas actividades cotidianas del ser humano, más allá de la conducción de un vehículo (Barbanoj MJ y cols., 1998; García-Gea C y cols., 2008).

El valor predictivo de los estudios de laboratorio se incrementa cuando éstos cumplen determinados requisitos metodológicos dirigidos a controlar el efecto potencialmente interferidor de diferentes factores sobre los resultados (Gengo y cols., 1990; Wetherell A, 1997; Barbanoj y cols., 1998; Montgomery DC, 2008).

El diseño experimental utilizado en los ensayos presentados en este trabajo permitió minimizar las diferencias interindividuales (diseño cruzado) y el efecto de la expectativa sobre los

resultados tanto por parte del investigador como de los participantes (diseño a doble-ciego). Además, maximizó la comparabilidad entre las intervenciones (diseño aleatorizado y balanceado). La utilización de placebo como control negativo permitió el control de efectos inespecíficos de diversos factores sobre el rendimiento como la situación experimental, la motivación, el ritmo circadiano, la fatiga, etc. La utilización de controles positivos permitió demostrar la sensibilidad del procedimiento empleado.

La inclusión de sujetos de ambos sexos está motivada por la controversia existente en relación a las diferencias entre géneros, en relación a la biodisponibilidad de los fármacos así como a la respuesta a los efectos centrales del alcohol y de los antihistamínicos (Verster JC y col., 2004; Miller MA y col., 2009; Soldin OP y cols., 2011), asumiéndose que las mujeres son más sensibles que los hombres, de forma generalizada. Por ello, los estudios del efecto central de los antihistamínicos deberían incluir sujetos de ambos sexos o bien incluir sujetos del género considerado como más sensible a los efectos (Vermeeren y cols., 2002; Thorley y col., 2013). De forma casi generalizada, la mayoría de los estudios de conducción real han sido realizados en varones mientras que los estudios de laboratorio suelen incluir sujetos de ambos sexos. Sin embargo, son pocos los ensayos que analizan las posibles diferencias en los resultados atribuibles al género. Por otra parte, los pocos estudios que han incluido sujetos de ambos sexos y han analizado el efecto del factor sexo, ofrecen resultados contradictorios. Algunos no hallan diferencias atribuibles al factor sexo (Vuurman EF y cols., 1994; Vermeeren A y col., 1998) y otros evidencian un mayor deterioro en mujeres que en hombres (Ramaekers JG y cols., 1992, 1994; Vermeeren A y cols., 2002). El diseño empleado en los ensayos clínicos descritos en este trabajo (cruzado y balanceado) minimizó las diferencias atribuibles al género. Además, el análisis preliminar realizado mostró que no había diferencias en el efecto global de los tratamientos, a través del tiempo, atribuibles al factor sexo en ninguno de los ensayos clínicos.

En el estudio de interacción con alcohol, se incluyó hidroxicina 25 mg como comparador positivo en base a que es el antihistamínico de primera generación mayoritariamente utilizado como estándar positivo en ensayos clínicos, cuya afectación central e interacción con alcohol está ampliamente demostrada a nivel experimental. Cetirizina 10 mg se incluyó en el diseño como representante de los antihistamínicos de segunda generación que, teóricamente, no tiene efectos sedantes relevantes aunque se hallan resultados contradictorios en la literatura, obtenidos en ensayos clínicos controlados, sobre su afectación central y su interacción con alcohol. Para ambos comparadores, se seleccionó la dosis terapéutica.

En relación a bilastina, además de la dosis terapéutica (20 mg) se decidió incluir la dosis de 80 mg con el fin de evaluar si el efecto deteriorante evidenciado con esta dosis en un ensayo previo (García-Gea y cols., 2008), tenía un efecto aditivo o potenciador sobre el efecto depresor del alcohol.

Se seleccionó una dosis de 0.8 g/Kg de alcohol con el fin de conseguir una concentración de alcohol en sangre de 0.8 g/l. En estudios de interacción con alcohol, la dosis administrada debe de ser relevante para garantizar que se alcanzan niveles en sangre alrededor de los límites legales (Wesnes KA, 2000). Aunque, desde 1999, el límite legal en España está establecido en 0.5 g/l, se decidió administrar una dosis ligeramente superior en base a la experiencia previa con la dosis de 0.8 g/Kg de alcohol en otros ensayos clínicos realizados en el centro (Azcona O y cols., 1995; Barbanoj MJ y cols., 2006) y en base a la consideración de que en Estados Unidos y algunos países de la Unión Europea (Irlanda, Reino Unido, Malta) se mantiene el límite legal de 0.8 g/l (RACC, 2012). Además, con esta dosis se pretendía evitar el posible fracaso para detectar el efecto sedante del alcohol que se ha reportado con dosis bajas (Ridout F y cols., 2003).

El procedimiento de administración simultánea permitió cumplir con uno de los requisitos exigidos para este tipo de ensayos de interacción: los fármacos y el alcohol deben ser administrados según un esquema que garantice que coincidirán en el tiempo las concentraciones plasmáticas máximas de ambos (Wesnes KA, 2000). Se tuvieron en consideración los resultados obtenidos en un ensayo clínico fase I, similar en cuanto a objetivos y metodología, realizado en nuestro centro en el que también se incluyeron cuantificaciones farmacocinéticas (Barbanoj MJ y cols., 2006). Los resultados farmacocinéticos obtenidos en dicho ensayo evidenciaron un t_{max} de 1.5 h para hidroxicina 25 mg, cetirizina 10 mg y alcohol 0.8 g/Kg. Por otro lado, resultados previos obtenidos en voluntarios jóvenes sanos muestran un t_{max} de 1.3h tras la administración de una dosis única de 20 mg de bilastina (Jauregizar N y cols., 2009; Sádaba B y cols., 2013).

En el estudio de interacción con lorazepam se seleccionó un diseño con pauta de administración repetida considerando que en los estudios de interacción fármaco-fármaco es deseable evaluar dicha interacción en condiciones de equilibrio de las concentraciones plasmáticas (Wesnes KA, 2000; CPMP/EWP/560/95/Rev 1, 2012). Además, se consideró que un diseño de administración repetida permitiría evaluar el potencial desarrollo de tolerancia a

los efectos centrales de los fármacos psicoactivos descrito en la literatura (Aranko K y cols., 1983; Rosenberg HC y col., 1985; Richardson GS y cols., 2002).

La elección de lorazepam estuvo motivada porque el curso temporal de sus efectos a nivel de SNC coincide con el curso temporal de los antihistamínicos de segunda generación (PatatA y cols., 1995a). Además, lorazepam es una de las benzodiazepinas más frecuentemente utilizada como ansiolítico y sus efectos a nivel de SNC están bien documentados en voluntarios sanos (Curran HV y cols., 1987; Altamura AC y cols., 1989; Grombez G y cols., 1991; File SE, 1992; Allen D y cols., 1993; Huron C y cols., 2002).

Se seleccionó una dosis relativamente alta de lorazepam (3 mg/d), con el fin de asegurar que, en caso de desarrollo de tolerancia tras administración repetida, aún fuera posible cuantificar el grado de deterioro tras 8 días de tratamiento. Se tomó en consideración los resultados obtenidos en un estudio previo realizado en nuestro centro, en el que se administró lorazepam 2 mg a voluntarios jóvenes sanos (García-Gea y cols., 2010), lo que nos permitió concluir que la administración de una única dosis de 3 mg sería bien tolerada y no induciría un grado de sedación tal que impidiera realizar las pruebas de rendimiento psicomotor previstas en el protocolo de estudio.

En ambos ensayos clínicos, la selección de los tests y cuestionarios incluidos en las baterías de evaluación se basó en la experiencia previa en la realización de ensayos clínicos dirigidos a cuantificar el efecto central de los fármacos (Barbanoj MJ, 1991; Antonijuan RM, 1998; Barbanoj MJ y cols., 2004, 2006, García-Gea C y cols., 2008, 2010) y teniendo en cuenta, además de los inevitables condicionantes logísticos característicos de este tipo de proyectos financiados por la industria farmacéutica, los siguientes criterios: a) que permitieran su realización en condiciones estandarizadas con una baja interferencia de otros factores como las diferencias interindividuales o culturales; b) que los tests objetivos de rendimiento psicomotor permitieran evaluar diferentes componentes del rendimiento psicomotor (motor, perceptivo, atencional, etc.); c) que la batería incluyera instrumentos de evaluación de la percepción subjetiva del nivel de rendimiento y del estado de ánimo; d) que la duración del bloque de pruebas fuera lo más corta posible con el fin de permitir la realización de evaluaciones repetidas a través del tiempo y de evitar la posible interferencia de la fatiga sobre los resultados que podría derivarse de baterías excesivamente largas.

Es importante remarcar algunos de los principales procedimientos seguidos en la realización experimental de los estudios y dirigidos al control de potenciales factores interferidores sobre los resultados: a) todas las actividades y evaluaciones experimentales fueron realizadas siguiendo procedimientos normalizados de trabajo y por personal especializado con amplia experiencia en este área de investigación; b) todas las evaluaciones se realizaron en un entorno controlado en el que se mantuvieron constantes características ambientales como temperatura, luminosidad y ruido; c) se implantaron procedimientos estandarizados con el fin de evitar, en la medida de lo posible, la posible influencia de factores como el descanso nocturno en la noche previa al día(s) de evaluación (los sujetos fueron ingresados en el CIM el día previo), el efecto que tanto las comidas copiosas como el ayuno tiene sobre el rendimiento y el estado de ánimo (la ingesta de alimentos estuvo controlada, recibiendo pequeños picos a intervalos temporales determinados) y la potencial influencia de los ritmos biológicos tanto circadianos como semanales (para cada sujeto, los días de evaluación se realizaron el mismo día de la semana y la administración farmacológica y evaluaciones se realizaron, aproximadamente, a las misma hora(s) del día).

Los resultados obtenidos en el estudio de interacción con alcohol, evidencian un claro deterioro en las pruebas de rendimiento psicomotor y una afectación subjetiva tras la ingesta de alcohol (0.8 g/Kg), solo o en combinación con antihistamínicos.

A nivel objetivo, a excepción del "test de cancelación d2", todas las condiciones de tratamiento activo indujeron un deterioro de magnitud similar entre ellas, y máximo a +1h, el cual se manifestó mediante: un decremento del ángulo de aparición del "nistagmo" (-13.1 grados); un decremento del número de golpes/segundo en el "test de tapping" (-17.5 golpes/segundo); un decremento del número total de rectángulos punteados y del número de rectángulos punteados correctamente en el "test de motricidad fina" (-3.9 totales y -13.1 correctos); un incremento del tiempo necesario para reaccionar a estímulos visuales sencillos (+41.2 mseg para el tiempo de decisión y +17.4 mseg para el tiempo motor); y un decremento significativo del umbral de fusión-centelleo (-0.56 Hz).

A partir de +2h postmedicación, sí se observaron diferencias entre las diferentes condiciones de tratamiento activo y en los diferentes tests, a excepción del "test de nistagmo" en el que se observó un efecto de magnitud similar en todas y significativo hasta +4h postmedicación.

En el "test de tapping", la magnitud del deterioro se mantuvo significativa durante las 4 horas postadministración, siendo significativamente superior en la condición de tratamiento con [hidroxicina + alcohol] en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo a +2h y +4h (diferencia promedio de 11.5 golpes/segundo) y más mantenido en el tiempo (hasta +6h). En el "test de motricidad fina", el deterioro evidenciado a +1h presentó una magnitud inferior pero aún significativa a +2h, obteniéndose el mayor deterioro en la condición de tratamiento con [hidroxizina + alcohol]; y la mayor recuperación de los valores basales en la condición de tratamiento con [bilastina 20 mg y alcohol], con valores intermedios en el resto de condiciones de tratamiento activo.

En el test "tiempo simple de reacción", en el tiempo de decisión (tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y la liberación del botón de reposo), se evidencia una clara recuperación de los valores basales a partir de +2h postmedicación tras la administración de [alcohol] y, en orden decreciente, tras la administración de [bilastina 20 mg+ alcohol], [cetirizina + alcohol] y [bilastina 80 mg + alcohol]. Por el contrario, en la condición de tratamiento con [hidroxizina + alcohol], la magnitud del deterioro se mantiene a +2h y +4h, con una magnitud incluso ligeramente superior a la obtenida a +1h, siendo estadísticamente significativa en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo (diferencia promedio de 25.5 mseg). En contraste, en el tiempo motor (tiempo transcurrido entre la presión del botón de respuesta y la presión del botón de reposo) no se hallan diferencias significativas entre las diferentes condiciones de tratamiento activo, observándose una tendencia a la recuperación de los valores basales a partir de +2h en todas ellas. Un perfil similar de efectos se evidencia en el test "frecuencia crítica de fusión-centelleo", hallándose una clara recuperación de los valores basales a partir de +2h postmedicación tras la administración de [alcohol] y, en orden decreciente, tras la administración de [cetirizina + alcohol], [bilastina 20 mg+ alcohol], y [bilastina 80 mg + alcohol]. Por el contrario, en la condición de tratamiento con [hidroxizina + alcohol], la magnitud del deterioro se mantiene a +2h, +4h y +6h, con una magnitud incluso superior a la obtenida a +1h, siendo estadísticamente significativa en comparación al resto de condiciones de tratamiento activo (diferencia promedio de 0.54 Hz).

En el test "estimación temporal" se evidenció un perfil de efectos diferente en las diferentes condiciones de tratamiento. En todas las condiciones experimentales se hallaron cambios en la percepción del transcurso temporal. En la condición placebo se observaron fluctuaciones sin relevancia a lo largo del tiempo; en las condiciones de tratamiento con [alcohol], [bilastina 20

mg + alcohol] o [bilastina 80 mg + alcohol], no se observaron cambios significativos en las primeras dos horas postmedicación y una tendencia a estimar periodos temporales más cortos en los tiempos posteriores. En contraste, en las condiciones de tratamiento con [cetirizina + alcohol] e [hidroxizina + alcohol] se observó un decremento progresivo del periodo temporal estimado con magnitud relevante (decremento máximo a +10h de 1.22 segundos con HYD+A).

Los resultados obtenidos en el "test de cancelación d2" merecen una discusión individualizada. En la condición placebo, se evidenció un incremento progresivo de las puntuaciones a lo largo del tiempo, que se manifestó a partir de +1h postadministración (incremento máximo a +10h de 24.3 símbolos cancelados correctamente y 25.13 totales). En la condición de tratamiento con alcohol solo, no se halló ningún cambio a +1h postmedicación, evidenciándose una tendencia al incremento de las puntuaciones a partir de +2h y con una magnitud ligeramente superior a placebo (incremento máximo a +10h de 35.5 símbolos). En las condiciones de tratamiento concomitante con alcohol y antihistamínicos, se evidenció un decremento significativo a +1h postmedicación, tanto en el número total de símbolos cancelados como en el número de símbolos cancelados correctamente, el cual fue de magnitud similar en todas las condiciones (decremento promedio de 17.51 símbolos correctamente cancelados y 16.4 totales). A partir de entonces, también se evidenció un incremento progresivo de las puntuaciones a partir de +2h en la condición de tratamiento con [bilastina 20 mg + alcohol]; a partir de +4h con [cetirizina + alcohol] y [bilastina 80 mg + alcohol]; y a partir de +6h en la condición de tratamiento con [hidroxizina + alcohol].

Estos resultados son indicativos de la interferencia de un fenómeno de aprendizaje. Existe un reconocimiento general, en diferentes ámbitos de investigación, de que con la práctica o entrenamiento mejora el rendimiento, con una magnitud diferente en función del nivel inicial, de la cantidad de repeticiones y de la tarea específica (Hope AT y cols., 1998; Hausknecht JP y cols., 2002; Collie A. y cols., 2003; Beglinger L y cols., 2005; Verdaasdonk EG y cols., 2007; Falletti MG y cols., 2006; Bruno K y cols., 2008; Andrzejewski M y cols., 2011; Green CS y cols., 2014; Del Rossi G y cols., 2014; Barba MI y cols., 2014;).

En la mayoría de tests psicomotores, el rendimiento mejora con la repetición de la prueba, especialmente en las primeras realizaciones, alcanzándose un nivel estable de rendimiento tras varias repeticiones. Es por ello que, en este tipo de ensayos, se realiza un periodo de entrenamiento con el fin de lograr una ejecución estable antes del inicio de la fase

experimental de tratamiento. La relevancia de este fenómeno en la evaluación del efecto farmacológico subsiguiente en ensayos clínicos está reconocida (Wesnes y cols., 1987; Barbanoj MJ, 1991; Beglinger LJ y cols., 2005). Sin embargo, la gran mayoría de artículos publicados sobre el efecto de un fármaco sobre el nivel de rendimiento psicomotor, únicamente se comenta la realización de un periodo previo de entrenamiento, sin describir la metodología empleada; en otros, se especifica el número de repeticiones de los tests en el periodo de entrenamiento pero muy pocos definen los criterios seguidos para determinar cuándo un sujeto ha alcanzado un nivel estable de rendimiento.

En los estudios presentados en este trabajo, se siguió un procedimiento estándar de nuestro centro que establece la realización de un periodo de entrenamiento consistente en 12 repeticiones. El número de repeticiones se estableció en base a los resultados obtenidos en un análisis realizado con las puntuaciones obtenidas en el periodo de entrenamiento de varios ensayos clínicos (datos no publicados). Se incluyeron datos obtenidos en los tests comunes a los diferentes estudios y que visualmente mostraban una mejoría importante a través de las diferentes repeticiones: test de sustitución de dígitos por símbolos, test de motricidad fina, test de cancelación "d2", test de coordinación bimanual, tiempo múltiple de reacción antes estímulos complejos de diferente modalidad y test de Pauli. Se tomó como referencia el criterio descrito por Gabos y cols., (1989) para considerar que la ejecución de un sujeto era estable: variación inferior al 5% en realizaciones sucesivas. Los resultados obtenidos en nuestro análisis indicaban que entre la repetición 10 y 12, el 98% de los sujetos presentaban una variación, en función del test, entre el 2.6% y el 4.9%. En base a ello, se consideró que 12 repeticiones eran suficientes para conseguir una ejecución estable.

Los resultados obtenidos en el estudio de interacción con alcohol, específicamente en el test de cancelación d2, indican que no se logró totalmente el objetivo de la fase de aprendizaje. Sin embargo, la evidencia de que el incremento progresivo de las puntuaciones hallado en la condición placebo también se observa en las condiciones de tratamiento activo, aunque con una aparición más tardía y de menor magnitud, se puede considerar también indicativa de deterioro ya que interfiere la capacidad de aprendizaje o mejora en el rendimiento.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio previo realizado con diferentes dosis de bilastina (García-Gea y cols., 2008), que también mostraron en este test una tendencia al incremento progresivo de las puntuaciones, en las sucesivas evaluaciones, en las condiciones de

tratamiento con placebo, bilastina 20 mg y bilastina 40 mg. Incremento que no se evidenció en las condiciones de tratamiento con bilastina 80 mg o hidroxizina 25 mg, las cuales indujeron un significativo deterioro en el resto de tests psicomotores.

A nivel subjetivo, la administración de alcohol, solo o en combinación, indujo una significativa afectación central.

Como era esperable, un incremento significativo de la percepción de embriaguez se halló tras la administración de alcohol, con similar magnitud en todas las condiciones de tratamiento activo, que fue máximo a +1h y +2h postmedicación (+70.9 mm) y de magnitud aún relevante a +4h (+40.7 mm).

En la escala de somnolencia, se evidenció un incremento significativo entre +1h y +4h postmedicación con [bilastina 80 + alcohol], [cetirizina + alcohol] y [hidroxizina + alcohol], siendo máximo a +4h (+29.09 mm). En la condición de tratamiento con [bilastina 20 mg + alcohol], el incremento de la sensación de somnolencia sólo se evidenció a partir de +2h y fue de magnitud ligeramente inferior (diferencia promedio de 10.64 mm). En la condición placebo se evidenció un significativo y progresivo decremento de la sensación de somnolencia (-15.98 mm); decremento que también se evidenció en las condiciones de tratamiento activo a partir de +6h.

Todas las condiciones de tratamiento activo indujeron, con una magnitud similar, entre +1h y +6h postmedicación, un incremento significativo en la percepción de embotamiento (+29.09 mm), en la sensación de torpeza (+27.04 mm) y en la sensación de ineficiencia (+20.35 mm); y un decremento significativo de la percepción subjetiva del nivel atencional (-19.03mm), que fue máximo a +4h en las condiciones de tratamiento con [cetirizina + alcohol] y [hidroxizina + alcohol] (-30mm).

En las escalas de interés y extroversión no se evidenció un perfil de efectos consistente. Sin embargo, sí se observó una tendencia al incremento de la sensación de aburrimiento, entre +2h y +4h, en las condiciones de tratamiento con [bilastina 80 mg + alcohol], con [cetirizina + alcohol] y con [hidroxizina + alcohol], que no se evidenció en la condición de tratamiento con [bilastina 20 mg + alcohol] ni en la condición placebo. También se evidenció un incremento de la sensación de extroversión entre +1h y +2h postmedicación en las condiciones de tratamiento

con [alcohol] y [bilastina 20 mg + alcohol], aunque con una magnitud poco relevante (+15.5 mm). No se hallaron diferencias en la escala de enojo, felicidad y hostilidad.

Los resultados obtenidos mediante el análisis paramétrico, aplicado de forma separada a cada una de las variables evaluadas, proporcionan información detallada del efecto específico de cada tratamiento y a través del tiempo en las diferentes medidas de rendimiento psicomotor y afectación subjetiva. Por ejemplo, los resultados así obtenidos han permitido detectar la interferencia de un fenómeno de aprendizaje en el test de cancelación d2, y cómo éste se ve modificado de forma diferente por las diferentes condiciones de tratamiento activo; o identificar en qué tests y tiempos específicos los tratamientos activos inducen un deterioro significativo.

Sin embargo, la interpretación de los resultados así descritos para responder al objetivo general del estudio es complicada. Entre otras consideraciones: la magnitud del efecto de las diferentes intervenciones varía entre diferentes tests; las puntuaciones obtenidas en diferentes pruebas no son comparables entre sí; el nivel de ejecución en un test fluctúa a través del tiempo por factores diferentes a la intervención farmacológica; la variabilidad intersujeto en cada tiempo y para cada condición de tratamiento puede condicionar hallar diferencias significativas a nivel estadístico que carecen de relevancia clínica o, viceversa, no atribuir significación a diferencias con relevancia clínica, etc.

El análisis global de los resultados mediante la aproximación no-paramétrica utilizada proporciona una visión global del efecto de los tratamientos considerando conjuntamente todos los tests utilizados y todas las evaluaciones realizadas. Los resultados así obtenidos permite evaluar las diferencias entre los tratamientos en términos de efecto global y en relación al nivel de ejecución promedio de la muestra de estudio.

Este procedimiento estadístico fue inicialmente ideado para el análisis de los resultados electroencefalográficos obtenidos en ensayos clínicos controlados (Saletu y cols., 1987a). Consiste en el cálculo de relaciones tratamiento/respuesta y tiempo/respuesta mediante la jerarquización de los datos obtenidos en diferentes tiempos y en diferentes variables EEG registradas en varios electrodos conjuntamente, usando el análisis de sumas de rangos de Friedman y la posterior comparación mediante el test de Wilcoxon-Wilcox. Según sus promotores, esta aproximación estadística constituiría un método válido para determinar los

efectos de un fármaco en el cerebro humano (así como el cómo, el cuándo y a qué dosis) que podrían no ser detectados usando el análisis individualizado de datos obtenidos en cada uno de los electrodos. También ha sido aplicado a variables obtenidas en pruebas de rendimiento psicomotor (Saletu B y cols., 1987b, 1989, 1992).

Por otra parte, la incorporación del cálculo del índice “% de deterioro”, aplicado a las sumas de rangos promedio, permite obtener una medida estandarizada de la magnitud del efecto de diferentes tratamientos/dosis que, aunque de forma meramente exploratoria, permitiría comparar los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos controlados que hayan sido realizados con la misma metodología. Un procedimiento similar ha sido utilizado por algunos investigadores (Rombaut y col., 1994, Hindmarch y col., 1999) con el objetivo de obtener una medida del potencial sedante de un antihistamínico determinado: “Ratio Deterioro/No Deterioro” (I/NI ratio, por sus siglas en inglés *Impairment/Non Impairment ratio*). El cálculo de éste consiste en dividir, para un fármaco determinado, el número de tests en los que se ha detectado deterioro por el número de tests en los que no se ha detectado deterioro, siempre utilizando resultados obtenidos en el mismo ensayo y en tests que se hayan realizado en los mismos tiempos postmedicación. A mayor ratio, mayor potencial sedante. El ratio I/NI proporciona una medida del potencial sedativo de un antihistamínico pero no permite su comparación con otro(s) antihistamínico(s). El cálculo del “Ratio proporcional de deterioro” (PIR, por sus siglas en inglés *Proportional Impairment Ratio*) permite la comparación de un antihistamínico particular en relación a otros antihistamínicos y dosis (Shamsi y col., 2000). Su cálculo se realiza dividiendo el I/NI de un antihistamínico específico por el índice I/NI calculado para todos los antihistamínicos incluidos en el análisis. Este procedimiento ha sido utilizado por varios autores posteriormente (en estudios de meta-análisis) con el objetivo de obtener un listado de los antihistamínicos ordenados por rango en base al PIR que le corresponde (MacDonald K y cols., 2008; Isomura T y cols., 2014).

El análisis global no paramétrico de los datos obtenidos en el estudio de interacción con alcohol, permite resumir los resultados en los siguientes términos : a) todas las condiciones de tratamiento activo indujeron un deterioro psicomotor significativo en comparación a placebo; b) la administración de [bilastina 20 mg + alcohol] tuvo un efecto similar al obtenido con la administración de [alcohol solo]; c) las condiciones de tratamiento con [bilastina 80 mg + alcohol] y [cetirizina + alcohol] indujeron un deterioro superior al hallado tras la administración de [alcohol] y [bilastina 20 mg + alcohol]; d) la administración de [hidroxizina + alcohol] indujo

el máximo deterioro, siendo significativamente superior al inducido por las condiciones de tratamiento activo con [alcohol], [bilastina 20 mg + alcohol] o [cetirizina + alcohol]; e) la administración de [bilastina 80 + alcohol] indujo un deterioro de magnitud inferior al hallado con la administración concomitante de hidroxizina pero la diferencia entre ambas condiciones de tratamiento no fue estadísticamente significativa. En relación a la duración del efecto, a nivel de rendimiento psicomotor, éste fue significativo hasta +6h postmedicación en la condición de tratamiento con [hidroxizina + alcohol], hasta +4h postmedicación en la condición [bilastina 80 mg + alcohol] y hasta +2h postmedicación en la condición [cetirizina + alcohol].

En base a los índices de deterioro calculados, las diferentes condiciones de tratamiento activo se ordenarían en orden decreciente de afectación central del siguiente modo:[hidroxizina + alcohol] >[bilastina 80 mg + alcohol]>[cetirizina + alcohol]>[bilastina 20 mg + alcohol] > [alcohol].

A nivel subjetivo, la administración de alcohol, solo o en combinación, también indujo una significativa afectación subjetiva en comparación a placebo. No se hallaron diferencias entre las condiciones de tratamiento con [alcohol], [bilastina 20 mg + alcohol] o [bilastina 80 mg + alcohol]. En las condiciones de tratamiento con [cetirizina + alcohol] y con [hidroxizina + alcohol] se evidenció una afectación significativamente superior al resto de condiciones de tratamiento activo, con una magnitud relevante hasta +6h en la condición [hidroxizina + alcohol] y hasta +4h postmedicación en la condición [cetirizina + alcohol].

En base a los índices de afectación calculados, las diferentes condiciones de tratamiento activo se ordenarían en orden decreciente de afectación central del siguiente modo:[hidroxizina + alcohol] >[cetirizina + alcohol]>[bilastina 80 mg + alcohol]> [alcohol] >[bilastina 20 mg + alcohol].

Es importante remarcar la relevancia de la discordancia hallada entre el grado de deterioro objetivo y el grado de afectación subjetiva evidenciada en la condición de tratamiento con [bilastina 80 mg + alcohol]. En varios ensayos clínicos se ha reportado que las medidas subjetivas de deterioro no siempre correlacionan con el deterioro objetivo (Dorrian y cols., 2000; Tremaine R y cols., 2010; Verster y cols., 2012b), aunque otros autores reportan que las medidas de autoevaluación del grado de sedación son fiables predictores del deterioro

psicomotor (Gillberg y cols., 1994; Turner C y cols., 2006). En cualquier caso, estos resultados indicarían una alteración de la habilidad para autoperibirse de los déficits cognitivos y psicomotores, que se ha denominado “efecto sobre la metacognición” (Lister RG y cols., 1988; Barbanoj MJ, 1991, 1998). Además, este deterioro en la habilidad de autopercepción afecta en mayor grado a la población de edad avanzada (Echizenya M y cols., 2007), lo que adquiere aún mayor relevancia ya que las personas de este grupo de edad son especialmente sensibles a los efectos centrales y a los efectos anticolinérgicos de los antihistamínicos (Kaliner MA, 2002; Coggins MD, 2013).

Por otro lado, es interesante remarcar que la afectación subjetiva se manifiesta en las escalas relacionadas con la percepción del nivel de rendimiento más que con las escalas relacionadas con el estado de ánimo. El efecto euforizante del alcohol está bien documentado (Morgan y col., 2001; Blomquist y cols., 2002), por lo que sería esperable hallar cierto efecto en las escalas relacionadas con este estado de ánimo. Una posible explicación para la ausencia de efectos en las escalas indicativas de un efecto euforizante podría ser consecuencia del efecto neutralizante de los antihistamínicos a nivel subjetivo. Se han argumentado diferencias cualitativas entre la acción sedativa de antihistamínicos y benzodiazepinas. Mientras que diazepam induciría un deterioro subjetivamente agradable, hidroxizina causaría una sensación subjetiva de disconfort y tristeza (Mattila y cols., 1986).

Todos los tratamientos evaluados presentaron un buen perfil de tolerabilidad. La tipología de los acontecimientos adversos se correspondió con el tipo de efectos secundarios asociados a la ingesta de alcohol, siendo los más frecuentes “dolor de cabeza” y “nausea”.

Los resultados obtenidos en este ensayo de interacción entre bilastina y alcohol corroboran los obtenidos en un estudio muy similar realizado en nuestro centro (Barbanoj MJ y cols., 2006), cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos de la ingesta aguda de alcohol (0.8g/Kg) sobre los efectos centrales de rupatadina (10 mg y 20 mg), un nuevo antihistamínico de segunda generación con actividad anti-PAF, tras su administración concomitante a dosis única en jóvenes sanos de ambos sexos (n=19). El ensayo se realizó según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble-ciego y controlado con placebo y estándar positivo, utilizando idéntica batería de pruebas e idéntico esquema de evaluación que en el estudio de interacción entre

bilastina y alcohol. Se evaluaron las siguientes condiciones de tratamiento: placebo [PLA], alcohol 0.8 g/Kg [ALC], rupatadina 10 mg + alcohol 0.8 g/Kg [R10+A], rupatadina 20 mg + alcohol 0.8 g/Kg [R20+A], cetirizina 10 mg + alcohol 0.8 g/Kg [CET+A] e hidroxizina 25 mg + alcohol [HYD+A].

En este estudio se halló que la administración de rupatadina a dosis terapéutica (10 mg) junto con alcohol, no incrementa el deterioro psicomotor inducido por la ingesta de alcohol solo (índice de deterioro del 9.2% y del 5.8%, respectivamente). Sin embargo, la administración concomitante de alcohol y rupatadina a dosis de 20 mg, indujo un deterioro superior (13.7%) al hallado tras la ingesta única de [ALC] y [R10+A]. Además, éste deterioro fue de magnitud similar al obtenido tras la administración de [CET+A] y de [HYD+A] (deterioro del 13% y del 14.3%, respectivamente). También se halló un perfil de efectos similar a través del tiempo, sólo significativo a +1h postadministración tras [ALC] y [R10+A] y un efecto más mantenido en el tiempo con el resto de condiciones de tratamiento activo. En ambos estudios de interacción se observaron efectos parecidos en los diferentes tests, evidenciándose en ambos la interferencia del fenómeno de aprendizaje en el “test de cancelación d2”.

A nivel subjetivo, se evidenció una afectación, de magnitud similar, con la administración de [ALC] y de [R10+A] (índice de afectación del 9.9% y 5.7%, respectivamente). En contraste, y a diferencia de los resultados obtenidos en el estudio de interacción entre bilastina y alcohol, en las condiciones de tratamiento con [CET+A] y con [HYD+A], se obtuvieron índices inferiores a los obtenidos con alcohol solo (5.3% y 4.3%, respectivamente). Y la máxima afectación subjetiva se obtuvo en la condición de tratamiento con [R20+A], con un índice de afectación subjetiva del 11.4%. Estos resultados fueron inesperados ya que en la mayoría de los ensayos clínicos realizados en jóvenes sanos, hidroxizina 25 mg ha mostrado, además de un significativo efecto sedante a nivel objetivo tras su administración única y una potenciación del efecto depresor del alcohol, una significativa afectación subjetiva. Aunque algunos estudios tampoco han hallado un efecto deteriorante de hidroxizina ni a nivel objetivo ni a nivel subjetivo (Farré M y cols., (2014).

Resulta evidente que la comparación de los resultados obtenidos en diferentes estudios no sólo es compleja sino también confusa, en la mayoría de los casos, incluso cuando los ensayos presentan la máxima similitud metodológica. Complejidad que se incrementa exponencialmente cuando se pretende comparar resultados obtenidos en estudios que

investigan diferentes antihistamínicos, diferentes dosis y/o pautas de administración y que utilizan diferentes tests y/o esquemas de evaluación. Aún así, la mayoría de los trabajos publicados en la literatura avalan la ausencia de interacción entre alcohol y los antihistamínicos de segunda generación administrados a dosis terapéuticas (Moser L y cols., 1978; Patat A y cols., 1995b; Zimatkin SM y cols., 1999; Weiler JM y cols., 2000; Ridout F y cols., 2003), así como la potenciación de los efectos depresores del alcohol sobre el SNC con la co-administración de hidroxizina y otros antihistamínicos de primera generación (Hughes FW y col., 1964; Landauer AA y col., 1971; Baugh R y col., 1977; Moser L y cols., 1978; Burns y col., 1980; Cohen AF y cols., 1987).

En relación a cetirizina, aunque muchos estudios han concluido que no produce efectos sedantes de consecuencias prácticas, otros muchos sugieren que cetirizina no está libre de un potencial efecto central ya que cuando se co-administra con alcohol produce algunos deterioros adicionales a los inducidos por alcohol solo (Patat A y cols., 1995b; Vermeeren A y cols., 2002). Resultados corroborados por los obtenidos en el estudio de interacción entre bilastina y alcohol.

Los resultados obtenidos en el estudio de interacción con lorazepam, evidencian un claro deterioro en las pruebas objetivas de rendimiento psicomotor, y un significativo efecto sedante a nivel subjetivo, en las condiciones de tratamiento en las que se administró lorazepam (solo o en combinación con bilastina 20 mg) siendo de menor magnitud tras la administración de la última dosis en comparación al efecto evidenciado en el primer día de tratamiento.

A nivel objetivo, el efecto depresor inducido por las condiciones de tratamiento activo fue máximo a +1.5 postadministración y se manifestó mediante: un decremento significativo del número de golpes/segundo en el “test de tapping” (-21.9 en día 1 vs. -13.3 en día 8); un decremento significativo del número total de rectángulos punteados y del número de rectángulos punteados correctamente en el “test de motricidad fina” (-19.3 en día 1 vs. -3.9 en día 8); un decremento significativo del umbral de fusión-centelleo (-1.5Hz en día 1 vs. -1.09 en día 8); un incremento significativo del tiempo de decisión (+80.9 mseg en día 1 vs. +22.1 mseg en día 8) y, con una magnitud inferior, del tiempo motor en el “test de reacción simple” (+55.8 mseg en día 1 vs. +18.2 mseg en día 8); un decremento significativo del número de reacciones correctas (-93.7 en día 1 vs. -38.2 en día 8) y un incremento significativo del tiempo de reacción en el “test de reacción múltiple” (+146.2 mseg en día 1 vs. +65.6 mseg en día 8); un decremento

significativo del número total de símbolos cancelados y del número de símbolos cancelados correctamente (-75.4 en día 1 vs. -23.6 en día 8) en el “test de cancelación d2”; un decremento significativo del número de operaciones realizadas (-31.8 en día 1 vs. -11.8 en día 8) y un incremento significativo del porcentaje de operaciones incorrectas en el “test de Pauli” (+4.8% en día 1 vs. +0.8% en el día 8); un decremento significativo del número de ítems correctamente reconocidos (-3.8 en día 1 vs. -1.2 en día 8) y un incremento significativo del tiempo de reconocimiento en el “test de memoria visual de reconocimiento” (+543 mseg en día 1 vs. +71 mseg en día 8). Tras la administración de la primera dosis, estos deterioros se mantuvieron con una magnitud similar a +3h postmedicación, observándose una tendencia a la recuperación a partir de +6 horas aunque aún fueron significativos en comparación a placebo y a los valores basales en este tiempo de evaluación. En el día 8 de tratamiento, la tendencia a la recuperación de los valores basales se evidenció, en la mayoría de las variables evaluadas (tiempo de reacción simple, múltiple, de reconocimiento), a partir de +3h. Sin embargo, en algunos tests (tapping, Pauli, frecuencia crítica de fusión-centelleo) las puntuaciones obtenidas a +1.5h se mantuvieron durante las 6 horas postmedicación.

En la condición placebo, se evidenció un incremento progresivo del número de símbolos cancelados correctamente en el “test de cancelación d2” (incremento máximo promedio de 28 símbolos) y del número de operaciones aritméticas realizadas correctamente en el “test de Pauli” (incremento máximo promedio de 9 operaciones). Esta mejora en el rendimiento tras la realización repetida de los tests es la resultante de la interferencia del fenómeno de aprendizaje, ya evidenciado en el estudio de interacción con alcohol y comentado previamente. La constatación de que éste fenómeno se produce de forma sistemática en los últimos ensayos clínicos realizados en nuestro centro, acentúa la necesidad de plantearse los criterios utilizados hasta el momento para el periodo de entrenamiento.

En base a los índices de deterioro calculados, aunque no se hallaron diferencias significativas entre ambas condiciones de tratamiento activo, el grado de deterioro objetivo inducido por lorazepam fue superior al inducido por bilastina+lorazepam tras la administración de la primera dosis (18.4% vs. 16.8%, respectivamente). Tras la administración repetida se obtuvo un grado de deterioro similar con ambas condiciones de tratamiento (12.2% vs. 10.9%).

A nivel subjetivo, la administración de lorazepam solo o en combinación con bilastina, se evidenció, durante las 6 horas postadministración en el día 1 y durante las 3 horas

postmedicación en el día 8, un incremento significativo en la percepción de “somnolencia” (+19.7 mm en día 1 vs. 19.2 mm en día 8), de “embotamiento” (+21.5 mm en día 1 vs. 17.4 mm en día 8), de “torpeza” (+27.1 mm en día 1 vs. 14.9 mm en día 8) y de “pasividad” (+19.9 mm en día 1 vs. 13.2 mm en día 8); y un decremento significativo en la percepción del nivel de atención (-23.5 mm en el día 1 vs. -12.7 mm en día 8) y de “eficiencia” (-18.1 mm en día 1 vs. -13.8 mm en día 8). Por el contrario, en la condición placebo se evidenció un progresivo decremento de la percepción de somnolencia a través del tiempo, alcanzando la significación estadística en comparación al valor basal en todos los tiempos de evaluación (decremento promedio máximo a +8h de 16.8 mm), hallándose también una tendencia al incremento de la sensación de agilidad, actividad y competencia, si bien no alcanzó la significación estadística. En las escalas de tensión y nerviosismo no se evidenciaron cambios relevantes en ninguna condición experimental.

En base a los índices de deterioro calculados, aunque no se hallaron diferencias significativas entre ambas condiciones de tratamiento activo, el grado de afectación subjetiva obtenido con lorazepam fue superior al obtenido con bilastina+lorazepam tras la administración de la primera dosis (17.2% vs. 11.85%, respectivamente). Tras la administración repetida se obtuvo un grado de afectación central similar con ambas condiciones de tratamiento (10.7% vs. 10.0%).

Todos los tratamientos evaluados presentaron un buen perfil de tolerabilidad. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar en ambas condiciones de tratamiento activo y la tipología se correspondió con el tipo de efectos secundarios asociados a la ingesta de benzodiazepinas (Cole JO y cols., 1993), siendo el más frecuente “somnolencia”.

Los resultados obtenidos en este estudio corroboran los datos publicados de otros ensayos clínicos Fase I que evaluaron la interacción entre lorazepam y antihistamínicos H₁ de segunda generación y que concluyeron no interacción a nivel de SNC entre ambos fármacos.

En un ensayo clínico realizado en nuestro centro (García-Gea y cols., 2010), se evaluó si los efectos depresores sobre el SNC de lorazepam 2mg se incrementaban cuando éste se administraba (a dosis única) de forma concomitante a rupertadina 10mg (en condiciones de equilibrio estable). El ensayo se realizó según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble-ciego y controlado con placebo. Consistió de dos periodos de tratamiento en cada uno de los cuales se administró rupertadina o placebo durante 7 días consecutivos. Adicionalmente, en el día 5 y 7,

según un diseño balanceado, los sujetos recibieron una dosis única de lorazepam 2 mg o de placebo. Participaron 16 jóvenes sanos de ambos sexos y se evaluaron las siguientes condiciones de tratamiento: a) placebo [PLA]; b) rupatadina 10 mg; c) lorazepam 2 mg; d) rupatadina 10 mg + lorazepam 2mg. La batería de pruebas fue idéntica a la utilizada en el estudio de interacción entre bilastina y lorazepam, a excepción del test de coordinación bimanual que se utilizó en sustitución del test de motricidad fina. Las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron de forma previa al inicio de cada periodo de tratamiento (día 0) y los días 5 y 7, antes de la administración de la correspondiente dosis y a diferentes tiempos postmedicación. Los resultados no hallaron diferencias entre las diferentes condiciones de tratamiento activo (a nivel objetivo y subjetivo), evidenciándose un deterioro psicomotor similar con [LOR] y con [R+L] (índice de deterioro del 15.5% y del 14.4%, respectivamente), que fue significativo entre +1.5h y +6h postmedicación. El índice de afectación obtenido para ambas condiciones de tratamiento también fue similar (13.5% para LOR y 10.0% para R+L).

Resultados similares se obtuvieron en un estudio previo (Patat A y cols., 1995) que evaluó la interacción entre mizolastina 10 mg, en condiciones de equilibrio estable, y lorazepam 2 mg administrado como dosis única. El ensayo se realizó según un diseño cruzado, aleatorizado, a doble-ciego y controlado con placebo. Consistió de dos periodos de tratamiento en cada uno de los cuales se administró mizolastina 10 mg o placebo durante 8 días consecutivos. Adicionalmente, en el día 6 y 8, los sujetos recibieron una dosis única de lorazepam 2 mg o de placebo. Participaron 16 varones jóvenes sanos y se evaluaron las siguientes condiciones de tratamiento: a) placebo; b) mizolastina 10 mg; c) lorazepam 2 mg; d) mizolastina 10 mg + lorazepam 2mg. Las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron los días 6 y 8 de tratamiento, de forma previa a la administración de la correspondiente dosis y a diferentes tiempos postmedicación. Los resultados evidenciaron un deterioro significativo en las condiciones de tratamiento en que se administró lorazepam (entre +2 y +8 horas postmedicación), que se manifestó, en las pruebas objetivas de rendimiento psicomotor, mediante un decremento del umbral de fusión-centelleo, un decremento del número de golpes/segundo, un incremento del tiempo de reacción (total, decisión, motor), un decremento del número de operaciones aritméticas resueltas correctamente y un incremento del balanceo corporal; y a nivel subjetivo, mediante el decremento de sensación de alerta e incremento de la somnolencia. La administración concomitante de mizolastina y lorazepam no potenció los efectos detrimentales de lorazepam solo.

Son escasos los artículos publicados de estudios entre antihistamínicos de segunda generación y benzodicepinas. A parte de los ya descritos en los párrafos previos, la ausencia de interacción entre antihistamínicos de segunda generación y diazepam también ha sido reportada por algunos autores (Moser L y cols., 1978; Mattila MJ y cols., 1986, 1993).

Una muy importante limitación del diseño, compartida por ambos ensayos clínicos, es la no inclusión de una condición de tratamiento con bilastina como tratamiento único. Son dos las razones que motivaron la decisión de no incluir brazos de tratamiento con bilastina: a) a nivel práctico, optimizar la relación inversión/resultados; b) a nivel ético, no someter a sujetos sanos a intervenciones innecesarias para responder a objetivos ya contestados en ensayos clínicos previos.

En un estudio previo realizado en nuestro centro (García-Gea C y cols., 2008), utilizando una metodología similar a la utilizada en los trabajos presentados en este informe, se concluyó que bilastina 20 y 40 mg no inducía un efecto central significativamente diferente a placebo, obteniéndose incluso un mejor nivel de rendimiento que en la condición placebo. Los porcentajes de deterioro obtenidos, en comparación a placebo, fueron del -4.3% para la dosis de 20 mg y del -5.1% para la dosis de 40 mg.

Este efecto “alertizante” evidenciado con las dos dosis inferiores de bilastina, está avalado por varios estudios clínicos que han demostrado una mejora leve/moderada del rendimiento en sujetos sanos tras la administración de fexofenadina (Moskowitz H y col., 1998; Vermeeren y col., 1998; Theunissen y cols., 2006a), ebastina (Mattila MJ y cols., 1992; Brookhuis KA y cols., 1993), desloratadina (Vuurman EFPM y cols., 2004; Walk PJ y cols., 2004) y terfenadina (Ramaekers JG y col., 1994; Simons FE y cols., 1996). Durante largo tiempo, no se le atribuyó demasiada importancia a este efecto alertizante de algunos antihistamínicos quizás, como indica Theunissen (Theunissen EL y cols., 2006b), debido a que los ensayos clínicos estaban diseñados para detectar deterioro y no mejora.

La limitación de no incluir un brazo de tratamiento único con bilastina, no permite evaluar si la administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam podría incluso resultar en un menor efecto detrimental en comparación a lorazepam solo. Idea que no es tan extravagante si se considera que aunque las diferencias entre ambas condiciones de tratamiento no son

significativas, la administración concomitante de ambos fármacos induce un deterioro menor (16.8%) que el evidenciado en la condición de tratamiento único con lorazepam (18.4%).

En el estudio de interacción con alcohol, además, la no inclusión de brazos de tratamiento único con cetirizina y con hidroxicina, no permite afirmar de forma categórica la existencia de una interacción fármaco-alcohol, ni determinar si ésta resulta de un efecto aditivo o potenciador. Tan solo permiten concluir que la administración concomitante de ambos fármacos con alcohol induce un mayor deterioro que la ingesta de alcohol solo.

Por último, la no inclusión en el estudio de interacción con lorazepam, de brazos de tratamiento con bilastina a dosis superiores a la terapéutica, supone una importante limitación en cuanto al valor práctico de los resultados ya que existen recomendaciones terapéuticas para los antihistamínicos no-sedantes, que indican incrementar la dosis (hasta 4 veces la dosis terapéutica) en pacientes que no responden satisfactoriamente a la dosis estándar (Zurberbier T y col., 2009).

8.- CONCLUSIONES

La administración de bilastina a dosis única terapéutica (20mg) junto a la ingesta aguda de alcohol 0.8 g/Kg, no indujo un efecto a nivel de SNC diferente al derivado de la ingesta única de alcohol, ni a nivel objetivo ni a nivel subjetivo.

La administración concomitante de alcohol y bilastina a dosis 4 veces superior a la terapéutica (80mg), indujo un deterioro del rendimiento psicomotor significativamente superior al derivado de la administración única de alcohol o de la co-administración de alcohol y bilastina 20 mg. Este deterioro fue de magnitud intermedia entre el inducido cuando el fármaco administrado simultáneamente fue cetirizina y el inducido con alcohol e hidroxizina (máximo efecto), sin diferencias estadísticamente significativas entre estas tres condiciones de tratamiento.

La administración concomitante de alcohol y bilastina 80 mg, indujo una alteración de la habilidad para autopercebirse del nivel de rendimiento. Los sujetos reportaron sentirse en un nivel de rendimiento similar al obtenido en las condiciones de tratamiento con alcohol solo y con la co-administración de alcohol y bilastina 20 mg, siendo significativamente superior a nivel objetivo. Un efecto similar se observó, aunque de menor magnitud, en la condición de tratamiento concomitante con cetirizina.

La administración concomitante de bilastina 20mg/d y lorazepam 3 mg/d durante 8 días consecutivos y según pauta de dosis única al día, no indujo un efecto sobre el SNC diferente al derivado de la administración, con igual régimen de tratamiento, de lorazepam solo tanto tras la administración de la primera dosis (día 1) como tras la administración de la última (día 8), ni a nivel objetivo ni a nivel subjetivo.

Tras la administración repetida (día 8), ambas condiciones de tratamiento activo indujeron un deterioro significativo, a nivel objetivo y subjetivo, en comparación a placebo. Aunque este deterioro fue de magnitud inferior al evidenciado tras la administración de la primera dosis, las diferencias no fueron estadísticamente significativa. Todo ello indicativo del efecto de desarrollo sólo parcial de tolerancia.

El uso concomitante de bilastina, administrada a dosis terapéutica, junto con alcohol o lorazepam, está libre de producir una interacción farmacodinámica con consecuencias prácticas, ya que no incrementa el deterioro psicomotor ni los efectos secundarios asociados a la ingesta de alcohol o de lorazepam. Sin embargo, cuando bilastina se combina con alcohol a dosis superiores a la terapéutica puede resultar en un incremento del deterioro del rendimiento inducido por alcohol solo. Además de este efecto aditivo con dosis superiores, los pacientes deben de ser advertidos de que su percepción del nivel de rendimiento puede estar alterado y no ser un indicador fiable.

La incidencia y tipología de efectos secundarios registrados con la administración concomitante no fue diferente a la incidencia y tipología ya documentada y atribuible a la ingesta de alcohol solo o al tratamiento único con lorazepam.

9.- REFERENCIAS

- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Finaliza la Evaluación sobre la inclusión del Pictograma de conducción en el etiquetado de los medicamentos. 2012a. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2012/docs/NI-MUH_09-2012.pdf. Actualizado el 24 de mayo de 2012a.
- AEMPS. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción. 2012b. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>.
- Akdis CA, Simons FE. Histamine receptor are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol.* 2006; 533: 69-76.
- Allen D, Curran HV, Lader M. The effects of single doses of CL284,846, lorazepam and placebo on psychomotor and memory function in normal male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 45: 313-20.
- Altamura AC, Colacurcio F, Marini S. Ritanserin versus Lorazepam: a double-blind, cross-over study of reaction times in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1989; 9: 197-201.
- Alvarez-Mon M, San Antonio E, Lucero M, Sanz E, Ledo F, De la Hera A. Bilastine, a novel antihistamine that preferentially inhibits histamine and interleukin-4 release from human mast cells and granulocytes. *Allergy.* 2009; 64 (Suppl 90):555.
- Andrzejewski M, Chmura J, Wiacek M, Zubrzycki IZ. Influence of individualized training on psychomotor performance of Young soccer players. *J Strength Cond Res.* 2011; 25 (2): 374-8.
- Antonijoan RM. 1998. Efectos centrales y periféricos de los antihistamínicos: comparación entre hidroxicina, cetirizina, terfenadina y loratadina mediante respuesta cutánea a la histamina, rendimiento psicomotor, cartografía topográfica de la F-EEG-C y escalas de evaluación autosubjetiva. Tesis doctoral. Bellaterra (Spain): Autonomous University of Barcelona.
- Aquino-Miranda G, Arias-Montaña JA. Neuromodulación e histamina: regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H₃. *Salud Mental.* 2012; 35: 345-52.
- Aranko K, Mattila MJ, Sepälä T. Development of tolerance and cross-tolerance to the psychomotor actions of lorazepam and diazepam in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1983; 15: 545-52.
- Aranko K. Task-dependent development of cross-tolerance to psychomotor effects of lorazepam in man. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1985; 56: 373-81.
- Arrang JM, Drutel G, Garbarg M, Ruat M, Traiffort E, Schwartz JC. Molecular and functional diversity of histamine receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 757: 314-23.
- Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature.* 1983; 302: 832-7.
- Ash AS, Shild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 27(2): 427-39.
- Azcona O, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F. Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 40 (4): 393-400.
- Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009; 64 (1): 158-65.
- Bachert C, Kuna P, Zubervier T. Bilastine in allergic rhinocconjunctivitis and urticarial. *Allergy.* 2010; 65 (Suppl 93): 1-13.
- Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H₁-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol.* 2001; 60:1133-42.
- Bakker RA, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activity of the histamine H₁ receptor reveals inverse agonism of histamine H₁ receptor antagonists. *Pharmacol.* 2000; 387: 85-7.
- Barba MI, Jiménez D, Sanz R. Training and performance: the mediating role of organizational learning. *BRQ Business Research Quart.* 2014; 17: 161-73.

- Barbanoj MJ. 1991. *Efecto sobre el SNC de los ansiolíticos en el hombre. Estudios con buspirona y diazepam utilizando pruebas de rendimiento psicomotor, medidas electrofisiológicas (potenciales evocados, cartografía topográfica de la F-EEG-C) y escalas de evaluación autosubjetiva*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona; 1991.
- Barbanoj MJ, Antonijoan RM, García-Gea C, Masasa E, Morte A. Evaluación de la actividad psicomotora de los fármacos. En: Monografías Dr. Antonio Esteve (ed.). *Fármacos y conducción de vehículos*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1996: p. 23-30.
- Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan RM, Morte A, Azcona O. Fármacos y rendimiento psicomotor. En: Alvarez FJ, Del Río MD(eds.). *Antihistamínicos H₁ y conducción de vehículos*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1998: p. 67-81.
- Barbanoj MJ, García-Gea C, Morte A, Izquierdo I, Pérez I, Jané F. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2004; 50: 311-21.
- Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan R, Izquierdo I, Donado E, Pérez I, et al. Evaluation of the cognitive, psychomotor and pharmacokinetic profiles of rupatadine, hydroxyzine and cetirizine, in combination with alcohol, in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21(1): 13-26.
- Baugh R, Calvert RT. The effect of diphenhydramine alone and in combination with ethanol on histamine skin response and mental performance. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977 ; 12(3): 201-4.
- Bealer SL, Crowley WR. Stimulation of central and systemic oxytocin release by histamine in the paraventricular hypothalamic nucleus: evidence for an interaction with norepinephrine. *Endocrinology*.1999; 140: 1158-64.
- Bedard MB, Parkkari M, Weaver B, Riendeau J, Dahlquist M. Assessment of driving performance using a simulator protocol: validity and reproducibility. *Am J Occup Ther*. 2010; 64 (2): 2336-340.
- Beglinger LJ, Gaydos B, Tangphao OD, Duff K, Kareken DA, Crawford J et al. *Archiv Clin Neuropsychol*. 2005; 20: 517-29.
- Benetti F, Izquierdo I. Histamine infused into basolateral amygdala enhances memory consolidation of inhibitory avoidance. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 1539-45.
- Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28:43-58.
- Bilastine SmPC 2014. Summary of Product Characteristics for Bilastine 20 mg. Disponible en:http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0865-018-001_05032014153040.pdf
- Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature*.1972; 236: 385-90.
- Blandina P, Efondebe M, Cenni G, Mannaioni P, Passani MR. Acetylcholine, histamine and cognition: two sides of the same coin. *Learn Mem*. 2004; 11: 1-8.
- Bliokas VV, Taylor JE, Leung J, Deane FP. Neuropsychological assessment of fitness to drive following acquired cognitive impairment. *BrainInj*. 2011; 25: 4471-87.
- Blomqvist O, Hernandez-Avila CA, Van Kirk J, Rose JE, Kranzler HR. Mecamylamine modifies the pharmacokinetics and reinforcing effects of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002 ; 26(3): 326-31.
- Bodmer AG, Imark C, Kneubü M. Biogenic amines in foods: histamine and food processing. *Inflamm Res* 48 (6): 296-300, 1999.
- Bonafont X. Medicamentos y conducción de vehículos. *Butlletí d'informació terapèutica*. Generalitat de Catalunya. 2005; 17(7): 37-40. Disponible en: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica>
- Bonini JS, Da Silva WC, Da Silveira CK, Köhler CA, Izquierdo I, Cammarota M. Histamine facilitates consolidation of fear extinction. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14 (9): 1209-17.
- Bousquet J, Ansótegui I, Canonica GW, Zubierber T, Baena-Gagnan CE, Bachert C et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin*.2012; 28: 131-139.
- Brookhuis KA, de Vries G, de Waard D. Acute and subchronic effects of the H1-histamine receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose and triprolidine 10 mg on car driving performance. *Br J Clin Pharmacol*.1993; 36: 67-70.
- Brown RE, Sergeeva OA, Erikson KS, Hass HL. Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems

- (Orexin/Hypocretin, Histamine and Noradrenaline). *J Neurosci.* 2002; 22: 8850-59.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 466-76.
- Brumback T, Cao D, King A. Effects of alcohol on psychomotor performance and perceived impairment in heavy binge social drinkers. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 91: 10-17.
- Burns M, Moskowitz H. Effects of diphenhydramine and alcohol on skills performance. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980; 17 (4): 259-66.
- Burton PS, Crean C, Kagey M, Nielsen JW. Permeability characteristics of bilastine, a potent and selective H₁ receptor antagonist, in caco-2 cells. *AAPS J.* 2007; 9 (Suppl 2): 2910.
- Carter NJ. Bilastine in allergic rhinitis and urticaria. *Drugs.* 2012; 72: 1257-1269.
- Chen C, Hanson E, Warson JW, Lee JS. P-glycoprotein limits the brain penetration of not sedating H₁-antagonists. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 312-8.
- CHMP/EWP/18504. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. EMA, London, 20 November 2008. Disponible en: http://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/EMA_ClinicalGuidelineStudyDesignImmunotherapy11-2008.pdf
- CHMP/EWP/2455/02. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis. EMA, London, 21 October 2004). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003554.pdf
- Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H₁-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf.* 2011a; 10: 779-93.
- Church MK. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflamm Res.* 2011b; 60 (12): 1107-12.
- Coge F, Guenin SP, Rique H, Boutin JA, Galizzi JP. Structure and expression of the human histamine H₄ - receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 284: 301-9.
- Coggins MD. Antihistamine Risks. *Aging Well.* 2013; 6 (2): 1-6.
- Cohen AF, Hamilton MJ, Peck AW. The effects of acrivastine (BW825C) diphenhydramine and terfenadine in combination with alcohol on human CNS performance. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; 32 (3): 279-88.
- Cole JO, Kando JC. Adverse behavioural events reported in patients taking alprazolam and other benzodiazepines. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54 (10): 49-61.
- Colli A, Maruff P, Darby DG, McStephen M. The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003; 9 (3): 419-28.
- Conen S, Theunissen EL, Van Oers ACM, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2011; 25: 1517-23.
- Conen S, Theunissen EL, Van Oers ACM, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2011; 25: 1517-23.
- Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Orjales A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H₁ receptor antagonist. *Drugs R D.* 2006; 7: 219-231.
- Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H₁ receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D.* 2005; 6: 371-84.
- Coruzzi G, Morini G, Adami M, Grandi D. Role of histamine H₃ receptors in the regulation of gastric functions. *J Physiol Pharmacol.* 2001; 52: 539-53.
- CPMP/EWP/560/95/Rev. 1. Guideline on the investigation of drug interactions. 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
- CPMP/ICH/291/95. ICH Topic E8 General Considerations for Clinical Trials. March 1998. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf
- Crean CS, Sologuren A, Valiente R, McLaverty D. The drug-drug interaction of ketoconazole on bilastine pharmacokinetics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007b; 101 (Suppl 1): 148-9.

- Crean CS, Valiente R, Sologuren A, McLaverty D. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of bilastine (abstract nº 71). *J Clin Pharmacol*. 2007a; 47 (9): 1198.
- Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Filho CAM. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts. *An Bras Dermatol*. 2010; 85 (2): 195-210.
- Curran HV, Allen D, Lader M. The effects of single doses of alpidem and lorazepam on memory and psychomotor performance in normal volunteers. *J Psychopharmacol*. 1987; 2: 81-9.
- Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-aminazolyethylamine. *J Physiol*. 1910; 41: 318-44.
- De Gier JJ, Wolschrijn H, Smet PAGM. Drugs and driving: an international categorization system. *Alcohol, Drugs and Traffic Safety*. 1993. 1177-1195. Disponible en: http://www.icadtsinternational.com/files/documents/1992_156.pdf
- De Raedt R, Pontjaert-Kristoffersen I. Short cognitive/neuropsychological test battery for first-tier fitness-to-drive assessment of older adults. *Clin Neuropsychol*. 2001; 15: 329-36.
- Del Río MC, Álvarez FJ, González JC. Guía de prescripción farmacológica y seguridad vial. Dirección General de Tráfico. Ministerio del Interior, 2001. Disponible en: <http://www.cea.es/prl/descarga/82811e.pdf>
- Del Rossi G, Malaguti A, Del Rossi S. Practice effects associated with repeated assessment of a clinical test of reaction time. *J of Athletic Training*. 2014; 49 (3): 356-9.
- Devon H, Akinwuntan AE, Nieuwboer A, Truijen S, Tant M, De Weet W. Screening for fitness to drive after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011; 76: 747-56.
- Dorrian J, Lamond N, Dawson D. The ability to self-monitor performance when fatigued. *J Sleep Res*. 2000; 9 (2): 137-44.
- Du Buske LM. Clinical comparison of histamine H₁-receptor antagonist drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: S307-18.
- Duchek JM, Hunt L, Ball K, Buckles V, Morris JC. Attention and driving performance in Alzheimer's disease. *J Gerontology*. 1998; 53: 130-41.
- Dunford PJ, O'Donnell N, Riley JP, Williams KN, Karlsson L, Thurmond RL. The histamine H₄ receptor in mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4+ cells. *J Immunol*. 2006; 176: 7062-70.
- Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kohtoku S, Kusanagi H, Ohkubo T, et al. Dissociation between objective psychomotor impairment and subjective sleepiness after diazepam administration in the aged people. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007; 22: 365-72.
- Echizenya M, Mishima K, Satoh K, Kohtoku S, Kusanagi H, Ohkubo T, Shimizu T. Dissociation between objective psychomotor impairment and subjective sleepiness after diazepam administration in the aged people. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007; 22: 365-72.
- EDADES, encuesta sobre alcohol y drogas en la población general en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2015. Disponible en: <http://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/Documents/Encuesta-sobre-alcohol-y-drogas-2013-14.pdf>
- Falleti MG, Maruff P, Aollie A, Darby DG. Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006; 28 (7): 1095-112.
- Farré M, Camí J. Efecto de las drogas de abuso sobre el rendimiento psicomotor. Ponencia presentada en: *V congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías*, 1995; 9-11 de noviembre de 1995, Santiago de Compostela.
- Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martín S, Bullich S, Rojas S, Herance JR, Trampal C, Labeaga L, Valiente R. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H₁-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (5): 970-80.
- Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Menoyo E, Pérez M, Martín S, Bullich S, Rojas S, Herance JR, Trampal C, Labeaga L, Valiente R. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H₁-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (5): 970-80.

- FDA, draft guidance, January 2015. Evaluating Drug Effects on the ability to Operate a Motor Vehicle. Guidance for Industry. Disponible en:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM430374.pdf>
- FDA. Guidance for Industry: Allergic rinitis: clinical development programs for drug products. April 2000. Disponible en:<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm071293.pdf>
- File SE. Effects of lorazepam on psychomotor performance: a comparison of independent groups and repeated-measures designs. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992; 42: 761-4.
- Gabos C, Gengo F, Miller JK. The pharmacodynamics of diphenhydramine-induced drowsiness and changes in mental performance. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 15-21.
- Gandon JM, Allain H. Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine, a new antihistamine drug, on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54 (1) 51-8.
- García-Gea C, Martínez-Colomer J, Antonijoan RM, Valiente R, Barbanj MJ. Comparison of peripheral and central effects of single and repeated oral dose administrations of bilastine, a new H₁ antihistamine. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28 (6): 675-85.
- García-Gea C, Ballester RM, Martínez J, Antonijoan RM, Donado E, Izquierdo I, Barbanj MJ. Rupatadine does not potentiate the CNS effects of lorazepam: randomized, double-blind, crossover, repeated dose, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69 (6): 663-74.
- Gengo FM, Manning C. A review of the effects of antihistamines on mental processes related to automobile driving. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 186: 1034-9.
- Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Relations between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake. *Sleep.* 1994; 17: 236-41.
- Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Relations between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake. *Sleep.* 1994; 17: 236-41.
- Golightly LK, Geos LS. Second-Generation Antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs.* 2005; 65 (3): 341-84.
- Gómez <MT, F. Javier Álvarez. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la dependencia alcohólica. *Conductas adictivas* 2 (2), 2002.
- Gonzalo A, Lucero ML. Identification of processes involved in bilastine bioavailability in rats. *Drug Metab Rev.* 2008; 40 (Suppl 1): 42-3.
- Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig.* 2012; 32(5): 339-51.
- Green CS, Strobach T, Schubert T. On methodological standards in training and transfer experiments. *Psychol Res.* 2014; 78 (6): 756-72.
- Grombez G, Kupers R, Adriaensen H. The effects of lorazepam and alprazolam on reaction times in young healthy volunteers. *Acta Anaesth Belg.* 1991; 42: 79-84.
- Haas HL, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature Rev Neurosci.* 2003; 4:121-30.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev.* 2008; 88: 1183-241.
- Hanifin JM. The role of antihistamines in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 666-9.
- Hausknecht JP, Trevor CO, Farr JL. Retaking ability tests in a selection setting: implications for practice effects, training performance, and turnover. *J Appl Psychol.* 2002; 87 (2): 243-54.
- Hayashi S, Hashimoto S. Anti-inflammatory actions of new antihistamines. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 1593-6.
- Head H. Vigilance: a physiological state of the nervous system. *Brit J Psych.* 1923; 14:126-147.
- Helland A, Jenssen GD, Lervag L, Westin AA, Moen T, Sakshaug K et al. Comparison of driving simulator performance with real driving after alcohol intake: A randomised, single blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Acc Anal Prev.* 2013; 53: 9-16.
- Helsinki declaration (Last Revision: Brasil, October 2013) World Medical Association. Available on: <http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm>

- Hill SJ, Ganelin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev.* 1997;49:253-78.
- Hindmarch I. Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 10:189-209.
- Hindmarch I. Psychometric of drug effects in volunteers and patients. *Pharm Med.* 1988; 3: 135-42.
- Hindmarch I, Shamsi Z. 1999. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29 (Suppl. 3): 133-42.
- Hindmarch I. Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58 (7): S720-40.
- Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33 (9): 1305-24.
- Hope AT, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar K. A system for psychomotor evaluation; design, implementation and practice effects in volunteers. *Anaesthesia.* 1998; 53: 545-50.
- Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res.* 2010; 59: 391-8.
- Howarth P. Determining the safety and efficacy of antihistamines. Presented at the 17th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Birmingham, UK. 1998.
- Hughes FW, Forney RB. Comparative effect of three antihistamines and ethanol on mental and motor performance. *Clin Pharmacol Ther.* 1964; 5: 414-21.
- Huron C., Giersh A, Danion JM. Lorazepam, sedation, and conscious recollection: a dose-response study with healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(1): 19-26.
- ICADTS. International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS. Guidelines and recommendations for drugged driving research. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/pdf/talloiresreport.pdf>
- ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. 2009. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf
- ICH E14 Harmonized Tripartite Guideline E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2005. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/step4/E14_Guideline.pdf
- ICH Harmonized Tripartite Guideline E8. General considerations for clinical trials. 1997. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002877.pdf
- Imamura M, Seyedi N, Lander HM, Levi R. Functional identification of histamine H₃-receptors in the human heart. *Circ Res.* 1995; 77: 206-10.
- Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias forense. Víctimas mortales en accidentes de tráfico. Memoria anual 2014. Disponible en: <http://revista.dgt.es/images/Memoria-TRAFICO-2014.pdf>
- Internacional Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS Working Group). Categorization system for Medicinal Drugs Affecting Driving Performance. ICADTS List Version June 26th, 2007. Disponible en: <http://www.icadts.nl/reports/medicinaldrugs1.pdf>.
- International Traffic Safety Data and Accident Database group. Road Safety. Annual Report 2014. Disponible en: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/7514011e.pdf>
- Isomura T, Kono T, Hindmarch I, Norimasa K, Murakami A, Inuzuka K et al. Central nervous system effects of the second-generation antihistamines marketed in Japan- Review of inter-drug differences using the proportional impairment ratio (PIR). *PLoS ONE.* 9(12): e114336. doi: 10.1371/journal.pone.0114336. 2014.
- Jauregizar N, De la Fuente L, Lucero ML, Sologuren A, Leal N, Rodríguez M. Pharmacokinetic/pharmacodynamics modelling of the antihistaminic (H₁) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinetic.* 2009; 48: 543-54.
- Jáuregui I. Antihistamínicos H₁: revisión. *Alergol Immunol Clin.* 1999; 14 (5): 300-12)
- Jáuregui J, Mullol J, Bartra J, A del Cuvillo, Dávila I, Montoro J, et al. H₁ antihistamines: psychomotor performance and driving. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006; 16 (suppl 1): 37-44.

- Jáuregui I, Ramaekers JG, Yanai K, Farré M, Redondo E, Valiente R, et al. Bilastine: a new antihistamine with a optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saft.* 2015; 1-10.
- Kaliner MA. H1-antihistamines in the elderly. *Clin Allergy Immunol.* 2002; 17: 465-81.
- Kay GG, Logan BK. Drugged Driving Expert Panel Report: A Consensus Protocol for Assessing the Potential of Drugs to Impair Driving. 2011. Disponible en: <http://www.nhtsa.gov/staticfiles/nti/pdf/811438.pdf>
- Koella P. Neurophysiologische und biochemische Aspekte der Vigilanz. In *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin*, Bergman Verlag, München, Bd, 1977; 83: 933-45.
- Köhler CA, da Silva WC, Benetti F, Bonini JS. Histaminergic mechanisms for modulation of memory systems. *Neural Plast.* 2011; 2011: 328602.
- Kopp B, Rosser N, Wessel K. Psychometric characteristics and practice effects of the brunswick trail making test. *Perceptual Motor Skills.* 2008; 107 (3): 707-15.
- Korotkova TM, Sergeeva OA, Ponomarenko AA, Hass HL. Histamine excites noradrenergic neurons in locus coeruleus in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 19: 129-34.
- Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticarial. *Allergy.* 2013; 68 (7): 921-8.
- Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L et al. Efficacy and safety of bilastine 20mg compared with cetirizine 10mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (9): 1338-47.
- Kurose Y, Terashima Y. Histamine regulated food intake through modulating noradrenaline release in the paraventricular nucleus. *Brain Res.* 1999; 828: 115-8.
- Landauer AA, Milner G. Antihistamines, alone and together with alcohol, in relation to driving safety. *J Forensic Med.* 1971; 18: 127-39.
- Lecklin A, Etu-Seppala P, Start H, Tuomisto L. Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H₁, H₂ and H₃ agonists on food and water intake and urine flow in Wistar rats. *Brain Res.* 1998; 793: 279-88.
- Lee HC, Lee AH, Cameron D, Li-Tsang C. Using a driving simulator to identify older drivers at inflated risk of motor vehicle crashes. *J Safety Res.* 2003; 34 (4): 453-9.
- Leff P. The two-state model of receptor activation. *Trends Pharmacol Sci.* 1995; 16: 89-97.
- Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, antiinflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
- Lieberman JA. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2004; 6: 20-23.
- Lin JS, Anaclet C, Sergeeva OA, Hass HL. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68 (15): 2499-512.
- Lister RG, Weingartner H, Eckard MJ, Linnoila M. Clinical relevance of effects of benzodiazepines on learning and memory. En: Hindmarch I, Ott H (eds). *Benzodiazepine Receptor Ligands, Memory and Information Processing.* 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988- p. 117-27.
- Liu C, Ma X, Jiang X, Wilson SJ, Hofstra CL, Blevitt J, et al. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H₄) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol.* 2001; 59: 420-6.
- Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R, Betanzos M, Alejandro A. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations. *Drug Chem Toxicol.* 2012; 35 (Suppl 1): 18-24.
- McDonald K, Trick L, Boyle J. Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios.
- Mackworth NH. The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quart J Exp Psychol.* 1948; 1: 6-21.
- Mackworth NH. Researchs on the measurement of human performance. *Med Res Council, Special Report Series, Nr. 268, Cambridge* 1950.
- Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (5): 1186-96.
- Marottoli RA, Richardson ED, Stowe MH, Miller EG, Brass LM, Cooney LM. Development of a test battery to identify older drivers at risk for self-reported adverse driving events. *JAGS.* 1998; 48: 562-8.
- Matlin M. *Cognition*, New York: Holt, Rinehart and Winston, 1983.

- Mattila MJ, Mattila M, Konro K. Acute and subacute actions on human performance and interactions with diazepam of temelatine (SK&F93944) and diphenhydramine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; 31 (3): 291-8.
- Mattila MJ, Kuitunen t, Pletan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of the antihistamine evastine with etahanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 43: 179-84.
- Mattila MJ, Aranko K, Kuitunen T. Diazepam effects on the performance of healthy subjects are not enhanced by treatment with the antihistamine ebastine. *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 35(3): 272-277.
- Mcknight AJ, Mcknight AS. Multivariate analysis of age-related driver ability and performance deficits. *Accid Anal Prev.* 1999; 31: 445-54.
- Miller MA, Weafer J, Fillmore M. Gender differences in alcohol impairment of simulated driving performance and driving-related skills. *Alcohol Alcohol.* 2009; 44 (6): 586-93.
- Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K, Ishiwata K. Quantitative measurement of histamine H₁ receptors in human brains by PET and C-11 doxepin. *Nucl Med biol.* 2004; 31: 165-71.
- Monroe EW, Duly AF, Shalhoub RF. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99 (2): 798-806.
- Montes J, Flores J, Barrón E. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2005; 68 (3): 164-9.
- Montgomery DC. Design an Analysis of Experiments. 7th ed. Hoboken, NJ07030, USA. JohnWiley& Sons Inc. 2008.
- Montoro J, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Jáuregui I, Mullol J, Valero AL. Effect of H₁antihistamines upon the central nervous system. 2006; 16 (Suppl. 1): 24-8.
- Montoro J, Bartra J, Sastre J, Dávila I, Ferrer M, Mullol J et al. H₁ Antihistamines and Benzodiazepines. Pharmacological interactions and their impact on cerebral function. *J InvestigAlergolClinImmunol.* 2013; 23 (Suppl 1): 17-36.
- Morag N, Lucero ML, Orjales A. In vitro hepatic metabolism of [14C] bilastine. *Drug Metab Rev.* 2007; 39 (Suppl 1): 114.
- Morgan CJ, Badawy A. Alcohol-induced euphoria: exclusion of serotonin. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(1): 22-5.
- Morse KL, Behan J, Laz TM, West RE, Greenfeder SA, Anthes JC, et al. Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 296: 1058-66.
- Moser L, Huther KJ, Koch-Weser J, Lundt PV. Effects of terfenadine and diphenhydramine alone or in combination with diazepam or alcohol on psychomotor performance and subjective feelings. *Eur J ClinPharmacol.* 1978; 14 (3): 417-23.
- Moskowitz H, Burns MB. Effects of terfenadine, diphenhydramine and placebo on skills performance. *Cutis.* 1998; 42: 14-8.
- Moskowitz H, Fiorentino D. A review of the literature on the effects of low doses of alcohol on driving-related skills. National Higway Traffic Safety Administration, Washington. Report DOT HS 809 028. Disponible en: <http://www.nhtsa.gov/people/injury/research/pub/hs809028/title.htm>. April 2000.
- Myers RS, Kalina TD, Roth DL, Goode RT. Relation of useful field of view and other screening tests to on-road driving performance. *Percept Mot Ski.* 2000; 91: 279-90.
- Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, NH₄R. *BiochemBiophys Res Commun.* 2000; 279: 615-20.
- Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, et al., Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *MolPharmacol.* 2001; 59: 427-33.
- Nijmeijer S, Leurs R, Vischer HF. Constitutive activity of the histamine H₁ receptor. *Methods Enzymol.* 2000; 484: 127-47.
- Obradovic T, Dobson GG, ShingakiT, Kungu T, Hidalgo IJ. Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharm Res* 2007; 24: 318-27.
- Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masubo Y, Matsumoto S. Moleculas cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem.* 2000; 275: 36781-6.
- Okamura N, Yamai K, Higuchi M, Sakai J, Iwaata R, Ido T, Sasaki H, Watanabe T, Itoh M. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, dichlorpheramine. *Br J Pharmacol.* 2000; 129: 155-23.

- O'Reilly M, Alpert R, Jenkison S, Gladue RP, Foo S, Trim S, et al. Identification of a histamine H₄ receptor on human eosinophils: role in eosinophil chemotaxis. *J Recept Signal Transduct Res.* 2002; 22: 431-48.
- Ozcoidi Val M, Lascorz Ayats T, Álvarez González FJ, González Luque JC, Mirabet Lis E, Pérez Torralba F. Guía de consejo sanitario en seguridad vial laboral. Observatorio Nacional de Seguridad Vial, 2010. Edición on line. Disponible en:http://www.dgt.es/was6/portal/contenidos/documentos/seguridad_vial/estudios_informes/GUIA_COMPLETA_DE_CONSEJO_MEDICO.pdf
- Parrot AC. Performance tests in psychopharmacology (1): test reliability and standardization. *Human Psychopharmacol Clin Exp.* 1991a; 6: 1-9.
- Parrot AC. Performance tests in psychopharmacology (2): content validity, criterion validity, and face validity. *Human Psychopharmacol Clin Exp.* 1991b; 6: 91-8.
- Parrot AC. Performance tests in psychopharmacology (3): construct validity and test interpretation. *Human Psychopharmacol Clin Exp.* 1991c; 6: 197-207.
- Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl 1): S127-35.
- Patat A, Perault MC, Vandell B, Ulliac N, Zieleniuk I, Rosenweig P. Lack of interaction between a new antihistamine, mizolastine, and lorazepam on psychomotor performance and memory in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1995a; 39(1): 31-38.
- Patat A, Ulliac N, Zieleniuk I, Stubbs D, Dunmore C, Sexton B, et al. Lack of interaction between two antihistamines, mizolastine and cetirizine, and ethanol in psychomotor and driving performance in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995b; 48(2): 143-50.
- Penttilä J, Scheinin H, Syvalahti E. Measurement of anticholinergic effects of psychotropic drugs in humans. *Pharmacopsychiatry.* 2005; 38: 187-93.
- Philpott EE. Safety of second generation antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2000; 21: 15-20.
- Rabbit PMA. The faster the better? Some comments on the use of information processing rate as an index of change and individual differences in performance. En: Hindmarch I, Aufdembrinke B, Ott H (Eds.). *Psychopharmacology and reaction time.* Chichester. John Wiley & Sons Ltd., 1988.
- Ramaekers JG, O'Halon JF. Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 47: 261-6.
- Ramaekers JG, Uiterwijk MMC, O'Hanlon JF. Effects of loratadine and cetirizine on actual driving and psychometric test performance, and EEG during driving. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42(6): 363-9.
- Ramos-Jiménez J, Garduño-Torres B, Arias-Montaño JA. Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia. *Rev Biomed.* 2009; 20(2): 100-26.
- Ravera S, Monteiro S, De Gier H, 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; 74 (6): 920-31.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE núm. 33, de 7 febrero, RCL 2004, 325). Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/legislación/espana/docs/rcl_2004_325-2008-1.pdf
- 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. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>
- Redondo E. Conducción segura. Factores que influyen en la conducción. En: *Fármacos y conducción. Recomendaciones en seguridad vial.* SEMERGEN. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/sites/default/files/publicaciones/faes_vial_o.pdf
- Regulation (EU) 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014, on clinical trials on medicinal for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf
- Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L et al. Tolerance to daytime sedative effects of H₁ antihistamines. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22 (5): 511-5.
- Ridolo E, Montagni M, Bonzano L, Incorvala C, Canonica GW. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. *Clin Mol Allergy.* 2015; 13: 1-6.

- Ridout F, Shamsi Z, Meadows R, Johnson S, Hindmarch 2003. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover investigation of the effects of fexofenadine hydrochloride 180 mg alone and with alcohol, with hydroxyzine hydrochloride 50 mg as a positive internal control, on aspects of cognitive and psychomotor function related to driving a car. *Clin Ther.* 2003; 25: 1518-38.
- Rombaut NE, Hindmarch I. Psychometric aspects of antihistamines: a review. *Hum Psychopharmacol.* 1994; 9: 157-69.
- Rosenberg HC, Chiu TC. Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 1985; 9 (1): 123-131.
- Sabbah A. The rebirth of the H₁-antagonists. *Allergic Immunol.* 1992; 24: 224-30.
- Sachs L. Análisis de la variancia de rango: muestras ligadas. En: estadística aplicada. Editorial Labor, S.A. 4ª edición. 1978. Barcelona, España.
- Sadaba B, Azanza JR, Gomez-Guiu A, Rodil R. Critical Appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Ther Clin Risk Management.* 2013; 9: 197-205.
- Sádaba B, Gómez-Guiu A, Azanza JR, Ortega I, Valiente R. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Investig.* 2013; 33 (5): 375-81.
- Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M. Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition.* 1997; 13: 403-11.
- Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J. Topographic brain mapping of EEG in europsychopharmacology- Part II. Clinical applications (pharmacology EEG imagin). *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1987a; 9 (6): 385-408.
- Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L, Anderer P. Comparative placebo-controlled pharmacodynamic studies with zotepine and clozapine utilizing pharmacology-EEG and psychometry. *Pharmacopsychiatry.* 1987b; 20 (1): 12-27.
- Saletu B, Darragh A, Salmon P, Coen R. EEG brain mapping in evaluating the time-course of the central action of DUP 996 – a new acetylcholine releasing drug. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 28: 1-16.
- Saletu B, Grünberger J, Anderer P, Linzmayer L. Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping, psychometry and psychophysiology. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 33: 589-61.
- Salkin MR, Hanks GW, Silverstone JT. Evaluation of the effects of clobazam, a 1,5 benzodiazepine, on mood and psychomotor performance in clinically anxious patients in general practice. *Br J. Clin Pharmacol.* 1979; 7: 113S-118S.
- Sastre J, Mullol J, Valero A, Valiente R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(1): 121-130.
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:19-42
- Scaglione F. Safety profile of Bilastine: 2nd generation H₁-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 1999-2005.
- Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and antihistamines: a review of inter-drug differences using proportional impairment ratios.
- Scharf M, Berkowitz D. Effects of desloratadine and alcohol coadministration on psychomotor performance. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23 (2):313-21.
- Shinar D. Drug effects and their significance for traffic safety. *Trans Res Circular.* 2006; (E-C096): 52-64.
- Simons FER. H₁-receptor antagonists: comparative tolerability and safety. *Drug Saf.* 1994; 10: 350-80.
- Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Simons KJ. Comparison of the central nervous system effects produced by six H₁-receptor antagonists. *Clin Exp Allergy.* 1996; 26: 1092-7.
- Simons FER, Simons KJ. Clinical pharmacology of new histamine H₁ receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 329-52.
- Simons FER. Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2203-17.
- Simons FER, Simons KJ. Histamine and H₁-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (5): 1139-50.
- Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. 2011. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* vol. 2011, Article ID 187103, Published on line 2011 Feb 23: doi org/10.1155/2011/187103.

- Sologuren A, Valiente R, Crean C, McLaverty D. Relationship of dose to inhibition of wheal and flare for 5 doses of bilastine and 10 mg cetirizine. 36th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology: September 9-11, 2007. San Francisco, USA. *J Clin Pharmacol.*2007; 47: 1198.
- Sologuren A, Lucero ML, Valiente R, Charles H, Mail S.J. Human mass balance with [14C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009; 105 (Suppl 1): 106-7.
- Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Iwata R, Fujii T, Komemushi S, Ido T, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol.*2001; 52: 501-9.
- Tanaka S, Ichikawa A. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci.* 2006; 101: 19-23
- Tashiro M, Sakurada Y, Ywabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, Funaki Y, Itoh M, Iwata R, Wong DF, Yanai K. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using C-11 doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol.*2004; 44: 890-900.
- Theunissen EL, Jonkman LM, Kuypers KPC, Ramaekers JG. Stimulating effects of fexofenadine under high workload conditions. A combined neurophysiological and behavioral approach. *J Psychopharmacol.* 2006a
- Theunissen EL, Vermeeren A, Vuurman EFPM, Ramaekers JG. Stimulating effects of H1-antagonists. *Curr Pharm Des.* 2006b; 12 (20): 2501-9.
- Thorley TE, McDaniel M. Mean sex differences in psychomotor ability: a meta-analysis. Presented at the 28th Annual Conference of the Society for Industrial and Organizational Psychology. Houston. April, 2013.
- Tiligada E, Kyriakidis K, Chazot PL, Passani MB. Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17 (6): 620-8.
- Traiffort E, Pollar H, Moreau J, Ruat M, Schwartz JC, Martínez-Mir MI, et al. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of histamine H₂ receptors in human brain identified with [¹²⁵I]iodoaminopotentidine. *J Neurochem.*1992; 59: 290-9.
- Tremaine R, Dorrian J, Lack L, Lovato N, Ferguson S, Zhou X, et al. The relationship between subjective and objective sleepiness and performance during a simulated night-shift with a nap countermeasure. *Applied ergonomics.* 2010; 42 (1): 52-61.
- Turner C, Handford ADF, Nicholson AN. Sedation and memory: studies with a histamine H-1 receptor antagonist. *J Psychopharmacol.* 2006; 20 (4): 506-17.
- Tyl B, Kabibaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and suprathreshold doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol.*2012; 52: 893-903.
- Valk PJ, Van Roon DB, Simons RM, Rikken G. Desloratadine shows no effect on performance during 6 h at 8,000 ft simulated cabin altitude. *Aviat Space Environ Med.* 2004; 75: 433-8.
- Vautier S. Measuring change with multiple visual analogue scales: application to tense aurosal. *Eur J Psychol Assess.*2001; 27: 111-20.
- Verdaasdonk EG, Stassen LP, van Wijk RP, Dankelman J. The influence of different training schedules on the learning of psychomotor skills for endoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2007; 21 (2): 214-9.
- Vermeeren A, O'Hanlon JF. Fexofenadine's effects, alone and with alcohol, on actual driving and psychomotor performance. *J Allergy Clin Immunol.*1998; 101: 306-11.
- Vermeeren A, Ramaekers G, O'Hanlon JF. Effects of emedastine and cetirizine, alone and with alcohol, on actual driving of males and females. *J Psychopharmacol.* 2002; 16 (1): 57-64.
- Verster JC, de Weert AM, Bijtjes SI, Aarab M, van Oosterwijck AW, Eijken EJ, et al. Driving ability after acute and sub-chronic administration of levocetirizine and diphenhydramine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol (Berl).* 2003;169 (1): 84-90.
- Verster JC, Volkerts ER. Antihistamines and driving ability: evidence from on-the road driving studies

- during normal traffic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 294-304.
- Verster JC, Mets MAJ. Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Environ Res Public Health.* 2009; 6: 1041-54.
- Vester JC, Roth T. Standard operation procedures for conducting the on-the road driving test, and measurement of the standard deviation of lateral position (SDLP). *Int J Gen Med.* 2011; 4: 359-71.
- Verster JC, Roth T. Predicting psychopharmacological drug effects on actual driving performance (SDLP) from psychometric tests measuring driving-related skills. *Psychopharmacol (Berl).* 2012a; 220 (2): 293-301.
- Verster JC, Roth T. Drivers can poorly predict their own driving impairment: a comparison between measurements of subjective and objective driving quality. *Phychopharmacol.* 2012b; 219 (3): 775-81.
- Vogel JR. Objective measurement of human performance changes produced by antianxiety drugs. En: Fielding S, Lal H (eds.). *Industrial pharmacology. Anxiolytics.* Vol 3; Nueva York: Futura Publishing Co. Inc. 1979; 343-374.
- Vuurman EF, Uiterwijk MN, Rosenzweig P, O'Halon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 47: 253-9.
- Vuurman EFPM, Rikken GH, Muntjewerff Nd, de Halleux F, Ramaekers JG. Effects of desloratadine, diphenhydramine, and placebo on driving performance and psychomotor performance measurements. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60: 307-13.
- Vuurman E, Theunissen E, van Oers A, van Leeuwen C, Jolles J. Lack of effects between rupatadine 10 mg and placebo on actual driving performance of healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol.* 2007; 22 (5): 289-97.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(Suppl 1):S1-84.
- Walsh GM. The clinical relevance of the anti-inflammatory properties of antihistamines. *Allergy.* 2000; 55 (Suppl 60): 53-61.
- Weiler JM, Bloomfield JR, Woodworth GG, Grant AR, Layton TA, Brown TL et al. Effects of Fexofenadine, Diphenhydramine, and Alcohol on Driving Performance A Randomized, Placebo-Controlled Trial in the Iowa Driving Simulator. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 354-63.
- Wesnes K, Simpson P, Christmas L. The assessment of human information-processing abilities in psychopharmacology. I Hindmarch & PD Stonier (eds.). *Human Psychopharmacology: Measures and Methods.* Vol 1. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 1987.p. 79-92.
- Wesnes K. The effects of psychotropic drugs upon human behaviour. En: Wittenborn JR (ed.). *Modern problems of pharmacopsychiatry behavior and pharmacology.* Vol. 12; Basilea: Karger. 1977; 37-58.
- Wesnes KA. The value of assessing cognitive function in drug development. *Dialogues Clin Neurosci.* 2000; 2 (3): 183-202.
- Wetherell A. Performance tests. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 (suppl 2): 247-73.
- Wetherell A. Cognitive and psychomotor performance tests and experiment design in multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect.* 1997; 105 (Suppl 2) : 495-503.
- Wezenberg E, Sabbe BGC, Hulstijn W, Ruigt GSF, Verkens RJ. The role of sedation test in identifying sedative drug effects in healthy volunteers and their power to dissociate sedative-related impairments from memory dysfunctions. *J Psychopharmacol.* 2007; 21(6): 579-587.
- Wieland K, Bonger G, Yamamoto Y, Hashimoto T, Yamatodani A, Menge WM, et al. Constitutive activity of antihistamine H₃ receptors stably expression in SK-N-MC cells: display of agonism and inverse agonism by H₃ antagonists. *J PharmacolExpTher.* 2001. 299: 908-14.
- Wolschrijn H, De Gier JJ, Smet PAGM. Drugs and driving: a new categorization system for drugs affecting psychomotor performance. Institute for Drugs, Safety and Behavior, University of Limburg, The Netherlands, 1991. Tech Report. http://www.icadtsinternational.com/files/documents/1992_156.pdf
- Wosley RL. Cardiac actions of antihistamine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996; 36: 233-52.
- Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, Hatazawa J, Iwata R, Ishiwata K, et al. Mapping of histamine H1 receptors in the human brain using [¹¹C]pyrilamine and positron emission tomography. *J Neurochem.* 1992; 59: 128-36.
- Yanai K, Zhang D, Tashiro M, Yoshikawa T, Nagamuna F, Harada R, Nakamura K, Okamura N. Positron emission tomography evaluation of sedative

- properties of antihistamines. *Expert Opinion Drug Saf.* 2011; 10: 613-22.
- Yanovsky Y, Li S, Klyuch BP, Yao Q, Blandina P, Passani MB. L-Dopa activities histaminergic neurons. *J Physiol.* 2011; 589: 1349-66.
- Zhu Y, Michalowich D, Wu H, Tan KB, Dytko GM, Mannan IJ, et al. Cloning, expression, and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. *Mol Pharmacol.* 2001; 59:434-41.
- Zimatkin SM, Anichtchik OV. Alcohol-histamine interactions. *Alcohol Alcohol.* 1999; 34: 141-7.
- Zurberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez- Arnau AM, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009;64:1427-43.
- Zurberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allerg.* 2010; 65 (4): 516–28.
- Zurberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009; 64 (10): 1417-26