

Efectos del bromacepam en el desarrollo de una actividad sensoriomotora: un estudio electroencefalográfico

D. Machado ^a, V.H. Bastos ^{a,d}, M. Cunha ^{a,d,g}, B. Velasques ^{a,d},
S. Machado ^{a,d}, L. Basile ^{e,f}, M. Cagy ^c, R. Piedade ^a, P. Ribeiro ^{a,b,d}

EFEITOS DEL BROMACEPAM EN EL DESARROLLO DE UNA ACTIVIDAD
SENSORIOMOTORA: UN ESTUDIO ELECTROENCEFALOGRAFICO

Resumen. Objetivos. Investigar los efectos del uso del bromacepam en la potencia relativa en alfa durante la realización de una tarea de mecanografía. Teniendo en cuenta las particularidades de cada hemisferio cerebral, nuestra hipótesis era que a través de la medida de la potencia relativa sería posible investigar el efecto del bromacepam sobre áreas corticales específicas. Concretamente, se esperaba observar diferentes patrones de potencias en los procesos de atención, activación e integración sensoriomotora. Sujetos y métodos. La muestra estaba formada por 39 sujetos (15 hombres y 24 mujeres) con una media de edad de 30 ± 10 años. Los grupos control (placebo) y experimental (bromacepam de 3 mg y 6 mg) fueron entrenados en la tarea de mecanografía con un modelo doble ciego aleatorizado. Resultados. Mediante el ANOVA de tres vías y el test de Scheffé se comprobaron interacciones entre los factores condición y momento y entre condición y sector. Conclusión. Las dosis empleadas en este estudio facilitaron el desarrollo motor de la tarea de mecanografía. En este estudio, el uso del fármaco no impidió el aprendizaje de la tarea, pero parece ser que concentró el esfuerzo mental sobre aspectos más restringidos y específicos de la mecanografía. Tuvo lugar una influencia sobre el ritmo y la eficacia de las operaciones ejecutadas durante mecanismos de codificación y almacenamiento de nuevas informaciones. Asimismo, se comprobó un predominio de actividad en el área frontal izquierda (dominante) en el grupo bromacepam 3 mg, lo cual indica que esta dosis del fármaco permite al sujeto un mayor direccionamiento de la actividad cortical para la planificación y la ejecución de la tarea. [REV NEUROL 2009; 49: 295-9]
Palabras clave. Aprendizaje motor. Bromacepam. Mecanografía. Electroencefalograma cuantitativo. Integración sensoriomotora.

INTRODUCCIÓN

La investigación de la actividad cortical es esencial para la comprensión de los mecanismos neurales relacionados con sustancias psicoactivas. En dicho contexto, el electroencefalograma (EEG) se ha utilizado para monitorizar los efectos de diversas sustancias sobre la dinámica cerebral, dado que la actividad cortical es sensible a las sustancias psicoactivas [1]. La sensibilidad del EEG en la identificación de alteraciones producidas por una determinada sustancia puede mejorarse mediante métodos de análisis cuantitativos (qEEG) [2]. Cuando los fármacos tienen efectos específicos en la actividad cortical, los cambios en las variables del qEEG pueden utilizarse para investigar mecanismos de acción de determinados fármacos, así como para monitorizar y posiblemente predecir su eficacia [3]. Más concretamente, en el experimento realizado por Ohtani et al [4], se comprobaron los efectos de 3 mg de bromacepam en una muestra de 12 voluntarios varones sanos. Se observó que el aumento de la actividad beta era directamente proporcional al aumento del fár-

maco en la concentración plasmática. Se cree que su mecanismo de acción sobre el sistema nervioso central está relacionado con su capacidad de aumento de la actividad del ácido γ -aminobutírico, el principal neurotransmisor inhibitorio [5].

En este contexto, investigamos el bromacepam, ya que se trata de la sustancia más prescrita contra la ansiedad y el insomnio y de la que más se abusa en todo el mundo [6]. Asimismo, se trata de un fármaco con una elevada prevalencia de uso entre la gente de mayor edad, que son más sensibles a sus efectos negativos, y la mayor parte de las prescripciones se realiza no por psiquiatras, sino por otros médicos [7]. Además, la influencia de este fármaco sobre los procesos de aprendizaje motor todavía no se conoce por completo. Algunos estudios han demostrado que el bromacepam puede perjudicar las capacidades psicomotoras en individuos que se han sometido a baterías neuropsicológicas [8-11]. Se sugirió que el perjuicio causado por el bromacepam ocurre en las fases iniciales, período en el cual tiene lugar el procesamiento de la información, como la detección de estímulos y la atención [11]. Por otro lado, otros experimentos demuestran que pequeñas dosis de bromacepam atenúan el estado de ansiedad, y facilitan el desarrollo cognitivo y motor [12-14], con, por ejemplo, un menor número de fallos y una disminución del tiempo de reacción [12] a causa de un aumento del foco de atención en informaciones relevantes para la ejecución de la tarea. En este caso, se sugirió que los efectos positivos del bromacepam podían estar relacionados con un mejor control de la ansiedad y la reducción de las tensiones internas [14]. La tarea de mecanografía implica un tipo específico de habilidad cerrada, con un campo perceptivo reducido y una dinámica que facilita que se gane automatismo [15]. Si la hubiera, la ligera demanda periférica de procesamiento de estímulos sensoriales sería externa al sujeto, lo que hace que es-

Aceptado tras revisión externa: 25.03.09.

^a Laboratório de Mapeamento Cerebral e Integração Sensorio-motor. IPUB/UFRJ. ^b Escola de Educação Física e Desportos (EEFD). Departamento de Biociências da Atividade Física. UFRJ. ^c Divisão de Epidemiologia e Bioestatística. Instituto de Saúde Comunitária. Universidade Federal Fluminense (UFF). ^d Instituto Brasileiro de Biociências Neurais (IBBN). Rio de Janeiro. ^e Divisão de Neurocirurgia Funcional. Instituto de Psiquiatria. Escola de Medicina. Universidade de São Paulo. ^f Laboratório de Psicofisiologia. Faculdade de Psicologia e Fonoaudiologia. UMESP. São Paulo. ^g Colegiado de Ciências da Atividade Física. Curso de Educação Física. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Pernambuco, Brasil.

Correspondencia: Dr. Sergio Machado. Rua Professor Sabóia Ribeiro, 69, apto. 104. Leblon, Rio de Janeiro, RJ. CEP 22430-130, Brasil. E-mail: secm80@ig.com.br

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

ta tarea sea una herramienta útil para evaluar la influencia del bromacepam en los aspectos más interesantes del control motor. Siendo así, el presente estudio tuvo como objetivo investigar los efectos del uso de bromacepam en los valores de potencia relativa de la banda alfa durante la realización de la tarea de mecanografía. Partiendo de estos principios y teniendo en cuenta las particularidades de cada hemisferio cerebral, nuestra hipótesis era que mediante la medida de la potencia relativa sería posible investigar el efecto del bromacepam en áreas corticales específicas. Concretamente, se esperaba observar diferentes patrones de potencias en los procesos de atención, activación e integración sensoriomotora.

SUJETOS Y MÉTODOS

Muestra

Estaba formada por 39 sujetos (15 hombres y 24 mujeres) con una edad media de 30 ± 10 años. Los criterios de inclusión en este estudio fueron los siguientes: ausencia de compromiso de la salud física y mental; no ser usuario de sustancias psicotrópicas o psicoactivas; dominancia manual diestra según el inventario de Edimburgo [16]; inexpertos en la tarea de mecanografía y que hubiesen dormido entre seis y ocho horas la noche anterior al experimento, todo esto verificado mediante anamnesis. Se utilizó el inventario de ansiedad trazo-estado (IDATE) previo al experimento a fin de excluir individuos que pudiesen interferir en la tarea [17]. Asimismo, se recomendó no tomar bebidas alcohólicas en las 48 horas previas al experimento. Todos los participantes fueron informados sobre el objetivo del estudio y firmaron la declaración de consentimiento informado. El experimento fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Psiquiatría de la Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Procedimiento experimental

La tarea se realizó en una sala con luminosidad baja y aislamiento acústico a fin de minimizar posibles interferencias sensoriales. Los sujetos se sentaron cómodamente en una butaca para minimizar los artefactos musculares durante el registro de los datos electroencefalográficos. Se dividió a los sujetos de forma aleatorizada en grupo placebo ($n = 13$), grupo bromacepam 3 mg ($n = 13$) y grupo bromacepam 6 mg ($n = 13$). Los primeros datos electroencefalográficos se registraron antes de la ingestión del placebo, los 3 mg o los 6 mg de bromacepam, es decir, pretarea. Tras 40 minutos, la tarea de mecanografía se realizó concomitantemente con la toma de los datos electroencefalográficos. Inmediatamente y 30 minutos después de la ejecución de la tarea motora, se registraron nuevos datos electroencefalográficos, es decir, postarea. Por tanto, se expuso a los sujetos a las condiciones placebo, bromacepam 3 mg o bromacepam 6 mg respetando un diseño doble ciego aleatorizado.

Procedimiento de la tarea

Para realizar la tarea se utilizó una máquina de escribir modelo Olivetti/Línea modelo 98. Los sujetos se sentaron cómodamente a una distancia aproximada de 20 cm de la mesa, que variaba en función de la longitud del antebrazo de cada individuo. El teclado de la máquina se cubrió con una 'caja de madera' para evitar que los participantes tuviesen información visual de la posición de las manos, obligándoles a crear una referencia espacial para el teclado. La tarea consistió en el uso de un método de mecanografía de aprendizaje progresivo cuyo entrenamiento se realizó en un único día. La tarea consistió en cuatro bloques de 12 líneas cada uno. Cada línea estaba compuesta por cinco secuencias de letras para cada mano. La secuencia de letras establecida para cada mano fue: 'asdfg' para la mano izquierda y 'kljhg' para la mano derecha. Al final de cada secuencia, la barra espaciadora se pulsaba con el dedo pulgar. Los individuos tenían que realizar los movimientos con la máxima velocidad y precisión. La tarea experimental exigía una atención mantenida y se realizó en un escenario previsible, es decir, de habilidad cerrada. Este paradigma ya se había utilizado previamente [12,13,18].

Adquisición de datos del EEG

Para el registro de la señal electroencefalográfica se utilizó un aparato Braintech 3000 (EMSA-Instrumentos Médicos, Brasil), sistema que emplea

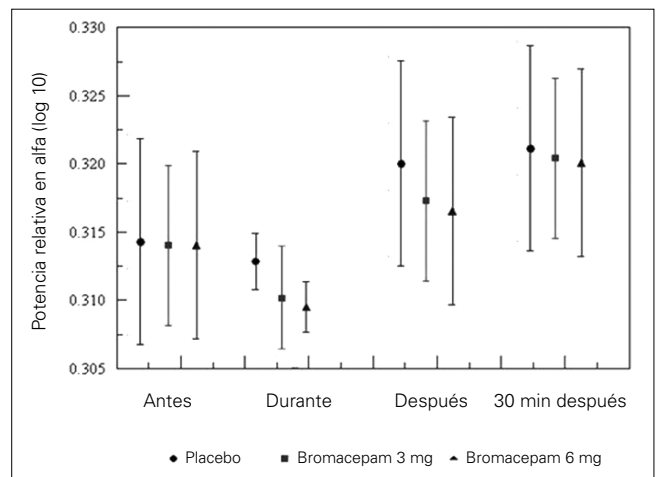


Figura 1. Interacción entre los factores condición y momento.

una placa conversora analogicodigital de 32 canales con una resolución de 12 bits colocada en un *slot* ISA de un Pentium III con un procesador de 750 MHz. Las señales electrofisiológicas se filtraron entre 0,01 Hz (paso alto) y 100 Hz (paso bajo), con una frecuencia de muestreo de 240 Hz. Se empleó un software de adquisición denominado EEG Captação (EMSA-DELPHI 5.0), con un filtro *notch* de 60 Hz, así como filtros de corte de 0,3 Hz (paso alto) y 25 Hz (paso bajo). Se utilizó el sistema internacional 10-20 [19] para la colocación de los 20 electrodos monopolares sobre el cuero cabelludo (áreas frontal, temporal, parietal y occipital) y un electrodo en el lóbulo de cada pabellón auricular (electrodos de referencia). Los electrodos se colocaron en un gorro de nailon (ElectroCap Inc, Fairfax, VA), prefijados según el sistema 10-20. El tamaño del gorro utilizado concordaba con el perímetro craneal de cada sujeto (gorros de varias tallas). La señal adquirida en un determinado electrodo es la resultante de la diferencia entre su potencial eléctrico en el cuero cabelludo y la referencia preestablecida. Se verificaron los niveles de impedancia de cada electrodo *a priori*, cuyos valores se fijaron entre 5 y 10 k Ω y entre los cuales se mantuvieron. Las señales adquiridas tenían de pico a pico una amplitud total menor de 100 μ V; por dicho motivo, las señales se amplificaron con ganancias de 22.000. La actividad eléctrica ocular se estimó con la colocación de dos electrodos de 9 mm de diámetro montados de forma bipolar. Los electrodos se posicionaron respectivamente en la parte superior e inferior de la órbita del ojo derecho para registrar los movimientos verticales y horizontales. Los movimientos oculares ocurridos antes, durante y después de la tarea motora se eliminaron mediante inspección visual. De esta manera se evitó la contaminación de la señal electroencefalográfica, y el resto del trazado quedó libre para un análisis específico.

Actividad electromiográfica

Se registró la actividad electromiográfica (EMG) de los músculos flexores radiales del carpo, flexores cubitales del carpo, extensores radiales del carpo y extensores cubitales del carpo mediante un dispositivo de EMG Lynx-EMG 1.000 para monitorizar y evaluar cualquier movimiento voluntario durante la tarea. Se colocaron en la piel electrodos bipolares de 2 mm de diámetro de registro. El electrodo de referencia se fijó en la piel sobre el epicondilo lateral próximo a la articulación del carpo. Se limpió la piel con alcohol antes de colocar los electrodos. La señal del EMG se amplificó ($\times 1.000$), filtró (10-3.000 Hz), digitalizó (10.000 muestras/s) y registró sincronizadamente con el EEG dentro del disco duro del ordenador. En cada banda la señal del EMG se rectificó y calculó sobre 500 ms de la media del punto gatillo. El EMG se empleó para detectar y eliminar posibles artefactos relacionados con la caída de los objetos que podrían afectar a la señal electroencefalográfica.

Procesamiento y análisis de los datos

Para obtener datos claros se realizó una inspección visual mediante un análisis de componentes independientes con el objetivo de eliminar posibles fuentes de artefactos producidos por la tarea. Se aplicó un estimador clásico para la densidad de potencia espectral o directamente a partir del cuadrado

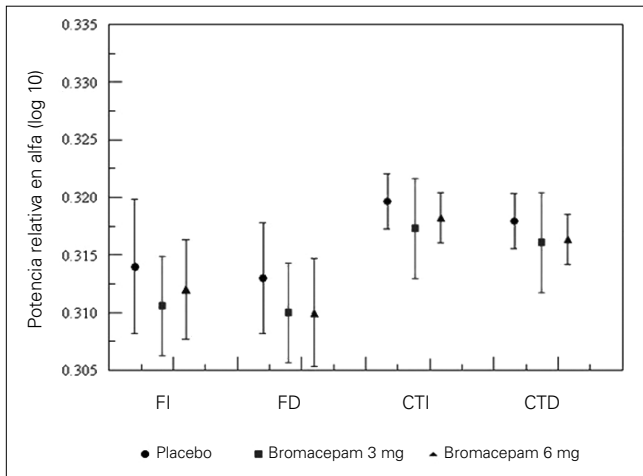


Figura 2. Interacción entre los factores condición y sector. FI: frontal izquierdo; FD: frontal derecho; CTI: centrotemporal izquierdo; CTD: centrotemporal derecho.

de la transformada de Fourier, que se realizó por MATLAB 5.3 (Matworks Inc). Los parámetros del qEEG se redujeron a períodos de 4 s (el período seleccionado se inició 2 s antes y concluyó 2 s después de la pulsación de la tecla) para ventanas de tiempo consecutivas no superpuestas y rectangulares, con un resolución espectral de 0,25 Hz. De este modo, se definió el límite como la media más tres desviaciones estándar, basándose en períodos libres de artefactos y períodos con una potencia total superior a la de este límite, de manera que no se integraron en el análisis.

Selección de la banda de frecuencia y los electrodos de interés

Se escogieron los electrodos F3, F4, F7 y F8, que representan las áreas prefrontal y premotora. Dichas áreas están relacionadas funcionalmente con la motivación, la planificación y la programación motoras [20]. También se seleccionaron los electrodos C3 y C4, que representan el área somatomotora, relacionada funcionalmente con la ejecución motora [12,18,20,21]. Los electrodos T3 y T4, que representan áreas temporales, reciben informaciones del córtex somatosensorial, el cual tiene un papel importante en el suministro de información referente a la producción y ejecución del movimiento voluntario [22]. La banda alfa ya se había elegido a causa de su relación con la activación cortical en mecanismos perceptivos, cognitivos y motores [23].

Análisis estadístico

A los valores de potencia relativa se les añadió una constante 2 y se les realizó una transformación logarítmica en base 10 para que los datos consiguieran una distribución más próxima a la normal. A partir de aquí, se realizó un ANOVA de tres vías con medidas repetidas comparando tres factores: condición, momento y sector. El factor condición se dividió en placebo, bromacepam 3 mg y bromacepam 6 mg. El factor momento ya se había dividido en pretarea, intratarea, inmediatamente tras la tarea y 30 minutos tras la finalización de la tarea. Por último, el factor sector se dividió en: frontal izquierdo, que representa a los electrodos F7-F3; frontal derecho, que representa a los electrodos F8-F4; centrotemporal izquierdo, que representa a los electrodos T3-C3; y centrotemporal derecho, que representa a los electrodos T4-C4. Para comprobar la diferencia entre los factores se realizó un test *post hoc* (Scheffé) ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Según los resultados obtenidos en relación con los datos electrofisiológicos de la variable potencia relativa de la banda alfa, se comprobaron interacciones entre los factores condición y momento, así como entre condición y sector. En relación con la primera interacción, condición frente a momento, se comprobó una $p \leq 0,05$. Mediante el test *post hoc* (Scheffé), se observó una ausencia de diferencia estadística entre cualquiera de los tres grupos en el momento pretarea. De hecho, tal similitud en este momento consiste en unos de los requisitos previos para asumir que los grupos son comparables entre

sí. Con respecto al momento intratarea, los tres grupos presentaron una reducción significativa de los valores de potencia cuando se compararon con el momento pretarea, y se obtuvo una $p \leq 0,01$. En el momento intratarea en concreto, se constataron diferencias significativas entre los dos grupos con bromacepam al compararlos con el grupo placebo ($p \leq 0,05$). Dicha reducción fue más intensa en los dos primeros grupos, sin haber diferencias significativas entre estos. En el momento postarea, los tres grupos alcanzaron valores de potencia superiores a los observados en el momento pretarea (línea basal). Asimismo, en este momento se observaron valores menores en los grupos con bromacepam en comparación con el grupo placebo ($p \leq 0,05$). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos con bromacepam. En lo que respecta al último momento experimental, es decir, 30 minutos tras la finalización de la tarea, se observó el mismo patrón que en el momento anterior, con ligera reducción de los valores de potencia que, no obstante, no fue significativa (Fig. 1). Con respecto a la segunda interacción, condición frente a sector, se comprobó una $p \leq 0,05$. Según el test de Scheffé para los cuatro sectores estudiados (frontal izquierdo, frontal derecho, centrotemporal izquierdo, centrotemporal derecho), los dos grupos con bromacepam presentaron siempre valores de potencia inferiores con respecto a los valores observados en el grupo placebo. De todos modos, las diferencias entre los dos grupos con bromacepam solamente fueron significativas para el sector frontal izquierdo, con un valor de potencia menor en el grupo bromacepam 3 mg (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo investigar los efectos del uso de bromacepam en los valores de potencia relativa de la banda alfa durante la realización de la tarea de mecanografía. Partiendo de esos principios y teniendo en cuenta las particularidades de cada hemisferio cerebral, nuestra hipótesis era que a través de la medida de la potencia relativa sería posible investigar el efecto del bromacepam sobre áreas corticales específicas. Concretamente, se esperaba observar diferentes patrones de potencia relativa entre los grupos experimentales y el grupo control a causa de la influencia de la sustancia en los procesos de atención, activación e integración sensoriomotora. Según los resultados, se observaron las siguientes interacciones: condición y momento y también condición y sector. En este caso, dichas interacciones explicarían mejor las oscilaciones de los valores de potencia en alfa, al contrario de los efectos principales de forma aislada [24].

Con respecto a la interacción entre condición y momento, la reducción de la potencia en alfa en los tres grupos en el momento de realizar la tarea concuerda con otros experimentos que de forma similar habían expuesto dicha reducción cuando los sujetos ejecutaban diferentes tipos de tareas con movimientos voluntarios de las manos y los dedos [25]. La reducción del ritmo alfa durante el movimiento se interpreta típicamente como una activación de las respectivas áreas requeridas para la tarea [26]. Así pues, ambos grupos bajo los efectos del bromacepam parecen haber logrado concentrar un mayor esfuerzo mental durante el proceso de aprendizaje al ser comparados con el grupo placebo. Este aumento del esfuerzo mental puede influir sobre el ritmo y la eficacia de las operaciones ejecutadas durante los mecanismos de codificación y almacenamiento de nuevas informaciones. En referencia a los dos momentos postarea, tuvo lugar en los tres grupos un aumento de potencia que superaba los valores más elevados de la línea basal, es decir, del momento pretarea. Dicho aumento se mantuvo por lo menos hasta el final del último momento experimental, 30 minutos tras la finalización de la tarea. Este aumento sugiere un efecto a corto plazo debido a la exposición del sujeto a la combinación entre el aprendizaje

(mecanografía) y la intervención farmacológica (bromacepam). Tal aumento de la potencia tras la finalización de una tarea motora se ha interpretado como un estado de desactivación pasiva o, lo que es lo mismo, una inhibición activa de las áreas involucradas en la tarea [27]. En lo concerniente a los valores de potencia inferiores en los grupos con bromacepam, observados en los momentos postarea, éstos pueden resultar de una modulación de la actividad electrocortical resultante de la combinación tarea motora/bromacepam que afectaría en última instancia al formato de la potencialización a corto plazo que se presume que tiene lugar como resultado del aprendizaje motor por sí solo.

Con respecto a la interacción entre condición y sector, los valores de potencia inferiores en los dos sectores frontales en comparación con los centrotemporales, observados en los tres grupos, sugieren una mayor actividad de las áreas frontales durante la tarea de aprendizaje motor. Diversos estudios demuestran que áreas del córtex frontal como las prefrontales y premotoras están íntimamente implicadas en la planificación y ejecución de tareas motoras como la mecanografía [28,29]. Ambos grupos con bromacepam demostraron una mayor actividad en los sectores corticales estudiados en comparación con el grupo placebo. Pese a todo, tan sólo para el sector frontal izquierdo se comprobó una diferencia estadística entre los grupos con bromacepam, el registro de una mayor actividad en el grupo con bromacepam 3 mg. Nuestra interpretación de este último hallazgo es que la dosis de 3 mg de bromacepam parece ser la más favorable para permitir al individuo un direccionamiento de la actividad cortical hacia las áreas implicadas en la planificación y la ejecución de la tarea. Este hecho puede comprobarse en el estudio de Cunha et al [12], en el cual se constató una disminución del número de fallos y del tiempo de reacción, así como un elevado nivel de actividad cortical en el sector frontal izquierdo en el grupo que había ingerido 3 mg de bromacepam, lo que puede interpretarse como una atenuación del estado de ansiedad; ello facilita focalizar la atención en informaciones más relevantes para ejecutar la tarea. En relación con la mayor actividad en el sector frontal izquierdo, hay estudios que sugieren que, de forma particular, la representación de secuencias y sus recursos están asociados con el hemisferio izquierdo, independientemente de la mano utilizada en la tarea [30]. Desde este

punto de vista, el hemisferio izquierdo parece estar especialmente implicado en la planificación de actos secuenciales, lo que conlleva una notable selección de respuesta, preparación y recuperación [30-32].

En conclusión, las dosis empleadas en este estudio facilitaron y no impidieron el desarrollo motor de la tarea de mecanografía, que implica atención centrada y una habilidad estrechamente cerrada (moviendo un dedo adyacente a otro en un orden fijo), no implica una importante toma de decisiones, es decir, la elección de qué dedo utilizar en cada momento era automática, y no suscita elecciones complejas sobre qué movimiento ejecutar. Tales factores contribuyen a que los participantes 'se salten' etapas iniciales del procesamiento que probablemente sean las más afectadas por el fármaco (atención distribuida e identificación inmediata de estímulos no anticipados en el ambiente periférico). El uso del fármaco parece contribuir a la concentración del esfuerzo mental sobre aspectos más restringidos y específicos de la mecanografía. Tal hecho puede influir sobre el ritmo y la eficacia de las operaciones ejecutadas durante mecanismos de codificación y almacenamiento de nuevas informaciones. Además, se comprobó un predominio de la actividad en el área frontal izquierda para el grupo bromacepam 3 mg. Este hallazgo parece indicar que esta dosis del fármaco permite al individuo un mayor direccionamiento de la actividad cortical en el hemisferio cerebral dominante para la planificación y la ejecución de la tarea. Sugerimos que se realicen nuevos estudios utilizando tareas que impliquen tomas de decisiones y de respuesta inmediata a estímulos imprevistos, dado que éstas pueden verse más afectadas por el uso del bromacepam. Asimismo, en modelos futuros, sugerimos que se investiguen también los efectos acumulativos del fármaco y se amplíe la investigación de los datos electrofisiológicos en más momentos y condiciones, contemplando la administración del fármaco, el pico de acción y su período final de acción, siguiendo modelos similares a los de Verster et al [33] o Barbanj et al [34]. Siendo así, en nuestro próximo modelo experimental incluiremos un grupo exclusivamente en reposo, sin ejecutar la tarea, que monitorizaremos en los mismos momentos que a los grupos que realicen el experimento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs. *Clin EEG Neurosci* 2006; 37: 66-80.
2. Anghinah R, Kanda PAM, Jorge MS, Lima EE, Pascuzzi I, Melo AC. Estudo da coerência do eletroencefalograma para a banda de frequência alfa em indivíduos adultos normais e com provável demência do tipo Alzheimer. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 272-5.
3. Fink M, Weinfeld R, Schwartz M, Conney A. Blood levels and electroencephalographic effects of diazepam and bromazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 184-91.
4. Ohtani Y, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Hirose Y, Akano S. Effect of fuconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and rectal bromazepam: an application of electroencephalography as the pharmacodynamic method. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 181-91.
5. Kopp C, Rudolph U, Low K, Tobler I. Modulation of rhythmic brain activity by diazepam: GABA(A) receptor subtype and state specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3674-9.
6. Llorente M, David D, Galden A, Silverman M. Defining patterns of benzodiazepines use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 150-60.
7. Alvarenga J, Filho A, Firmo J, Costa M, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí health and aging study. *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30: 7-11.
8. Bourin M, Auget JL, Colombel MC, Larousse C. Effects of single oral doses of bromazepam, buspirone and clobazam on performance tasks and memory. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 141-5.
9. Hobi V, Dubach UC, Skreta M, Forgo I, Riggendach H. The subacute effect of bromazepam on psychomotor activity and subjective mood. *J Intern Med Res* 1982; 10: 140-6.
10. Jansen A, Verbaten M, Slangen J. Acute effects of bromazepam on signal detection performance, digit symbol substitution test and smooth pursuit eye movements. *Neuropsychobiology* 1988; 20: 91-5.
11. Leeuwen Van TH, Verbaten MN, Koelega HS, Kenemans JL, Slangen JL. Effects of bromazepam on single-trial event-related potentials in a visual vigilant task. *Psychopharmacology* 1992; 106: 555-64.
12. Cunha M, Machado D, Bastos V, Ferreira C, Basile L, Cagy M, et al. Neuromodulatory effect of bromazepam on motor learning: an electroencephalographic approach. *Neurosci Lett* 2006; 407: 166-70.
13. Cunha M, Bastos VH, Machado D, Cagy M, Piedade RA, Ribeiro AP. Efecto del bromacepam sobre el aprendizaje motor: análisis electroencefalográfico a partir del ritmo beta. *Rev Neurol* 2006; 43: 507-10.
14. Hobi V, Dubach U, Skreta M, Forgo I, Riggendach H. The effect of bromazepam on psychomotor activity and subject mood. *J Int Med Res* 1981; 9: 89-96.

15. Schack T, Mechsner F. Representation of motor skills in human long-term memory. *Neurosci Lett* 2006; 391: 77-81.
16. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
17. Spielberger CD, Gorsuch, RL, Lushene RE. *State-Trait Anxiety Inventory manual*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1970.
18. De Carvalho-Machado SE, Marques-Da Cunha M, Do Vale-Bastos VH, Veiga-Dias Alves H, Cagy M, McDowell K, et al. Modificaciones en la distribución de potencia en función de la consolidación de la memoria implícita mediante una tarea de dactilografía. *Rev Neurol* 2005; 41: 635-8.
19. Jasper H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10: 371-5.
20. Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *Int J Psychophysiol* 2001; 43: 41-58.
21. Szurhaj W, Derambure P, Labyt E, Cassim F, Bourriez J, Isnard J, et al. Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 107-19.
22. Roberts AC. Primate orbitofrontal cortex and adaptive behaviour. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 83-90.
23. Smith ME, McEvoy LK, Gevins A. Neurophysiological indices of strategy development and skill acquisition. *Cogn Brain Res* 1999; 7: 389-404.
24. Machado S, Portella CE, Silva JG, Velasques B, Bastos VH, Cunha M, et al. Aprendizaje y memoria implícita: mecanismos y neuroplasticidad. *Rev Neurol* 2008; 46: 543-9.
25. Andres FG, Mima T, Schulman AE, Dichgans J, Hallett M, Gerloff C. Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain* 1999; 122: 855-70.
26. Palva S, Palva M. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci* 2007; 30: 150-8.
27. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 2007; 53: 63-88.
28. Fink GR, Marshall JC, Halligan PW, Frith CD, Driver J, Frackowiak RSJ, et al. The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain* 1999; 122: 497-512.
29. Faw B. Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: a tutorial review. *Conscious Cogn* 2003; 12: 83-139.
30. Haaland KY, Elsinger CL, Mayer AR, Durgerian S, Rao SM. Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 621-36.
31. Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 1998; 121: 785-99.
32. Verstynen TD, Diedrichsen J, Albert N, Aparicio P, Ivry RB. Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J Neurophysiol* 2005; 93: 1209-22.
33. Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 260-9.
34. Barbanj MJ, Urbano G, Antonijoan R, Ballester MR, Valle M. Different acute tolerance development to EEG, psychomotor performance and subjective assessment effects after two intermittent oral doses of alprazolam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 203-12.

**THE EFFECTS OF BROMAZEPAM ON THE PERFORMANCE OF A
SENSORY-MOTOR ACTIVITY: AN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC STUDY**

Summary. *Aims. To investigate the effects of using bromazepam on the relative power in alpha while performing a typing task. Bearing in mind the particularities of each brain hemisphere, our hypothesis was that measuring the relative power would allow us to investigate the effects of bromazepam on specific areas of the cortex. More specifically, we expected to observe different patterns of powers in sensory-motor integration, attention and activation processes. Subjects and methods. The sample was made up of 39 subjects (15 males and 24 females) with a mean age of 30 ± 10 years. The control (placebo) and experimental (3 mg and 6 mg of bromazepam) groups were trained in the typing task with a randomised double-blind model. Results. A three-way ANOVA and Scheffé test were used to analyse interactions between the factors condition and moment, and between condition and sector. Conclusions. The doses used in this study facilitated motor performance of the typing task. In this study, the use of the drug did not prevent learning of the task, but it did appear to concentrate mental effort on more restricted and specific aspects of typing. It also seemed to influence the rhythm and effectiveness of the operations performed during mechanisms related to the encoding and storage of new information. Likewise, a predominance of activity was observed in the left (dominant) frontal area in the 3 mg bromazepam group, which indicates that this dose of the drug affords the subject a greater degree of directionality of cortical activity for planning and performing the task. [REV NEUROL 2009; 49: 295-9]*

Key words. *Bromazepam. Motor learning. Quantitative electroencephalogram. Sensory-motor integration. Typing.*