

# Efectos del bromacepam sobre la variación negativa contingente y el tiempo de reacción en una tarea visuomotora

S. Fridman<sup>a</sup>, R. Bezerra<sup>d</sup>, M. Cagy<sup>b</sup>, L. Basile<sup>e,f</sup>, R.A. Piedade<sup>a</sup>, P. Ribeiro<sup>a,c,d</sup>

## THE EFFECTS OF BROMAZEPAM ON CONTINGENT NEGATIVE VARIATION AND REACTION TIME IN A VISUOMOTOR TASK

**Summary.** Introduction. *Bromazepam is the second most commonly used benzodiazepine in Brazil. Psychophysiological research on this substance is still in its early stages.* Aim. *To determine the neurotoxicity of bromazepam by examining reaction times (RT) and contingent negative variations (CNV).* Subjects and methods. *Using a videogame produced in our laboratory for psychophysiological research purposes (Car Acquisition), 14 healthy volunteers (9 males) aged between 23 and 42 drove a vehicle along a road full of curves (i.e. distractors) while they had to respond to imperative stimuli (i.e. orders to press the button on the joystick) that were preceded by warnings (S1-S2-RM paradigm with distractor). We compared RT, amplitudes and latencies of the CNV at each of the three electrodes on the median line (Fz, Cz and Pz) one hour after random, double-blind and crossed administration of placebo (P), 3 mg of bromazepam (B3) or 6 mg of bromazepam (B6) on different days. Statistics: one-way ANOVA and Post Hoc Scheffé.* Results. *No significant differences were observed in the RT. At Pz, the CNV amplitudes displayed significant differences for P, B3 and B6 ( $p = 0.006$ ), and also for B3 and B6 ( $p = 0.018$ ), with  $B6 > B3 = P$ . At Fz, a non-significant tendency ( $p = 0.074$ ) suggested a difference between the latencies, shorter in B6 than in B3 ( $p = 0.098$ ), both equivalent to placebo. The mean amplitudes ranged between 2.4 and 5.9  $\mu V$ .* Conclusions. *Behavioural and neurophysiological neurotoxicity was insignificant one hour after administration of a single 3 or 6 mg dose of bromazepam in healthy young adults. Low mean amplitudes were compatible with the interference from distractors and did not result in floor effect.* [REV NEUROL 2006; 43: 398-402]

**Key words.** Benzodiazepines. Bromazepam. Contingent negative variation. Distractors. Neurotoxicity. Reaction time. Sensory-motor integration.

## INTRODUCCIÓN

El bromacepam es una benzodiazepina de la clase de los 1,4-benzodiazepínicos, con una vida media de 20-32 horas, un pico de acción de 1-4 horas, un 70% ligado a proteínas, sin metabolitos activos, cuyo consumo es particularmente elevado en Brasil y Argentina, mientras que no se vende en EE. UU. [1-5]. Sus efectos secundarios se han estudiado poco.

Los benzodiazepínicos generalmente se consideran seguros, pero se asocian a una serie de reacciones adversas dependientes de la dosis, como la sedación y la disminución de la atención, la vigilia, la coordinación (con ataxia, nistagmo y disartria), la destreza y la resistencia (con fatiga y debilidad muscular). Interfieren en el aprendizaje, la rapidez y la precisión de las actividades psicomotoras y cognitivas, y en la capacidad de juicio crítico (incluso respecto a la embriaguez inducida con fármacos). Aumentan la propensión hacia los accidentes en general (con vehículos, domésticos, laborales), caídas, amnesia anterógrada, humor depresivo y depresión respiratoria. Estos efectos dependen de la dosis, del sujeto que toma el fármaco –edad, por ejemplo–, de las horas de la toma, de las enfermedades asociadas y de

los otros medicamentos que se puedan estar tomando, y son más intensos en el empleo agudo e intravenoso [6-9]. Borland et al, en 1975, describieron el tiempo de reacción (TR) aumentado 34 horas después de tomar nitrazepam o pentobarbital sódico, y 16 horas después del flurazepam [10]. En el mismo año, encontraron un TR elevado 30 minutos después de usar clordiazepóxido o diazepam, que persistía 2 horas y 30 minutos después de la administración del primero, y 9 horas y 30 minutos después de la del segundo [11]. Hindmarch, en 1979, al comparar el clobazam con el clordiazepóxido, diazepam y placebo, encontró en el primero un efecto ansiolítico sin disminución en la función cognitiva, la cual incluso mejoraba, como en el TR [12]. En la misma línea, Biehl, comparando placebo, 10 mg de diazepam y 20 mg de clobazam, observó un TR para el frenado del vehículo significativamente mayor tras el diazepam [13]. En 1977, Kuda ya describió una disminución de la amplitud de las variaciones negativas contingentes (VNC) para 5 mg de diazepam, significativamente más intensa que para 100 mg de amobarbital y placebo [14]. El mismo efecto lo observaron Ashton et al en 1978 [15] y Munte et al en 1984 [16], con 5 y 8 mg de diazepam, respectivamente. El midazolam y el clonazepam produjeron efectos parecidos [17,18].

No se ha encontrado ni en PubMed ni en la base Lilacs –de la literatura médica latinoamericana– información sobre ensayos clínicos controlados que evaluaran el bromacepam mediante las VNC. Sobre bromacepam y TR se hallaron tres ensayos clínicos en PubMed. Bourin et al [19] encontraron la respuesta motora, tests de sustitución de dígitos/símbolos y procesamiento de las informaciones sensoriales significativamente peores seis horas después de haber administrado 3 mg de bromacepam que tras 10 mg de clobazam, y atribuyeron esta diferencia a la mejora cognitiva proporcionada por el clobazam. Jansen et al [20] hallaron que la sensibilidad a los estímulos había disminu-

Aceptado tras revisión externa: 16.01.06.

<sup>a</sup> Laboratorio de Cartografía Cerebral e Integración Sensoriomotora. Instituto de Psiquiatría. <sup>b</sup> Programa de Ingeniería Biomédica. COPPE. <sup>c</sup> Escuela de Educación Física y Deportes. Departamento de Biociencias de la Actividad Física. Universidad Federal de Río de Janeiro. <sup>d</sup> Programa de Motricidad Humana. Universidad Castelo Branco (PROCIHM). Río de Janeiro. <sup>e</sup> Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de São Paulo. <sup>f</sup> Facultad de Psicología y Fonoaudiología. Universidad Metodista. São Paulo, Brasil.

Correspondencia: Dr. Sander Fridman. Rua Comendador Caminha, 286/303. Bairro Moinhos de Vento. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. CEP: 90430-030. Brasil. E-mail: sanderfridman@yahoo.com

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

do de manera estadísticamente significativa sólo tras la toma de 12 mg de bromacepam, pero no en el caso de 6 mg, al estudiar 20 sujetos sanos. Hobi et al [21], al estudiar 55 casos, encontraron una tendencia a la diferencia significativa en el TR de 3 mg de bromacepam, comparado con el de 1,5 mg y el placebo [21].

El presente estudio investigó el impacto de diferentes dosis de bromacepam (3 o 6 mg) y placebo sobre los TR y las VNC, contrastadas mediante sus indicadores de amplitud y latencia. Para ello, se desarrolló especialmente un *software* en nuestro laboratorio (denominado *Car Acquisition*), que funciona como un videojuego en el que se desafía a los sujetos a dirigir un coche sin accidentarse por una carretera de curvas, mientras identifican placas de alerta (S1) a las cuales siguen placas de acción (S2) que deben controlar apretando el botón del *joystick* (reacción motora). El programa *Car Acquisition* registra los momentos de los estímulos S1 y S2 y de la reacción motora, integrados a los datos del electroencefalograma cuantitativo (EEGq). A partir de estos registros, se obtuvieron las VNC, de las que se analizaron las fases iniciales mediante las amplitudes y latencias (el punto máximo de amplitud se encontraba entre 550 y 750 ms a partir de S1). El segmento inicial de las VNC se correlaciona específicamente con la rapidez en la atención, y el segmento final con la rapidez motora –los últimos 200 ms antes de S2– [22-25].

Este trabajo se centra específicamente en el componente atencional. Cada vez que se mencione el término ‘VNC’ nos estaremos refiriendo solamente a su segmento inicial.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Muestra

La muestra estaba formada por 14 sujetos, 9 varones y 5 mujeres, con edades comprendidas entre los 23 y 42 años, todos con el curso superior completo. Mediante cuestionarios de autorrespuesta, se rechazaron aquellos que presentaban afectaciones físicas y mentales, déficit cognitivos y consumo significativo de sustancias psicotrópicas y psicoactivas. Se utilizó el inventario de lateralidad de Edinburgo, adaptado por Oldfield [26], con el fin de incluir en la muestra sólo a los individuos diestros. Todos firmaron una declaración de consentimiento informado, donde constaban con detalle las condiciones experimentales y sus riesgos. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ).

### Diseño del estudio

Todos los sujetos fueron expuestos, de manera aleatoria y doble ciego, a tres condiciones experimentales, en días diferentes: placebo, 3 o 6 mg de bromacepam. Una hora después de la ingestión del fármaco o del placebo, mientras su actividad electrofisiológica era monitorizada y realizaban una tarea mediante ordenador y *joystick*, se recogían datos correspondientes al EEGq y al TR. Buscamos determinar la neurotoxicidad del bromacepam en función de que se observara o no diferencia estadísticamente significativa, en las tres condiciones experimentales, entre los TR media, así como entre las amplitudes de las latencias medias de las VNC, en cada uno de los tres electrodos de la línea media (Fz, Cz, Pz).

### Procedimiento experimental

La sala utilizada para la captación de la señal electroencefalográfica se preparó para aislarla del sonido. Durante la tarea se apagaron las luces, para que los sujetos se mantuvieran atentos únicamente a la pantalla del ordenador. Los individuos recibían cápsulas de gelatina (bromacepam de 3 o 6 mg o almidón) en días diferentes. Tras la ingestión del comprimido, permanecían aislados en una sala durante una hora, y posteriormente se acomodaban en una silla con soporte para brazos con el fin de minimizar los artefactos musculares. Frente a cada participante se colocó una pantalla de 15 pulgadas a una distancia de un metro. Mediante un programa de ordenador, desarrollado en el Laboratorio de Cartografía Cerebral e Integración Sensomotora (Instituto de Psiquiatría, UFRJ), se evocaron los componentes de la VNC a través de un juego que simulaba la conducción

de un vehículo por una carretera. El sujeto debía mover el automóvil (trapecio rojo) atento a las curvas de la carretera, descodificar los estímulos de aviso (cuadrado amarillo) y, a continuación, los comandos motores o imperativos (triángulo rojo), en respuesta a los cuales el sujeto debía apretar el botón del *joystick*.

El estímulo visual se presentó en la pantalla mediante el programa de adquisición desarrollado en DELPHI 5.3. Dentro de la rutina de presentación del estímulo, siempre que aparecía un estímulo de alerta (cuadrado amarillo), se almacenaba un carácter (40); cuando el estímulo imperativo (triángulo rojo) aparecía en la pantalla, un carácter (20) se almacenaba en el archivo, sincrónicamente con una señal recogida por la placa de conversión analógica-digital. De esta forma se determinaba el momento exacto de aparición de los estímulos y de las respuestas motoras.

Todos los sujetos realizaron un mismo grupo de tareas, compuesto por las siguientes:

- Atención visual prolongada (curvas de la carretera).
- Discriminación visual (percibir, discriminar y descodificar los símbolos representativos de los comandos de alerta y acción).
- Rapidez en la respuesta motora, utilizando el paradigma S1-S2 bajo la interferencia de distractores.

El paradigma S1-S2 designa el empleo de un estímulo de atención, seguido por otro estímulo de acción (estímulo imperativo), con un intervalo de tiempo fijo entre los estímulos. Los componentes 1 y 2 de la tarea (que exigen una atención prolongada y discriminación visual) hacen incidir una distracción, dividiendo el tiempo de atención disponible para el componente 3 (S1-S2) y convirtiendo la tarea en más exigente para los sujetos.

### Procedimiento de la tarea

Se instruyó al sujeto para dirigir el vehículo con atención constante en las curvas que iba a recorrer y a responder lo más rápido posible en el momento en que el estímulo imperativo apareciera en el monitor. El individuo respondía presionando el botón anterior de un *joystick* que estaba conectado al puerto de juegos de una placa de sonido y fijado a un soporte sobre uno de los dos brazos de la silla, con el fin de evitar la inestabilidad de la mano. El *joystick* se utilizó para medir el TR del individuo para cada ejemplo, es decir, en cada ciclo S1-S2, con la respectiva respuesta motora.

Cada sujeto era sometido a un total de 50 situaciones, en cada condición experimental. Los estímulos de aviso (placa de atención) y el imperativo (placa de acción) aparecían con un intervalo fijo de 2,5 s entre uno y otro (intervalo intraestímulos); cada uno de ellos se mantenía visible en la pantalla durante 1,25 s. Inmediatamente, el intervalo entre la aparición del estímulo imperativo y el estímulo siguiente (de aviso, de la situación siguiente) variaba aleatoriamente entre 2,5 y 15 s –95% de probabilidad de ser de 2,5, 5,0 o 7,5 s; y 5% de probabilidad de ser de 10,0, 12,5 o 15,0 s– (intervalo interestímulos).

### Adquisición de datos

Para la captación de la señal electroencefalográfica se utilizó el aparato Braintech 3000 (Emsa-Instrumentos Médicos, Brasil) de 20 canales, que presenta un aumento de 22.000 y un filtro analógico entre 0,16 (paso alto) y 35 Hz (paso bajo). Se digitalizó la señal a 240 Hz y con una resolución de 12 bits, mediante una placa conversora analógica-digital colocada en un *slot* ISA de un PC (Pentium III-750 MHz). Se utilizó el *software* de adquisición *Car Acquisition*, el cual, además de la presentación de los estímulos visuales, es responsable de la adquisición de la señal electroencefalográfica, que experimenta un filtraje digital Notch (60 Hz), paso alto (0,3 Hz) y paso bajo (25 Hz), así como de las respuestas motoras. Se distribuyeron 20 electrodos monopolares a lo largo del cuero cabelludo en las áreas frontal, temporal, parietal y occipital –de acuerdo con el sistema internacional 10/20 de Jasper [27]–, y un electrodo de referencia en el lóbulo de cada oreja (biauricular). Los electrodos se montaron en una gorra de nailon (desarrollada en el Laboratorio de Cartografía Cerebral e Integración Sensomotora) con un sistema 10-20 prefijado. La señal adquirida en cada electrodo del cuero cabelludo fue el resultado de la diferencia entre el potencial eléctrico de éste y el de la referencia. Los niveles de impedancia de cada electrodo, verificados *a priori*, se mantuvieron entre 5-10 k $\Omega$ . La actividad ocular interferente se identificó y aisló mediante el empleo de dos electrodos de 9 mm de diámetro, montados de manera bipolar, por encima y por debajo de la órbita del ojo derecho, y de un electrodo monopolar externo a éste, para registrar movi-

mientos oculares verticales y horizontales, respectivamente. Los artefactos visuales se inspeccionaron *a priori* con un programa MATLAB 5.3 para el análisis de datos.

#### Análisis de los datos y cálculo de las variables dependientes

Utilizamos el programa de promedio Average (en el lenguaje MATLAB 5.3), con el que ejecutamos las rutinas de filtraje y selección de períodos. Así, tras captar las señales y almacenarlas en el archivo digital, empleamos el filtro de paso alto de 0,5 Hz y el filtro de paso bajo de 7 Hz, y escogimos los canales Fz, Cz y Pz para ser explorados y analizados, con la latencia en el eje horizontal (en milisegundos) y la amplitud en el eje vertical (en microvoltios).

#### Análisis estadístico

Mediante el paquete estadístico SPSS (versión 10), empleando una ANOVA *one-way* y el test *Post Hoc Scheffé*, se analizaron las medias y desviaciones estándar (DE) de los TR, así como con las amplitudes y latencias medias de las VNC, en las tres condiciones experimentales (P, B3 y B6), para verificar si las diferencias eran significativas.

#### RESULTADOS

En la figura 1 se expresan las medias y DE de los TR, en función de las condiciones experimentales (P, B3 y B6). La media de los TR  $\pm$  DE fue de  $353,14 \pm 84,47$  ms para la condición P; de  $369,07 \pm 109,30$  ms para la condición B3; y de  $366,42 \pm 104,93$  ms, para B6. El análisis ANOVA *one-way* no señaló diferencias significativas entre estos valores ( $p = 0,904$ ).

La figura 2 expresa las medias y DE de las amplitudes de las VNC en cada una de las tres condiciones experimentales (P, B3, B6), en cada uno de los canales de EEGq (Fz, Cz, Pz). Los resultados indicaron una diferencia significativa sólo en Pz ( $p = 0,006$ ). *Post-Hoc Scheffé* agrupó las amplitudes en P y B3, mientras que las distinguió de ellas en B6 y B3 y P.

La figura 3 presenta las medias de las latencias de las VNC en las tres condiciones, en Fz, Cz, y Pz, las cuales no se mostraron significativamente diferentes entre sí. En Fz, encontramos una tendencia hacia una diferencia significativa ( $p = 0,074$ ), específicamente en B6 y B3 ( $p = 0,098$ ). El análisis cualitativo mostró una latencia menor en B6.

#### DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de la ingestión de bromacepam sobre el potencial evocado contingente de variación negativa y sobre el TR. Los resultados descritos se dividieron en dos categorías de variables dependientes: comportamentales y neurofisiológicas.

#### Variables comportamentales

Tal y como sucedió con 5 y 10 mg de diacepam [28], con 0,25 mg de triazolam [29], con 0,5 y 2 mg de loracepam [30,31] y también con 0,04 mg/kg de midazolam [32], en nuestro experimento el TR no se vio afectado significativamente por 3 y 6 mg de bromacepam en relación con placebo. En esto coincidieron Jansen et al [20], con 6 mg de bromacepam, y Hobi et al [21] con 3 mg. Am-

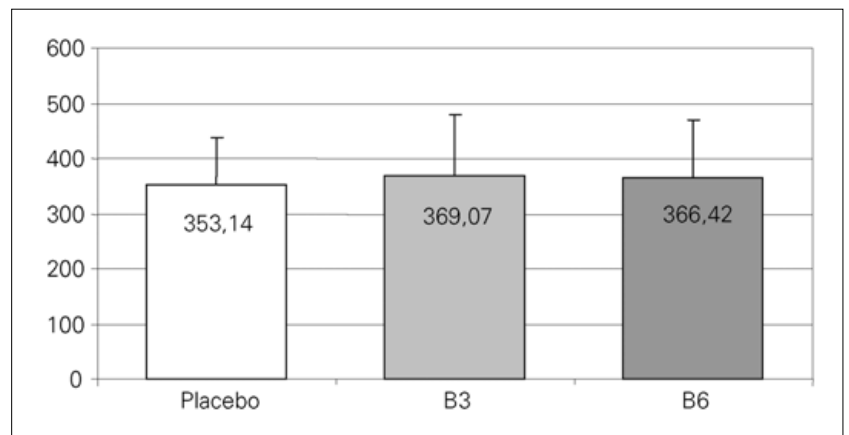


Figura 1. Efecto del bromacepam sobre el tiempo de reacción (ms).

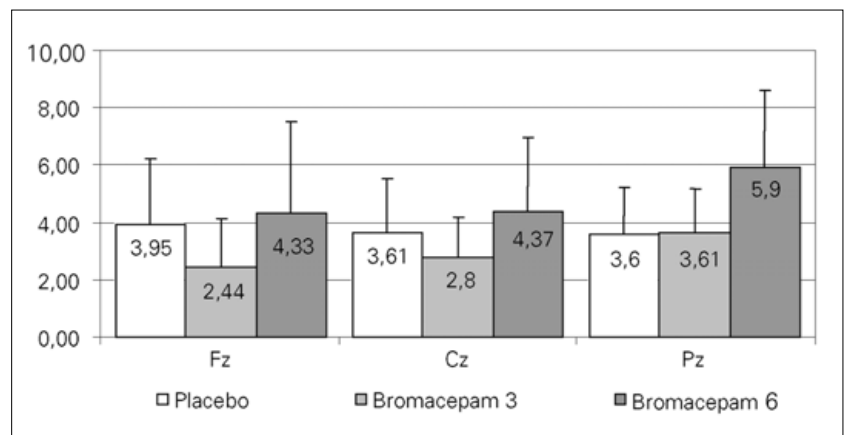


Figura 2. Efecto del bromacepam sobre las amplitudes de las variaciones negativas contingentes ( $\mu$ V) en los canales Fz, Cz y Pz del electroencefalograma cuantitativo.

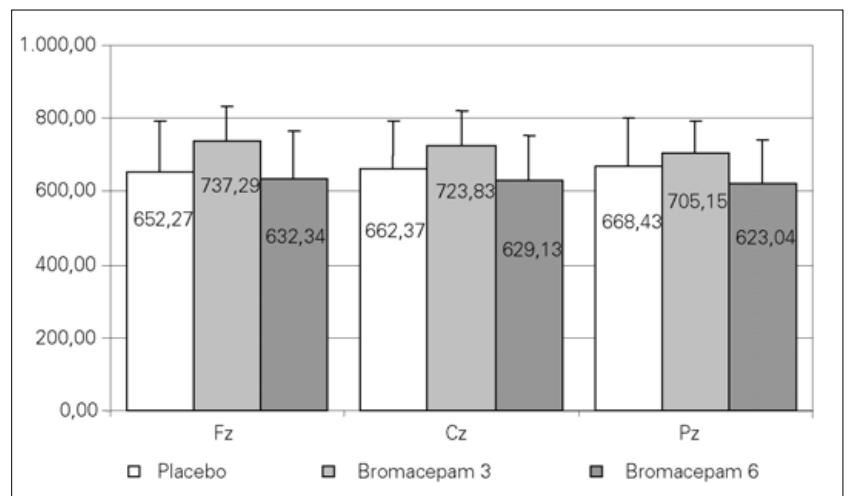


Figura 3. Efecto del bromacepam sobre las latencias de las variaciones negativas contingentes (ms) en los canales Fz, Cz y Pz del electroencefalograma cuantitativo.

bos señalaron una tendencia a la lentificación del TR cuando los individuos tomaban bromacepam. Tan sólo en una dosis, que nosotros no administramos (12 mg) se encontró una lentificación significativa en el TR [20]. Bourin et al [19] no encontraron una respuesta motora con bromacepam diferente a la del placebo, y resultó peor que la del clobazam seis horas después de la administración de ambas sustancias.

### Variables neurofisiológicas

Encontramos en Pz una diferencia estadísticamente significativa entre B6 y B3, pues la amplitud fue menor en la primera de estas dosis, y no hubo diferencia significativa en relación con el placebo. Observamos también una tendencia, no significativa, que sugería la posibilidad de que las latencias medidas en B6 fueran más breves que en B3, sin distinción en una u otra respecto al placebo. Las diferencias en B6 en relación con la amplitud y la latencia, en la medida en que ambas apuntan a una mejora en el desempeño cognitivo (reacción más rápida y consistente), deben considerarse coherentes entre sí, tendiendo a validar una a la otra. Los resultados del TR, si bien no corroboran la mejora en el desempeño sugerida por el estudio neurofisiológico tampoco se oponen a ella. Estos resultados contrariaron las expectativas de los autores, que esperaban encontrar un empeoramiento en el desempeño cognitivo-motor proporcional a la dosis de bromacepam [14-17,33]. Se ha descrito de forma concluyente una reducción de la amplitud de las VNC con diacepam [14-16], midazolam [17] y clonacepam [33], y se cuenta con referencias sobre efectos similares de fluracepam, nitracepam, alcohol y opioides [34]. Por ese motivo, esta propiedad neurofisiológica se ha ex-

tendido al conjunto de los agonistas del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, en el que se incluye el bromacepam [35]. Muchos autores entienden que no existen diferencias significativas entre las acciones (farmacodinámica) de los diferentes benzodiazepínicos [8,9]. Por consiguiente, dosis equipotentes de estos fármacos podrían considerarse si presentaran efectos semejantes [36]. Es necesario realizar estudios suplementarios para reproducir nuestros resultados e investigar sus determinantes.

El paradigma S1-S2-RM, con distractor, se ha asociado a la reducción de la amplitud de las VNC [34,37,38]. Este fenómeno también se observó en este estudio, si comparamos nuestros resultados (de 2,4 a 5,9  $\mu$ V de media) con los del grupo de Kroop, con 10,9  $\mu$ V, o los de Bender, con 9,5  $\mu$ V [39,40]. Una restricción de la amplitud de las VNC podría predisponer a un efecto *floor*, aquí prácticamente descartado pues fue posible encontrar diferencias significativas en esta variable.

En resumen, nuestro estudio concluye que no hubo neurotoxicidad significativa, comportamental o neurofisiológica, en la evaluación realizada una hora después de la administración de bromacepam en adultos jóvenes y sanos, en dosis de 3 y 6 mg.

### BIBLIOGRAFÍA

- Gorenstein C, Pompéia S. Farmacocinética e farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. In Bernik MA, ed. Benzodiazepínicos –4 décadas de experiência. São Paulo: EDUSP; 1999. p. 29-43.
- Noto AR, Carlini EA, Mastroianni PC, Alves VC, Galduróz JCF, Kuroiwa W, et al. Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo, Brazil. Rev Bras Psiquiatr 2002; 24: 68-73.
- Pepe VLE. Estudo sobre a prescrição de medicamentos em uma unidade de atenção primária. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, UERJ; 1994.
- Nardi AE, Ventura P, Pinto S, Saboya E, Mendlowicz M, Moraes A, et al. Benzodiazepínicos na clínica de ansiedade: doença do pânico e fobia social. J Bras Psiquiatr 1992; 41: 103-10.
- Lucotti NE, Perna AM, Paz PG, Schaumeyer EC. Caracterización del consumo ambulatorio de psicofármacos en usuarios mutuales: Mar del Plata, período julio 94-enero 95. CM Publ Med 1997; 10: 5-8.
- Cordás TA, Neves JE. Benzodiazepínicos: segurança e tolerabilidade. In Bernik MA, ed. Benzodiazepínicos –4 décadas de experiência. São Paulo: EDUSP; 1999. p. 179-86.
- Pompéia S, Gorenstein C. Benzodiazepínicos e desempenho psicomotor e cognitivo. In Bernik MA, ed. Benzodiazepínicos –4 décadas de experiência. São Paulo: EDUSP; 1999. p. 199-209.
- Perry PJ, Alexander B, Liskow BI. Antianxiety agents (anxiolytics) –benzodiazepines. In Psychotropic drug handbook. 7 ed. Washington: American Psychiatric Press; 1997. p. 303-29.
- Rosenbaum JF, Arana GW, Hyman SE, Labbate LA, Fava M. Handbook of psychiatric drug therapy. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2005. p. 257.
- Borland RG, Nicholson AN. Comparison of the residual effects of two benzodiazepines (nitrazepam and flurazepam hydrochloride) and pentobarbitone sodium on human performance. Br J Clin Pharmacol 1975; 2: 9-17.
- Borland RG, Nicholson AN. Immediate effects on human performance of a 1,5-benzodiazepine (clobazam) compared with the 1,4-benzodiazepines, chlorthalidone hydrochloride and diazepam. Br J Clin Pharmacol 1975; 2: 215-21.
- Hindmarch I. Some aspects of the effects of clobazam on human psychomotor performance. Br J Clin Pharmacol 1979; 7 (Suppl 1): S77-82.
- Biehl B. Studies of clobazam and car-driving. Br J Clin Pharmacol 1979; 7 (Suppl 1): S85-90.
- Kuda K. The effect of diazepam, chlorpromazine and amobarbital on the contingent negative variation. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1977; 31: 77-87.
- Ashton H, Millman JE, Telford R, Thompson JW. A comparison of some physiological and psychological effects of Motival (fluphenazine and nortriptyline) and diazepam in normal subjects. Br J Clin Pharmacol 1978; 5: 141-7.
- Munte TF, Heinze HJ, Kunkel H, Scholz M. Personality traits influence the effects of diazepam and caffeine on CNV magnitude. Neuro-psychobiology 1984; 12: 60-7.
- Fattaposta F, Floris R, Sanarelli L, Terribile P, Tilia G. Changes in slow cerebral potentials (CNV) subsequent to midazolam administration. Riv Neurol 1984; 54: 289-98.
- Rockstroh B, Elbert T, Lutzenberger W, Altenmüller E. Effects of the anticonvulsant benzodiazepine clonazepam on event-related brain potentials in humans. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 78: 142-9.
- Bourin M, Auget JL, Colombel MC, Larousse C. Effects of single oral doses of bromazepam, buspirone and clobazam on performance tasks and memory. Neuropsychobiology 1989; 22: 141-5.
- Jansen AA, Verbaten MN, Slangen JL. Acute effects of bromazepam on signal detection performance, digit symbol substitution test and smooth pursuit eye movements. Neuropsychobiology 1988; 20: 91-5.
- Hobi V, Dubach UC, Skreta M, Forgo J, Riggensbach H. The effect of bromazepam on psychomotor activity and subjective mood. J Int Med Res 1981; 9: 89-97.
- Loveless NE, Sanford AJ. Slow potential correlates of preparatory set. Biol Psychol 1974; 1: 303-14.
- Grunewald G, Grunewald-Zuberbier E, Netz J, Homberg V, Sander G. Relationships between the late component of the contingent negative variation and the Bereitschaftspotential. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979; 46: 538-45.
- Bocker KBE, Timsit-Berthier M, Schoenen J, Brunia CHM. Contingent negative variation in migraine. Headache 1990; 30: 604-9.
- Vein A, Voznesenskaya T, Danilov A. The effects of aspirin on the CNV in healthy individuals. Cephalalgia 1995; 15: 129-31.
- Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. Neuropsychologia 1971; 9: 97-113.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1958; 10: 371-5.
- Berman ME, Jones GD, McCloskey MS. The effects of diazepam on human self-aggressive behavior. Psychopharmacology (Berl) 2005; 178: 100-6.
- Hallam KT, Oliver JS, McGrath C, Norman TR. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol 2003; 18: 619-25.
- García C, Micallef J, Dubreuil D, Philippot P, Jouve E, Blin O. Effects of lorazepam on emotional reactivity, performance, and vigilance in subjects with high or low anxiety. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 226-33.
- Blin O, Jacquet A, Callamand S, Jouve E, Habib M, Gayraud D, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of mnemonic effects of lorazepam in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 510-2.
- Kelly DJ, Walsh F, Norman GS, Cunningham AJ. The effects of midazolam

- zolam on pure tone audiometry, speech audiometry, and audiological reaction times in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 1064-8.
33. Rizzo PA, Pierelli F, Pozzessere G, Fattapposta F, Sanarelli L, Morcutti C. Pain, anxiety, and contingent negative variation: a clinical and pharmacological study. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 1297-302.
  34. Tecce JJ, Cattanach L. Contingent negative variation. In Niedermeyer E, Silva FL, eds. *Electroencephalography: basic principals, clinical applications, and related fields*. 4 ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1999.
  35. Saad SF, Agha AM, Amrin AN. Effect of bromazepam on stress-induced gastric ulcer in rats and its relation to brain neurotransmitters. *Pharmacol Res* 2001; 44: 495-501.
  36. Marangell LB, Silver JM, Goff DC, Yudofsky SC. Psicofarmacologia e eletroconvulsoterapia –benzodiazepínicos. In Hales, Yudofsky, eds. *Tratado de psiquiatria clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 1010-4.
  37. Tecce JJ. Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol Bull* 1972; 77: 108.
  38. Michalewski HJ, Thompson LW, Smith DB, Patterson JV, Bowman TE, Litzelman D, et al. Age differences in the contingent negative variation (CNV): reduced frontal activity in the elderly. *J Gerontol* 1980; 35: 542-9.
  39. Kropp P, Linstedt U, Niederberger U, Gerber WD. Contingent negative variation and attentional performance in humans. *Neurol Res* 2001; 23: 647-50.
  40. Bender S, Resch F, Weisbrod M, Oelkers AR. Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1836-45.

**EFECTOS DEL BROMACEPAM SOBRE LA VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE Y EL TIEMPO DE REACCIÓN EN UNA TAREA VISUOMOTORA**

**Resumen.** Introducción. El bromacepam es el segundo benzodiazepínico más utilizado en Brasil. La investigación psicofisiológica sobre esta sustancia es aún incipiente. Objetivo. Contrastar la neurotoxicidad del bromacepam a través de los tiempos de reacción (TR) y de las variaciones negativas contingentes (VNC). Sujetos y métodos. Utilizando un videojuego elaborado en nuestro laboratorio para la investigación psicofisiológica (Car Acquisition), 14 voluntarios sanos –9 hombres–, entre 23 y 42 años, conducían un vehículo por una carretera llena de curvas (distractor) mientras tenían que responder a los estímulos imperativos (comandos para apretar el botón del joystick) precedidos por estímulos de alerta (paradigma S1-S2-RM con distractor). Comparamos los TR, las amplitudes y las latencias de las VNC, en cada uno de los tres electrodos de la línea media (Fz, Cz y Pz), una hora después del placebo (P), de 3 mg de bromacepam (B3) o 6 mg de bromacepam (B6) –aleatorio, doble ciego, cruzado y en días diferentes–. Estadística: ANOVA one-way y Post Hoc Scheffé. Resultados. Los TR no diferirán de manera significativa. En Pz, las amplitudes de las VNC diferirán significativamente para P, B3 y B6 ( $p = 0,006$ ), y también para B3 y B6 ( $p = 0,018$ ), con  $B6 > B3 = P$ . En Fz, una tendencia no significativa ( $p = 0,074$ ) sugería una diferencia entre las latencias, menor en B6 que en B3 ( $p = 0,098$ ), ambas equivalentes al placebo. Las amplitudes oscilaban de media entre 2,4 y 5,9  $\mu V$ . Conclusiones. La neurotoxicidad, comportamental y neurofisiológica, fue insignificante una hora después de la administración de una dosis única de 3 o 6 mg de bromacepam en adultos jóvenes y sanos. Las amplitudes menores eran compatibles con la interferencia de los distractores, y no se observaron como efecto aislado. [REV NEUROL 2006; 43: 398-402]

**Palabras clave.** Benzodiazepínicos. Bromacepam. Distracciones. Integración sensomotora. Neurotoxicidad. Tiempo de reacción. Variación negativa contingente.

**EFEITOS DO BROMAZEPAM SOBRE A VARIAÇÃO NEGATIVA CONTINGENTE E O TEMPO DE REAÇÃO EM TAREFA VISUOMOTORA**

**Resumo.** Introdução. O bromazepam é o segundo benzodiazepínico mais empregado no Brasil. A pesquisa psicofisiológica sobre esta substância é ainda incipiente. Objectivo. Aferir a neurotoxicidade do bromazepam através dos tempos de reação (TR) e das variações negativas contingentes (VNC). Sujeitos e métodos. Por meio de um videogame produzido por nosso laboratório para pesquisa psicofisiológica (Car Acquisition), 14 voluntários hígidos –9 homens– com 23 a 42 anos, enquanto guiavam um veículo pelas curvas de uma estrada (distractor), respondiam a estímulos imperativos (comandos para apertar o botão do joystick) precedidos por estímulos de alerta (paradigma S1-S2-RM com distractor). Comparamos os TR, amplitudes e latências das VNC, em cada um dos tres eletrodos da linha média (Fz, Cz e Pz), uma hora após placebo (P), bromazepam 3 mg (B3) ou bromazepam 6 mg (B6) –aleatório, duplo cego, cruzado, em dias diferentes–. Estatística: ANOVA one-way e Post Hoc Scheffé. Resultados. Os TR não diferiram significativamente. Em Pz, as amplitudes das VNC diferiram significativamente para P, B3 e B6 ( $p = 0,006$ ), mas também para B3 e B6 ( $p = 0,018$ ), com  $B6 > B3 = P$ . Em Fz, uma tendência não-significativa ( $p = 0,074$ ) sugeriu diferença entre as latências, mais curta em B6 do que B3 ( $p = 0,098$ ), ambas equivalentes a placebo. As amplitudes variaram em média entre 2,4 a 5,9  $\mu V$ . Conclusões. Foi insignificante a neurotoxicidade, comportamental e neurofisiológica, uma hora após a administração de uma dose única de 3 ou 6 mg de bromazepam a adultos jovens e saudáveis. Amplitudes menores foram compatíveis com a interferência de distractores, e não resultaram em efeito solo. [REV NEUROL 2006; 43: 398-402]

**Palavras chave.** Benzodiazepínicos. Bromazepam. Distratores. Integração sensorio-motora. Neurotoxicidade. Tempo de reação. Variación negativa contingente.