

Efectos del diazepam intravenoso sobre el EEG el EKG y el ritmo respiratorio

Estudio poligráfico antes y después de la administración del medicamento

Por el Dr.:

Luis M. Simón y Cantón,¹⁷ y las alumnas:

Vu THI THANH HUONG¹⁸ y CRUZ MARÍA MARÍN**

Simón y Cantón, L. M., et al. *Efectos del diazepam intravenoso sobre el EEG, el EKG y el ritmo respiratorio. Estudio poligráfico antes y después de la administración del medicamento.* Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

Se estudian los efectos de la inyección intravenosa de Valium, (Diazepam), sobre el electroencefalograma, el electrocardiograma y el ritmo respiratorio de 8 sujetos jóvenes sanos. Los resultados son los siguientes: Sobre el EEG desde los 2-5 mg inyectados se presenta una frecuencia muy rápida, entre 18 y 24 cxs. de muy bajo voltaje, que aparece primero en regiones anteriores, y rápidamente se generaliza. A los 5-10 mg esta actividad se entremezcla con otra de la banda alfa y a veces theta y gana en voltaje. Desde los 5 minutos de terminada la inyección, el EEG es una sucesión de períodos de sincronización y desincronización alternantes. Se analiza que los pacientes están dormidos en un sueño muy ligero y la reacción de despertar se señala sobre el EEG por una actividad sincronizada muy extendida, predominando en regiones posteriores, de frecuencia vecina al alfa, con reactividad similar, tanto a la apertura de los ojos como al cálculo aritmético mental. Se resumen en una tabla las modificaciones de las frecuencias cardíacas y respiratorias. Se sospecha por los autores que las variaciones cardíacas, (aceleración) son secundarias a una hiperventilación que provoca el medicamento.

INTRODUCCION

Desde su aparición en el mercado, el Valium (Diazepam), ha merecido multitud de artículos médicos, aún más que las otras benzodiazepinas: Librium (Clordiazepóxido) y Mogadon (Nitrazepam). Probablemente este interés por la medicación se deba a su poderosísima acción antiepiléptica cuando se le administra por vía intravenosa,^{1,2,3,5} suprimiendo, habitualmente antes de terminar

la inyección de 10 mg no sólo las manifestaciones clínicas convulsivas, sino también sus expresiones EEG, cualesquiera que éstas sean³. Otro aspecto de su acción terapéutica que ha sido bastante bien estudiado es su oposición a la hipertonia muscular, siendo una poderosa medicación sintomática en el tétanos⁴. También se han informado mucho sus acciones sobre la respiración^{1,3} (depresiva), por administrarse sobredosis, en sujetos sensibles, por administración demasiado rápida o por asociación a otras drogas⁵.

Mucho menos conocida es su acción sobre el EEG normal y sobre los ritmos respiratorio y cardíaco de sujetos normales, limitándose la mayoría de los autores a señalar que sobre el EEG provoca un aumento notable de la frecuencia^{2,3,4} y algunos señalan que esta aceleración del ritmo electroencefalográfico puede observarse no sólo en la superficie

¹⁷ Jefe del Laboratorio de neurofisiología del Instituto Nacional de Neurofisiología. Calle 29 y D. Vedado. La Habana, Cuba.

¹⁸ Alumnas del IV año de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana.

del cerebro, sino también en estructuras subcorticales profundas. Esta aceleración del EEG puede observarse mediante cualquier vía de administración⁸.

Como esta medicación es muy usada en nuestro país, hemos preparado este pequeño trabajo como un aporte al mejor conocimiento de la misma, pretendiendo un estudio sistemático riguroso, con la contribución voluntaria de algunos alumnos de Medicina del IV Curso que han servido ellos mismos de sujetos de experimentación.

MATERIAL Y METODO

Para la experiencia se utilizaron ocho alumnos de Medicina, de 21 a 26 años de edad, sanos o al menos sin patología orgánica conocida. Un voluntario a quien se le descubrió en la primera parte de la prueba un trastorno del ritmo cardíaco, fue desechado. Se les explicó el pequeño riesgo y la molestia a que iban a ser sometidos.

La prueba consistió en un estudio poligráfico (EEG, EKG y ritmo respiratorio) en condiciones de reposo, en el Laboratorio de Neurofisiología Aplicada del Instituto de Neurología y Neurocirugía; esta primera parte se completó con maniobras de abertura y cierre de los ojos, hiperventilación, fotoestimulación y ejecución de una tarea intelectual (cálculo aritmético mental simple), con el fin de repetirlas en la segunda parte de la prueba, después de la inyección intravenosa lenta de 10 mg de Valium a razón de un miligramo cada 10 segundos, habiendo tenido que detener la inyección en un caso a los 5 mg por entender que el efecto obtenido sobre el EEG con esa dosis era el máximo.

Se utilizó como polígrafo un electroencefalógrafo *Elenna Schönlander* de 16 canales; electrodos de plata discoidales de 8 mm de diámetro, adheridos a la piel con una pasta conductora de bentonita. El fotoestimulador es un

Grass PS2 con destellos simples a frecuencias desde 6 hasta 24 por segundo, on trenes de 2 a 8 segundos de duración. El EKG se tomó en D-I en seis casos y en una derivación precordial en dos. La respiración se inscribió utilizando un transductor nasal diseñado y construido en el Laboratorio de Bioelectrónica del Instituto, destinado solamente al estudio de la frecuencia y ritmo respiratorios.

Termine dos el 8 registro se pasó enseguida a tabular y analizar los datos obtenidos.

RESULTADOS (*Primera parte de La prueba*)

El trazado EEG de reposo fue normal en los ocho sujetos; el ritmo alfa estuvo bien modulado en todos con frecuencias entre 9 y 12 cxs. La abertura de los ojos produjo un bloqueo del alfa en todos los casos. La hiperventilación no modificó el trazado o lo hizo fisiológicamente en todos, salvo en uno que mostró puntas temporales izquierdas (migrañoso).

El cálculo mental simple produjo un bloqueo del alfa en 4 casos, con desincronización y una respuesta EEG gráfica mala en un caso; en los otros no se realizó.

La fotoestimulación provocó un arrastre fisiológico en 3 de los 8 casos y en 5 no modificó el trazado. La estimulación auditiva (palmada o campanazo), desincronizó brevemente el trazado en dos casos, en dos no tuvo efecto y en los otros no se realizó.

La respiración de reposo estuvo entre 14 y 20 revoluciones por minuto, con pequeñas variaciones temporales del ritmo de acuerdo con el momento de la investigación. Se omitió el conteo de la respiración después de la hiper para evitar la habitual bradipnea compensatoria. No se realizó el conteo en un caso por haberse descompuesto el transductor que se estaba utilizando.

La frecuencia cardíaca estuvo entre 52 y 75 r x m, con promedio de 65.5 y al final de la hiperventilación de 3 minutos, entre 66 y 97 con promedio de 77. Este aumento no fue proporcional a la frecuencia de base. (Ver Cuadro).

El caso VII presentó un pequeño trastorno del ritmo cardíaco al final de la hiperpnea.

Estos valores de la respiración y frecuencia cardíaca fueron considerados como normales en nuestro país, dependiendo las oscilaciones de pequeñas variaciones individuales.

(Segunda parte de la prueba)

Comenzada la inyección intravenosa de Diazepán los resultados fueron muy semejantes en los 8 sujetos:

Inyectados entre 2 y 5 mg del medicamento el ritmo alfa se perdió rápidamente, siendo sustituido por otro de menor voltaje, muy rápido, comenzando a aparecer sobre las regiones anteriores y extendiéndose progresivamente a las posteriores. Esta actividad fluctuaba entre 18 y 24 cxs y el voltaje es tan bajo que no es posible calcularlo con precisión por los métodos convencionales⁸.

Entre los 5 y los 10 mg esta actividad rápida comenzó a ganar en voltaje y a entremezclarse con algunos elementos más lentos de la banda alfa y algunos beta.

Hacia el quinto minuto después de terminada la inyección, con ligeras variaciones personales, una morfología electroencefalográfica ya se había constituido: alternancia de períodos de sincronización y de desincronización, estando moduladas las oleadas de mayor voltaje en forma de busos^{4,6} algo más rápidos que el alfa de base y que se extendían desde las regiones más anteriores a las más posteriores, lo cual los diferencia de los

busos de sueño fisiológico que se localizan estrictamente a regiones anteriores.

En la mayoría de los sujetos aparece una cuarta "fase" menos sincronizada donde pueden verse entremezclados elementos rápidos beta y lentos de la banda theta y aún delta, generalmente de pocos segundos de duración⁶.

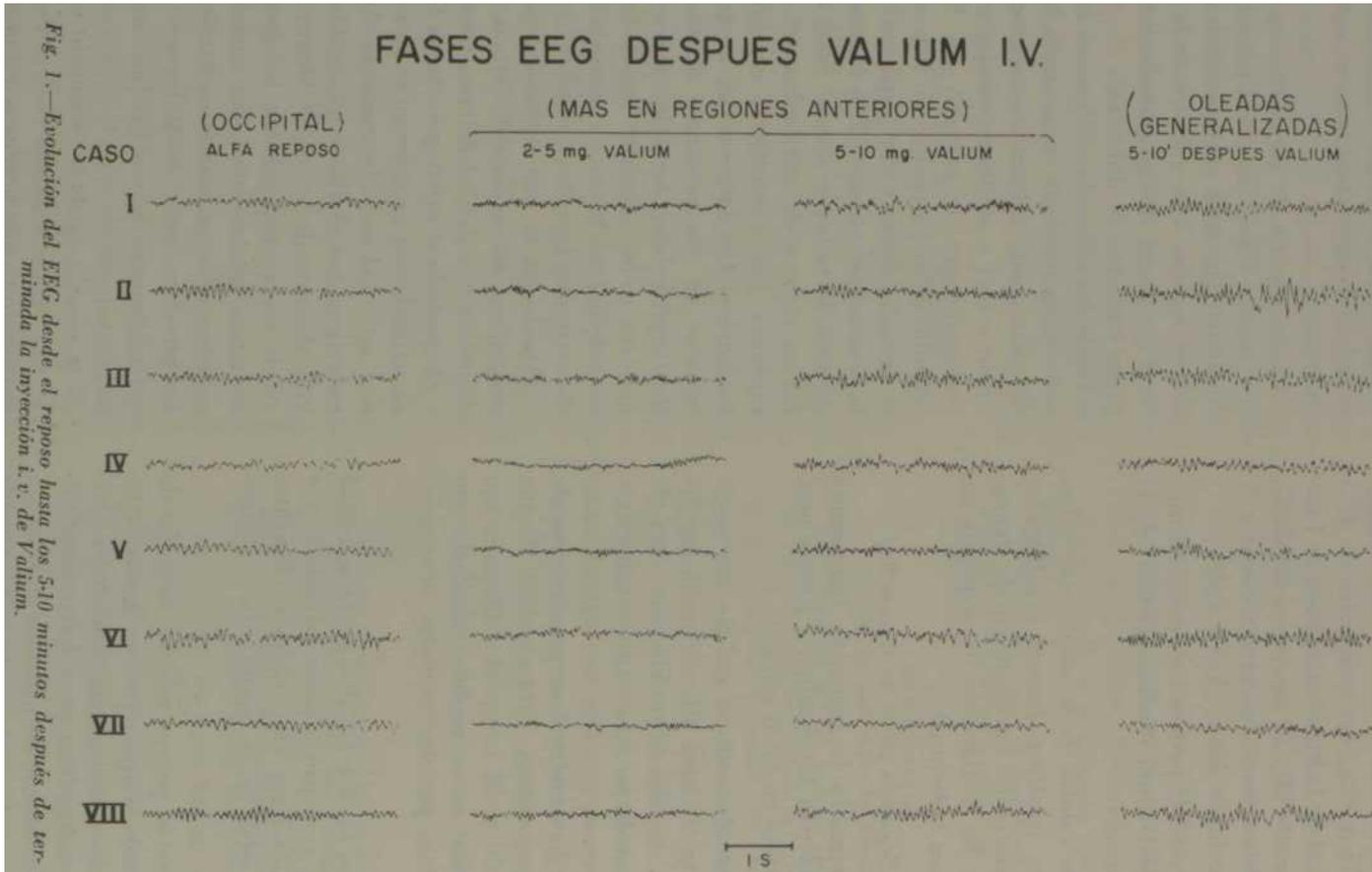
Desde los primeros miligramos inyectados el paciente cae en un sueño ligero del cual puede despertarse con estimulación verbal o auditiva enérgica y sólo ocasionalmente se necesitó un ligero estímulo doloroso (pellizco). Este sueño se mantuvo durante el tiempo que dura la prueba que es entre 20 y 25 minutos después de la inyección; al final todos fueron capaces de salir solos del laboratorio e irse a continuar sus labores habituales. Un dato curioso es que la mayoría de los pacientes negaron al final que habían dormido, a pesar de nosotros poder constatar que todos los casos lo habían hecho, la mayoría hasta alcanzar una fase de "ronquido".

Establecido lo que creímos el patrón más típico del sueño del Valium, estudiamos la reactividad de estos ritmos.

Despertado el sujeto por alguna forma de estimulación, aparece sobre el trazado una actividad más sincronizada, de frecuencia vecina al alfa y que se bloquea a la abertura de los ojos.⁴ Menos apreciable es su reactividad a la ejecución de tareas intelectuales, aun cuando las soluciones fueran iguales en precisión a las ofrecidas antes de la inyección.

La hiperventilación produjo un trazado que recuerda al de la primera parte de la prueba, es decir, actividad vecina al alfa en las regiones posteriores que va

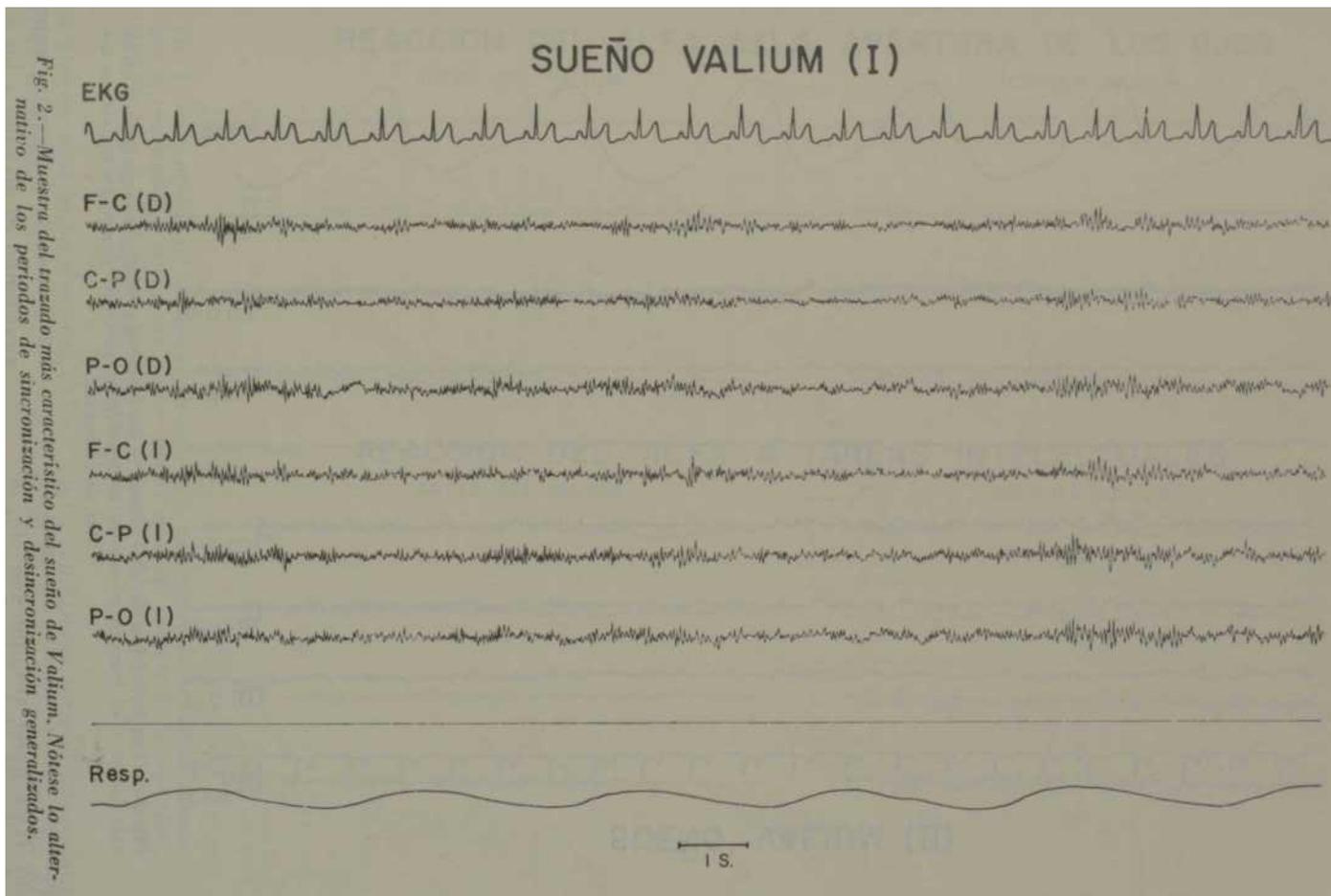
disminuyendo según se estudia más hacia delante. En ningún momento se apreció lentificación del trazado. Es necesario decir que terminada la hiperventilación de 3 minutos, el ritmo respiratorio se hace más lento, desde luego,



con una neta tendencia transitoria al bigeniinismo, como se ve en otros sueños medicamentosos (Thalamonal) y que en relación con este curioso ritmo el EEG se sincroniza en el momento de los

movimientos respiratorios para desincronizarse en las breves pausas.

Para el estudio de las frecuencias respiratoria y cardíaca escogimos arbitrariamente tres instantes: a los 5 minutos



cuando consideramos que el efecto es máximo; a los 10 y a los 15 minutos, cuando el efecto está pasando y la experiencia está casi al terminar.

La frecuencia respiratoria después de la administración de Valium aumentó

sensiblemente en tres sujetos y se modificó muy poco o no se modificó en los otros casos. El mayor aumento se encontró, en los casos en que hubo modificación, a los 5 minutos de terminar la inyección, cuando estamos seguros que

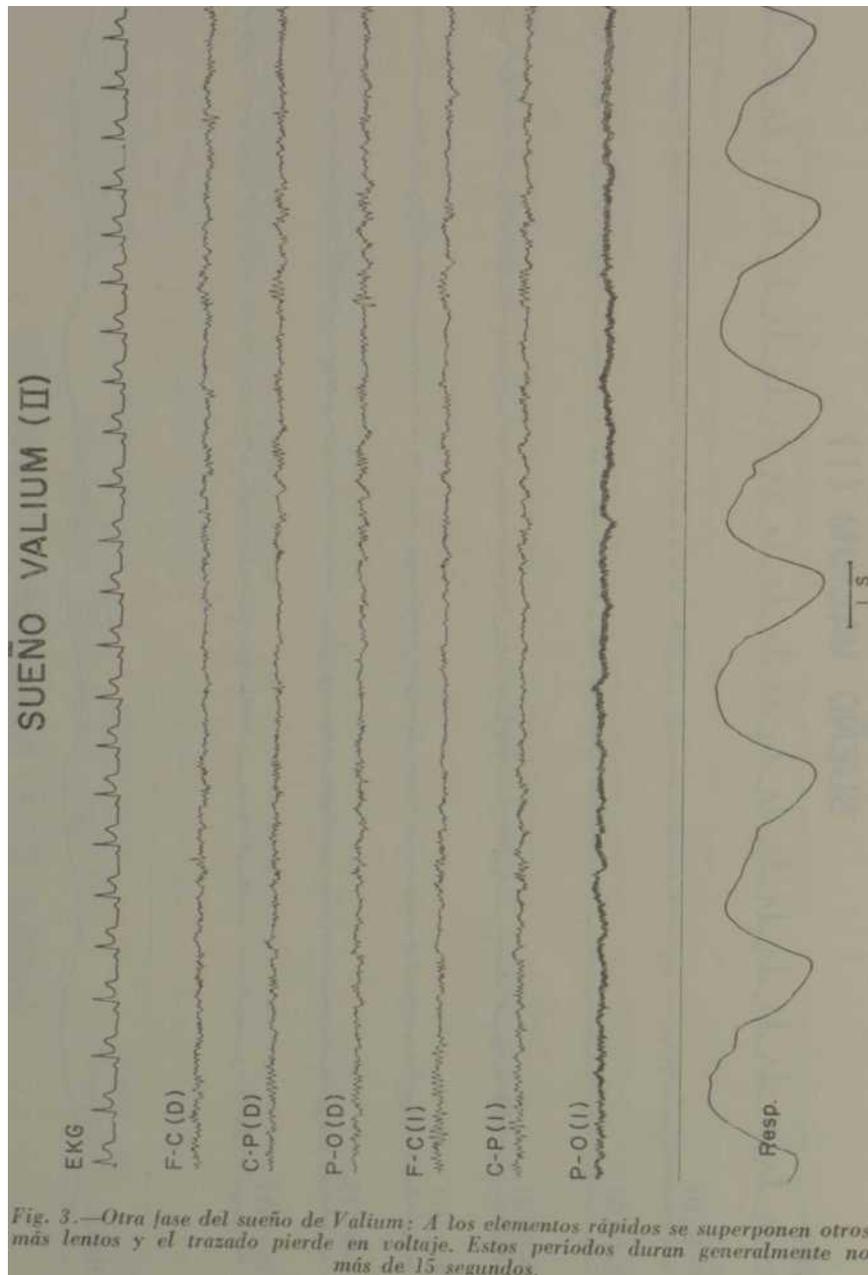


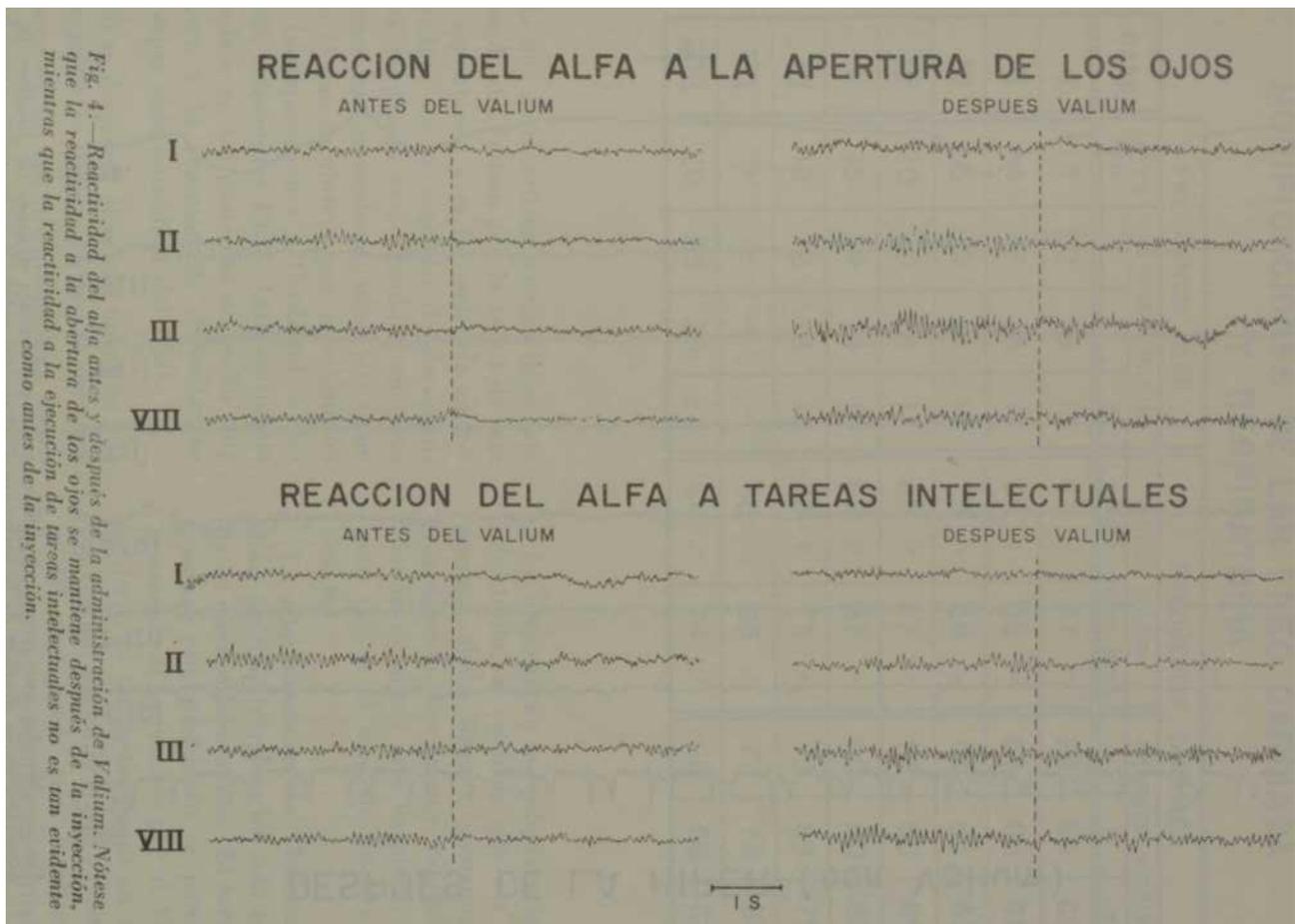
Fig. 3.—Otra fase del sueño de Valium: A los elementos rápidos se superponen otros más lentos y el trazado pierde en voltaje. Estos periodos duran generalmente no más de 15 segundos.

el paciente está dormido. En un solo sujeto (IV) hubo disminución de la frecuencia respiratoria a los 10 minutos y en este caso el ritmo era irregular antes de la inyección.

En cuanto a la *frecuencia cardíaca* después de la administración del medicamento podemos decir lo siguiente:

En 5 casos la frecuencia aumentó, alcanzando su máximo a los 5 min. En dos sujetos no se observó modificación.

En uno la frecuencia cayó de 73 rXm antes de la inyección a 68 a los 5 minutos y a 65 en tiempo restante hasta el fin de la prueba.



-En ningún caso hubo trastorno del ritmo cardíaco.

DISCUSION

A. propósito de esta experiencia parece que algunos hechos deben ser destacados. Evidentemente que el sujeto sometido a la inyección de Valium

nos en las condiciones antes dichas se sumerge en un sueño ligero: cierra los ojos, se desconecta del ambiente, disminuye su tono muscular y no responde a las preguntas que se le formulan en voz baja; sin embargo, un estímulo moderadamente enérgico (pregunta en alta voz, estímulo doloroso ligero) es capaz

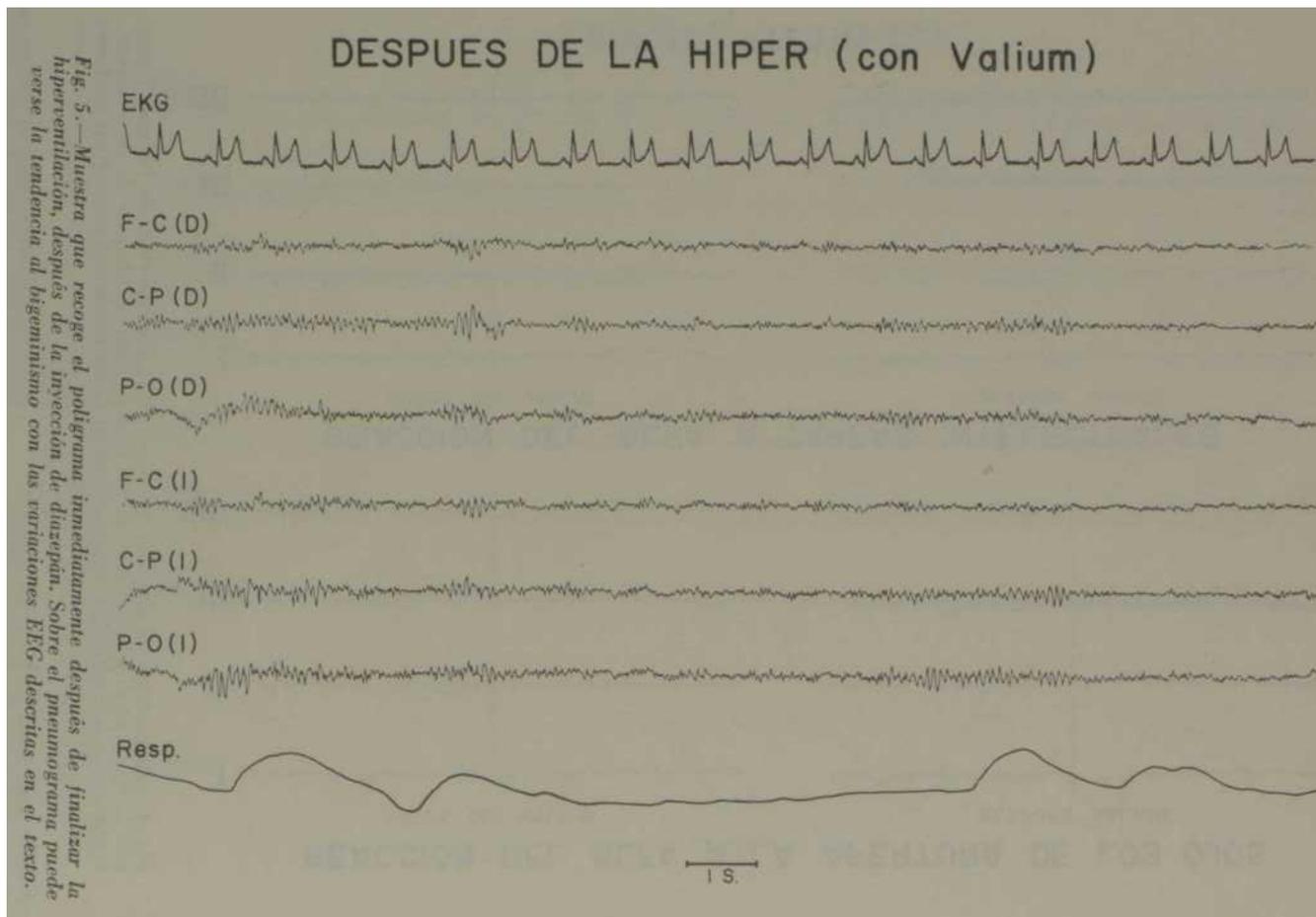


Fig. 5.—Muestra que recoge el poligrama inmediatamente después de finalizar la hiperventilación, después de la inyección de diazepam. Sobre el pneumograma puede verse la tendencia al bigemismo con las variaciones EKG descritas en el texto.

de despertarlo al punto de resolver correctamente las tareas intelectuales que se le plantean; por eso decimos que el sueño es ligero. Correspondería, desde el punto de vista clínico, a la fase I del sueño espontáneo. Las diferencias con este último, son de tipo poligráfico:

aquí no se produce la desincronización lenta del sueño en fase I, sino por el contrario, una desincronización muy rápida, primero para convertirse en pocos minutos en un trazado típico con períodos de sincronización y desincronización alternantes,⁴ siempre rápida;

MODIFICACIONES DE LAS FREC. CARDIACA Y RESPIRATORIA

CASO	FRECUENCIA RESP				FRECUENCIA CARDIACA				
	ANTES VAL	DESPUES VALIUM			ANTES VALIUM		DESPUES VALIUM		
		5'	10'	15'	REPOSO	DESP. HIPER.	5'	10'	15'
I	15	20	18	18	63	87	69	66	69
II	14	17	16	17	66	66	66	66	66
III	15	15	15	15	73	68	68	65	65
IV	20	20	15	17	65	97	68	66	65
V	15	14	14	15	52	87	60	60	60
VI	19	18	18	19	75	75	75	69	75
VII	?	-	-	-	66	68	77	72	67
VIII	20	25	23	24	64	74	66	66	62

sólo una característica común tiene este trazado de Valium con la fase I de sueño espontáneo y es la tendencia sincronizadora de la reacción de despertar. Esta tendencia se ve también en otros sueños medicamentosos, como por ejemplo el que se obtiene por la asociación de Cloropromazina y Cardiazol usados como activadores EEG. Esta asociación produce en los pacientes un sueño muy ligero y la reacción, de despertar es siempre sincronizadora del EEG.

Si se despierta el sujeto sometido a la inyección de Valium ya hemos visto que reaparece en los occipitales una actividad muy parecida al alfa fisiológico, con reactividad similar. Los barbitúricos de acción muy rápida (Thiopental), a dosis hipnóticas dan al trazado un aspecto particular de hipersincronización rápida mantenida, pero el sueño que determinan es profundo y mucho mas prolongado. Esta situación no es comparable a la estudiada por nosotros.

La mayoría de los psicofármacos administrarlos al paciente por vía bucal⁸ durante algún tiempo, contaminan el trazado con frecuencias rápidas, aun cuando el sujeto esté despierto. Tampoco ese es el caso de nuestra experiencia.

La administración de Thalamonal a dosis medioquirúrgicas ha sido estudiada en nuestro laboratorio. El sueño que produce este preparado se parece clínicamente al provocado por el Valium; es decir, es un sueño ligero en el cual cae el tono muscular hasta el ronquido, y del cual puede salir fácilmente el paciente por estimulación verbal, pero el EEG es completamente distinto: hipersincronización progresiva con discretísima lentificación de los ritmos.

En fin, eremos que el trazado EEG del sueño de Valium es característico, no pareciéndose a otro.

Es probable que los detalles del poliorama más interesantes se refieran a la

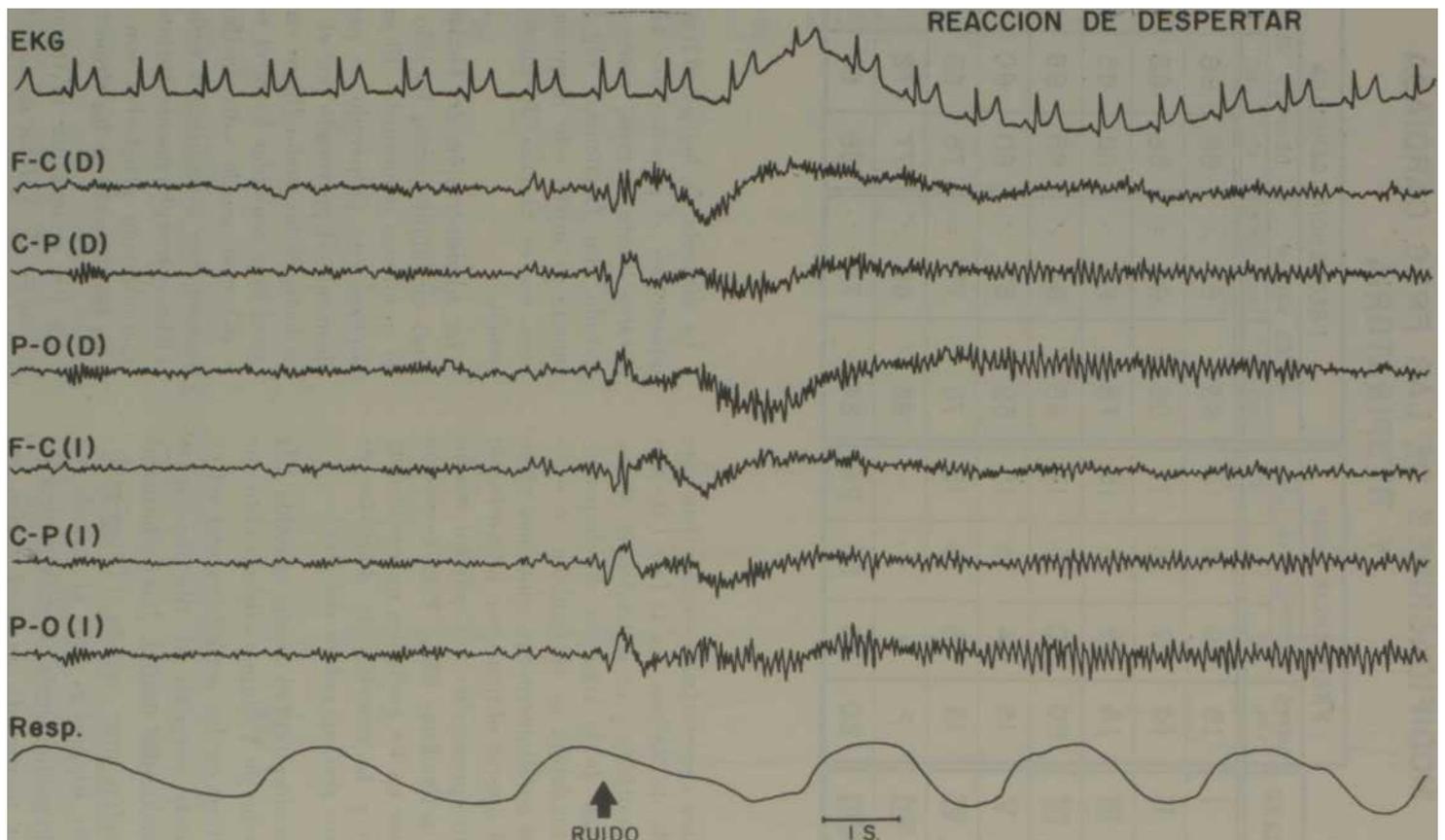


Fig. 6 —Reacción de despertar sincronizadora. Si bien el sueño medicamentoso ha provocado una polipnea en algunos casos y una taquicardia en la mayoría, la reacción de despertar da lugar a una polipnea aún mayor con una discreta aceleración cardíaca.

frecuencia cardíaca. Aumenta durante el sueño producido por este medicamento, contrariamente a lo que podía esperarse. Sólo en dos casos no se modificó y en uno la frecuencia cae. Si estudiamos las variaciones de la frecuencia cardíaca que produjo la hiperventilación antes de la inyección, encontramos también que en 5 casos la hiper aumentó en mayor o menor grado la frecuencia; en dos casos no la modificó y en uno paradójicamente la disminuyó. En el cuadro puede verse que los que aumentaron su frecuencia cardíaca con la hiper, son los mismos que la aumentaron con el Valium; que los que no modificaron la velocidad del pulso con la hiper tampoco lo modificaron con el medicamento y que el que presentó una

bradicardia relativa al final de la hiperpnea presentó también el mismo fenómeno con la inyección. Esto nos hace pensar que quizás las variaciones de la frecuencia cardíaca están en relación con modificaciones ventilatorias determinadas primariamente por el Diazepán, porque si bien el pneumograma sólo muestra una polipnea después del medicamento en tres casos, es necesario recordar que nuestro transductor sólo puede informarnos de frecuencia y no sobre otras variables, como la amplitud,

por ejemplo. Es posible que sin modificar la frecuencia, la ventilación alveolar se encuentre aumentada en la mayoría de los casos, lo cual explicaría como un fenómeno secundario las variaciones de la frecuencia cardíaca.

SUMMARY

Simón y Cantón, L. M., et al. *Effects of intravenous diazepam on EEG, EKG and respiratory rhythm. Polygraphic study before and after drug administration.* Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

Intravenous injection effects of Valium (diazepam) on electroencephalogram (EEG), electro-cardiogram (EKG) and respiratory rhythm in 8 healthy young men, are studied. Results are the following: on EEG, from 2-5 mg injected, a very rapid frequency, between 18 and 24 cps. with a very low voltage, appearing first on anterior regions and rapidly generalizes, is present. This activity is mixed with another of alpha and sometimes theta bands, and gains voltage from 5-10 mg. After 5 minutes of injection, EEG is a periodic succession of alternant synchronization and desynchronization. Patients asleep in a very light dream and awake reaction are registered on EEG as a very extended and synchronized activity, predominating in posterior regions, with alpha-frequency and similar reactivity, either eye opening or mental arithmetical calculation. Cardiac and respiratory frequency modifications are summarized in a table. Authors suspect that cardiac variations (acceleration) are secondary to hyperventilation induced by the drug.

RESUME

Simón y Cantón, L. M. et al. *Les effets du diazepam intraveineux sur l'EEG, l'ECG et le rythme respiratoire. Etude polygraphique avant et apres de la prise du médicament.* Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

On étudie les effets du Valium (Diazepam) intraveineux sur 1 EEG et 1 ECG et le rythme respiratoire chez 8 sujets sains. Les résultats ont été les suivantes: sur 1 EEG de 2.5 mg il apparaît une haute fréquence, très rapide, entre 18 et 24 cps avec un voltage très bas qui apparaît d'abord dans les régions antérieures, se généralisant rapidement. A 5-10 mg cette activité s'associe avec d'autres de la bande alpha et quelques fois theta, augmentant leur voltage. Cinq minutes après avoir fini l'injection, l'EEG est une succession de périodes de synchronisation et désynchronisation alternes. On remarque que les patients ont un sommeil très léger et que la réaction de réveil est indiquée sur l'EEG par une activité synchronisée très étendue, prédominant dans les régions postérieures de fréquence alpha et une réaction tsimilaire, tant à l'ouverture des yeux qu'au calcul arithmétique mental. On résume dans un tableau, les modifications des fréquences cardiaques et respiratoires. On suspecte que les variations cardiaques (accélération) sont secondaires dans une hyperventilation provoquée par le médicament.

PE3KME.

СМОН Н КАТОН ЈЛ .н јип. HeñcTBHe ,mia3eiiiaHa Ha 331, 3fT н HE jtuxa— TejiBiiNí PHTM. üojjurpaíraecKoe HccJiejiioBaHue ЛО н nocJie BBejieHHH jieKapcTBa. ■ Hev. Cub^ Med. lis 3, 1972.

BejryTCH HCCJiejiIOBaHHH **JieñCTBHH** BHyTPHBeH03HOH KHBeKIXHM **BajUIK)Ma(JCPI— a3enaH** Ha 33f,3KT a Ha jinxatejibhkh **pHTM** y 8 3jiopoBHX mojiiohx jto- **nefi.IlojiywHCB cjiepyicume pe3yjiBTaTti: Ha 33r,yjne co BBeieraa 2-b** mt. .noHB.JiHeTCH oMeHB óHCTpaH 'jacTOTa b paMKax 18 II 24 H/ceK. ,0'ie- hb H:3Koro **HanpffeHHH,KOT0paH B03HHKaeT cHa^ajia b nepejiHix 30Hax** n tiucTpo oóo(5niaeTCH. Tjepe3 5-10 mhh'T 3Ta jieHTejiBHOCTB KOMOHHirpye- tch c npyoñ,K3 nojiocu **an\$a a HHorna 0** a **noBumaeTCH** Hanp@fteHae . tjepe3 5 MrayT nocjie OKOHRóHUS MHBekioat.Sa? HBJiaeTCH nocJiejiToBaHaeM nepaiojioB cHHXt>OHa3aiiHB a paccaHxpoHB3amBi.HMeeTCfl b Banyo^T^ na. UHeHTH celht jierKHM chom ti peaKrow nrocLrnaHEH OTMe^aeTñC Ha c)dl 0- HeHB pacenrocTpaHeHHoñ chhxpohho jeHTejiBHOCTBK) c npeoaiajiaHieM 3anHKx soH.'qacTOTH **aji\$a,c** peaKTaBHOctbkj hojiioóhoh **TaK** oTBepraio rja3 ksk e apK^MeTinecKoiij yMCTBeHHOMy **pacieTy.B** Tai **jume** npuBOjpi- tch Mojureb^KarciK cepjie^HOH a jmxaTejiBHOft ^acTOT. ÜOEOSpeBaeTCH.^TO cepae^Htié n3MeHeHHH(ycKopeHEe)HBJiHioTCfl BTopiriHHMH b CBH3E c rme-

pBeHTHJIHUIjeK, BH3BaHHOñ jieKapc TBOM.

BIBLIOGRAFIA

1. —A.M.A. *Drug evaluarían* J.A.M.A., Vol. 204, No. 8. Mayo 20, 1968.
2. —Cossette, A., Gastaut, H. et Naquet, R. Contribution du Diazepam (Valium) au perfectionnement de l'activation cardiazolique en EEG clinique. L'Union Med. du Cañada. Tom. 96, Mars'67.
3. —Gastaut, H., Naquet, R, Poire, R. and Tas- sinari, C.A. Treatment of Status Epilopticus with Diazepam (Valium). *Epilepsia*, 167-182 6 (1965).
4. —Kurtz, D., Tempe, J.D., Feuerstein, J., Reeb, M. et Mantz J.M. Modifications cliniques et ék'troén<=>éfalografiques des tétanos soumis a un traitement intensif et prolongó par Diazepam. *Rev. Neurologique*. 117; No. 1, Jul. 1967.
5. —Me Morris, Sh. and Me Williatn, P.K.A. Status Epilopticus in infants and young children treated with parenteral Diazepam. *Arch. Dis. Childh.* 44; 604. 1969.
6. —Requins, S, Lanoir, J., Pías, R. et Naquet, R. A propos d'une étude physiologique du RO 5-2807, (Diazepam ou Valium). *Ann. Méd. Psychol.* 122, 3, 271-272, 1964.
7. —Revol, M., Courjon, J. Gerin, P. et Fisher, G. Ulilisation en pratique EEG d'un anticon- vulsivant injectable a action rapide (Diazepam). *Rev. Neurologique*, 113, 3, 266-267 1965.
8. —Towler, M.L., Beall, B.D., and King, J.B. Drugs 'effects on the EEG Grafio pattern, with speeific ecsideration of Diazepam. *South. Med. J. Analyse in: Ann Anesth. Franc* 7, 2; 428-439. 1966.