

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana

## DOSIS ÓPTIMAS PARA LA INDUCCIÓN DEL BOSTEZO CON APOMORFINA EN EL HUMANO SANO

*Dr. José M Anías Calderón y Dr. Jorge Luis de la Osa Palacio*

### RESUMEN

Se estudió el efecto de la administración subcutánea de 4, 6, 8, 10, 12, 14 µg de apomorfina en 16 hombres voluntarios sanos, con el objetivo de encontrar las dosis óptimas para la inducción del bostezo en el humano sano. Se dividieron en 2 subgrupos de 8 para administrarles a cada grupo sólo 3 dosis. A todos se les administró suero fisiológico para estudiar el bostezo espontáneo (situación control). Los resultados demuestran que el rango de 8 a 10 µg es el más adecuado para la inducción del bostezo. Las dosis inferiores tuvieron poco efecto inductor, las dosis superiores produjeron efectos indeseables.

*Descriptor DeCS:* APOMORFINA/administración & dosificación; BOSTEZO/efectos de drogas.

En la actualidad se ha renovado el interés por la utilización de la apomorfina (APO) en el humano, al ser usada con finalidades terapéuticas en la enfermedad de parkinson;<sup>1-3</sup> o como herramienta de diagnóstico en enfermedades como la depresión,<sup>4,5</sup> el alcoholismo,<sup>6</sup> la esquizofrenia,<sup>7</sup> la impotencia,<sup>8</sup> la drogadicción,<sup>9</sup> el parkinson,<sup>10</sup> la distonía,<sup>11</sup> y otros.

El bostezo también ha sido inducido en el humano con APO desde hace más de una década,<sup>12,13</sup> y ha sido relacionado con diversas enfermedades como: corea de Huntington y parkinson,<sup>14</sup> hemiplejias,<sup>15</sup> esquizofrenia,<sup>16</sup> y en el estudio de la migraña<sup>17</sup> y la impotencia.<sup>18</sup>

Recién se ha propuesto el estudio de la inducción del bostezo con APO como una prueba fácil y éticamente factible para medir la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos, basado en investigaciones sobre voluntarios sanos<sup>19,20</sup> y en pacientes con parkinson.<sup>21</sup> Todo esto destaca la importancia del estudio del bostezo en el humano sano para profundizar en sus mecanismos, así como conocer el rango óptimo de dosis para la inducción de la conducta.

Al revisar los trabajos efectuados en la última década donde se ha estudiado el bostezo en humanos sanos se encuentran algunos aspectos que requieren atención: hay

discrepancias en que si bajas dosis facilitan o inhiben el bostezo.<sup>18,20</sup>

Los estudios efectuados en la inducción del bostezo no permiten establecer las dosis óptimas para la inducción por haber sido efectuados con dosis totales o con un rango muy estrecho. En este sentido sólo se encontró un trabajo con un rango más ancho y con dosis referidas al peso corporal, esto sugiere que la dosis óptima es 7,5 µg, sin embargo no es concluyente en este sentido.<sup>18</sup> Tomando en consideración todo lo antes planteado parece necesario determinar el rango de dosis en que se logra una mejor inducción del bostezo, sin que se presenten los efectos indeseables como las náuseas y el vómito que pueden manifestarse con algunas dosis de APO.

En este trabajo se estudió el efecto de 6 dosis diferentes seleccionadas sobre la base de trabajos anteriores. El rango en este estudio se inicia en 4 µg, se tomó en cuenta que la contradicción de los efectos sobre el bostezo ya referida terminaba en 14, donde se ha demostrado que se inducen náuseas.<sup>18</sup> De esta manera se esperaba identificar las dosis a las que era posible inducir la mayor frecuencia de bostezos sin confrontar los efectos indeseables que produce la droga.

## MÉTODOS

El estudio se realizó con la colaboración voluntaria de 16 sujetos adultos, masculinos, con edades entre 35 y 45 años. Todos eran deportistas con un magnífico estado de salud, por sus parámetros funcionales y por no haber tomado ningún tipo de medicamento o droga desde hacía más de 6 meses, ni padecer de enfermedad alguna.

Antes de iniciar el experimento todos fueron informados por escrito de las ca-

racterísticas de la droga que se les inyectaría, los efectos adversos que podrían sufrir, así como los detalles de cómo se llevaría a cabo el experimento. Este diseño fue aprobado por la comisión de ética del Instituto. Con la intención de no influir psicológicamente en la inducción del bostezo, se les dijo que en la serie de experimentos sólo se observarían los signos y síntomas precedentes al vómito que inducía la droga.

Teniendo en cuenta los otros estudios efectuados, ya referidos, se seleccionaron las dosis de 4, 6, 8, 10, 12, y 14 µg/kg de peso corporal, y como control se utilizó una dosis de suero fisiológico de volumen semejante al volumen utilizado en la dosis de 10 µg de APO. Antes de iniciar el estudio cada una de las dosis fue administrada a uno de los investigadores con intervalo de 15 d, para conocer previamente los efectos que se producirían en los voluntarios.

Los sujetos fueron divididos en 2 grupos experimentales de 8, a cada uno se les administró 3 de las dosis establecidas y a todos se les inyectó con suero fisiológico.

Las dosis fueron distribuidas al azar entre ambos grupos, se tuvo el cuidado de dejar las 2 dosis mayores para el final del estudio, de manera que al aproximarse a los efectos de la droga no influyese negativamente en la conducta ante los experimentos. Cada inyección fue separada por un intervalo de 15 d de la precedente.

Los sujetos fueron observados en grupos de 4, en el horario de 4:30 a 5:30 p.m. Para esto fueron ubicados en sillas confortables, en un lugar con el relativo aislamiento que usualmente se requiere para la observación de conductas.

Se instruyó a los participantes de levantar la mano cada vez que sintieran náuseas y que las dejaran en esa posición mientras la sensación durara. La observación

fue efectuada por 2 sujetos entrenados en la observación del bostezo. Se consideró vómito al cortejo conductual que compone esta conducta, hubiese o no expulsión del contenido estomacal.

Todos los experimentos fueron filmados en video para posterior confirmación de los resultados.

**Droga:** La APO utilizada era procedente de la firma Chimiexport de Hungría, presentada en ampulas de 2 mg en un volumen de 2 cc. Se administró con las indicaciones que viene en el ampula. La vía utilizada fue la subcutánea tanto para APO como para el suero fisiológico.

**Proceder estadístico:** Se utilizaron pruebas no paramétricas. Wilcoxon's para estudiar las diferencias dentro de cada grupo, y la U. De Mann-Whitney para comparaciones entre los diferentes grupos.

## RESULTADOS

Los sujetos al ser inyectados con suero fisiológico (situación control) bostezaron a una frecuencia promedio de 4,8 durante la hora de observación. No hubo diferencias significativas al comparar los resultados obtenidos con las dosis de 4 y 6  $\mu\text{g}$  con respecto a la situación control (fig.1).

Con la inyección de 8  $\mu\text{g}$  se obtuvo un promedio de 18 bostezos por hora. A la dosis de 10  $\mu\text{g}$ , se observó la mayor cantidad de bostezos, promedio de 33 h. Ambos resultados fueron significativamente diferentes a la situación control y al resto de las dosis de APO estudiadas,  $p < 0,01$ . A la dosis de 12  $\mu\text{g}$  se obtuvo un promedio de 7,6 bostezos, lo que no fue significativamente diferente a la situación control. Con 14  $\mu\text{g}$  el bostezo se redujo de forma notable con una diferencia significativa en relación con la situación control.

En cuanto a la presentación temporal del bostezo en las dosis de 4, 6, 8 y 10  $\mu\text{g}$ , los bostezos se observaron como promedio a los 4 a 8 min y su mayor frecuencia de presentación fue en los primeros 30 min. Esta situación fue totalmente diferente para

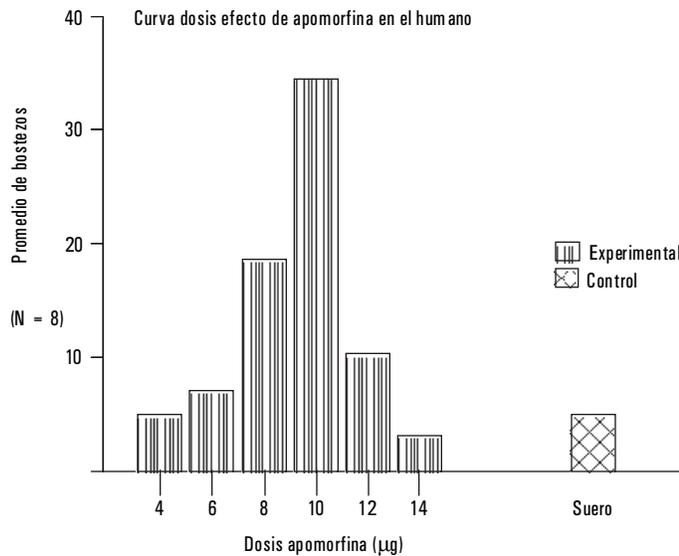


Fig. 1. Relación dosis efecto de la apomorfina sobre el bostezo en humanos sanos. Cada barra representa el promedio de 8 personas.

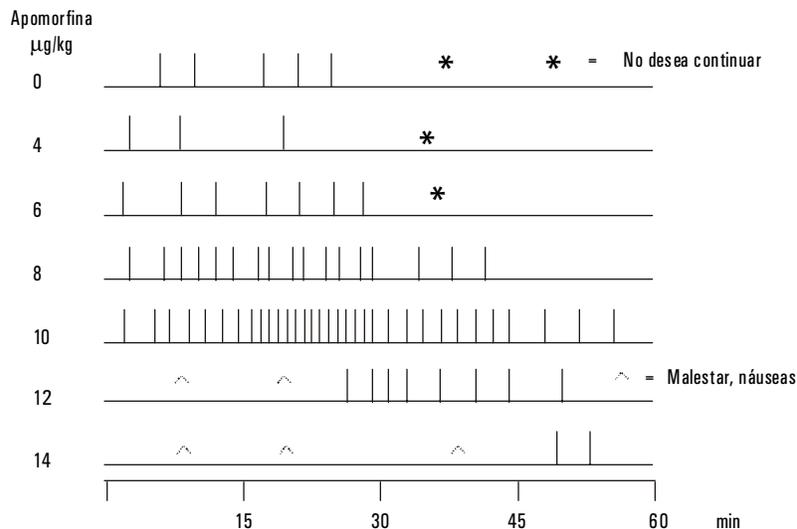


Fig. 2. Cronograma de la aparición de los bostezos. Cada línea vertical corresponde al momento de aparición promedio de los bostezos en los 8 sujetos estudiados en cada droga, (Λ) momento de náuseas, (!) momento de vómito.

las dosis de 12 y 14 µg donde la aparición del bostezo se postergó hasta después de los 25 min de iniciado el experimento, para la dosis de 12 µg, y hasta los 48 min para los 14 µg (fig. 2).

En relación con las náuseas y el vómito, no se refirieron sensaciones de náuseas en las dosis de 4, 6 y 8 µg. Con la dosis de 10 µg su aparición se produjo de manera ligera y breve en los 4 primeros minutos de la administración de la dosis y sólo se presentó en 4 sujetos. Este efecto fue más notable en la dosis de 12 µg, donde 6 de los sujetos tuvieron náuseas intensas y más prolongadas. El vómito se presentó en 2 sujetos. Con la dosis de 14 µg las náuseas fueron aún más frecuentes y duraderas en todos los sujetos y el vómito se presentó en 5 sujetos por una vez y en 2 sujetos, 2 y 3 veces. Hubo 3 sujetos que a esta dosis no presentaron ni náuseas ni vómito, pero el bostezo fue postergado igualmente. Es necesario comentar que a la dosis

de 12 µg uno de los sujetos presentó un síncope vagal intenso.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en relación con el bostezo espontáneo son similares a los reportados por otros autores con procedimientos semejantes,<sup>21,22</sup> aunque se han reportado cifras superiores.<sup>18</sup> Esto se debe quizás, a la diferente metodología utilizada.

Los valores promedios que se obtuvieron en la frecuencia de bostezos por la inyección de dosis de 4 y 6 µg son semejantes a los datos de la literatura donde se utilizaron dosis similares.<sup>21</sup> Al comparar estos resultados con los obtenidos en la situación control, no podemos demostrar que hubo un efecto facilitatorio pero sí fue evidente que no hubo inhibición, como ha sido planteado para estas dosis.<sup>18</sup> En un trabajo donde se estudiaron eventos motores se administró una dosis de 10 µg de APO y

se indujeron frecuentes bostezos de manera similar a estos resultados.<sup>23</sup> Se ha reportado que con dosis de 14  $\mu\text{g}$  se inducen náuseas, lo que explica su aparición en este trabajo.<sup>22</sup> Por otro lado a la dosis de 8  $\mu\text{g}$  se obtuvo la primera inducción significativa del bostezo, lo que concuerda con resultados presentados por otros autores.<sup>18</sup> Todo lo referido permite plantear que la metodología utilizada en este trabajo fue correcta y los resultados confiables.

La aparición en el tiempo del bostezo ante cada una de las dosis administradas resulta similar al cronograma obtenido ante dosis de apomorfina en la rata,<sup>24</sup> esto nos hace pensar que mecanismos similares en ambas especies participan en la generación del bostezo. En este trabajo en ratas los autores explican la diferente latencia en la aparición de los bostezos, sobre los resultados de otro trabajo donde se estudió la diferencia en el tiempo de la aparición de estereotipias ante diferentes dosis de APO. Se plantea que esto se debe a la diferente concentración de apomorfina alcanzada a lo largo del tiempo en las distintas áreas involucradas en las diferentes conductas.<sup>25,26</sup> Eso explicaría en este trabajo cómo en la medida en que se eleva la dosis la aparición del bostezo se retrasa, para dar lugar a las náuseas y al vómito. Sobre esta misma base la aparición del bostezo espontáneo se debería entonces a los cambios en la actividad de áreas cerebrales involucradas en el bostezo, ya sea a través de los

neurotransmisores o de los péptidos que participan en la generación del bostezo.

No se discutirá aquí la participación de los receptores dopaminérgicos en la conducta, pues es un tema ampliamente abordado en la literatura,<sup>27,28</sup> ni las hormonas involucradas en esta conducta.<sup>29-31</sup> Tampoco este trabajo fue diseñado para tal efecto, pues para profundizar en el tema serían necesarios estudios similares a los efectuados en animales en relación con autorreceptores y receptores posinápticos.<sup>27,28</sup> Se prefirió comentar el posible papel de las hormonas que se ha demostrado en el animal que influyen en el bostezo.

La aparición de un síncope vagal en uno de los sujetos estudiados con la dosis de 12  $\mu\text{g}$  indica la necesidad de hacer este estudio con precauciones, pues se han reportado eventos similares en la literatura.<sup>32,33</sup>

Es evidente que la respuesta a la apomorfina es particular de cada sujeto, así lo demuestra el caso del síncope y los casos que no presentaron ni náuseas ni vómitos en la dosis más alta. Esto debe ser tomado en cuenta en otros estudios.

En conclusión podemos señalar que las dosis óptimas para la inducción del bostezo están entre 8 y 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal. Dosis superiores implicarían efectos indeseables, dosis inferiores no permitirían explorar adecuadamente los mecanismos involucrados en la conducta. Sin lugar a dudas son necesarios otros estudios con mayor número de sujetos para profundizar en lo aquí planteado.

## SUMMARY

The effect of the subcutaneous administration of 4, 6, 8, 10, 12, 14  $\mu\text{g}$  of apomorphine in 16 volunteer sound individuals was studied aimed at finding the optimal dose for the induction of yawning in the healthy human. The subjects were divided into 2 subgroups of 8 to give each of them only 3 doses. They were administered physiological saline to study the spontaneous yawning (control situation). The results show that the range from 8 to 10  $\mu\text{g}$  is the most suitable for the induction of yawning. The lower doses had little inducing effect, whereas higher doses produced undesirable effects.

*Subject headings:* APOMORPHINE/administration & dosage; YAWNING/drug effects.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laar T, Geest R van der, Danhof M, Bodde HE, Goossens PH, Ross RA. Setpwise intravenous infusion of apomorphine to determine the therapeutic window in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):152-8.
2. Geest R van der, Laar T van, Kruger PP, Gubbens-Stibbe JM, Bodde HE, Roos RA, *et al.* Pharmacokinetics, enantiomer interconversion, and metabolism of R-apomorphine in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):159-68.
3. Corboy DL, Wagner ML, Sage JI. Apomorphine for motor fluctuation and freezing in Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 1995;29:282-8.
4. Demet EM, Albers L, Sokolski KN, Chicz-Dement A, Chen CC, Reist C. Apomorphine induced alteration in corneofundal potentials in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 1997;21(5):775-88.
5. Pitchot W, González-Moreno A, Hausenne M, Wantha J, Ansseau M. Roll of dopaminergic system in depression: clinical correlates of the apomorphine test. *Acta Psychiatr Belg* 1993;93:343-58.
6. Dettling M, Heinz A, Dufeu P, Rommelspacher H, Graf KJ, Schmidt LG. Dopaminergic responsivity in alcoholism: trait, state, or residual marker?. *Am J Psychiatr* 1995;152:1317-21.
7. Merello M, Starkstein S, Petracca G, Cataneo EA, Manes F, Leiguarda R. Drug-induced parkinsonism in schizophrenic patients: motor response and psychiatric changes after acute challenge with L-Dopa and apomorphine. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(5):439-43.
8. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(3):536-9.
9. Casas M, Guardia J, Prat G, Trujols J. The apomorphine test in heroin addicts. *Addiction* 1995;90:831-5.
10. Playfer JR. Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 1997;73(859):257-84.
11. Colosimo C, Merello M, Albenese A. Clinical of apomorphine in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(3):243-59.
12. Lal S, Nair NPV, Iskandar HI, Etienne P, Wood PL, Schwartz G, *et al.* Effect of domperidone on apomorphine-induced growth hormone secretion in normal men. *J Neural Trans plant* 1982;54:75-84.
13. Corsini GU, Del Zompo M, Magnoni S, Cianchetti C, Manconi A, Gessa GL. Sedative, hypnotic and antipsychotic effects of low doses of apomorphine in man. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1997;16:645-8.
14. Heusner AP. Yawning and associated phenomena. *Physiol Rev* 1996;26:156-68.
15. Blin O, Roseal O, Azulay JP, Serratrice G, Nicoullon A. A single report of hemiplegic arm stretching related to yawning: further investigation using apomorphine administration. *J Neurol Sci* 1994;126:225-7.
16. Lehmann HE. Yawning: a homeostatic reflex and its psychological significance. *Bull Menninger Clin* 1979;43:123-36.
17. Blin O, Azulay JP, Masson G, Aubrespy G, Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patient, enhanced responsiveness. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:91-5.
18. Lal S, Tesfaye, Thavandayil JX, Thompson TR, Kiely ME, Nair NP, *et al.* Apomorphine: clinical studies on erectile impotence and yawning. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:329-39.
19. Blin O, Danjou P, Warat D, Fondaray J, Puech AJ. Induction of yawning by low doses of apomorphine (0.1, 0.2, 0.4 mg) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharm* 1990;30:769-73.
20. Blin O, Masson G, Azulay JP, Fondarai J, Serratrice G. Apomorphine induced blinking and yawning in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1990;769-73.
21. Feldman M, Samson WK, O'dorisio TM. Apomorphine induced nausea in humans: release of vasopressin and pancreatic polypeptide. *Gastroenterology* 1988;95:721-6.
22. Grant PJ, Hughes JR, Dean HG, Davies JA. Prentice CRM. Vasopressin and catecholamine secretion during apomorphine-induced nausea mediate acute changes in haemostatic function in man. *Clin Sci* 1986;71:621-4.
23. Blin O, Durup M, Pailchous J, Serratrice G. Akathisia, motility and locomotion in healthy volunteers. *Clin Neuropharm* 1990;13:426-35.
24. Urba-Holmgren R, Holmgren B, Anias J. Pre-and post-synaptic dopaminergic receptors involved in apomorphine-induced yawning. *Acta Neurobiol Exp* 1982;42:115-25.
25. Melzacka M, Wiszionska G, Daniel W, Ventulani J. Behavioral effects and cerebral pharmacokinetics of apomorphine in the rat: dependence upon the route of administration. *Pol J Pharmacol Pharm* 1979;31:309-17.
26. Melzacka M, Wiszniewska G, Ventulani J. The distribution of apomorphine in rat brain: possible behavioral correlates. *Pol J Pharmacol Pharm* 1978;30:335-45.

27. Serra G, Collu M, Gessa GL. Yawning is elicited by D2 dopamine agonist but is blocked by the D1 antagonist SCH23390. *Psychopharmacology* 1987;91:330-3.
28. \_\_\_\_\_. Dopamine receptors mediating yawning: are they autoreceptor?. *Eur J Pharmacol* 1986;120:187-92.
29. Nussey SS, Hawthorn J, Pag SR, Ang VT, Jenkins JS. Response of plasma oxytocin and arginine-vasopressin to nausea induced by apomorphine and ipecacuanha. *Clin Endocrinol* 1988;28:297-304.
30. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Oxytocin induced penile erection and yawning: site of action in the brain. *Brain Res* 1986;398:259-65.
31. Jesova D, Vigas M. Apomorphine injection stimulates beta-endorphin, adrenocorticotropin and cortisol release in healthy man. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:479-85.
32. Attanasio A, Capria A, Leggiadro GM, Michisanti M, Cannata D, Stoichi F, *et al.* Transient cardiac arrest during continuous intravenous infusion of apomorphine. *Lancet* 1990;336:1321-3.
33. DelZompo M, Lai M, Loi V, Pisano MR. Dopamine hypersensitivity in migraine: role in apomorphine syncope. *Headache* 1995;35:22-24.

Recibido: 6 de septiembre de 1999. Aprobado: 5 de noviembre de 1999.

Dr. *José M. Anías Calderón*. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Calle 146 No. 3102 esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600.