

El bostezo como signo en la enfermedad de Parkinson

Yawn as a sign in Parkinson's disease

Dr. Manuel Iván Cobas Rodríguez; Dr. José Manuel Anías Calderón; Dra. Susana Chao González; Dra. Caridad Villar Olivera

RESUMEN

Se computaron los bostezos que produjeron 30 sujetos sanos y 30 sujetos con la enfermedad de Parkinson, con el objetivo de evidenciar la utilidad que pueden tener como signo para la evaluación de estos pacientes. Los bostezos fueron inducidos mediante video durante 30 min, según métodos de los autores. Al comparar los sujetos sanos, con los pacientes privados de medicamentos durante 12 h, se observó en estos últimos una disminución significativa en la frecuencia de aparición del bostezo (sanos 15,086-Parkinson 1,700). En la comparación del grupo de pacientes en 2 momentos: medicación suspendida y después de 1½ h de restituido el tratamiento, se apreció un incremento significativo de los bostezos en los pacientes medicados (sin 1,700-con L-dopa 7,093). De esos resultados se infiere que la observación de esta conducta puede orientar sobre los efectos del tratamiento que se esté empleando.

Palabras clave: Bostezo, Parkinson.

SUMMARY

The yawns produced by 30 sound individuals and 30 subjects with Parkinson's disease were computed in order to evidence the usefulness they may have as a sign for the evaluation of these patients. The yawns were induced by video for 30 minutes, according to the authors' methods. On comparing the sound subjects with the patients deprived from drugs during 12 hours, it was observed in the latter a significant reduction in the frequency of appearance of yawns (sound 15.086-Parkinson 1.700). On comparing the groups of patients at 2 moments: suspended medication and 1½ hour after re-establishing the treatment, it was observed a marked rise of the yawns in the medicated patients (without 1.700-with L-dopa

7.093). From these results, it was inferred that the observation of this behaviour may explain the effects of the treatment being used.

Key words: Yawn, Parkinson.

INTRODUCCIÓN

Es de conocimiento general que el bostezo es una conducta de clara manifestación y de amplia distribución en toda la escala de los vertebrados. Esa conducta está presente en el humano desde la semana 12 del embarazo¹ y permanece invariable a lo largo de la vida. Se le ha relacionado empíricamente con diversos estados conductuales² y en algunos cuadros clínicos correspondientes a tumores cerebrales, hemorragias, corea de Huntington, encefalitis y la enfermedad de Parkinson.^{3,4}

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad caracterizada fundamentalmente por su marcado decremento en la concentración de dopamina en el sistema nigroestriado-palidal.⁵ Se ha observado que la activación colinérgica puede aumentar las manifestaciones del parkinsonismo,⁶ de ahí que se haya planteado que las características clínicas de la enfermedad se deban a desequilibrios de las actividades relativas de neuronas colinérgicas y dopaminérgicas.⁷

Está demostrado que el bostezo es una conducta cuya vía final común es de tipo colinérgica, con acción sobre receptores muscarínicos.⁸ Esa conducta está modulada por diversas sustancias como son neurotransmisores, péptidos y hormonas.⁹ En la generación del bostezo, las vías dopaminérgicas tienen un efecto notable: la dopamina activa la producción de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo.¹⁰ La oxitocina puede activar la neurotransmisión colinérgica en el hipocampo en la formación reticular del tronco encefálico,¹¹ sitios relacionados con la génesis del bostezo. Por otro lado, se conoce de estudios donde se utiliza la asociación entre el bostezo y la integridad de las vías dopaminérgicas para la evaluación de distintos fármacos.¹²

Sobre todo lo dicho es de esperar que la enfermedad de Parkinson, donde se encuentran afectadas las vías dopaminérgicas, la frecuencia de aparición del bostezo o sus características se encuentren modificadas, por lo que la atenta observación de esta conducta puede ser utilizada como un signo para la evaluación clínica de los pacientes con Parkinson.

MÉTODOS

Para demostrar la utilidad del bostezo como signo en la evaluación clínica de los pacientes con Parkinson, se dieron los pasos siguientes:

1. Se evaluó la aparición del bostezo espontáneo en sujetos sanos y en pacientes con Parkinson sin tratamiento durante 12 h.

2. Se estimó la frecuencia de aparición del bostezo antes y después de la ingestión del medicamento en pacientes con Parkinson.

Esto se efectuó en 60 sujetos con distribución aleatoria de sexos, divididos en 2 grupos: Grupo 1- 30 sujetos sanos (controles) y Grupo 2- 30 pacientes con Parkinson.

Criterios de inclusión: tener al menos 1 año de haber sido diagnosticado con enfermedad de Parkinson idiopática. Ser atendido regularmente en consultas en el CIREN o en el Hospital "Carlos J. Finlay". Tener tratamiento con levodopa. Edad 40 años o más.

Criterios de exclusión: ingerir algún medicamento para la enfermedad que pudiera alterar las respuestas a las pruebas realizadas (sedantes, hipnóticos, antidepressivos, etc.). Presencia de enfermedad psiquiátrica o problema cognitivo que le impidiera entender las órdenes a cumplir en las pruebas de la investigación.

Todos los resultados de las pruebas y datos personales de los pacientes fueron reflejados en la planilla que incluye el software preparado para la investigación y guardados en archivos de texto y en tablas de Microsoft Excel en computadora personal Pentium III.

Para controlar posibles errores y alteraciones en la observación y recogida de los datos cada prueba fue realizada por una sola persona, calificada científicamente para la tarea; y los datos fueron archivados por esa persona, en este caso, el autor de la investigación.

A cada paciente se le entregó un acta de consentimiento informado para obtener su autorización a participar en la investigación, además se les informó de la forma de su realización. Resultó evidente también la ausencia de métodos invasivos en la investigación.

El medicamento administrado a los pacientes fue la levodopa en la dosis estipulada en los tratamientos habituales.

Se indujo el bostezo en un local con relativo aislamiento sonoro y social, mediante el uso de soporte de video en disco compacto se muestra la filmación de una persona bostezando (esto establece una inducción no medicamentosa del bostezo) y esta imagen se le puso al paciente durante media hora (12 h previas sin ingerir el medicamento, fase *off*) y se contó el número de bostezos en ese período de tiempo.

Esta filmación se le volvió a poner al paciente a la hora y media después de haber ingerido la levodopa en la dosis que usan habitualmente (según la farmacocinética del medicamento se alcanza su concentración máxima en sangre entre 1 ½ y 2 h después de haberlo ingerido);¹³ y se realizó la misma determinación, es decir, número de bostezos ocurridos.

Se calcularon estadísticas descriptivas para el número de bostezos en ambos grupos; y en el mismo grupo sin tratamiento y con este.

Se construyeron intervalos de confianza a 95 % para la diferencia de las medias de los bostezos entre el grupo control y el grupo de pacientes parkinsonianos sin

tratamiento; y entre el grupo de pacientes parkinsonianos sin tratamiento y con este. El propósito del análisis fue poner a prueba la hipótesis de que estas medias difieren entre sí, tanto entre grupos distintos como dentro del mismo grupo sin tratamiento y con este.

RESULTADOS

Se realizó comparación del número de bostezos en media hora de observación entre el grupo control y el de los pacientes con Parkinson (estos últimos sin tratamiento en las 12 h anteriores a la realización de la prueba, fase *off*) ([tabla 1](#)). La diferencia de medias fue de 14,06 y el intervalo de confianza no contiene al cero, lo que permite afirmar que son resultados con diferencia estadística significativa.

Cuando se realizó la comparación del número de bostezos en media hora de observación en el grupo de pacientes parkinsonianos, media hora antes de la ingestión del medicamento (12 h anteriores sin tratamiento, fase *off*) y 1 ½ h después de su ingestión (fase *on*) ([tabla 2](#)), la diferencia entre las medias fue de 5,333, significativa estadísticamente.

DISCUSIÓN

La disminución evidente en el número de bostezos, en media hora de observación, en los pacientes con Parkinson sin medicamento, con respecto a los sujetos controles sanos, está acorde con los mecanismos fisiológicos que subyacen en el bostezo y con lo que se esperaba obtener en la investigación.

Al ser el bostezo un fenómeno mediado por la dopamina y la acetilcolina, en este caso la deficiencia de dopamina dificulta el funcionamiento de los circuitos dopaminérgicos-colinérgicos cerebrales, por lo que estos resultados son justificados fisiopatológicamente. También la ausencia o disminución del bostezo en estos pacientes corrobora la hipótesis de su posible utilidad como marcador diagnóstico.

En cuanto al bostezo en los parkinsonianos sin tratamiento y con tratamiento, es preciso mencionar que en esta conducta las evidencias bioquímicas y farmacológicas apuntan a un papel central para los mecanismos dopaminérgicos y colinérgicos,⁹ la aparición del bostezo en pacientes parkinsonianos tratados podría iluminar este fenómeno pobremente entendido.

El mecanismo fisiológico del bostezo no está ampliamente explicado, no obstante dan apoyo a estos resultados, trabajos como el de *Stoessl* y otros, en donde se informa que la lesión bilateral con 6-hidroxidopamina en sustancia nigra suprime el bostezo inducido con apomorfina.¹⁴ La apomorfina (agonista dopaminérgico) cuando se administra directamente en el núcleo caudado induce el bostezo, lo que sugiere un sistema dopaminérgico central relacionado con este.^{15,16}

Al ser el bostezo un fenómeno mediado por la dopamina en humanos, deberá ser visto en pacientes parkinsonianos tratados con L-dopa y agonistas dopaminérgicos y su aparición es claramente un fenómeno de transición, señalizando un cambio de estado (siempre de *off* a *on*).^{17,18} Los datos aportados en estas investigaciones junto a lo referido antes brindan un soporte teórico-experimental a los evidentes

incrementos en el número de bostezos de los pacientes parkinsonianos, después de administrarle la medicación.

El intento en este trabajo de demostrar la posible utilidad del bostezo como signo para la evaluación del paciente con parkinson es respaldado en general por otros trabajos.^{17,19,20} Los resultados dan un paso importante en el afán de evidenciar uno de los usos que puede tener el bostezo en la evaluación de los pacientes referidos.

Es evidente que aún queda un largo camino que recorrer, para determinar toda la utilidad que puede tener el bostezo como signo para evaluar el paciente con parkinson. Por el momento, de este trabajo se infiere que la observación de esa conducta puede orientar a médicos y pacientes sobre la farmacodinamia y los efectos del tratamiento que se esté empleando.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Masuzaky H. Color dopplerimaging of foetal yawning. *Ultrasound Obst Gynecol.* 1996;8:355-6.
2. Bell L. Boredom and the yawn. *Rev Existent Psychol Psychist.* 1981;100:17-9.
3. Barbizet J, Yawning J. *Neurol.,Neurosurg, Physichiar* 1958;21:223-54.
4. Hausner A.P. Yawning and associated phenomena. *Physiol. Rev.* 1946;25:156-68.
5. Bernheimer J, Mayer BW, Hornykiewiez O. Brain dopamine and the síndromes of Parkinson ang Hutington. *J. Neurol Sci.* 1979;20:415-55.
6. Haffi F, Melaned E, Wurtman RJ. Portal lesions or the domaninergic nigrostriatal system in rat brain: biochemical characterization. *Brain Res.* 1980;195:123-37.
7. Mc Beer EG, Staines WA, Mc Beer PL. Neurottransmitters in the Basal Ganglis. *J Canadien Ciencias Neurol.* 1989;11:1-3.
8. Urba-Holmgren R, González RM, Holmgren B. Is yawning a cholinergic response? *Nature.* 1977;267:261-2.
9. Yamada K, Kurukawa T. Direct evidence for involvement of dopaminergic inhibition and cholinergic activation in yawning. *Phychopharmacol.* 1980;67:39-43.
10. Melis MR, ArgiolasA, Gessa GL. Apomorphine-induced penile erection and yawning: Site of action in brain. *Brain Res.* 1987;415:98-104.
11. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. *Eur J Pharmacol.* 1989;164:565-72.
12. Fukujama T. Yawning behavior for preclinical drug evaluation. *Neeth Find Exp Clin Pharmacol.* 1998;18(2):141-55.

13. Standaert D, Young G. Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman A editor. 9na ed. Vol. 1. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1996, p. 542-49.
14. Stoessl AJ, Dourish CT, Iversen SD. Apomorphine-induced yawning in rats is abolished by bilateral 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Psychopharmacology*. 1987;93:336-42.
15. Lal S, Tesfaye Y, Thavundayil J, Skorzewska A, Schwartz G. Effect of the time-of-day on the yawning response to apomorphine in normal subjects. *Neuropsychobiology*. 2000;(41):178-80.
16. Argiolas A, Melis M. The neuropharmacology of yawning. *European J Pharmacol*. 1998;343(1):1-16.
17. Goren J, Friedman J. Yawning as an aura for an L-dopa-induced «on» in Parkinson´s disease. *Neurology*. 1999;52(2):428-30.
18. Chen JJ, Obering C. A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson´s disease. *Clin Ther*. 2005;27(11):1710-24.
19. O´Sullivan J, Lees A, Hughes A. Yawning in Parkinson´s disease. *Neurology*. 1998;50(3):823-5.
20. Evidence VG, Hardy K. Yawning in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999;15:428-31.

Recibido: 18 de junio de 2007.
Aprobado: 5 de julio de 2007.

Dra. *Susana Chao González*. Calle 40 No. 102 Apto 6 e/ 1ra y 3ra. Playa. Teléf.: 205-6393. Correo electrónico: susana@giron.sld.cu
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".

Tabla 1. Medias y desviaciones estándar obtenidas de los bostezos en 30 sujetos sanos y en 30 pacientes con parkinson con el tratamiento suspendido por 12 h

Variables	Grupo 1 (control)	Grupo 2 (Parkinson sin tratamiento)	Intervalo de confianza
Bostezos (en ½ hora de observación)	Media 15,086	Media 1,700	(12,560; 15,653)
	Desviación estándar 3,781	Desviación estándar 1,932	

Tabla 2. Medias y desviaciones estándar obtenidas de los bostezos ocurridos en los 30 pacientes con parkinson a las 12 h de suspender su tratamiento habitual y a la hora y media después de restituida la medicación

Variable	Parkinsonianos sin tratamiento	Parkinsonianos con tratamiento	Intervalo de confianza
Bostezos	Media 1,700	Media 7,033	(4,386; 6,281)
	Desviación estándar 1,932	Desviación estándar 3,245	