

## BASES BIOQUIMICAS DEL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO DEL RETARDO MENTAL

Francisco Cruz Marín\*

### RESUMEN:

*El conocimiento actual sobre los mecanismos fisiopatológicos, que producen las manifestaciones clínicas de una enfermedad genética, ya sea monogénica, poligénica o por aberración cromosómica, ha permitido conocer que en dichas enfermedades se producen múltiples cambios bioquímicos. Estos conducen a una alteración del metabolismo normal de los principales componentes orgánicos, como son los aminoácidos, las vitaminas y los minerales, lo cual se traduce clínicamente en un complejo cuadro síndrómico, acompañado por un retardo mental importante.*

*El déficit de ciertas vitaminas y minerales ha sido bien documentado en la literatura. Esto ha permitido proponer un tratamiento médico, cuyo propósito es suplir al paciente con altas dosis de esas sustancias, para compensar los bajos niveles plasmáticos de algunas de ellas, así como para alcanzar un acción bioquímica, que modifique las funciones metabólicas generales y también que influyan sobre la actividad mental, siendo la elevación del coeficiente intelectual el objetivo fundamental.*

*El análisis de los resultados publicados por algunos autores, permite definir dos grupos. El primero de ellos postula un beneficio absoluto, y un éxito en el aumento de la capacidad intelectual, y un segundo grupo en el cual los resultados controversiales no permiten afirmar dicho beneficio.*

*Esta ambigüedad en los resultados es producto de las diversas metodologías utilizadas, de las dosis suministradas, y de los grupos etarios.*

*Juegan un papel importante los instrumentos de evaluación escogidos por el investigador. Al ser diferentes las metodologías utilizadas, no son congruentes los resultados; por tanto, una comparación entre ellos no puede ser efectuada, ni un concepto claro sobre el beneficio puede ser sustentado en los resultados negativos. Es por esto que creemos que nuevos intentos deben ser realizados para obtener una conclusión atinada de dicho beneficio.*

*Además se discuten aspectos psicológicos, de las reacciones y sentimientos que experimentan las personas que rodean al paciente, tratando de explicar el negativismo que existe entre los que laboran en este campo, y los inconvenientes para hacer avanzar una terapéutica, que busque mejorar el coeficiente intelectual cuando insistentemente se ha dicho que no hay ninguna posibilidad para una rehabilitación integral.*

*[Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(4):259-268].*

### INTRODUCCION:

El nacimiento de un niño portador de una enfermedad que produzca retardo o debilidad mental, desata entre sus familiares, así como en las demás personas que lo rodean, una serie de sentimientos y reacciones, producto de la existencia de algunos valores y estereotipos dentro de la sociedad actual, que coloca la actividad mental como uno de los principales atributos del ser humano.

La característica esencial de estos sentimientos, es la de ser de tipo negativos, y entre ellos se destacan principalmente los sentimientos de rechazo y de culpabilidad, siendo los primeros en experimentarlos los padres al recibir la noticia, que produce reacciones de asombro, incredulidad, sorpresa, frustración, tristeza y rabia, conforme pasa el tiempo, logran transformarse en sentimientos de aceptación, sobreprotección y conformismo, que se manifiesta algunas veces como una derrota moral que conduce frecuentemente a la desintegración de la pareja, o a la alteración total o parcial del patrón normal de la vida en familia (2).

Estos sentimientos no sólo involucran a los familiares, sino que incluyen también a los profesionales que participan en el nacimiento del niño, como es el caso de los gineco obstetras, pediatras, o del genetista. A ellos les corresponde dar la noticia, que resulta desagradable para los padres bajo cualquier circunstancia. El profesional de la medicina adopta frecuentemente una actitud defensiva para protegerse de la posible des-carga de culpabilidad que hacen los familiares, tratando ellos mismos de evadir dicho sentimiento.

La actitud defensiva y negativa del médico se

\* Especialista en Genética Médica Fundación P. E. G., Apto. 252 Bo. México, San José.

traduce muchas veces en pocas indicaciones para la madre, así como en la poca importancia que se le da a sus inquietudes, en las entrevistas cortas y en el evitar la relación directa con la familia. Lo más común es que el médico minimice el problema, diciendo que el retardo es leve, o les menciona la clásica fórmula de que se trata de un grado mínimo de retardo, clasificación que no tiene razón de ser.

Por su parte, la madre ansiosa y con una actitud de negación ante la enfermedad, busca a otros profesionales en salud, con la esperanza de que exista un error en el diagnóstico. Al no poder contradecir el médico dicha situación y ante la impotencia de dar una solución favorable al problema, Opta por enfrentar a la familia ante una realidad pesimista. Se le informa que en el campo del retardo mental, es muy poco lo que se puede hacer, que no existe un tratamiento efectivo de ningún tipo. Se condena así de por vida al paciente, ya que los padres desilusionados desde el inicio pierden todo interés en la lucha por rehabilitar y mejorar al niño.

Para salir del apuro, se recomienda la estimulación precoz. Esta es una solución parcial al problema, ya que es efectiva únicamente en aquellos casos en los cuales la naturaleza ha dado al niño una debilidad mental leve, o es producto de un medio poco estimulante.

En el personal de educación especial, el negativismo y la frustración se alcanza conforme pasan los años laborados. Se hacen evidentes los pobres resultados obtenidos, luego de una ardua labor de entrenamiento y aprendizaje de una conducta repetitiva, que no logran en ningún modo mejorar la capacidad racional del niño, ni puede impedir el deterioro progresivo que sufre el paciente. Es importante en este punto, comprender que la educación especial y la estimulación precoz, lejos de ser la solución para el retardo mental, constituye una alternativa paliativa para un complejo problema médico aún no resuelto.

Cuando el médico intenta cambiar la evolución natural de estos pacientes, se encuentra muchas veces con sentimientos negativos de la familia, y de muchos profesionales que participan en la rehabilitación del paciente. El problema tiene múltiples causas etiológicas, que pueden ser hereditarias o adquiridas, así como alteraciones bioquímicas complejas, mal comprendidas todavía. Lo anterior obliga a un estudio intenso y a convertirse en un híbrido entre la clínica y la bioquímica, campo en el cual el médico no es el más diestro.

Cualquier intento terapéutico que se inicie, será

visto con cierta actitud negativista, comprensible debido a que las experiencias precedentes carecieron de toda base científica, y se efectuaron en el más profundo misterio. Como prueba de ello es la no existencia en la literatura médica costarricense de ningún rastro de los resultados obtenidos. La intervención que se desprenda de este trabajo se realiza amparada por la literatura médica, basados en el análisis crítico de autores estadounidenses como PUESCHE (28) y R. HARREL (16) o europeos como J. LEJEUNE en París (23), BJORKSTEN en Suecia (7) y otros autores que estudian el metabolismo alterado en las enfermedades genéticas y que han basado sus experiencias en la hipótesis de L. Pauling (26).

### **BASES FISIOPATOLOGICAS DE LAS ENFERMEDADES GENETICAS**

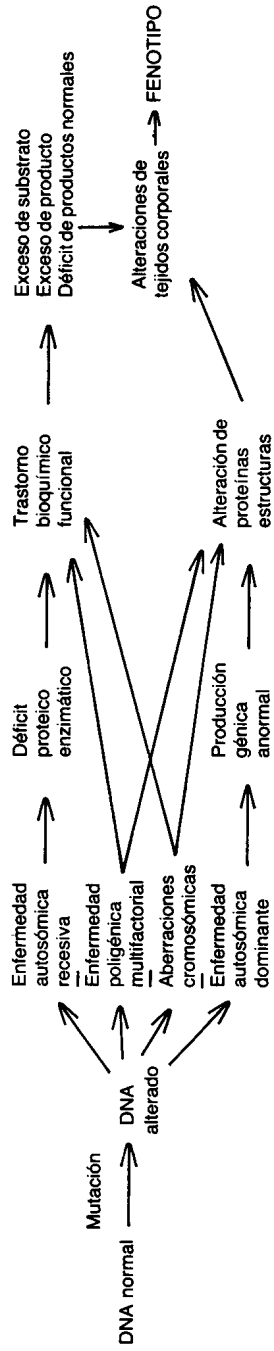
El tratamiento médico de una enfermedad hereditaria, hasta hace unos pocos años, era una mera especulación teórica. Pero gracias a los nuevos conocimientos fisiopatológicos de estas enfermedades, esta idea se ha convertido en una realidad, aunque debido a la complejidad del problema, quedan sin resolver una serie de interrogantes.

Estas bases fisiopatológicas definen las alteraciones bioquímicas plasmáticas y tisulares, que provocan una alteración génica, poligénica o una aberración cromosómica. El esquema de la fisiopatología de las enfermedades hereditarias y las posibilidades de prevención, tratamiento y curación se ilustran en la Figura 1, tomada de A. Baldeol (4) y modificado por el autor con base en las investigaciones realizadas (9).

No trataremos en detalle las alteraciones de un solo gen o poligénicas, interesan las aberraciones cromosómicas, cuyo ejemplo más frecuente es el Síndrome de Down o la trisomía 21, que constituye la expresión máxima de la enfermedad génica. La Figura 1 permite definir como en una aberración cromosómica el exceso de material genético produce anomalías de las proteínas estructurales, responsables de los cambios del fenotipo del paciente. Este fenotipo se altera en forma tan importante, que separa a éste del fenotipo normal de sus progenitores. Además permite definir tres niveles posibles de intervención: el primer nivel trata de prevenir que se produzca una mutación del DNA y los factores identificado como causantes han sido descritos en la literatura. En Costa Rica hemos identificado algunos de ellos (9), y creemos que al evitarlos se puede disminuir el riesgo de apari-

FIGURA 1

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS SEGÚN EL NIVEL DE ALTERACIÓN



I NIVEL: PREVENCIÓN

- Edad paterna y materna
- Consanguinidad
- Enf. previas
- Drogas
- Tóxicos
- Déficit inmunológico
- Virus
- Stress
- Dieta deficiente
- Radiación
- Comportamiento sexual

II NIVEL: CURACIÓN

- a. Corrección génica:
  - Supresión génica
  - Utilización Episomas
- b. Reemplazamiento génico:
  - Mutación dirigida
  - Transformación
  - Transducción
- c. Manipulación génica:
  - Control del alelo mutante

III NIVEL: TERAPÉUTICA

- a. Manipulación enzimática:
  - Deficiencia en la relación apoenzima-coenzima
  - Enzimas sin vitaminas
  - Defectos de catálisis
- b. Corrección bioquímica:
  - Reducción de sustrato
  - Reemplazamiento de producto ausente
- c. Tratamiento quirúrgico paliativo

ción de una alteración genética.

En el segundo nivel, se anotan una serie de procedimientos propios de la ingeniería genética, que permitirían la curación del paciente. Desafortunadamente, estos procedimientos están aún a nivel experimental en seres inferiores, y para efectuarlos en seres superiores, falta un largo trecho por recorrer, sobre todo por la complejidad del ser humano; no entraremos en los detalles de este tipo de procedimiento en este trabajo.

En tercer lugar, tenemos lo que llamamos la intervención terapéutica, procedimiento que consiste en manipular las alteraciones enzimáticas por medio de una modificación de la relación apoenzima-coenzima, sustancias sobre las cuales se manifiesta la mutación genética. La mayoría de las coenzimas conocidas son vitaminas y minerales, de fácil dosificación, y sin efectos secundarios graves, lo cual abre la posibilidad de darlas a altas dosis para lograr una acción bioquímica que modifique el metabolismo del paciente (4).

Las vitaminas y los minerales, para poder intervenir en las reacciones bioquímicas, deben seguir una serie de pasos, los cuales tienen una regulación génica. Es por esto que una mutación puede alterar la relación entre la apoenzima y la coenzima, al interferir en su proceso de absorción, transporte, activación y ensamblaje para formar la holoenzima. Todos estos mecanismos tienen una regulación génica.

El proceso de absorción de una coenzima o vitamina puede ser alterado por un bloqueo del paso de dicha sustancia a través de la pared intestinal, lo cual conduce a una modificación de la relación apoenzima-coenzima al faltar un elemento de la relación. Como ejemplo tenemos la alteración existente en la absorción de la vitamina A en la trisomía 21, que ha sido descrito y mencionado por Krieger (22) y Warkany (35) y Heeley (17). Otras alteraciones modifican el transporte a nivel sanguíneo, hasta los tejidos blancos centrales o periféricos, que son los ejecutores de la función y que en última instancia son los modificados.

Existen varios mecanismos para el ingreso de las vitaminas a la célula. Dentro de ella la vitamina debe convertirse en su forma activa o sea en una coenzima, la cual debe unirse a la apoenzima y por medio de un ensamble entre ella y el sustrato se forma el complejo llamado holoenzima. Este se cree es el punto principal sobre el cual interviene la mutación, y es responsable de las alteraciones metabólicas en el paciente.

El desequilibrio de la relación apoenzima-coen-

zima es producto también de la doble dosis génica, que origina una elevación de una enzima determinada y que induce una aceleración de varias reacciones metabólicas. Esto provoca un consumo excesivo de coenzimas que se traduce en el paciente en un déficit que puede resultar en requerimientos aumentados de esa coenzima que se traduce en el paciente en un déficit que puede resultar en requerimientos aumentados de esa coenzima, lo cual requiere una adecuada suplementación.

#### **FORMAS DE MANIPULACION ENZIMATICA:**

Una de las formas de manipular la relación apoenzima-coenzima es aportando grandes cantidades de uno de los componentes de la relación. En este caso, están a nuestro alcance las coenzimas, que son vitaminas, denominándosele a este procedimiento el nombre de megavitaminoterapia (4). Se logra en esta forma una concentración elevada de la coenzima, la cual tiene una función bioquímica y no de suplementación dietética, con la consecuente modificación metabólica. A la vez, esta concentración elevada de vitaminas proporciona un ambiente más apto para las funciones de la mente, como la afirma L. Pauling (26).

En aquellos casos en los cuales la coenzima no es una vitamina sino un mineral, el mecanismo de acción es diferente y consiste en la actuación del ión metálico como un catalizador, aumentando la velocidad y la actividad de una determinada reacción. Otros tipos de manipulación enzimática son conocidos, aunque no utilizados en el retardo mental. Son poco prácticos para efectuarlos y todavía están en experimentación, como es el reemplazo directo de una enzima, transfusiones de plasma y el trasplante de órganos.

Las megavitaminas han sido utilizadas en un grupo de enfermedades de origen monogénico con gran éxito, pero en forma separada. Por ejemplo, se han usado altas dosis de Vitamina B<sub>2</sub> en la acidemia metilmalónica; la tiamina ha sido utilizada en la enfermedad del jarabe de arce; la piridoxina en la hiperoxaluria, y en la homocistinuria, y así se producía mencionar unos 25 ejemplos en los que las megavitaminas han tenido una acción beneficiosa para el paciente (4).

Al analizar estos tipos de mecanismos fisiopatológicos, se ve que el concepto expresado por R.J. Williams (16), de enfermedad genotrófica toma actualidad, ya que este autor propuso lo siguiente: "Una enfermedad genotrófica es

aquella que tiene un origen genético, y la suplementación de uno o más nutrientes produce una mejoría cuando el aporte es adecuado”.

Un concepto muy cercano al de Williams es el de Linus Pauling (26) que propone la terapia ortomolecular como una forma terapéutica para los problemas mentales. Está basada en el principio de mejorar el funcionamiento a la mente un ambiente óptimo, con base en las sustancias que se encuentran normalmente en el cuerpo humano, como las vitaminas, los minerales y los aminoácidos.

Dentro de las investigaciones que se realizan en la trisomía 21, las alteraciones bioquímicas ocupan un lugar muy importante, y un análisis de esta problemática fue publicado por J. Lejeune, (23). Este autor aporta una serie de elementos de juicio que permiten concluir que el síndrome de Down o trisomía 21 se comporta como una enfermedad genotrófica, y una terapia ortomolecular debe mejorar a dichos pacientes, sobre todo en su función mental.

#### **LA TRISOMIA 21 COMO UNA ENFERMEDAD GENOTRÓFICA**

Se cree que la trisomía 21 se comporta como una enfermedad genotrófica, con base en las alteraciones de tipo metabólico que presenta, como son:

##### **a- Alteración del metabolismo de los aminoácidos:**

En el metabolismo de los aminoácidos se encuentra alterado principalmente el triptófano, la glicina y la hidroxiprolina.

La alteración principal en el metabolismo del triptófano es la desviación que sufre este aminoácido hacia la síntesis de ácido kinurénico y ácido antranílico, produciendo un déficit en la vía principal de este aminocompuesto, como es la síntesis de la 5 hidroxitriptamina, mejor conocida como serotonina. Este hecho ha sido bien demostrado por F. Rosner (30), quien relaciona este déficit con la hipotonía del niño trisómico 21. Bazelón y colaboradores lograron hacer desaparecer la hipotonía al dar un precursor de serotonina, como el 5 hidroxitriptófano (5).

Pero no sólo se ve afectada esa vía, sino que posiblemente se produce un déficit de la entrada del formil al metabolismo de los monocarbonatos provenientes del compuesto formilkinurenina, también afecta la vía que conduce a la síntesis del NAD: es decir, el triptófano origina a la nicotamida, que junto con un nucleótido forma el NAD,

compuesto importante en la utilización de la energía (19).

Es importante mencionar que los estudios efectuados con el triptófano han permitido conocer una serie de alteraciones del metabolismo intermedio, como por ejemplo, en el glioxalato que se excreta como oxalato, el cual se eleva cuando se da carga de triptófano a un paciente normal (36). Cuando dicha carga se le da a un paciente trisómico 21, la oxaluria es normal, pero si se le condiciona un déficit de Vitamina B<sub>6</sub> al paciente, se produce una elevación de la oxaluria. Esto permite afirmar que el metabolismo de el glioxalato, la serma y la hidroxiprolina están alterados en estos pacientes (Fig. 2).

##### **b- Metabolismo de las vitaminas:**

En el metabolismo de las vitaminas, es donde es más evidente y más fácilmente reconocible el efecto deletéreo de una alteración cromosómica, y es el punto más fácil de corregir, por medio de una terapéutica a base de dichos compuestos.

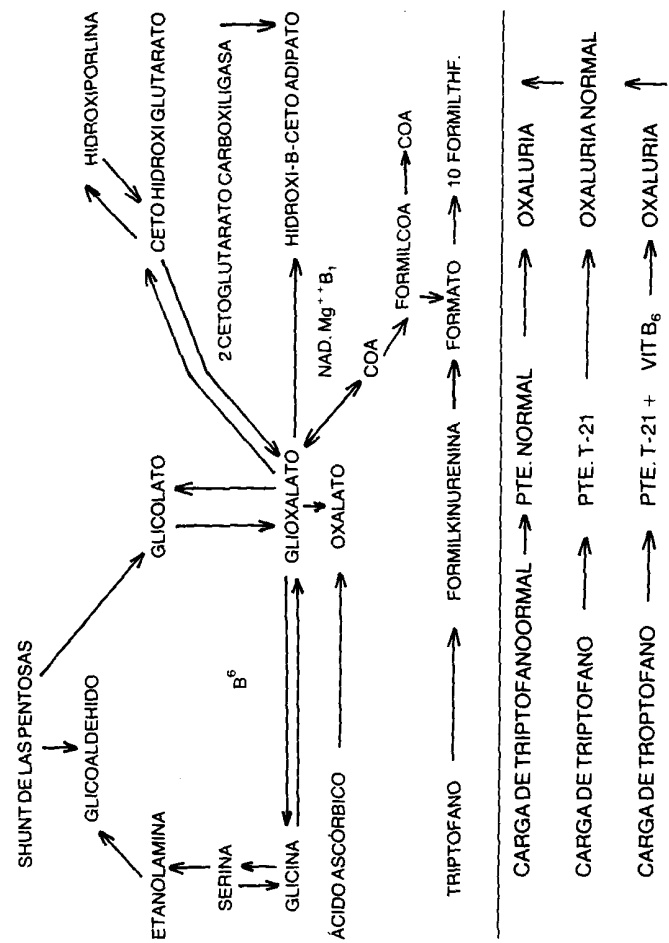
Actualmente han sido demostradas alteraciones de la vitamina A (22), vitamina B<sub>1</sub> (23), vitamina B<sub>6</sub> (28), vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico (31), niacina (19) y de la vitamina C (6,16). La alteración de la vitamina A consiste en un defecto de la absorción, hecho documentado por Sobel A.E. y mencionado por Krieger I (22), Warkany (35). Estos autores están de acuerdo en que el déficit no produce los efectos visuales propios de esta carencia, pero señalan la presencia de otras manifestaciones como: falla para progresar, infecciones frecuentes y retardo mental.

La alteración de la vitamina B<sub>1</sub> ha sido descrita por Lejeune (23), y consiste en que estos pacientes cursan con una disminución de la actividad de las enzimas llamadas transcetolosas, que actúan en la vía de las pentosas (“SHUNT”) en la conversión de D-ribosa 5 fosfato a gliceraldehído -3 fosfato, son enzimas vitamino B dependientes, lo cual condiciona una falta de energía. Algunos síntomas del Síndrome de Down recuerdan este déficit, como son los párpados caídos, nistagmus, hipotomía, lesiones de mucosas, y otros.

Otro hecho que prueba la necesidad de tiamina en estos pacientes es que el paciente con Síndrome de Down cursa con una actividad disminuida de la enzima - 2 cetoglutarato - carboxilgasa en el metabolismo del glioxalato, que transforma el glioxalato en hidroxil-B-ceto-adipato, cuya importancia no está establecida en este problema (23).

La vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina, no está en déficit

**FIGURA 2**  
**ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE GLIOXALATO**  
**EN LA TRISOMIA 21**



en la trisomía 21 pero su acción beneficiosa sobre la actividad física y el coeficiente intelectual, ha sido propuesta por muchos autores, entre ellos Pueschel en 1980 (28). Pero conocemos su acción sobre el metabolismo del triptofano, el cual ha sido estudiado por Helley y colaboradores (17), que afirman que altas dosis de piridoxina pueden corregir parcial o totalmente el déficit de serotonina, producto del error del metabolismo del triptofano.

En el Síndrome de Down, se producen en forma más acentuada los fenómenos derivados del déficit de piridoxina, como son la disminución de la niacina, del ácido gamma aminobutírico (GABA), elevada excreción de ácido xanturénico y aumenta la oxaluria cuando se da una carga de triptofano (35). Al ácido fólico y a la vitamina B<sub>12</sub>, cuyo metabolismo está muy relacionado, no se les conoce aún una alteración específica, pero basados en el conocimiento actual del metabolismo normal de los aminoácidos y de sus alteraciones patológicas, es que nace la hipótesis propuesta por Jerome Lejeune (23), en la cual propone, como un factor importante en el retardo mental, la alteración del ciclo de los monocarbonatos, o sea el ácido fólico, fundamental para la síntesis de purinas. La alteración descrita es un bloqueo en la entrada del metil, al THF, (tetrahidrofólico) o al 5-10 metilen THF (31).

La vitamina B<sub>12</sub> se debe dar por la interrelación con el ácido fólico, y por su acción específica en el sistema nervioso, ya que su déficit produce alteraciones desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) (31).

La vitamina C está alterada, pero faltan pruebas de su significado clínico, sobre todo se da por su acción sobre el procolágeno y la elastina sobre las que tiene una función estabilizadora (23). También se busca su acción antidepresiva, descrita por Cocchi (10), y su acción beneficiosa sobre el coeficiente intelectual, como lo describen Kubala y colaboradores (16), así como su intervención en el metabolismo del oxalato y del triptofano (30).

#### **c- Alteración de los minerales:**

El primer informe de una disminución en los niveles plasmáticos, eritrocitarios, y en leucocitos del ión zinc fue publicado por A. Milunsky en 1970 (20). Posteriormente lo confirmó Sandstead (1) y por Bjorksten (7) en 1980, quien postula un tratamiento a base de sulfato de zinc. Este compuesto corrige los niveles plasmáticos y la quimiotaxis leu-

cocitaria, aumentando la resistencia a las infecciones tan frecuentemente en este síndrome (11).

Conforme se ha avanzado en las investigaciones del déficit de zinc, se ha podido aislar un síndrome producto de la carencia de este elemento. Al comparar esta serie de síntomas con los del Síndrome de Down, existe una semejanza entre los síntomas de ambos procesos, como son las lesiones de las mucosas y piel, irritabilidad, falta de concentración, hipogonadismo, alteraciones de uñas y retraso en el crecimiento (1).

La acción sobre el SNC no es del todo clara, pero se sabe que en pacientes con déficit de zinc, como en la acrodermatitis enteropática, hay irritabilidad, depresión y labilidad emocional, aunque su acción específica debe estudiarse antes de dar una conclusión final (27).

Este déficit se puede explicar diciendo que en el Síndrome de Down hay una serie de enzimas elevadas, como la fosfatasa alcalina, que es una metaloenzima que utiliza zinc. La superóxido-dismutasa elevada en estos pacientes está constituida por dos átomos de zinc y uno de cobre, por lo cual se puede pensar que este síndrome cursa con necesidades aumentadas de zinc (24). Recientemente se reportó el déficit de selenio (25), y que tiene relación con la elevación de la enzima glutatión peroxidasa, que incluye este metal en su molécula.

#### **d- Otras alteraciones metabólicas:**

Las alteraciones en el metabolismo del oxígeno son producto de la elevación de las enzimas superóxido-dismutasa (24) y glutatión peroxidasa (33). Esta última produce un trastorno de los iones peróxido. Además, existe un aumento de otras enzimas, como las fosfatasas ácida y alcalina y una elevación del ácido úrico, sin que se tenga una explicación clara de estas alteraciones (14).

### **EXPERIENCIAS EN RETARDO MENTAL Y EN LA TRISOMIA 21 CON MEGADOSIS DE MEGAVITAMINAS**

El uso de vitaminas y minerales en altas dosis en el tratamiento de enfermedades que provocan una disfunción del sistema nervioso central, se inició con los estudios de Golden (15), que trataron con megadosis de vitaminas a pacientes esquizofrénicos, informando haber obtenido algún beneficio. Inmediatamente, otras experiencias han sido

efectuadas en Alemania, sobre todo en pacientes con el Síndrome de Down. Por ejemplo, Haubolt utilizó una mezcla de vitaminas minerales y hormonas, que llamó Terapia Básica, e informó que era beneficiosa para sus pacientes (28).

En 1960, los autores White y Kaplitz, con el mismo protocolo de Haubolt, (28) trataron a un grupo de pacientes con Síndrome de Down, y no obtuvieron beneficio positivo alguno. Ese mismo año, Bumbalo T.S. (8) utilizando la serie U (unos 50 compuestos, entre vitaminas, minerales, hormonas y enzimas), trató a un grupo de pacientes con Síndrome de Down durante 9 meses, obteniendo resultados negativos, pero dicho reporte carece de todo tipo de análisis estadístico.

En 1969, A. Cott publicó un reporte de 6 niños esquizofrénicos, los cuales mejoraron su condición cuando fueron tratados con altas dosis de niacinamida, ácido ascórbico, piridoxina, vitamina E, y pantotenato de calcio (15).

En 1975, el autor norteamericano Turkel trató a un grupo de pacientes con lo que llamó la Serie U, con resultados satisfactorios (28).

En 1978, E. Arnold trató durante dos semanas a un grupo de 31 pacientes con disfunción cerebral mínima, en un estudio a doble ciego, utilizando niacina, ácido ascórbico, piridoxina, pantotenato de calcio y ácido glutámico, logrando encontrar diferencias en los grupos. Los pacientes que mejoraron pertenecían al grupo control (3).

También Rimland B. y colaboradores en California, dieron tratamiento con altas dosis de pindoxina a 200 niños autistas, notando gran mejoría en su conducta. Por esta razón, diseñaron un estudio de doble ciego, con suspensión de la piridoxina y observaron alguna mejoría durante el tratamiento y un deterioro con la suspensión (29).

En 1979, J. Keshner trató a 20 niños con problemas de aprendizaje, dándoles una dieta y suplementación con vitaminas, entre las que dio piridoxina, ácido ascórbico, niacinamida, pantotenato de calcio. No logró demostrar ningún cambio en el coeficiente de dichos niños, pero no pudieron evaluar la acción de las vitaminas (21). En 1980, S. Pueschel trató 88 niños con 5 hidroxitriptofano y piridoxina, reportando mejoría en la realización de labores, así como en la adaptación social (28).

En 1981, R. Harrel estudió a un grupo de 16 niños, a los cuales dió 11 vitaminas y 8 minerales. Durante los primeros 4 meses existió un grupo tratado y otro grupo con placebo. A los cuatro meses, se midió el desarrollo intelectual

alcanzado por ambos grupos y a los niños con placebo se les dió megavitaminas. Al final se obtuvo una mejoría en todos los casos. La Dra. Harrel reporta que los más beneficiados con su tratamiento han sido los niños con Síndrome de Down, que obtuvieron ganancias de hasta 25 puntos en el coeficiente intelectual, y lo más sorprendente del tratamiento son las modificaciones del fenotipo que reporta (16).

En 1983, Bennett F. C., tomando como modelo el protocolo de Harrel, trató a 20 pacientes con Síndrome de Down, con edades entre 5 y 13 años, y en donde la mayoría eran puberales. Al cabo de 8 meses, no logró demostrar diferencias en el comportamiento o en el coeficiente intelectual, ni encontró mejoría en su salud o crecimiento, y reporta regresión en algunos pacientes (6).

Existe también en la literatura una serie de evaluaciones de las megavitaminas, que discute indicaciones, efectos secundarios, interacciones con otros medicamentos, y reportes previos de efectividad, como los análisis de V. Herbert (18), de G.S. Golden (15), de J.R. Dipalma (12), de Dowling T. P. (13), y Sievers (32), pero no hay un criterio uniforme que permita definir el beneficio real de dichos compuestos, ni estos autores aportan datos que afirmen o nieguen dicho valor. Lo único que sí confirman es la inocuidad del tratamiento.

En conclusión, creemos que existen suficientes argumentos en la literatura para poder afirmar que la suplementación de vitaminas y minerales a pacientes con retardo mental, mejora una serie de variables del estado general de salud del paciente y de su nivel intelectual. Además modifica la homeóstasis de las vitaminas del sistema nervioso central, proporcionando un ambiente molecular más apto para la función intelectual, como lo manifiesta Spector (34), quien ha estudiado las funciones metabólicas cerebrales de estos compuestos.

Esta modificación se relaciona con beneficio intelectual, lo que se ha observado en los pacientes tratados sobre todo a temprana edad. Este no es el caso de los estudios de Bennett (6), quien prueba el beneficio de esta terapéutica en un grupo de pacientes puberales, edades en las cuales el beneficio mínimo, debido al deterioro que se produce en el SNC durante los primeros años de vida o una vez que ocurre, este deterioro durante el cual el paciente cursa con una función metabólica inadecuada, el daño ya no es reversible.

## ABSTRACT

### BIOCHEMICAL BASIS OF MENTAL RETARDATION MEDICAL TREATMENT

*Current knowledge of the physiopathological mechanisms which cause the clinical signs of genetic disease, demonstrates that a number of biochemical changes take place, which develop into an alteration of the normal metabolism of main organic components, namely aminoacids, vitamins and minerals, and which give rise to a complex syndrome. These changes are always accompanied by important mental retardation. The literature has documented certain vitamin and mineral deficits. Medical treatments have been proposed, which indicate high doses of the substances, to compensate both the low plasmatic levels and their biochemical actions, and thus modifying general metabolic and mental activities. The main objective is to raise the intellectual quotient of the patients.*

*The analysis of some of these results is controversial, and there is no consensus on the therapeutic results. However, the diversity of dosage and substances utilized, as well as deficiencies, both in methodology and evaluation of the result s, make it difficult to arrive at objective conclusions. There is a definite need to carry out further clinical therapeutic experiences.*

*The negative psychological attitudes of those who treat and care for patients is discussed, since it is an important factor in the slow advance in this field.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Aggett P. J. Harries J. T. Current status of zinc in health and disease state. *Arch. Dis. Childhood.* 1979; 54:999-917.
2. Aguiló A., Lacassie Y. Manejo inicial de los padres de niños con malformaciones o afecciones genéticas, detectables al nacer. *Rev. Chil. Pediatr.* 1983; 54(6):442-447.
3. Arnold L. E. Christopher J. Huestin R. D. Smeltzer D. J. Megavitamins for minimal brain dysfunction. *JAMA* 1978; 240:2642-2643.
4. Baldellow Vásquez A. Perspectivas actuales en el tratamiento de las enfermedades hereditarias. *Ann. Esp. Pediatr.* 1983; 19, Supl. 18:71-83.
5. Bazelon M. Paine, R. S. Cowie U. A. Hunt P. Houck J. C. Reversal of hipotonia in infants with Down's syndrome by administration of 5 hidrositriptophan. *Lancet* 1967; 1:1130-1133.
6. Bennett F. C. Mc Clelland S. Kriegsmann M. A. Andrus L. B. Sells C. J., Vitamin and mineral supplementation in Downs syndrome. *Pediatrics* 1983; 72:707-713.
7. Bjorksten B. Back O., Gustavson. K. H., Hallmans. G., Hagglof B. Tamvik A. Zinc and inmune funtion in Down's syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 1980; 69:183-187.
8. Bumbalo T. S. Morelewicz H. V. Berens D. L. Treatment of Down's syndrome with the "U" series of Drugs. *JAMA* 1964; 187:361.
9. Cruz Marín F., Camacho V. J. S. Rivera M., J.C. Saborío. R. M. La trisomía 21: Estudio retrospectivo de 658 casos. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1985; 6 (2):51-72.
10. Cocchi P. Silenzi M. Calabré G. Salvi G. Antidepressant effects of vitamin C. *Pediatrics.* 1980; 65:862-863.
11. Correction of impaired inmunity in Down's syndrome by zinc. *Nutrition Reviews.* 1980; 38:365-375.
12. Di Palma J. R. Mc. Michael R. Assessing the value of meganutrients in disease *Bull. N. Y. Acad. med.* 1982; 58:254-262.
13. Dowling T. P. The use of vitamins. *Am Druggist.* 1983; 8:59- 65.
14. Givovich L. Colombo M. Lacassie U. Tratamiento actual del Síndrome de Down *Rev. Chil. Pediatr.* 1982:53:496-502.
15. Golden G. S. Nonstandard therapies on Se developmental disabilities *Am. J. Dis. Child.* 1980; 134:487-491.
16. Harrel R. Capp R. H., Davis D. R. Peerless. J. Ravitz L. Can nutritional suplementes help mentally retarded children? an exploratory study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1981; 78:574-578.
17. Heeley A. F. Roberts G.E. A study of tryptophan metabolism in psychotic children. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1966; 3:708-718.
18. Herbert V. The vitamin Crase *Arch. Intern. Med.* 1980; 140:173-176.
19. Jerome H. Lejeune J. Turpin R. Etude de l'excretion urinaire de certain metabolites du triptophane chez les enfants mongoliens. *C.R. Acad. Sci Paris* 1960; 251:474-476.
20. Karmann J. F. Le zinc en pathologie Humaine *Pediatric*1978; 33:99-102.
21. Kershner J. Hawke W. Megavitamins and learning disorders. A controlled double-blind experiment. *J. Nutr.* 1979; 109:819-826.
22. Krieger I *Pediatrics disorders of feeding, nutrition, and metabolism.* John Wiley and sons. New York, USA. 1982; 1 Ed.: 212-250.
23. Lejeune J. investigations biochimique et trisomie 21. *Ann. Genet.* 1979; 22:67-75.
24. Mattei J. F. Charvet. J. P. Mattei MG. Garnier J. M. Giraud F. Trisomie 21 partielle et augmentation d'activite de la superoxydismutase erythrocytaire. *Huitième reunión du groupe de biologie applique a la pediatrie* Paris 19 oct. 1980.
25. Neve J. Seleniu, zinc, and copper in Down Syndrome blood levels and relation with glutation peroxidase and SOD. *Clin. Chim. Acta.* 1983:133:209-214.

26. Pauling L. Orthomolecular Psychiatry. *Science*. 1968; 160:265-271.
27. Pekarek R. S. Sandstead H. H. Jacob. R. A. Barcome D. F. Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32:1466-1471.
28. Pueschel S. M. Reed. R. B., Cronk. C.E. Goldstein B.I. 5-Hydroxytryptophan and pyridoxine. Their effects in young children with Down's syndrome. *Am. J. Dis. Chil.* 1980;134:834-844.
29. Rimland B. Callaway E. Dreyfus P. The effects of high doses of vitamin B<sub>6</sub> on autistic children: A double blind crossover study. *Am J. Psychiatry.* 1978; 235:472-475.
30. Rosner F., Ong. B.H. Paine, R. S. Mahanand D. Blood Serotonin activity in trisomic and translocation Down's syndrome. *Lancet* 1965;1:1191-1193.
31. Rowe P.B. Inherited disorders of folate metabolism. In Stanbury J.B. Wyngaarden J.B. Fredrickson D. *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Inc. Ed. IV, 1978; 430-457.
32. Sievers ML. Herrier R. Megavitamin therapy for overdose. *Arch. Intern Med.* 1980; 140:1676-1677
33. Sinet P.M. Lejeune J. Jerome J. Trisomy 21 (Down's syndrome) Glutathione peroxidase, hexose monophosphate shunt and I. Q. *Life Sciences* 1979; 24:29-34.
34. Spector R. Vitamin Homeostasis in the Central Nervous system. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296:1393-1398.
35. Warkany J. *Congenital Malformation*. Year book Medical Publishers Inc. Chicago, 1971; 37:332.
36. Williams E. H. Smith L. H. Primary oxaluria. In Stanbury J. B. Wyngaarden J. B. Fredrickson D. *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Inc., Ed. IV, 1978; 182-204.