

Trisomía 21. Resultados en 18 meses de tratamiento con Dimetilsulfóxido y Aminoácidos

Dres.: Manuel Aspillaga,* Isabel Avendaño,* Ghislaine Morizon,* Javier Cox,* Nadja Antonijevic,* Viviana Mosca.*

Entre los problemas médicos que la ciencia ha tratado de resolver desde antiguo se encuentra el retardo mental y su tratamiento. Ello ha sido difícil por ser múltiples las noxas causantes y permanecer aún oscura la etiopatogenia. Lentamente se han desglosado causas, pudiéndose ya en muchas tratarlas y aún prevenirlas. El daño ya establecido en el sistema nervioso central, sin embargo, es imposible de reparar. Por eso los resultados serán mejores mientras más precoz sea la terapia. Se sabe que la función neuronal está deprimida en muchos de los déficits mentales, debiendo ser estimulada con el tratamiento a usar.

Una de las patologías más frecuentes entre los daños cerebrales, que encuentra el pediatra y que arrastra grandes repercusiones sociales, es la trisomía 21 o síndrome de Down; por este motivo se la escogió para ensayar una nueva terapia en la que se une aminoácidos, que actúan en el ciclo de Krebs-Henseleit, con un vehículo que facilita su transporte y penetración dentro de la célula, como es el dimetilsulfóxido (DMSO) (1, 2).

Los resultados del primer año de experiencia han sido presentados hace algún tiempo; ahora nuestro propósito es dar a conocer la progresión de esos estudios y comentar algu-

nos de nuestros resultados, en el grupo de niños menores de 3 años y 6 meses de edad.

MATERIAL Y METODO

En el primer año de esta experiencia se hizo tratamiento intensivo en dos grupos de trisómicos 21 de edades pediátricas, divididos en mayores y menores de 3 años y 6 meses; cada grupo a su vez se separó en niños tratados y niños controles. Algunos de ellos no terminaron la experiencia por diversos motivos, finalizando en total 28, entre los menores y 27 entre los mayores.

Se consideró que el grupo menor de 3 años y 6 meses estaba en pleno desarrollo de su sistema nervioso central, en cambio los mayores estaban sólo en etapa de aprendizaje.

Es el grupo de 28 niños con síndrome de Down, 15 tratados y 13 controles al que nos referiremos en esta publicación. Los detalles del primer año de experiencia serán motivo de otra publicación.

Se les analizó bajo diversos aspectos, como son el sexo, prematurez, estado nutritivo, clase social, orden de nacimiento, número de hermanos, niño deseado, edad materna y otros parámetros secundarios. Se hizo además cariograma para descartar casos mosaicos o translocaciones, ya que la evolución espontánea de estas variantes puede ser diversa a la trisomía standard.

Antes de iniciar el tratamiento, se practicó

*Hospital Luis Calvo Mackenna.

un examen pediátrico minucioso para establecer si determinadas malformaciones influían en los resultados. Todos los niños fueron estimulados con kinesiterapia. Se les examinó por especialistas en neurología, cardiología, psicología y oftalmología en forma periódica, cada 3 meses. El factor económico se minimizó suministrándoles sin costo alguno el medicamento.

Al grupo tratado se le administró DMSO con aminoácidos por vía intramuscular día por medio, en series de 90 días, alternado con 1 mes de descanso y en un mínimo de 3 series. Las dosis fueron de 0,5 cc. a aquellos con menos de 8 Kgrs. de peso, 1 cc. entre los 8 y los 12 Kgrs. y de 2 cc. sobre ese límite. Posteriormente se continuó con tratamiento de mantención en forma bisemanal, subiendo la dosis a 3 cc. a los con menos de 12 Kgrs. de peso y 4 cc. a los que pesaban más, durante períodos de 2 meses y también con 1 mes de descanso. En los períodos sin inyecciones, se les administró 1 a 2 cápsulas diarias con aminoácidos solamente, según si pesaban más o menos de 10 Kgrs. Los amino-

ácidos, tanto en la cápsula como en la inyección fueron el GABA, GABOB, 1-acetilglutamina y arginina.

Los niños del grupo control no recibieron placebo debido al fuerte olor aliáceo que desprende el DMSO y que lo hace imposible de enmascarar.

El control psicométrico se hizo de acuerdo al test de Gesell, (3) calculando el cociente de desarrollo (relación del desarrollo motriz, adaptativo, lenguaje y social, entre la edad cronológica y la encontrada). Consideramos como mejoría, un aumento sobre 10 puntos, ya que uno menor puede deberse a fallas en el examen. No se midió el CI, pues los niños reaccionan por hábitos e instintos y no por reacciones concientemente aplicadas, vale decir, por inteligencia.

Haremos mención en forma breve al primer año de tratamiento, cuyos resultados serán publicados in extenso en los Anales de la Academia de Ciencia de Nueva York (4) y los compararemos con el período de terapia que llamamos de mantención en sus primeros 6 meses.

Tabla N° 1

PROMEDIOS EN COEFICIENTE DE DESARROLLO DE GESELL, EN NIÑOS CON TRISOMIA 21, CONTROLES Y TRATADOS CON DMSO Y AMINOACIDOS

	Controles			Tratados		
	antes	12m.	18m.	antes	12m.	18m.
Area Motora	56	58	59	56	72	74
Area Adaptativa	52	49	49	50	66	69
Lenguaje	58	54	49	52	58	58
Area Social	45	50	50	40	64	67

RESULTADOS

Tratando de disminuir las variantes entre el grupo control y el que recibió las inyecciones, se les asemejó bajo los distintos parámetros ya enunciados.

Todos fueron trisómicos 21 de tipo standard, salvo uno de los controles que era mosaico, con 12% de células normales en sangre periférica y el que llegó a superar a sus

pares a los pocos meses de observación. En todos los niños, los dermatoglifos fueron característicos, con un índice de Turpin y Lejeune de 5 o más.

Por lo general todos eran eutróficos, salvo un control y un tratado y que se recuperaron en el transcurso del primer año de observación. Casi todos fueron de condición económica mediana; los pocos de clase baja no presentaron desmedro durante el tratamiento, los

de clase alta en el grupo control tuvieron una mejor evolución que sus parejas. La prematuridad, como tal, no influyó pero sí lo hizo la cardiopatía con hipertensión pulmonar y la catarata, que algunos presentaban. No se constató ventajas en los hijos únicos. La edad materna no influyó ni por la juventud ni por la añosa. No hubo mayor número de infecciones entre los tratados.

El ritmo de crecimiento ponderal, talla y otros parámetros fue según los marcos conocidos en esta patología (5, 6). El puente nasal aparece en forma moderada y progresiva, disminuye el epicanto y la macroglosia, el pelo se hace más abundante y el cuello se adelgaza. Aparece mejoría del tórax plano postural y de algunos estrabismos. No se modifica la criptorquidia ni los defectos ortopédicos y las cardiopatías siguen igual curso en ambos grupos. Los exámenes oftalmológicos con fondo de ojo no presentaron variación durante el tratamiento y así las ptosis y cataratas no se modificaron.

En el examen psicométrico (Tabla Nº 1) se encontró: **Area Motora.**— En promedio los niños controles tuvieron 56 antes del tratamiento y 58 al año. Los tratados comenzaron con igual promedio que el grupo anterior y subieron a 72 al año. De los 15 niños con terapia, 8 presentaron mejoría en más de 10 puntos y 6 se mantuvieron sin variación durante el año. Se debe hacer notar que entre los tratados, dos niños tuvieron un promedio bajo 40 y permanecieron en ese mismo promedio. **Area Adaptativa.**— Los controles tuvieron un promedio de 52 antes y de 49 al año de observación. En el grupo tratado el promedio fue de 50 antes y 66 después de la serie de inyecciones. Los dos tercios de los casos aumentaron sobre 10 puntos. **Area del Lenguaje.**— Entre los niños controles encontramos un promedio de 50 antes y de 54 al año de observación. Los tratados en ese mismo lapso, variaron de 52 a 58; sólo cuatro subieron más de 10 puntos y tres bajaron igual cifra. **Area Social.**— Los controles dieron al comenzar una cifra de 45, como promedio, y de 50 al año; cuatro subieron más de 10 puntos y nueve se mantuvieron. En el grupo con DMSO y aminoácidos, el coeficien-

te de comienzo promedió 40 y al finalizar llegaron a 64. Diez de estos niños progresaron más de 10 puntos.

La variabilidad de las cifras individuales fue grande.

El examen neurológico reveló: **Reflejos.**— Sin diferencia apreciable entre ambos grupos. **Estática.**— Mejoría en aproximadamente la mitad de los tratados. **Coordinación Motora.**— Mejoría en igual cifra que el rubro anterior. **Tonus Muscular.**— En doce de los quince tratados mejoró notoriamente. **Control de Esfínteres.**— No hubo diferencias. En general los tratados demostraron mayor inquietud e intranquilidad.

Refiriéndonos ahora al período con tratamiento de mantención, debemos decir que cinco niños salieron de la experiencia, dos de ellos por haber llegado un nuevo hermano, uno por nódulos en la región glútea y los otros dos por ausentarse del país. Sin embargo, debemos aclarar que los tres primeros, después de varios meses han vuelto a pedir continuación de su terapia. Se tomó para los controles en este período, sólo diez niños que eran los pares correspondientes. Los resultados encontrados fueron los siguientes:

Examen físico: En los trisómicos tratados, en general la signología siguió los patrones clásicos a excepción de una mejoría en la expresividad facial y mímica, disminución en dos de ellos y desaparición en los otros ocho de la macroglosia, progresión en el aumento del tonus y coordinación muscular y reducción en el tamaño de las hernias umbilicales. El grupo control no mejoró en estos aspectos.

Examen psicométrico (tabla 1): Area motora.— El grupo control que finalizó con un coeficiente de desarrollo de 58 al año, terminó a los 18 meses con 59. El grupo tratado que comenzó con 72 al año, llegó con 74 al año y medio de inyecciones, vale decir, ambos quedaron en sus respectivos niveles. Entre los últimos, dos niños subieron más de 10 puntos y el resto permaneció igual; por otro lado, los dos pacientes que tenían un promedio bajo 40 se mantuvieron sin variación. **Area adaptativa.**— Los niños controles terminaron con 49 puntos al año de observación y permanecieron en igual cifra a los 18 me-

ses. Los niños tratados, que quedaron con 66 después del tratamiento intensivo, en el semestre siguiente llegaron a 69; sólo un tratado mejoró sobre 10 puntos, pero ninguno bajó. Área del lenguaje.— Los niños controles que habían finalizado con 54 el promedio, bajaron a 49, 6 meses después. Los niños tratados no variaron la cifra de 58 en ese tiempo. Dos niños de este último grupo descendieron más de 10 puntos y uno sólo subió esa cifra. Área Social.— En los niños controles, sus 50 puntos de promedio no variaron y a los que se les administró D M S O y aminoácidos, de 64 puntos que obtuvieron al año, llegaron a 67. Ninguno tuvo ganancias ni pérdidas significativas. Los dos niños de bajo promedio en ésta área, no presentaron mejoría ni en ésta ni en las otras, eran de clase social baja y ambos presentaban cataratas bilaterales.

COMENTARIO

Podemos decir que en el grupo de niños menores de 3 años 6 meses, durante el período de mantención, las ganancias hechas en el primer año de tratamiento tienen una tendencia a permanecer o a alzar discretamente sus promedios; si bien no progresaron en forma significativa, tampoco hubo pérdidas, salvo los dos casos mencionados en el aspecto lenguaje. Ganancias aisladas se presentaron en las distintas áreas, pero no influyeron mayormente en los promedios del coeficiente de desarrollo. La duración de este período es aún corta para sacar conclusiones y creemos que al menos debe mantenerse por un año. Esto nos hace pensar que las adquisiciones obtenidas en un comienzo parecen ser fundamentales. Bajo el punto de vista neurológico, las principales mejorías se observan en el tonus, coordinación muscular y estática. Creemos que posiblemente la mayor receptividad a los estímulos externos, sea el gatillo que inicie la mejoría, provocando una mayor actividad muscular, mejoría del tonus y coordinación y ello a su vez una mejor adaptabilidad y finalmente sociabilidad (4).

En algunos niños hemos debido suspender temporalmente el tratamiento inyectable, por

el problema de nódulos transitorios en la región glútea o por infecciones menores derivadas de la vía de administración. Se explica fácilmente, lo primero por la frecuencia de las inyecciones y lo segundo, por ser niños que al no controlar esfínteres tienen maceración de la piel y pululación microbiana en esa región. No hemos tenido ninguna complicación de orden general, salvo aparición de diarrea, si la dosis de la medicación es más del doble de la anotada, especialmente al comenzar la terapia y la que desaparece al suspenderla. El mal olor que despiden el D M S A, tanto en el aliento como en las excretas no fue impedimento en ninguno de ellos para continuar la administración del medicamento.

En este momento en nuestra clínica estamos tratando más de 50 enfermos con trisomía 21, y todos concurren en forma regular y desde los más apartados puntos de nuestro país.

No sabemos cuanto tiempo deberemos proseguir y si al suspenderlo en forma definitiva, al menos durante los primeros años, los pacientes puedan retroceder en sus ganancias. Aparentemente esto no sucedió en tres de los cinco casos que retiramos de la experiencia; de los otros dos no tenemos noticias. En un niño y después de su primera serie de inyecciones, hubo que discontinuarla y retrocedió en forma parcial.

Queremos enfatizar finalmente, que aún sabiendo que no es una solución integral, éste es al menos un nuevo camino a investigar y el que nos parece ser una ayuda eficaz, junto a otras medidas de orden general.

RESUMEN

Se presenta el resultado del tratamiento en niños con trisomía 21 y menores de 3 años 6 meses, tras 18 meses de administración de D M S O y aminoácidos. Se compara trisómicos 21 con y sin tratamiento en las áreas del coeficiente del desarrollo, observándose mejoría de los índices en un porcentaje apreciable en el primer año de administración al comparar los resultados a través del examen físico, oftalmológico, pediátrico y psicológico. No se

observa retroceso al disminuir la intensidad del tratamiento en los 6 meses siguientes. Finalmente, se comenta la importancia de un tratamiento precoz.

SUMMARY

Results on an 18 month period of treatment with D M S O and aminoacids, are presented in children with trysomy 21. Comparison with children with Down syndrome without treatment are done in different areas of development. Results are analysed under neurological, ophthalmological and pediatrial examinations. No regression is observed after diminishing dosage and frequency of the medication.

Agradecemos la colaboración abnegada de las Srtas. Geraldine Armijo C. y Maria Gutiérrez S., auxilia-

res de la Unidad de Genética del Hospital Calvo Mackenna, quienes en todo momento ayudaron en la realización de esta experiencia.

REFERENCIAS

1. *Jacob, S. W., Rosebaum, E. E. and Wood, D. C.: D M S O*, edited by Marcel Dekker, Inc. New York, 1971.
2. *Jacob, S. W.; Bischei, M.; and Herschler, R. J.: Dimethyl Sulfoxide (DMSO): a new concept in pharmacotherapy, Current Therapeutic Research 6: 134-135, 1964.*
3. *Gesell Arnold.: Development diagnosis.* P. Hoeber New York and London, 1946.
4. *Aspillaga, M. J., Avendaño, I., Morizon G., Sánchez M., and Cox J.: Annales of the New York. Academy of Sciences 243: 421, 1975.*
5. *Levinson, A., Friedman, A., and Stanps, E.: Pediatrics 16: 43, 1955.*
6. *Gardner, L. I., Saunders. Co.: Endocrin and Genetic diseases of childhood.* Philadelphia and London, 1969.