

PRECURSORES GABAERGICOS Y TRASTORNOS NEUROLOGICOS DEL APRENDIZAJE

ESTUDIO COMPARATIVO EN ESCOLARES DE AREAS
URBANO-MARGINALES DE LIMA METROPOLITANA

Por MANUEL MARTINEZ M., MANUEL ALVARADO R.,
ISABEL TAGLE L. y ENRIQUE ORRILLO L.*

RESUMEN

Sobre una población escolar de 11,791 estudiantes se valuó 2,260 niños de educación primaria de colegios nacionales ubicados en zonas urbano-marginales de Lima. Fueron estudiados 1,580 niños con problemas de aprendizaje. Se revisó las alteraciones psicológicas, neurológicas y el cociente intelectual de 340 niños diagnosticados como Disfunción Cerebral Mínima y se analizó la respuesta farmacológica a un preparado considerado como precursor gabaérgico. Los parámetros comparativos fueron: síntomas neurológicos, alteraciones de la conducta, signos neurológicos menores y alteraciones de la esfera emocional. Como grupo de control se contó con un grupo de niños con igual diagnóstico que recibieron sólo tratamiento neuropsicológico. El tratamiento con precursores gabaérgicos produjo resultados favorables en algunas de las esferas del síndrome de Disfunción Cerebral Mínima.

SUMMARY

On a school population of 11,791, we studied 2,260 children in the national school of primary education, to place zone, finally we studied 1,508 children with learning disabilities. We reviewed the psychological and neurologic alterations, and the intelectual quoficient (IQ) of 340 children diagnostified of Minimun Brain Dysfunction. We study the

* Departamento de Neuropediatría y Enfermedades Transmisibles. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas "Oscar Treles Montes", Lima.

farmacologic answer of a gabaergic harlinger, we consider the paramethers: neurologic symptoms, conduct alteration. We compar the results with a group of children with the same diagnostic, and only neuropsychologic treatment. In summary, with the treatment of a gabaergic harlinger, we have some favorable response in the same sistem alteration in the Minimun Brain Dysfunction Syndrome.

PALABRAS - CLAVE: Disfunción Cerebral Mínima, precursores gabaérgicos, trastornos de conducta.

KEY WORDS: Minimun brain dysfunction, gabaergic harlinger, learning disabilities.

INTRODUCCION

Desde la década del 60 en que se introduce el término de Disfunción Cerebral Mínima se ha discutido los cambios en la actividad psicológica, los signos neurológicos, los desórdenes del electroencefalograma y el cociente intelectual y sus alteraciones. Modificaciones en la terminología propuesta, usándose indistintamente los de "lesión cerebral mínima", "síndrome disfuncional", "encefalopatía disfuncional", etc. Pero estos términos tienen siempre como características comunes:

- a) Trastornos de conducta que son moderados o graves.
- b) Signos neurológicos menores.
- c) Inteligencia normal o superior.
- d) Variada interpretación etiológica; y
- e) "Discapacidades" del aprendizaje.

En la literatura mundial se consigna que entre el 10 y 20% de niños en edad escolar, presentan problemas de aprendizaje que muchas veces son etiquetados como retardados mentales, portadores de desórdenes psiquiátricos y de otras entidades que desorientan su evolu-

ción y su tratamiento y que, finalmente, resultan en "discapacidades" del rendimiento escolar. Muchos de ellos por sus características son finalmente codificados como Disfunción Cerebral Mínima (DCM).

El avance de la Neurofarmacología, especialmente en el conocimiento de los neurotransmisores y su influencia en la regulación de la conducta humana, así como sus modificaciones, hace pertinente la revisión de los llamados precursores gabaérgicos.

Ya en 1970 CAMARASA *et al.* llamaban la atención sobre la influencia del Gamalate B6® (GB6) en la práctica neurológica y VENDRELL-BRUCET, en 1973, señaló resultados favorables con esta sustancia sobre el rendimiento de capacidades lingüísticas en un grupo de niños disfásicos, disléxicos y débiles mentales, sugiriendo una mejora en sus posibilidades de interrelación con el ambiente.

El GB6 es una asociación de bromhidrato de glutamato de magnesio, ácido gamma - amino - butírico, ácido gamma - amino / beta - hidroxibutírico y piridoxina, sustancias bien descritas en todos los tratados de farmacología, cuya bioquímica es conocida, así como su intervención en diversos mecanismos neurológicos.

Los glutaratos, glutamatos y aspartatos son considerados precursores del GABA con la intervención de la enzima convertidora glutamato - amino - descarboxilasa (GAD) en presencia de la coenzima piridoxina (Vitamina B6).

El GABA sigue un camino metabólico hacia la conversión en succinato, ingresando al ciclo de la utilización de la glucosa, y por otro lado, hacia el GABOB (ácido gamma - amino - beta-hidroxi - butírico) sustancia descrita como reguladora de la membrana neuronal con intervención en los mecanismos anticonvulsivantes intrínsecos. Además, por fenómenos de retroconversión metabólica y por acción específica de enzimas, se comporta como precursor del GABA.

PETTY y SHERMAN, verifican, niveles bajos de GABA en plasma de pacientes con desórdenes de conducta y plantean los beneficios que ofrecerían los fármacos precursores gabaérgicos. KULKANI y NAGRATH encuentran que los precursores GABA (glutamatos, piracetam, GABOB, etc.) ejercen un efecto protector en convulsiones experimentales.

Algunos autores discuten el paso del GABA por la barrera hematoencefálica (BHE); otros, como REMIER y MARCUSSEN demuestran que los cambios del tono vasculo-cerebral debido a convulsiones tónico-clónicas generalizadas, traumatismos craneoencefálicos y daños vasculares de diferente etiología, dañan la BHE y permiten el libre paso del GABA, dato importante para explicar el por qué hay respuesta en el grupo de niños motivo de esta publicación.

Los cambios de conducta en los niños con Disfunción Cerebral Mínima pueden ir de moderados a graves y trastornar su relación con los compañeros de aula, dispersando al mismo tiempo su

atención. Se presenta también signos neurológicos blandos como trastornos de la marcha y alteraciones del equilibrio, desórdenes psicológicos como fácil distraibilidad, pobre grado de atención, etc.

MARCUS señala que los mecanismos de conocimiento, memoria y conducta instintiva, pueden ser modificados por estímulos adecuados y por fármacos que penetren "el secreto" de los neurotransmisores.

Como parte de un plan piloto para la detección de problemas de aprendizaje en escuelas de los barrios urbano-marginales de Lima metropolitana, se evaluaron 5,482 alumnos señalados por sus propios profesores como "niños con dificultad para aprender".

Se siguió una selección para obtener un grupo de 340 niños con diagnóstico de Disfunción Cerebral Mínima, los que fueron atendidos en el Departamento de Neuropediatría del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes".

MATERIAL Y METODO

De un grupo de niños con problemas de aprendizaje (n= 5482) se hizo el diagnóstico de Disfunción Cerebral Mínima en 340. A todos ellos se les aplicó fichas diagnósticas con datos pedagógicos, psicológicos y neurológicos. En la TABLA I presentamos, por edad y sexo, el grupo estudiado.

TABLA I

EDAD	n=340	SEXO	n=340
5-9	109	Fem.	104
10-12	231	Masc.	236

El interés nuestro era observar la sintomatología neurológica, las alteraciones del comportamiento y, con duda, los signos neurológicos blandos, las alteraciones de la esfera emocional y el cociente intelectual, en un grupo que recibiría el producto GB6 en dosis de 10 ml. 3 veces al día por un tiempo de 12 meses, comparando los resultados con otro sometido solamente a terapéutica neuropsicológica.

En la TABLA II proporcionamos el número de casos y los porcentajes en que presentaban alteraciones de los parámetros señalados en el comienzo del estudio.

TABLA II

SINTOMAS NEUROLOGICOS	(n=340)	%
Marcos	142	42
Cefaleas	200	59
Desmayos	78	23
Mov. involuntarios	10	3
Torpeza motora	17	5
SIGNOS NEUROLOGICOS BLANDOS	(n=340)	%
No camina en puntas	64	19
No camina en talones	34	10
Asimetría de reflejos	47	14
Mov. involuntarios	27	8
Sincinesias	40	12
Dismetrias	40	12
No discrimina Der./izq.	30	9
COMPORTAMIENTO Y CONDUCTA	(n=340)	%
Hiperactividad	309	91
Distraibilidad	255	75
Hipoactividad	17	5
Memoria frágil	170	50
Pobre atención	272	80

ALTERACIONES DE ESFERA EMOCIONAL	(n=340)	%
Sudoración palmar	204	60
Enuresis nocturna	129	38
Fobias	193	57
Labilidad	187	55
Irritabilidad	258	76
Agresividad	227	66
COCIENTE INTELLECTUAL.	GRUPO GB6	GRUPO CONTROL
Normal bajo	51	52
Normal promedio	96	91
Normal brillante	20	13
Superior	6	11

El conjunto de 340 niños fue separado indistintamente, según día de atención, en dos grupos: uno que recibía el fármaco (n=171) y otro (n=169) que fue derivado a tratamiento neuropsicológico sin medicación (grupo control).

Los controles se realizaron al mes, a los tres meses y al final del tratamiento (6 meses). En cada cita se solicitaba la evaluación del profesor de aula mediante una ficha que calificaba los aspectos académicos y conductuales (puntaje 1 a 20). El investigador evaluaba los síntomas neurológicos, las alteraciones del comportamiento y conducta, los signos neurológicos blandos, las alteraciones de la esfera emocional y el cociente intelectual, sin tener en cuenta la calificación inicial, ni el puntaje obtenido en evaluaciones previas, pues cada niño recibía un código computarizado que no permitía interferencias en la puntuación. Cada puntaje calificado ingresaba a la computadora donde se comparaba al final del estudio con los puntajes obtenidos por ese mismo niño en las evaluaciones previas, teniéndose entonces cifras porcentuales comparativas que permitían usar los términos de mejo-

rado, igual o empeorado, respecto a la primera evaluación, tanto para el grupo GB6 como para el grupo control. Se consignaba igualmente los efectos secundarios mediante un protocolo y, finalmente, se preguntaba al padre de familia, al profesor de aula y al neurólogo investigador si en su concepto el niño que recibió GB6, estaba igual, mejor o peor que seis meses antes.

RESULTADO Y DISCUSION

Richard PAINE dice que los niños con diagnóstico de Disfunción Cerebral Mínima, pocas veces acuden precozmente al neurólogo o al psicólogo antes de la edad escolar, y que la dificultad en aprendizaje y los desórdenes de conducta, especialmente la hiperactividad, son los motivos por los que existe el fracaso escolar y que el profesor de aula es el primero en detectar e informar sobre estas alteraciones. En nuestro trabajo, el docente, mediante una calificación (0 á 20) informaba los logros en la escritura, lectura, comprensión, ejercicios numéricos, atención y actividad del niño en el aula.

COHEN discute la relación entre la hiperactividad, déficit de atención y problemas de aprendizaje, y señala que el profesor de aula el indicado para darnos el dato más fidedigno de estancamiento, mejoría, en general, la evolución de niños con problemas de aprendizaje.

En la TABLA III conseguimos los resultados referidos en la ficha pedagógica.

Como se podrá observar, los porcentajes de mejoría entre la primera (basal) y la última (6 meses después) evaluación, son diferentes para ambos grupos. Notese que los mayores porcentajes diferenciales corresponden a la calificación

TABLA III
DATOS ACADEMICOS Y
CONDUCTUALES
 (según el profesor de aula)

	Porcentaje de mejoría	
	grupo GB6 (n=171)	grupo control (n=169)
Calificación docente (0 á 20)	75%	57%
Logros académicos:		
lectura	53	23
escritura	59	34
comprensión de lectura	68	51
ejercicios numéricos	72	36
organización de tareas	63	42
nivel de atención	55	33
nivel de actividad	54	39

docente (a la lectura y a la realización de ejercicios numéricos).

Conviene recordar que los precursores gabaérgicos en su curso metabólico permiten un mejor aporte neuronal de Juccinato (camino a utilización de glucosa), de glutamina (movilización de radicales amoniacaes) y que ambas acciones están ligadas íntimamente a un mejor metabolismo de la célula nerviosa, por lo que es explicable que este tipo de sustancias favorezcan los parámetros de aprendizaje de compleja organización como son la lectura y los ejercicios numéricos.

Richard MOND y S. PAINE, destacan la importancia del GABA en los síndromes de lesión cerebral mínima y observan especialmente mejoría en las esferas emocionales y del comportamiento y conducta.

BERRETTINI *et al.*, en 1983, señalan que el GABA tiene un papel importante en la psicopatología de los desórdenes afectivos y demuestran disminución del GABA en el LCR y suero de pacientes deprimi-

dos. THOMAS PERRY, ITO, JONES y HANSEN, en 1984, refieren que el efecto neto de elevación del GABA cerebral en humanos parece incrementar la elevación de dopamina desde las neuronas dopaminérgicas; esto explica el por qué los precursores gabaérgicos estimulan los niveles de atención y memoria.

ENNA en Houston, 1984, estudia el papel del GABA en la ansiedad, su relación con las benzodiazepinas y deja abierta la posibilidad de otras sustancias que mejoren la actividad GABA partiendo de precursores.

MARCUS examina la relación entre conocimiento, memoria y conducta instintiva y señala que estos parámetros pueden ser modificados por estímulos adecuados o por fármacos que ingresen al metabolismo del GABA.

Teniendo en cuenta los parámetros calificados, en la TABLA IV evaluamos los datos porcentuales de mejoría en las diferentes esferas codificadas:

Destacamos en este estudio el porcentaje de mejoría en ambos grupos, lo que resalta la importancia que la terapéutica neuropsicológica ofrece en la expectativa del síndrome disfuncional. Sin embargo, en el grupo tratado con precursores gabaérgicos, los porcentajes más importantes se ubican en las esferas de las alteraciones del comportamiento y conducta y en la esfera emocional: coincidimos con los resultados publicados por BERT TOWNEN en 1986, quien estudió un grupo de niños con DCM tratados sólo con logoterapia y psicoterapia aplicada. En nuestro grupo estudiado y tratado con GB6, también se dió tratamiento neuropsicológico, por lo que los porcentajes encontrados son

significativos respecto al grupo comparativo.

Los signos neurológicos blandos significan que los circuitos integradores de las neuronas asociativas que intervienen en el control del equilibrio y coordinación, aún no han alcanzado su desarrollo, por que su madurez se adquiere con el avance de la edad y la incorporación de nuevos conceptos de dirección y aprendizaje espacial, como es destacado por QUIROZ y SCHIRAGER y también por HASLAM DALBY *et al.* en 1981. En el grupo estudiado y tratado por nosotros, los porcentajes de mejoría no difieren del grupo comparativo, aunque, es destacable que los resultados porcentuales para el grupo GB6 varían entre 33 y 66% y para el grupo comparativo entre 29 y 66%; siendo la marcha en puntas de pies el signo que marca esta escasa diferencia.

Frente a los desórdenes de conducta que caracterizan al síndrome de Difusión Cerebral Mínima, QUIROZ y SCHIRAGER llaman la atención sobre la siempre importante terapéutica neuropsicológica y ponen en duda la respuesta farmacológica de los agentes estimulantes, como los derivados amfetamínicos, de algunos alcoholes y de anticonvulsivantes. ESPADALER en cambio encuentra muy buena respuesta de la asociación gabaérgica GB6 en la práctica neurológica, especialmente en niños con desórdenes del aprendizaje. RODRÍGUEZ-TRELLES en un interesante trabajo publicado en Madrid en 1984 destaca el importante papel del GABA y de sus precursores en los mecanismos de acción de diversos fármacos con efectos sobre el sistema nervioso central.

TABLA IV

	GRUPO GB6 (n=171)				GRUPO CONTROL (n=160)			
	MEJORIA				MEJORIA			
	n.	nf	n	%	n.	nf	n	%
SINTOMAS NEUROLOGICOS								
Marcos	60	36	24	40.8	82	50	32	39.0
Cefalea	117	66	51	43.5	83	32	51	61.4
Desmayos	43	16	27	62.7	35	15	20	57.14
Mov. involuntarios	2	1	1	50.0	8	5	3	37.5
Torpeza motora	5	1	4	80.0	12	9	3	25.0
COMPORTAMIENTO Y CONDUCTA								
Hiperactividad	150	9	141	94.0	99	45	54	54.5
Distraibilidad	141	16	125	88.6	114	37	77	67.5
Hipoactividad	8	6	2	25.0	9	5	4	44.4
Memoria Frágil	94	6	88	93.6	76	18	58	73.3
Pobre atención	132	8	124	93.9	140	23	117	83.5
SIGNOS NEUROLOGICOS BLANCOS								
No camina de puntas	30	11	19	63.3	34	17	17	50.0
No camina de talones	17	10	7	41.1	17	9	8	47.0
Asimetría de reflejos	28	12	16	57.1	19	12	7	36.8
Mov. involuntarios	12	6	6	50.8	15	7	8	53.3
Sincinesias	23	13	10	43.4	17	12	5	29.4
Dismetrias	15	10	5	33.3	25	14	11	44.0
No discrimina der./izq.	12	4	8	66.6	18	6	12	66.6
ALTERACIONES DE LA ESFERA EMOCIONAL								
Sudoración palmar	114	8	106	92.9	90	13	77	85.5
Enuresis nocturna	78	6	72	92.3	51	11	40	78.4
Fobias	100	6	94	94.0	93	8	85	91.3
Labilidad	97	3	94	96.9	90	12	78	86.6
Irritabilidad	143	11	132	92.3	115	18	97	84.3
Agresividad	128	16	112	87.5	99	27	72	72.7

Al calificar el porcentaje de mejora, nosotros partimos de una observación terapéutica de seis meses de duración, donde los efectos secundarios (ocasionalmente somnolencia) fueron de tan poca importancia que en ningún caso se tuvo que interrumpir el tratamiento. Es evidente que el tratamiento neuropsicológico

resulta de vital importancia en todos los niños con síndrome de Difusión Cerebral Mínima. Sin embargo, creemos, no se puede negar la ayuda que farmacológicamente se nos ofrece, más aún cuando se trata de un producto de integración metabólica, sin efectos secundarios y de óptima tolerancia.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 80,535 Schüler, bzw. 5,480 Volksschüler untersucht. Man hatte 1,017 Schüler mit Lernschwierigkeiten, bzw. 340 Schüler mit leichte gehirnganischen Schäden behandelt, und zwar mit Gabapräparaten, und der Rest von Kindern ohne Gehirnganische Schäden aber doch mit psychologischen Problemen wurde mit Neuropsychologie. Der Verfasser behauptet, dass die Kinder, die mit Gabapräparaten behandelt wurden, bessere Resultat hatten. Sehr wichtig ist eine Kontrollgruppe bei jeder Untersuchung zu haben.

BIBLIOGRAFIA

1. BERRETTINI, W., N. *et al.* (1983): "Reduced Plasma and CSF 8-aminobutyric acid in affective illness: Effect of Lithium Carbonate", *Biologic. Psychiat.* 18: 112-117.—
2. BERT T., C. L. (1986): "Examination of the child with minor neurological disfunction". Trad. C. Wernike. Ed. Med. Panamericana S. A. Argentina.—
3. BIEDERMAN, J., NEWCORN, J., & SPRICH, S. (1991): "Comorbidity of attention deficit-hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders", *Am. J. Psych.* 148: 564-577.—
4. CORBETT, J. (1986): "Un 3% aproximadamente de los niños. . .", *Documenta Ciba. Geigy*: 2-12.—
5. CANTWELL, D. P., BARER, L. (1991): "Association between attention deficit-hyperactivity disorder and learning disorders", *J. Learn-Disabil.* 24: 88-95.—
6. COHEN, B. H. (1991): "Neurologic causes of learning disabilities", *Journal Review*, 11: 7-13.—
7. CLYFORD ROSE, I. (1981): "Failing Memory: ordinary meeting", Monday, October 26th; p. 11.—
8. DE QUIROZ, J. B. & SCHRAGER, O. L. (1969): "Psicomotricidad y procesos de aprendizaje", en *El lenguaje en el niño, aprendizaje y psicomotricidad*, Ed. CEMIFA. Buenos Aires.—
9. DENCKLA, M. B., RUDEL, R. G., & CHAPMAN, C. (1985): "Motor proficiency in dyslexic. Children with and without attentional disorders", *Arch. Neurol.* 42: 228-231.—
10. DUMM, P. (1986): "Peripheral vision in dyslexia", *The New England Journal of Medicine*. 317: 1737.—
11. ENNA, S. J. (1984): "Role of 8-aminobutyric Acid in Anxiety", *Psychopathology*, 17: 1-24, Suppl. 1.—
12. ESPALADER, J. M., *et al.* (1966): "Experiencia clinica con una nueva asociación medicamentosa (GR2) en la práctica neurológica", *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1: 40-57.—
13. ENGELS, J., *et al.* (1986): "Neurobiología del comportamiento". *Rev. Epilepsia* 27: 57-59.—
14. ELLEBERG, J. H., HIRTZ, D. G., & NELSON, K. B. (1986): "Do seizures in children cause intellectual deterioration", *The New England Journal of Medicine*, 311: 112-115.—
15. FOLCH, C. *et al.* (1970): "Experiencia realizada con GR6 para determinar su influencia sobre los automatismos del pensamiento en deficientes mentales", *Psicología y Psiquiatría Pediátricas* (may - jun): 16-20.—
16. HASLAM, R., DALBY, J. T., JOHNS, R. B., & RADEMAKER, A. W. (1981): "Cerebral asymmetry in developmental dyslexia". *Arch. Neurology*. 38: 679-681.—
17. IHENBACH, T. M. & GENT, C. L. (1988): "Multixial empirically based assessment: parent, teacher, observational, cognitive, and personality correlates of child behavior profile types for 6to 11 year old boys", *J. Abnorm. Child. Psychol.* 16: 485-509.—
18. JAN KOCH, W. (1985): "Medical Intelligence-Browne". *Drug Therapy*, 302: 12.—
19. KULKANI, S. K., & NAGRATH, A. (1983): "Modification by gabaergic agents and clonidine of morphine-induced convulsions and toxicity in rats", *Clini-*

- cal and Experimental Pharmacology and Physiology*, 10: 125-130.— 20. THOMSON, LL. J. (1983): "Learning disabilities: an overview", *The American Journal of Psychiatry*, 130: 343-399.— 21. PARADA, R. A., RIVERAS, X. S., TARDITOS, S., & IVANOVIC, F. (1985): "Síndrome de Disfunción Cerebral Mínima". *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 23: 22-38.— 22. PERRY, T. ITO, M., JONES, K. & HANSEM, S. (1984): "Elevation of GABA in human brain may increase dopaminergic neuronal function", *Neuroscience Letter*, 50: 67-71.— 23. PAINE, R. S. (1979): "Síndrome de lesión cerebral mínima", *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*, Edición 1988: 779-802.— 24. PETTY, F. & SHERMAN, A. D. (1984): "Plasma GABA levels in psychiatric illness", *Journal of Affective Disorders*, 6: 131-138.— 25. REMLER, M. P., & MARCUSSEN, W. H. (1983): "A GABAEEG test of the blood-brain barrier near epileptic foci". *Appl. Neurophysiol.* 46: 276-285.— 26. RODRIGUEZ-TRELLES, F. A. (1984): "El neurotransmisor inhibidor GABA, base del mecanismo de acción de diversos fármacos con efectos sobre el SNC.", *Anales de la Real Academia Nac. de Medicina (Madrid)* 101: 431-452.— 27. STERN, H. P., LOWITZ, G. H., & PRINCE, M. T. (1988): "The incidence of cognitive function in encopretic population in children". *Neurotoxicology Fall.* 9: 351-357.