

Reseña histórica del síndrome de Down

CD Patricia M López Morales,*
CD Rubén López Pérez,**
MO Gustavo Parés Vidrio,*
MPH S Aida Borges Yáñez,**
Mtra. Leticia Valdespino
Echauri,***

* Académico de la Especialidad de Odontopediatría.

** Académico de la Especialidad de Salud Pública, División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM.

*** Directora General de Integración Down, IAP.

Resumen

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 se reconoció hace más de un siglo como una entidad nosológica. Diferentes enfoques o cuestionamientos médicos acerca del SD, a través del tiempo, han ocasionado cambios en la terminología de esta anomalía. Durante mucho tiempo se consideró el origen del SD como una regresión en la evolución del hombre hacia un tipo filogenético "más primitivo". A pesar de su prolongada historia, es hasta la segunda mitad del siglo XX cuando se ha logrado una gran variedad de avances científicos que han influido en la atención médica de estos individuos y han proporcionado gran apoyo en la asesoría a sus familiares.

Palabras clave: Antecedentes históricos, síndrome de Down, trisomía 21.

Abstract

Down syndrome (DS) or trisomy 21 syndrome was recognized as a nosologic entity since a century ago. Through time, a different medical approach about DS has promoted changes at the terminology of this anomaly. In the meantime, Down's syndrome origin was evaluated like a retrogression backward primitive phylogenetic type in the evolution of the human being. In spite of long Down's syndrome history, it is in the second part of the 20th. Century when scientific advances have had a major influence over medical care of patients with DS and they have offered a great support for their parents.

Key words: Historic review, Down's syndrome, trisomy 21 syndrome.

El Síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es la alteración cromosómica más frecuente observada en la especie humana, y quizá sea el padecimiento más antiguo relacionado con la discapacidad intelectual, así como la causa genética más común de minusvalidez vinculada con el desarrollo del hombre.¹

Antecedentes históricos

Existe la gran interrogante de cuando apareció el SD, ya que no se sabe si, desde el inicio de la civilización, la humanidad es portadora del síndrome o bien si surgió en épocas más recientes.² Como Pueschel³ lo refiere, el dato antropológico más antiguo que se conoce del SD tiene su origen en el hallazgo de un cráneo sajón que se remonta al siglo VII D.C. En él se observan alteraciones en la estructura ósea, idénticas a las que suelen presentar las personas con SD. De igual forma, el mismo autor señala que en el pasado existieron posibles representaciones esculturales de esta alteración, tal es el caso de las figurillas de barro y de las colosales cabezas realizadas en piedra, pertenecien-

tes a la cultura olmeca, que datan de hace aproximadamente 3,000 años; sin embargo, no hay datos suficientes que apoyen esta hipótesis (*Figuras 1 y 2*).

Las primeras ilustraciones de individuos con SD, de que se tiene conocimiento, se encontraron en un altar que data del año 1505.⁴ Con base en las pinturas de la época, es probable que el SD se haya identificado antes del siglo XVI. Pueschel⁵ cita a Zellweger, quien al referirse al intento por identificar niños con SD en retablos antiguos propone que el pintor del siglo XV Andrea Montegna creador de varios cuadros de "*La Virgen con el Niño en brazos*", representó al Niño con rasgos que sugieren que es portador del síndrome, así lo muestra el cuadro: "*La Virgen y el Niño*" (*Figura 3*). De igual forma, el cuadro de Sir Joshua Reynolds pintado en 1773, titulado "*Lady Cockburn y sus hijos*" muestra a un niño con rasgos faciales característicos del SD (*Figura 4*).

A pesar de todas estas conjeturas, antes del siglo XIX no se publicaron informes bien documentados sobre esta entidad, probablemente porque se disponía de escasas publicaciones médicas. En aquel tiempo eran pocas o nulas



Figura 1. Figurilla de barro hueca del tipo «cara de niño» encontrada en Tlapacoya. (Fotografía tomada en el Museo Nacional de Antropología de la Ciudad de México).



Figura 2. Cabeza colosal olmeca. Parque arqueológico de La Venta. (Fotografía tomada en el Museo Nacional de Antropología de la Ciudad de México).

las investigaciones que se interesaban en los niños que presentaban problemas genéticos y con discapacidad intelectual. La alta prevalencia de infecciones y mal nutrición opacaban a otras entidades patológicas. Era muy elevada la mortalidad que predominaba a mediados del siglo XIX, ya que sólo sobrevivía el 58% de las madres que habían alcanzado los 35 años, así como también la frecuente mortalidad de muchos niños que verdaderamente habían nacido con SD y los cuales probablemente fallecían du-



Figura 3. Pintura al temple sobre madera «La Virgen y el Niño» de Andrea Mantegna (1430-1506). Museum of Fine Arts, George Nixon Black, Fund., Boston. (Tomada del libro: «Síndrome de Down. Hacia un futuro mejor». S. M. Pueschel, 1991).



Figura 4. «Lady Conckburn y sus hijos», de Sir Joshua Reynolds (1723-1792). Alinari/ Art Resource, New York. (Tomada del libro: «Síndrome de Down. Hacia un futuro mejor». S. M. Pueschel, 1991).

rante los primeros meses de vida.⁶ La primera descripción de un niño que presumiblemente tenía SD, según lo menciona Sindoor,⁷ se adjudica a Esquirol en 1838. Jasso⁸ refiere que en una conferencia celebrada en 1846, Séguin describió a un paciente con rasgos sugestivos del síndrome, designando a este padecimiento como *"idiocia*



Figura 5. Dr. John Langdon Hayden Down (1828-1896). Fue el primero en describir el síndrome como entidad nosológica en 1866. (Tomada de las Memorias del Programa del Segundo Simposium Internacional sobre SD, Fundación John Langdon Down, A.C. 1997).

furfurácea” o “*cretinismo*”. Scheerenberger⁹ relata que Duncan en 1866 describió textualmente el siguiente caso: “... una niña de pequeña cabeza, redondeada, con ojos *achinados* que dejaba *colgar* la lengua y sólo sabía decir unas cuantas palabras”.

En el mismo año, el médico inglés John Langdon Down (*Figura 5*), siendo el director del Asilo para Retardados Mentales de Earlswood en Surrey, Inglaterra, estudió a sus pacientes minuciosamente, midió todos los diámetros de sus cabezas, tomó fotografías y analizó todos los datos. Es así como publicó en *London Hospital Reports*, un artículo de tres y media páginas en las que presentaba una descripción minuciosa de un grupo de pacientes con discapacidad intelectual que mostraban características físicas muy semejantes. En el reporte clínico titulado: “*Observaciones en un grupo étnico de idiotas*”, describió las características faciales, la coordinación neuromuscular anormal, las dificultades que enfrentaban con el lenguaje oral, así como la asombrosa facilidad que tenían los pacientes para imitar las actitudes de los médicos, además de su gran sentido del humor.^{1,10-13}

Al igual que muchos otros investigadores contemporáneos de la mitad del siglo XIX, Down se vio influenciado por el libro de Charles Darwin: “*El origen de las especies*”. De acuerdo con la teoría de Darwin, Down creyó que la entidad que hoy se conoce como SD era un retroceso hacia un tipo racial más primitivo, una forma de regresión al estado primario del hombre. Se impresionó

por el aspecto oriental de los ojos y pensó que sus pacientes parecían mongoles, personas nómadas procedentes de la región central del reino de Mongolia y que él consideraba como una “raza primitiva y poco evolucionada”, de ahí surge el término “*idiocia mongólica*” o “*mongolismo*”, clasificándola en diversos tipos de idiocia mongólica, tales como etíope, malayo e indioamericano. Asimismo, consideró en un principio que ciertas enfermedades en los padres podían originar este síndrome y mencionó en reportes posteriores que la tuberculosis, durante el embarazo podía romper la “barrera de las razas” y ocasionar que padres europeos tuvieran hijos “orientales”.¹⁴ Por todo lo anteriormente expuesto, debe otorgarse a Down el crédito de describir magistralmente algunos de los rasgos característicos de esta entidad nosológica, con la que diferenciaba a estos niños de otros con discapacidad intelectual, muy en particular de los que cursaban con cretinismo (malformación tiroidea congénita).¹⁵ Por lo tanto, la mayor contribución que aportó Down fue el reconocimiento de las características físicas y la descripción del SD como una entidad diferente e independiente; aunque la clasificación étnica del SD está actualmente descartada por la ciencia, no deja de reconocerse el progreso que significó, en su tiempo, el hecho de que él buscaba una explicación natural y no teológica para las anomalías congénitas.¹⁶ Sin embargo, Down nunca estableció científicamente las causas o factores que provocaban esta entidad.

Es así que durante casi un siglo se consideró al SD como una forma de regresión en la evolución del hombre hacia “un tipo filogenético más primitivo” o bien la representación de una interrupción del desarrollo en alguna etapa de la evolución. En el libro “*The Mongol in our midst*” publicado en Gran Bretaña alrededor de 1924 por Crooshank, como lo refieren Cunningham¹⁷ y Slater y Cowie,¹⁸ se argumentaba que la condición de estos pacientes con idiocia mongólica se debía a un atavismo, sugiriendo que las personas afectadas por el síndrome descendían de antecesores de raza mongólica y que los signos que mostraban indicaban una regresión hacia el orangután.

La primera comunicación médica sobre el SD se presentó en un congreso efectuado en Edimburgo en 1876. En ella, refiere Bearn¹⁹ que Fraser y Mitchell hicieron mención sobre la vida corta de los portadores del SD, la marcada tendencia a presentar braquicefalia y la influencia del orden de nacimiento, ya que los niños con SD eran los últimos hijos en nacer. Mitchell denominó a esta entidad como “*idiocia calmuca*”. Como lo describe Armendares,²⁰ en 1909 Shuttleworth realizó un estudio etiológico de 350 casos, en el cual hizo énfasis sobre la edad materna durante la gestación como factor de riesgo para que se manifestara el SD, así como en el hecho de que en familias numerosas, los portadores del síndrome eran con frecuen-

cia los hijos de madres en la proximidad del climaterio. El mismo autor negó la participación de la sífilis como factor etiológico del síndrome y concluyó que el trastorno obedecía a una disminución de la capacidad reproductora. La expresión utilizada por Shuttleworth para describir el SD fue la de "niño no terminado o incompleto".

No obstante, poco se comentaba acerca de la probable etiología. Como refiere Carnevale,²¹ no es sino hasta 1932 cuando Waardenburg sugirió que la causa probable residía en un "reparto anormal" de los cromosomas. Nora²² menciona que esta anomalía no pudo ser demostrada sino hasta 1956 cuando Tjio y Levan establecieron que el número de cromosomas que se encuentra en el ser humano, en condiciones normales, es de 46. Según lo cita Vilchis-Huerta,²³ en 1959 Lejeune, Gautrier y Turpin descubrieron que los pacientes con SD tenían 47 cromosomas en lugar de 46. Esto se determinó mediante el análisis del cariotipo de niños con SD en fibroblastos humanos cultivados y se estableció así el origen genético. Poco tiempo después se identificó que el cromosoma adicional, pequeño y acrocéntrico, correspondía al par 21, ubicado en el grupo "G", según la clasificación del cariotipo humano de Denver.

A mediados de la década de los cincuenta fue posible el diagnóstico prenatal, entre las 14 y 17 semanas de gestación, mediante la técnica de amniocentesis.⁵

Pueschel²⁴ refiere que en 1959 Turkel introdujo la serie "U", proponiéndola como una terapia alternativa basada en la preparación constituida por 50 drogas, entre las cuales se encontraban hormonas, vitaminas, minerales, antihistamínicos, enzimas y otros compuestos.

Gorlin y cols.²⁵ señalan que en 1960, Polani y cols. reportaron la translocación como un tipo de anomalía cromosómica del SD. Por otra parte, Clarke y cols. en 1961, observaron el tipo conocido como mosaicismo en un grupo cromosómico G extra o adicional.

En 1961, un grupo de científicos, entre los cuales se encontraba un familiar de Langdon Down, decidió cambiar los términos de mongol, mongólico y mongolismo por el de síndrome de Down, ya que los vocablos utilizados en tal forma eran molestos, ofensivos y peyorativos debido a la implicación racial y la connotación étnica. Además, el uso de esta terminología podía comprometer la posibilidad de aceptación social de estos niños. Otra designación para este síndrome fue propuesta por Lejeune quien recomendó el de *síndrome de trisomía 21*. La última fue realizada por Yunis y Hoock, como *síndrome de Trisomía G-1*.²⁶

Diversas terapias fueron sugeridas a finales de los años cincuenta y principios de los años sesenta, entre las cuales se encontraba el empleo de extractos hipofisarios, la administración de ácido glutámico y sus derivados, y el uso de hormona tiroidea.²⁷ En 1965, Bazelon y cols.²⁸ iniciaron el tratamiento de un grupo de niños con SD a base de 5 hidroxitriptófano (5-HTP) como terapia precursora de serotonina. Smith y cols.²⁹ hacen referencia

sobre las recomendaciones que Haubold emitiera en 1967, referentes a la mezcla de vitaminas, hormonas y minerales, a las que denominó "terapia basal". Sin embargo, es importante aclarar que ninguno de los resultados exitosos que tuvieron estos autores, así como los de Turkel, pudieron ser obtenidos por otros investigadores cuando se aplicó una metodología más estricta.

A partir de los años setenta, se iniciaron diversos estudios que iban más allá de únicamente describir el fenotipo del SD. Estas investigaciones centraron su atención particularmente en la patogenia de los rasgos dismórficos y en la búsqueda de los sitios específicos de los genes situados en el brazo largo del cromosoma 21. Es así como Perera³⁰ y Abreu³¹ mencionan que en 1974, Nebuhr, a partir de estudios con mapas genéticos y físicos de alta resolución y utilizando pacientes con trisomías parciales, proporcionó más información relativa a los genes que intervienen en los mecanismos que conducen a la aparición del SD, sugiriendo que el fenotipo del SD puede ser causado por la duplicación de únicamente una parte del cromosoma 21 banda 21q22, la cual por sí sola representa aproximadamente la mitad del brazo largo (*Figura 6*).

A principios de los años ochenta, la biopsia de vellosidades coriónicas (muestra del tejido de la placenta obtenida por vía vaginal o a través del abdomen), se utilizó como medio de diagnóstico prenatal del SD entre las semanas 8 y 11 de gestación.⁵

A mediados de la misma década, tal como lo refiere Ghirardi,³² Castillo-Morales realizó constantes y meticulosas observaciones de los signos bucofaciales en el lento crecimiento de los niños con SD, que condujeron a nuevos hallazgos y a la clasificación de los signos bucofaciales en primarios y secundarios. Se refirió a los primeros como aquéllos presentes en el nacimiento y durante el primer año de vida; los segundos, como aquellos que se desarrollan en niños no tratados durante la edad escolar. Es así, como se empezaron a utilizar diferentes términos para distinguir a las diversas características bucofaciales en el SD, tales como: diastasis y protrusión lingual, paladar escalonado, eversión labial, seudoprognatismo, macroglosia relativa, hipotonía muscular, hipoplasia del tercio medio facial, insuficiencia velar, erupción retardada, microdoncia, anodoncia, taurodontismo, fusión y geminación dentaria. En respuesta a esto, en 1982 surgió la llamada terapia de regulación orofacial de Castillo-Morales³³⁻³⁵ la cual se fundamentaba en la conceptualización de un procedimiento dual, basado en un programa de estimulación neuromuscular y un dispositivo ortopédico bucal como posible tratamiento para bebés y niños con SD. En 1990, Hoyer y Limbrock³⁶ aplicaron la terapia de regulación orofacial de Castillo-Morales en 74 niños con SD, encontrando que aproximadamente en las dos terceras partes de la población estudiada, el tratamiento fue exitoso. Asi-

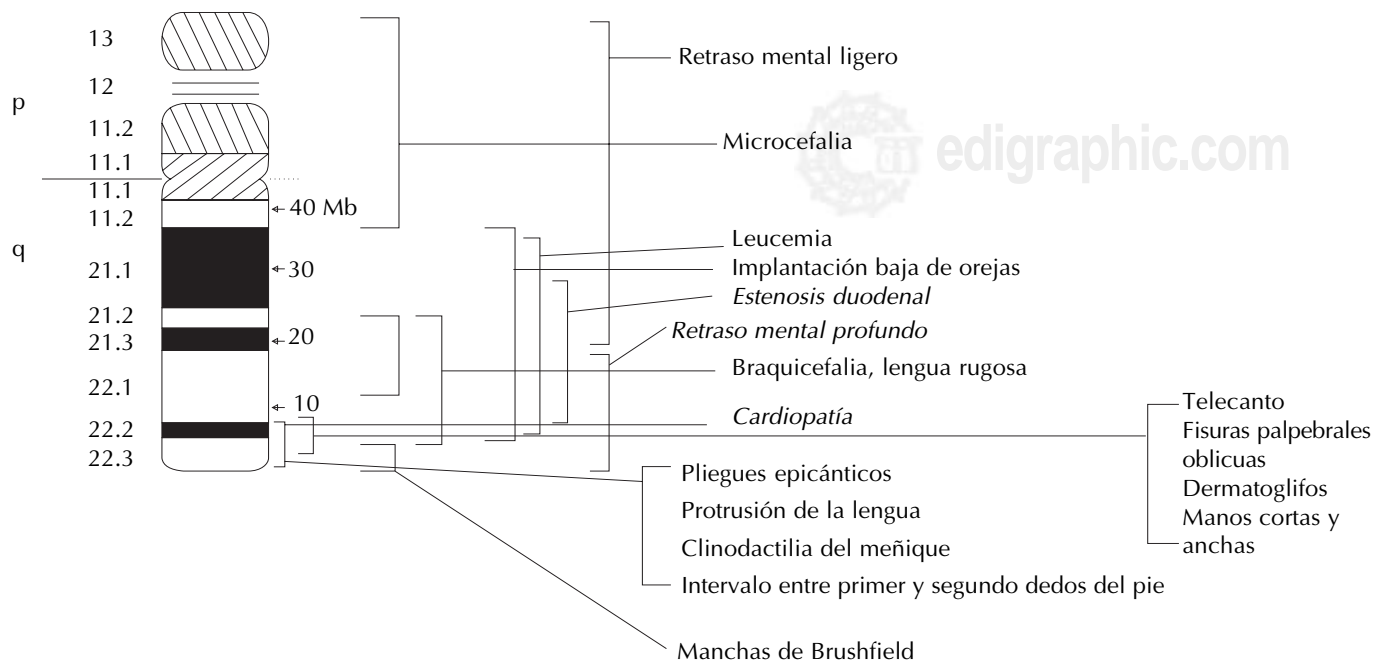


Figura 6. Mapa fenotípico que muestra la relación entre los rasgos dismórficos y la ubicación de los genes situados en el brazo largo del cromosoma 21, responsables de las características fenotípicas del SD. (Tomado del libro: "Síndrome de Down, Problemática Biomédica". S. M. Pueschel & J. K. Pueschel, 1994).

mismo, en 1991 Limbrock y cols.³⁷ reportaron en un informe que empleando la misma terapia en niños con SD, se obtuvieron resultados significativos positivamente en la corrección de la posición de la lengua, en el tono y posición de los labios superior e inferior, el cierre de la boca, la disminución del flujo salival, así como en la succión.

En el inicio de los noventa, se generó un sinnúmero de reportes clínicos. Debido al auge de diversas técnicas diagnósticas de laboratorio, se lograron nuevos avances en la determinación del SD, como es el caso de la técnica de hibridación *in situ* mediante fluorescencia (FISH),³⁸ la cual permitió detectar fragmentos muy pequeños del cromosoma, independientemente de su ubicación, incluso aun cuando la célula no se encontrara en división y sin necesidad de recurrir a un cultivo celular. También es importante mencionar las recomendaciones y evaluaciones que se empezaron a considerar con respecto a las implicaciones clínicas de la subluxación o inestabilidad atlanto-axoidea (SAO)^{39,40} en la actividad deportiva, y manejo médico-odontológico de niños con SD que cursan con esta afección. Asimismo, esta época, marca la pauta del inicio de la creación de modelos animales con SD utilizando para ello ratones transgénicos⁴¹⁻⁴³ a fin de caracterizar las alteraciones neuroquímicas propias del SD, en busca de posibles soluciones a alteraciones asociadas como la enfermedad de Alzheimer, diversas deficiencias del aprendizaje y comportamiento, anomalías en los reflejos sensoriomotores, y la poca o reducida actividad lo-

comotora. Napolitano y cols.⁴⁴ publicaron que la administración de compuestos a base de sulfato de zinc y de selenio podrían beneficiar a los niños con SD. Declararon que dicha terapia no sólo mejoraría su sistema inmune, sino que también aceleraría el crecimiento longitudinal.

Enfoques actuales

Respecto a la propuesta para continuar desarrollando estudios dentro de esta misma línea de investigación, Pueschel¹⁰ cita a Kurnit quien opina que: "... debido a los grandes avances en biología molecular que han respaldado la hipótesis del efecto principal del cromosoma 21 extra en las personas con SD y su relación con el aumento de RNA transcripcional codificado por los genes que residen en este cromosoma, el reto para el futuro consiste en aislar, mapear y caracterizar correctamente las secuencias de genes en el cromosoma 21, con el propósito de contrarrestar las acciones específicas no deseables de esos genes y/o sus productos."

Asimismo, aunque todavía en etapa de experimentación, se ha reportado que la delfinoterapia mejora la respuesta del sistema inmunológico en niños con SD.⁴⁵ Por otra parte, actualmente con la propuesta de integración educativa en México,^{46,47} los niños discapacitados, entre ellos quienes presentan el SD, deben integrarse a la escuela regular con el propósito de que se les reconozca

como parte activa de la comunidad escolar. Ante tal situación, diversos profesionales de las áreas educativa y de la salud, entre estos últimos el odontólogo, deberán formar parte del equipo interdisciplinario de atención a estas personas.

Conclusiones

- La trisomía 21 o SD es la cromosopatía humana más frecuente, acompañada de discapacidad intelectual.
- El SD puede ser diagnosticado desde la etapa fetal.
- Desde que John Langdon Down introdujo el término *mongolismo*, se han sugerido diferentes nomenclaturas, la mayor parte de estos nombres afortunadamente han sido eliminados, algunos por inadecuados y otros por peyorativos.
- Con el propósito de elevar la calidad de vida de las personas con SD tan ampliamente estigmatizadas por la sociedad, la atención a las mismas debe ser ofrecida bajo el enfoque de un concepto interdisciplinario en donde intervengan, siempre que sea posible, diversos profesionales de las áreas educativa y de la salud. En esta última área, es precisamente donde el conocimiento y la disposición del odontólogo son determinantes para brindar un tratamiento adecuado en la región craneofacial, la cual generalmente se encuentra severamente afectada en estos pacientes.

Bibliografía

1. Cooley WC, Graham JM. Common syndromes and management issues for primary care physicians. Down syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1991; 30 (4): 233-253.
2. Rynders JE. History of Down syndrome: The need for a new perspective. In: Pueschel SM, Tingey C, Rynders JE, Crocker AC, Crutche DM. *New perspectives on Down syndrome*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co. 1987: 1-17.
3. Pueschel SM. *A historical viewpoint: Down Syndrome growing and learning*. Down Syndrome. Human potentials for children series. Kansas City: Pueschel SM editor Canning, Murphy, Zaumer, Andrews and Mc Meel, Inc. 1981: 37-39.
4. Hayes A, Batshaw P. Síndrome de Down. *Clin Ped North América* 1993; 5: 555-569.
5. Pueschel SM. *Síndrome de Down. Hacia un futuro mejor*. Fundación Síndrome de Down de Cantabria. España: Masson. 1991: 31-36.
6. Carr J. *Down's syndrome. Children growing up*. Cambridge: University Press, 1995: 1-2.
7. Sindoor SD. Down syndrome. A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 5279-5285.
8. Jasso L. *El Niño Down. Mitos y realidades*. México: Manual Moderno. 1991: 29.
9. Scheerenberger RC. *A history of mental retardation*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co. 1983: 56-58.
10. Pueschel SM, Pueschel JK. *Síndrome de Down. Problemática biomédica*. Fundación Síndrome de Down de Cantabria. Barcelona: Masson-Salvat Mexicana. 1994: 1-3.
11. Kwong KL, Wong V. Neurodevelopmental profile of Down syndrome in Chinese children. *J Pediatr Child Health* 1996; 32: 153-157.
12. Law LD. *Paidodoncia Atlas*. Argentina: Médica Panamericana. 1984: 468-471.
13. Ortega TLC. *El Síndrome de Down. Guía para padres, maestros y médicos*. México: Trillas, 1997: 12-14.
14. Hofmann R. Para comprender el Síndrome de Down. Barcelona: Paidós. 1989, p. 17-28.
15. Astete ACP. Síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64 (Supl 1): 18-20.
16. *Diccionario enciclopédico de Medicina Jims*. España: Salvat. 1980: 273.
17. Cunningham C. *El Síndrome de Down: Una introducción para padres*. Barcelona: Paidós. 1990: 69-73.
18. Slater E, Cowie V. *Genética de los trastornos mentales*. España: Salvat Editores. 1974: 325-326.
19. Bearn AG. Principios de Genética. En: Beeson PB, McDermott W. *Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb*. México: Ed. Interamericana. 1977: 34-42.
20. Armendares S. Algunos aspectos epidemiológicos del Síndrome de Down. *Gaceta Médica de México* 1970; 100 (4): 390-412.
21. Carnevale A. *Aspectos genéticos del Síndrome de Down*. I Ciclo de conferencias sobre Síndrome de Down. México: Instituto John Langdon Down 1973: 42-43.
22. Nora JJ. *Genética Médica*. México: La Prensa Médica Mexicana. 1980: 24.
23. Vilchis-Huerta A. Factores predisponentes del Síndrome de Down. *RMA* 1998; 5 (2): 50-57.
24. Pueschel SM. Physical characteristics, chromosome analysis, and treatment approaches in Down syndrome. En: Tingey C. *Down syndrome: A resource handbook Boston*. College-Hill Press / Little, Brown & Co. 1988: 3-21.
25. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. *Chromosomal Syndromes: common and/or well known syndromes*. Oxford Monographs on Medical Genetics. New York: Oxford University Press, Inc. 1990, 19: 33-40.
26. García ES. *El niño con Síndrome de Down*. México: Diana. 1997: 21-38.
27. Benda CE. *Mongolism and cretinism*. New York: Grune & Stratton. 1959, p. 59.
28. Baselon M, Paine RS, Cowie VA, Hunt P, Houch JC, Mahanand D. Reversal of hypotonia in infants with Down syndrome by administration of 5-hydroxytryptophan. Philadelphia. *Lancet* 1967, p. 1130-1132.
29. Smith GF, Spiker D, Peterson CP, Cicchetti D, Justine P. Use of megadoses of vitamins with minerals in Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 105: 228-234.
30. Perera J. *Síndrome de Down. Aspectos específicos*. European Down's Syndrome Association. Barcelona: Masson. 1995: 3-10.
31. Abreu LM. *Medicina Interna*. México: Méndez Cervantes. 1990: 114-115.

32. Ghirardi F. Buenos resultados, gracias a la relación interdisciplinaria precoz según: Castillo- Morales. *J Clínica en Odontología* 1994 / 1995; 10 (3): 5-8.
33. Ramírez AM, Nava CJ, Santos DM. Terapia de regulación orofacial mediante la placa Castillo-Morales modificada en el Síndrome de Down. Informe preliminar. *ADM* 1993; 50 (2): 85-88.
34. Castillo Morales R, Crotti E, Avasse C. Orofacial regulation beim Down Syndrome Durch Gaumenplatte. *Sozialpädiatrie* 1982; 4: 10-17.
35. Limbrock GJ, Hoyer H, Scheying H. Regulation therapy by Castillo-Morales in children with Down Syndrome: primary and secondary orofacial pathology. *J Dent Child*. 1990; 437-441.
36. Hoyer H, Limbrock GJ. Orofacial regulation therapy in children with Down syndrome, using the methods and appliances of Castillo-Morales. *J Dent Child* 1990; 442-445.
37. Limbrock GJ, Fisher-Brandies H, Avasse C, Castillo-Morales. Orofacial therapy treatment of 67 children with Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 296-303.
38. Flórez J, Troncoso MV, Dierssen M. *Síndrome de Down: biología, desarrollo y educación. Nuevas perspectivas*. Fundación Síndrome de Down de Cantabria. Fundación Marcelino Botín. Barcelona: Masson. 1996: 43-58.
39. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal*. México: Interamericana. 1991: 471-473.
40. Stein SM, Kirchner SG, Horey G, Hernanz-Schulman M. Atlanto-occipital subluxation in Down syndrome. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 121-124.
41. Escorihuela RM, Fernandez-Teruel A, Vallina IF, Baamonde C, Lumbreras MA, Diersen M, Tobena A, Florez J. A behavioral assessment of Ts65Dn mice: a putative Down syndrome model. *Neuroscience Letters* 1992; 2: 143-146.
42. Reeves RH, Invirg NG, Moran TH, Wohn A, Kitt C, Sissodia SS, Schmidt C, Bronson RT, Davisson MT. A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits. *Nature Genetics* 1995; 11(2): 1177-1184.
43. Carrillo AJ. *Alteraciones eléctricas en las neuronas, en modelo animal de experimentación para estudiar el Síndrome de Down*. Laboratorio de Fisiología Humana. Escuela Superior de Medicina. Revista Investigación Hoy. Instituto Politécnico Nacional 1995; 4-7.
44. Napolitano G, Palka G, Grimaldi S, Giuliani C, Laglia G, Calabrese G, Satta MA, Neri G, Monaco F. Growth delay in Down syndrome and zinc sulphate supplementation. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7: 63-65.
45. Martínez FM. *Delfinoterapia en pacientes con Síndrome de Down*. México, Trillas. 1999: 107.
46. Programa nacional para el bienestar y la incorporación al desarrollo de las personas con discapacidad DIF. SDI-Convide, 1995.
47. Subsecretaría de Servicios Educativos para el Distrito Federal. *Comisión de vinculación social para mejorar la salud del escolar y la inclusión educativa*. En representación (Mesa 4 de Necesidades Educativas Especiales NEE): Integración Down, IAP.

Reimpresos:

C.D. Patricia M. López Morales
 Héros Rev. Ferrocarrileros 28-10. Col. Buenavista.
 CP. 06350, México, D.F. Tels: 55351714 (Part.)
 55910632 (Consult.) 54471111 clave 5693325 (Radio)
 Fax: 55351714