

CAMBIOS . 2025, v. 24(2) : e1071

Paz y Miño, César

¹ Investigador en Genética y Genómica. Facultad de Ciencias de la Salud "Eugenio Espejo". Universidad UTE.ID: <https://orcid.org/0000-0001-6120-0004>

ESTUDIO DE REVISIÓN

Del genoma a la cognición: una revisión de los trastornos cognitivos y sus convergencias moleculares

From Genome to Cognition: A Review of Cognitive Disorders and Their Molecular Convergences

Paz y Miño César¹

Recibido: 2025-08-20 Aprobado: 2025-11-13 Publicado: 2025-12-20

Correspondencia:

Paz y Miño, César

Quito-Ecuador.

Correo electrónico: genetica_medica@cesarpazmino.com

Copyright: ©HECAM

Cómo citar este artículo:

Paz-y-Miño C. Del genoma a la cognición: revisión de los trastornos cognitivos y sus convergencias moleculares.

Quito. CAMBIOS-HECAM [Internet]. 2025.

<https://doi.org/10.36015/cambios.v24.n2.2025.1071>

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los trastornos cognitivos comprenden un amplio espectro de condiciones clínicas que afectan funciones mentales superiores como la memoria, el lenguaje, la atención, la percepción y la planificación ejecutiva. Se manifiestan en cuadros como demencias, discapacidades del neurodesarrollo, psicosis y enfermedades raras con fenotipo cognitivo alterado. Su clasificación, etiología y tratamiento representan desafíos significativos para la medicina actual.

OBJETIVO: Esta revisión sintetiza los principales grupos clínicos, los genes implicados, los factores ambientales relevantes, el análisis de redes funcionales (interactomas) y los trastornos cromosómicos asociados a estos síndromes, con énfasis en los avances en neurogenética y biología molecular.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se usó para la búsqueda de bibliografía la base de datos PubMed, ELICIT para la búsqueda profunda de artículos y STRING para analizar las interacciones proteicas y génicas.

RESULTADOS: La revisión de algunas de las enfermedades genéticas y cromosómicas, arroja una lista de trastornos cognitivos y los genes relacionados a estos trastornos, que se los muestra en tablas.

DISCUSIÓN: Al ser un artículo de revisión, todo el texto está armado como ideas y sustentos teóricos que explican los trastornos cognitivos y los genes relacionados.

CONCLUSIONES: Debe existir una agenda pública que incluya políticas de prevención, tamizaje genético y epigenético, acceso a terapias basadas en evidencia, y programas educativos orientados a la inclusión y la neurodiversidad

PALABRAS CLAVE: Trastornos del Conocimiento; Conectoma; Neuronas; Trastornos del Neurodesarrollo; Genoma Humano; Neurología.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cognitive disorders encompass a broad spectrum of clinical conditions that affect higher mental functions such as memory, language, attention, perception, and executive planning. They manifest in clinical pictures such as dementias, neurodevelopmental disabilities, psychoses, and rare diseases with an altered cognitive phenotype. Their classification, etiology, and treatment represent significant challenges for current medicine.

OBJECTIVE: This review synthesizes the main clinical groups, the implicated genes, the relevant environmental factors, the analysis of functional networks (interactomes), and the chromosomal disorders associated with these syndromes, with an emphasis on advances in neurogenetics and molecular biology.

MATERIALS AND METHODS: The PubMed database was used for the literature search, ELICIT for the deep search of articles, and STRING to analyze protein and gene interactions.

RESULTS: The review of some of the genetic and chromosomal diseases yields a list of cognitive disorders and the genes related to these disorders, which are shown in tables.

DISCUSSION: Being a review article, the entire text is structured as ideas and theoretical support that explain cognitive disorders and the related genes.

CONCLUSIONS: A public agenda must exist that includes prevention policies, genetic and epigenetic screening, access to evidence-based therapies, and educational programs focused on inclusion and neurodiversity.

KEYWORDS: Cognition Disorders; Connectome; Neurons; Neurodevelopmental Disorders; Genome, Human; Neurology

CAMBIOS

<https://revistahcam.iesg.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 24 (2) Jul-Dic 2025

revista.hcam@iesg.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.24.n2.2025.1071>

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

La comprensión de los trastornos cognitivos ha evolucionado profundamente con el desarrollo de las neurociencias, la genética y la medicina de precisión. Tradicionalmente, estos trastornos eran clasificados según criterios clínicos observacionales que no consideraban las bases moleculares o genéticas subyacentes. Sin embargo, estudios contemporáneos han demostrado que condiciones como la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista (TEA) y ciertas formas de demencia comparten alteraciones genéticas comunes, circuitos cerebrales implicados y rutas celulares similares ¹. Esto ha llevado a una reformulación conceptual de estas patologías como trastornos dimensionales más que entidades clínicas totalmente separadas.

El deterioro cognitivo representa una crisis de salud pública global, con la demencia (principalmente la enfermedad de Alzheimer) afectando a más de 55 millones de personas en el mundo, cifra que se proyecta se triplicará para 2050, con la mayor carga recayendo en países de ingresos bajos y medios ². La prevalencia general de deterioro cognitivo en adultos mayores se estima en una mediana del 19,0% globalmente ². En Ecuador, la prevalencia de demencia se estima en aproximadamente 8,5%, con estudios locales en adultos mayores reportando tasas de deterioro cognitivo que varían entre 17,1% y 21% a los 65 años y hasta 60% a los 85 años ³. La mortalidad por estas patologías en el país ha mostrado un preocupante aumento sostenido entre 2012 y 2022, afectando en mayor medida a las mujeres y a los mayores de 65 años ¹⁻³.

Además, se ha evidenciado una falta de equidad en la investigación genómica, ya que la mayoría de los estudios se han centrado en poblaciones europeas. Esto ha generado una brecha de conocimiento en torno a la diversidad genética global, limitando la aplicabilidad de hallazgos en poblaciones latinoamericanas, africanas y asiáticas ⁴. La arquitectura genética de los trastornos cognitivos es altamente compleja, con cientos de variantes de bajo impacto que son poligénicas, que interactúan con factores ambientales. La necesidad de enfoques multiómicos (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica) se vuelve urgente para comprender la fisiopatología de estos cuadros ^{5,6}.

METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda sistemática y profunda de evidencia científica mediante la consulta exhaustiva en los repositorios de PubMed, integrando las capacidades de síntesis avanzada de ELICIT para optimizar la identificación de literatura pertinente. Los datos y hallazgos obtenidos se procesaron a través de la plataforma bioinformática STRING, para determinar las correlaciones funcionales y caracterizar la arquitectura de las redes de interacción proteica de los productos génicos.

RESULTADOS

Clasificación clínica de los trastornos cognitivos

Los trastornos cognitivos se clasifican en cinco grupos clínicos generales ⁷ (ver la tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de los trastornos cognitivos

Categoría	Ejemplos	Inicio típico
Neurodegenerativos	Alzheimer, Huntington, Parkinson con demencia	Edad adulta
Neurodesarrollo	TDAH, autismo, dislexia, X frágil	Infancia
Inducidos o secundarios	Traumatismo, VIH, alcohol, déficit de B12	Variable
Psiquiátricos	Esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor	Adolescencia/adulthood
Funcionales/psicógenos	Amnesia disociativa, pseudodemencia	Adulthood

Bases genéticas y genes implicados

Numerosos estudios de asociación genómica (GWAS) han identificado variantes asociadas a funciones cognitivas y trastornos neurológicos. En Alzheimer destacan APOE ε4, PSEN1 y PSEN2 ^{8,9}. La enfermedad de Huntington se relaciona con una expansión CAG en el gen HTT ¹⁰. En la demencia frontotemporal se involucran MAPT y GRN ¹¹.

En el neurodesarrollo, el gen FMR1 explica el síndrome X frágil ¹², MECP2 el síndrome de Rett ¹³, y FOXP2 los trastornos del lenguaje ¹⁴. En el autismo se han descrito mutaciones en SHANK3, CNTNAP2 y CDH8 ¹⁵. En esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión participan COMT, DISC1, CACNA1C y BDNF ^{5,16} (ver la tabla 2).

Tabla 2. Patologías con trastorno del desarrollo cognitivo asociadas a los genes posiblemente responsables y que constan en los análisis de interactoma de la tabla 3 y de las figuras 1, 2 y 3.

1. Trastorno generalizado del desarrollo
2. Trastorno de la comunicación
3. Trastorno del espectro autista
4. Trastorno del desarrollo de la salud mental
5. Trastorno cognitivo
6. Enfermedad de la salud mental
7. Demencia
8. Trastorno específico del desarrollo
9. Enfermedad de Alzheimer
10. Síndrome de Rett
11. Agnosia
12. Trastorno autista
13. Demencia frontotemporal
14. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
15. Trastorno del lenguaje
16. Síndrome del cromosoma X frágil
17. Enfermedad de Huntington
18. Trastorno del habla
19. Demencia por cuerpos de Lewy

20. Trastorno bipolar
21. Enfermedad priónica
22. Enfermedad neurodegenerativa
23. Enfermedad cromosómica
24. Amilosis
25. Síndrome de duplicación cromosómica
26. Enfermedad desintegrativa infantil
27. Afasia nominal
28. Trastorno del habla y el lenguaje-1
29. Enfermedad cerebral
30. Esquizofrenia
31. Enfermedad del Sistema Nervioso Central
32. Demencia vascular
33. Angiopatia amiloide cerebral relacionada con APP
34. Trastorno específico del lenguaje
35. Apraxia
36. Encefalopatía tóxica
37. Síndrome de Down
38. Trastorno depresivo mayor
39. Angiopatia amiloide cerebral 2 relacionada con ITM2B2
40. Enfermedad del sistema cardiovascular
41. Dependencia de opiáceos
42. Miocardiopatía intrínseca
43. Enfermedad autosómica dominante
44. Enfermedad monogénica
45. Enfermedad
46. Enfermedad genética
47. Síndrome de delección cromosómica
48. Síndrome
49. Enfermedad por agente infeccioso
50. Enfermedad monogénica ligada al cromosoma X
51. Enfermedad de entidad anatómica
52. Enfermedad genética autosómica

Factores ambientales y epigenéticos

Junto a la susceptibilidad genética, el entorno juega un papel crucial en la modulación del riesgo de trastornos cognitivos. Diversas exposiciones ambientales durante el embarazo y la infancia tienen efectos significativos en el neurodesarrollo. Entre ellas se encuentran las infecciones maternas (p. ej., citomegalovirus y rubéola), el estrés gestacional, la malnutrición, el tabaquismo, el consumo de alcohol (síndrome de alcohol fetal), y la exposición a metales pesados como plomo, arsénico o mercurio^{17,18}.

Estos factores pueden alterar el patrón de metilación del ADN, modificar histonas y afectar la expresión de microARNs,

dando lugar a cambios duraderos en la arquitectura cerebral sin necesidad de cambios en la secuencia genética¹⁹. Esta plasticidad epigenética explica por qué individuos con genética similar pueden mostrar fenotipos radicalmente distintos. La investigación epigenética está comenzando a identificar firmas moleculares específicas asociadas a trauma infantil, pobreza, violencia estructural y falta de estimulación en la infancia temprana, lo que tiene profundas implicaciones en salud pública.

Interactoma funcional y comorbilidad

El análisis del interactoma revela cómo múltiples genes implicados en cognición interactúan en vías moleculares comunes como la sinaptogénesis, plasticidad neuronal, neurotransmisión glutamatérgica y metabolismo energético⁶. Genes como FOXP2, BDNF, SHANK3 y DISC1 participan simultáneamente en varios trastornos, lo que explica la comorbilidad observada entre autismo, epilepsia, esquizofrenia y TDAH^{15,16}.

Interactoma genético y genes asociados a trastornos cognitivos

Además de identificar genes individuales asociados a trastornos cognitivos, es fundamental comprender cómo estos interactúan entre sí en redes funcionales llamadas interactomas. Estas redes integran información sobre coexpresión, coocurrencia fenotípica, funciones moleculares compartidas, y rutas de señalización convergentes. Los estudios de transcriptómica, proteómica y análisis de redes han permitido mapear estas interacciones y sugerir modelos de conectividad genética que explican la comorbilidad y la heterogeneidad clínica observada en pacientes, además permite identificar posibles nuevos genes asociados a los trastornos cognitivos⁶. En la tabla 3, se presenta una lista ampliada de genes implicados en distintos grupos de trastornos cognitivos, organizados por síndrome o categoría clínica:

Tabla 3a. Genes del interactoma y sus funciones principales

Gen	Trastorno(es) asociado(s)	Función biológica principal
APOE	Alzheimer	Metabolismo lipídico y transporte de colesterol ⁸
PSEN1	Alzheimer precoz	Procesamiento de APP y formación de amiloide ⁹
PSEN2	Alzheimer precoz	Parte del complejo γ -secretasa ⁹
APP	Alzheimer, Down	Proteína precursora de β -amiloide ¹⁸
MAPT	Demencia frontotemporal	Estabilización de microtúbulos ¹¹
GRN	Demencia frontotemporal	Crecimiento celular y respuesta inflamatoria ¹¹
HTT	Huntington	Transporte axonal, función sináptica ¹⁰
FMR1	X frágil, autismo	Regulación de traducción sináptica ¹²
MECP2	Rett	Regulación epigenética, represión transcripcional ¹³
FOXP2	Trastorno del lenguaje	Desarrollo del habla y lenguaje ¹⁵
SHANK3	Autismo	Ensamblaje de sinapsis excitatorias ¹⁵
CNTNAP2	Autismo, lenguaje	Adhesión celular neuronal ¹⁵

Tabla 3b. Genes del interactoma y sus funciones principales

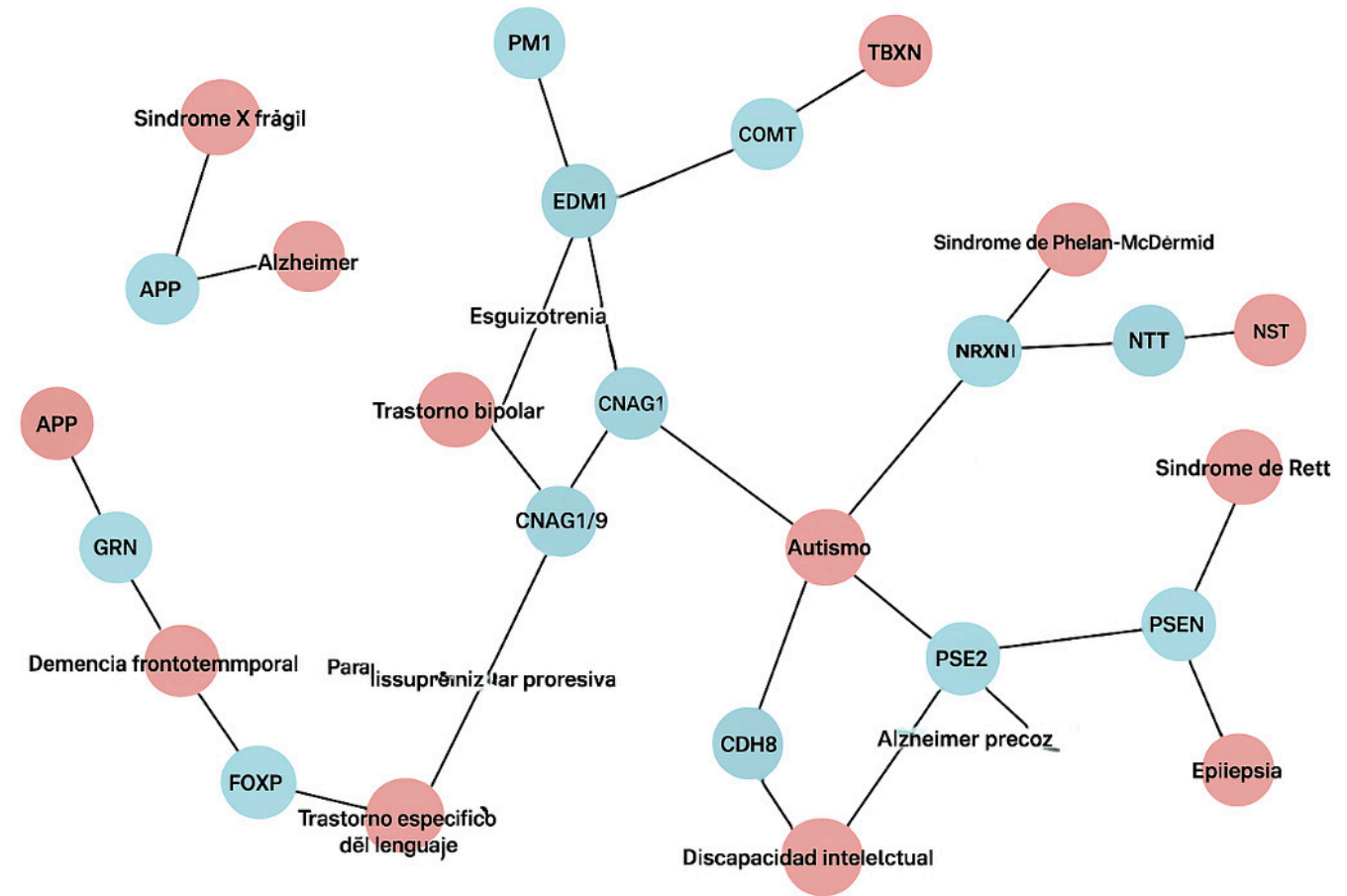
Gen	Trastorno(es) asociado(s)	Función biológica principal
CHD8	Autismo	Remodelación de cromatina ¹⁵
TBR1	Autismo	Diferenciación neuronal en corteza ¹⁵
SYNGAP1	Autismo, DI	Regulación de plasticidad sináptica ¹⁵
SCN2A	Autismo, epilepsia	Canales de sodio, excitabilidad neuronal ¹⁵
DISC1	Esquizofrenia	Neurogénesis, migración neuronal ¹⁶
COMT	Esquizofrenia	Metabolismo de dopamina ¹⁶
CACNA1C	Bipolaridad, esquizofrenia	Canales de calcio, señalización ¹⁶
BDNF neuronal ¹⁶	Depresión, TEA	Plasticidad sináptica, supervivencia
NRG1	Esquizofrenia	Desarrollo sináptico y glial ¹⁶

El análisis del interactoma (figura 1 y 2) demuestra cómo estos genes convergen en procesos biológicos como la plasticidad sináptica (BDNF, SHANK3, SYNGAP1), la señalización glutamatérgica (DISC1, NRG1, SCN2A), el metabolismo lipídico (APOE, APP), y la regulación epigenética (MECP2, CHD8,

FOXP2). Esto explica el solapamiento entre condiciones clínicas distintas y sugiere rutas comunes de disfunción cerebral. Por ejemplo, tanto el autismo como la esquizofrenia muestran alteraciones en genes sinápticos que afectan el equilibrio entre excitación e inhibición.

La figura 1 muestra un interactoma, que representa las conexiones entre genes relevantes (nodos azules) y trastornos cognitivos o neuropsiquiátricos (nodos rojos). Este modelo de red permite visualizar cómo un mismo gen puede estar implicado en múltiples condiciones, lo que evidencia la complejidad genética compartida entre diversos trastornos. Por ejemplo, el gen CACNA1C se asocia tanto con depresión como con esquizofrenia y trastorno bipolar, lo que refuerza su papel en la regulación de la excitabilidad neuronal y la señalización sináptica. Asimismo, SHANK3, CNTNAP2 y PSEN2 muestran conexiones con el autismo, subrayando la base genética común en los trastornos del espectro autista y otras alteraciones del neurodesarrollo. Otros genes, como FMR1 (síndrome X frágil) o MECP2 (síndrome de Rett), ilustran asociaciones altamente específicas y monogénicas. Esta visualización destaca tanto los genes de efecto pleiotrópico como las asociaciones gene-enfermedad más directas, y resalta la importancia de un enfoque de redes en la comprensión de los mecanismos genéticos implicados en la cognición humana y sus alteraciones (Diseñado

Figura 1. Interactoma de genes cognitivos y trastornos asociados



frágil, causado por expansión CGG en FMR1, es la causa hereditaria más frecuente de discapacidad intelectual¹⁰. El síndrome de Down (trisomía 21) predispone a enfermedad de Alzheimer por sobreexpresión del gen APP^{18,19}. El síndrome de Williams (deleción 7q11.23) afecta habilidades visoespaciales y genera hipersociabilidad^{16,19}. El síndrome de Prader-Willi implica pérdida de expresión paterna en 15q11–13 por deleción o disomía uniparental, con alteraciones del apetito y cognición^{18,20}. Además, en el autismo se detectan deleciones 16p11.2 y duplicaciones 15q11–13 en una proporción considerable de pacientes sindrómicos¹⁵. En el espectro autista, se han identificado varias alteraciones cromosómicas recurrentes, como deleciones en 16p11.2 y duplicaciones en 15q11–13. También se han reportado aneuploidías del cromosoma X en varones con autismo (como el síndrome de Klinefelter, 47,XXY), y la contribución de estas variantes estructurales al riesgo de TEA es objeto de intensa investigación^{21,22}. La enfermedad de Huntington constituye un ejemplo de enfermedad autosómica dominante causada por expansión inestable (HTT en 4p16.3)¹⁰; la penetrancia es casi completa cuando hay más de 40 repeticiones, y la edad de inicio se relaciona inversamente con el número de repeticiones²².

Los desafíos actuales incluyen el diagnóstico de microdeleciones y duplicaciones submicroscópicas que no son visibles al cariotipo estándar. En autismo, las variaciones estructurales como 16p11.2 y 1q21.1 son responsables de hasta el 10% de los casos sindrómicos. Estas alteraciones cromosómicas a menudo se asocian con macrocefalia, epilepsia y retraso del lenguaje. Además, la variabilidad fenotípica entre portadores complica el asesoramiento genético.

Los esfuerzos internacionales, como el consorcio Simons Foundation y el Autism Genome Project, están enfocando recursos en caracterizar estas regiones con precisión clínica y funcional²³.

Desafíos para el Ecuador en trastornos cognitivos

Los trastornos de la cognición presentan una etiología multifactorial donde convergen alteraciones genéticas, condiciones prenatales y factores socioculturales. Este trabajo examina su distribución y bases genéticas en la población ecuatoriana, a partir de los datos recopilados por la Misión Solidaria Manuela Espejo (2013)²⁴ y el Registro Nacional de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas²⁵.

En una cohorte de 12 112 nacidos vivos en Quito, se identificaron malformaciones congénitas con mayor frecuencia en el sistema esquelético (48 casos; 22,8%), auditivo (44; 20,9%), cromosómico (30; 14,2%) y sistema nervioso central (16; 7,6%). A nivel nacional, se reportaron 12 935 casos con discapacidad de posible origen genético, representando el 30% de las discapacidades evaluadas. De ellos, 4 891 casos (37,8%) corresponden a alteraciones cromosómicas (como el síndrome de Down), 5 423 casos (41,9%) a la interacción de múltiples genes con factores ambientales y antecedentes familiares, y 2 621 casos (20,3%) a mutaciones monogénicas²⁵.

Condiciones con compromiso cognitivo:

Síndrome de Down: 1 por cada 527 nacidos vivos; estimada en 3 500 pacientes analizados en el Registro Nacional²⁴. Asociado a discapacidad intelectual moderada y mayor riesgo de Alzheimer precoz.

Síndrome X frágil: 10 pacientes identificados con diagnóstico molecular (gen FMR1, repeticiones CGG >200), con fenotipo de retraso en el lenguaje, ansiedad y TDAH²³.

Otros trastornos genéticos con alteración cognitiva incluyen Rett (MECP2), Williams (7q11.23), deleción 22q11.2, esclerosis tuberosa (TSC1/2), y neurofibromatosis tipo 1 (NF1), cada uno con al menos 3 pacientes registrados²⁵.

Se evidencian diferencias significativas entre poblaciones indígenas y no indígenas. Las comunidades indígenas presentan mayor proporción de consanguinidad y antecedentes patológicos familiares (APF), lo que aumenta la prevalencia de enfermedades recesivas y discapacidades de origen genético. Estas diferencias regionales también se reflejan en la etiología prenatal, más prevalente en la Sierra ($p < 0,05$), seguida de la Costa y la Amazonía²⁴.

Para el Ecuador es necesario consolidar un registro nacional de discapacidad genética y trastornos cognitivos, implementar el diagnóstico molecular en el sistema público de salud, formar especialistas en genética médica pediátrica, e incorporar criterios éticos y educativos para la atención de personas con trastornos cognitivos de base genética en Ecuador^{24,25}.

CONCLUSIONES

Los trastornos cognitivos representan un desafío médico, científico y social de enormes proporciones. Afectan no solo a millones de personas en todo el mundo, sino también a sus familias, sistemas educativos y de salud. La carga económica directa e indirecta es inmensa, especialmente en países con recursos limitados y sistemas sanitarios frágiles.

En América Latina, la falta de programas de diagnóstico temprano, acceso a terapias multidisciplinarias y recursos de educación inclusiva agrava la morbilidad asociada a estas condiciones. El estigma y la falta de formación médica en neurodiversidad impiden la identificación precoz de trastornos como el TEA, la dislexia o el TDAH. Del mismo modo, las demencias suelen ser diagnosticadas en estadios avanzados, lo que limita las intervenciones preventivas y los tratamientos disponibles.

Por ello, se requiere una agenda pública que incluya políticas de prevención, tamizaje genético y epigenético, acceso a terapias basadas en evidencia, y programas educativos orientados a la inclusión y la neurodiversidad. El futuro de la atención cognitiva está en la medicina personalizada, la biología de sistemas y la equidad en el acceso al conocimiento genómico. Esta revisión pone de relieve la necesidad de integrar los hallazgos moleculares en estrategias prácticas de salud pública que mejoren la calidad de vida de las personas con trastornos cognitivos.

ABREVIATURAS

No aplica, cada gen está designado con su propio nombre

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

CMP: Solo hay un autor que es el responsable del artículo.

DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal. Con los datos de la tabla se hizo el análisis

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médica Científica CAMbios del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en Acta Nro 003, de fecha 17 de junio de 2025.

FINANCIAMIENTO

Este artículo se elaboró con recursos propios del autor.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor reportó no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010; 468(7321):187–193. <https://www.nature.com/articles/nature09552>
- Pais R, Ruano L, P Carvalho O, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults-A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020 Oct 27;5(4):84. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121002/>
- Espinoza C, Salinas M, Morocho A, Morales A, Verdezoto B. Mortality from Alzheimer's Disease and Other Dementias in Ecuador during the Period 2012-2022. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2025 Jun 2; 21:e17450179376076. doi: 10.2174/0117450179376076250530074402. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12272087/#:~:text=National%20mortality%20rates%20showed%20a,men%20and%20766%20were%20women>
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(2):92–95. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/kraepelinian-dichotomy-going-going-but-still-not-gone/9BD6BEDF610DD5C7E7F376518CB515A0>
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012; 19(8):537–551. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777127/>
- Gandal MJ, et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*. 2018; 359(6376):693–697. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad6469>. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aad6469>
- Hawrylycz MJ, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*. 2012; 489(7416):391–399. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11405>. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11405>
- Corder EH, et al. Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease. *Science*. 1993; 261(5123):921–923. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.8346443>. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.8346443>
- De Strooper B. Loss-of-function mutations in presenilin-1 cause early-onset Alzheimer's disease. *Nature*. 1998; 391(6665):387–390. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1796779/>
- MacDonald ME, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72(6):971–983. DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E). Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674\(93\)90585-E?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F009286749390585E%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674(93)90585-E?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F009286749390585E%3Fshowall%3Dtrue)
- Chen-Plotkin, AS, Martinez-Lage, M., Sleiman, PM, Hu, W., Greene, R., Wood, EM, ... y Van Deerlin, VM. Genetic and Clinical Features of Progranulin-Associated Frontotemporal Lobar Degeneration. *Archivos de Neurología*, 2011; 68 (4), 488-497. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/802787>
- Verkerk AJ, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region in fragile X syndrome. *Cell*. 1991; 65(5):905–914. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90397-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90397-H). Available from: [https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674\(91\)90397-H?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F009286749190397H%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/abstract/0092-8674(91)90397-H?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F009286749190397H%3Fshowall%3Dtrue)
- Amir RE, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2. *Nat Genet*. 1999; 23(2):185–188. DOI: 10.1038/13810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10508514/>
- Lai CS, Gerrelli D, Monaco AP, Fisher SE, Copp AJ. FOXP2 expression during brain development coincides with adult sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain*. 2003 Nov;126(Pt 11):2455-62. Epub 2003 Jul 22. DOI: 10.1093/brain/awg247. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876151/>
- Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Neuron*. 2008; 60(3):353–363. PMID: PMC2756414. DOI: 10.1038/nrg2346. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18414403/>
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(1):73–83. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301571>. Available from: <https://www.nature.com/articles/1301571>
- Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. 2014; 13(3):330–338. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(13\)70278-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(13)70278-3/fulltext)
- Amy E. Kalkbrenner, Rebecca J. Schmidt, Annie C. Penlesky, Environmental Chemical Exposures and Autism Spectrum

- Disorders: A Review of the Epidemiological Evidence, Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, Volume 44, Issue 10, 2014, Pages 277-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crpeds.2014.06.001>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1538544214000741?via%3Dihub>
19. Provencal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome. *Exp Neurol*. 2015; 268:10–20. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.09.001>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488614002842?via%3Dihub>
 20. Wiseman FK, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16(9):564–574. <https://doi.org/10.1038/nrn3983>. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn3983>
 21. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 362(3):239–252. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089974/>
 22. Cassidy SB, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012; 14(1):10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0no>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237428/>
 23. Sanders SJ, et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*. 2015; 87(6):1215–1233. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.016>. Available from: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(15\)00773-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627315007734%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(15)00773-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627315007734%3Fshowall%3Dtrue)
 24. Vicepresidencia de la República del Ecuador. Misión Solidaria Manuela Espejo. Estudio Biopsicosocial Clínico-Genético de las Personas con Discapacidad en Ecuador. OPS César Paz-y-Miño, análisis técnico. 2012. Vicepresidencia de la República del Ecuador. <https://es.scribd.com/document/329462188/Mision-Solidaria-Manuela-Espejo-Estudio-biopsicosocial-genetico-de-las-personas-con-discapacidad-en-Ecuador>
 25. Paz-y-Miño, C. et al. Multi-institutional experience of genetic diagnosis in Ecuador: National registry of chromosome alterations and polymorphisms. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2020; e1087. doi: 10.1002/mgg3.1087. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31830383/>
 26. Elicit.com. AI for Scientific Research.