

## TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL. SUPERPOSICIONES CON EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

FERNANDO MULAS, MILDRED ROJAS

*Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP), Valencia, España*

**Resumen** Nunca dejará de ser interesante y relevante el tema de las discapacidades que abarcan la cognición y la adaptabilidad. La etiología genética tiene cada día más peso. La relación con otros trastornos del neurodesarrollo como el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es de importancia clínica, diagnóstica y terapéutica. Realizamos una revisión sobre el trastorno del desarrollo intelectual (TDI) y su implicación con el TEA y el TDAH. Desde Hipócrates hasta la actualidad los trastornos que afectan las habilidades de aprendizaje, conducta y socialización han sido sujeto de estudios y han variado sobre todo en la denominación como entidad y su percepción desde el punto de vista humano y social. La etiología del TDI en la mayoría de los casos es un enigma y los avances genéticos son la piedra angular para dilucidar el origen de este trastorno del neurodesarrollo, así como su relación con otros como el TEA y el TDAH. El trastorno del desarrollo intelectual, el más antiguo con respecto a definición, estudio y abordaje, aún presenta incógnitas sobre todo de origen etiológico. Su relación con otros trastornos del neurodesarrollo como el TEA y el TDAH es evidente por poseer áreas comunes de afectación, pudiendo ser diagnósticos coincidentes.

**Palabras clave:** trastorno del desarrollo intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad

**Abstract** *Intellectual developmental disability overlapping with autism spectrum disorder and attention deficit-hyperactivity disorder.* The subject of disabilities that include cognition and adaptability will never cease to be interesting and relevant. The genetic etiology has more weight every day. The relationship with other neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is of clinical, diagnostic and therapeutic importance. The objective was to conduct a review of intellectual development disorder and its implication with ASD and ADHD. From Hippocrates to the present the disorders that affect learning, behavior and socialization skills have been the subject of studies and have varied, above all, in the denomination as an entity and its perception from the human and social point of view. The etiology of intellectual development disorders in most cases is an enigma and genetic advances are the cornerstone to elucidate the origin of this neurodevelopmental disorder, as well as its relationship with others such as ASD and ADHD. The disorder of intellectual development, the oldest one with respect to definition, study and approach, still presents mysteries above all of etiological origin. Its relationship with other neurodevelopmental disorders such as ASD and ADHD is evident by having common areas of involvement, which may be coincident diagnoses.

**Key words:** intellectual development disorder, autism spectrum disorder, attention deficit/ hyperactivity disorder

El trastorno del desarrollo intelectual (TDI) o discapacidad intelectual (DI) es una afección del neurodesarrollo caracterizado por deficiencias en el funcionamiento intelectual general y en las conductas adaptativas. Ocurre durante el período de desarrollo<sup>1</sup>. El Manual Diagnóstico DSM-5 establece la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) dentro de los trastornos del neurodesarrollo, junto con el TEA y el TDAH, entre otros. Se mantienen los criterios diagnósticos propuestos clásicamente: limitación significativa en habilidades mentales generales, limitaciones en una o más áreas de conducta

adaptativa en múltiples entornos y evidencia de que las limitaciones se hicieron aparentes en la niñez o la adolescencia<sup>2</sup>.

Cabe mencionar que, al igual que en las discapacidades motoras y los trastornos psiquiátricos, la discapacidad intelectual a lo largo de la historia ha estado sujeta a numerosas modificaciones en la nomenclatura, en vías de lograr el término menos ofensivo y excluyente. Se ha ido cambiando hasta discapacidad del desarrollo, discapacidad intelectual en el 2010 y posteriormente a su equivalente, el trastorno del desarrollo intelectual<sup>1,2</sup>. También ha habido cambios en la clasificación, derogándose la definición de funcionamiento intelectual límite, discapacidad intelectual educable y entrenable. Las últimas definiciones consideran limitaciones en el funcionamiento intelectual

y adaptativo, cuya expresión y caracterización dependen de la interacción entre la persona y el ambiente<sup>3</sup>.

La sinaptogénesis es la base neurobiológica de la actividad mental y la conducta. Las alteraciones en la neuroplasticidad pueden producir anomalías funcionales del cerebro y ser el origen de los trastornos del desarrollo intelectual<sup>4</sup>. Las anomalías son causadas por mutaciones en genes involucrados en la formación de sinapsis y plasticidad sináptica, la regulación de la morfología de las espinas dendríticas, la organización del citoesqueleto y el control del equilibrio excitador e inhibitor en la sinapsis<sup>5</sup>.

### Inteligencia: ayer, hoy y futuro

El concepto de inteligencia constituirá siempre un constructo y responder interrogantes, como qué es y de qué depende poseerla, será un reto para las áreas de las neuro y psicociencias. Se relaciona con habilidades mentales y se expresa en el funcionamiento intelectual y capacidad cognitiva. La cognición está íntimamente relacionada con los conceptos de percepción, información, razonamiento, aprendizaje, lenguaje y comunicación, atención, memoria, resolución de problemas, planificación, toma de decisiones, habilidades esenciales para el comportamiento humano y para adaptarse al entorno de forma efectiva<sup>6</sup>.

Anatómica y funcionalmente contribuyen con la inteligencia a nivel de corteza prefrontal, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas; en hipocampo y corteza órbita frontal, la memoria a largo plazo; en corteza órbita frontal, la toma de decisiones; en la sub-corteza límbica, el mediador emocional; en lóbulo parietal, las relaciones entre conceptos; y en cerebelo la coordinación física y mental en el rendimiento<sup>6</sup>.

Han pasado muchos siglos desde que Hipócrates, a finales del siglo V a. C., adjudicara que la falta de inteligencia era debida al desequilibrio de los cuatro humores del cerebro, y en 1866 que John Langdon Down descubriera el síndrome que lleva su nombre, que se caracteriza por presentar discapacidad cognitiva, hasta llegar al siglo XX donde hubo los mayores avances en la materia. En 1905 Alfred Binet propuso la primera prueba estandarizada para medir inteligencia en niños. En 1959 Jérôme Lejeune junto a Marthe Gautier demostraron que el síndrome de Down era debido a trisomía en el cromosoma 21, y en este mismo año se plantea que además de presentarse un funcionamiento intelectual general inferior a la media, que tiene su origen en el período de desarrollo, se enfatiza que va asociado a un deterioro de la conducta adaptativa. En 1983 se plantea que la carencia de inteligencia y por ende de las habilidades que la constituye, puede denominarse discapacidad o retardo mental, terminología derogada en el 2008<sup>7</sup>.

Desde 1992 comienzan a introducirse nuevos perfiles de la DI/TDI planteándose el modelo ecológico y con-

textual que se basa en la interacción de la persona y el ambiente, estableciéndose la visión biopsicosocial que expresa que las personas con discapacidad intelectual y del desarrollo tienen una realidad de vida multidimensional que implica diferentes habilidades y limitaciones intelectuales, adaptativas, salud, participación social en contexto socio, físico cultural<sup>1</sup>.

En los últimos tiempos ha evolucionado la concepción de la DI/TDI, para abandonar el modelo basado en los déficits de la persona y de esta manera no son las deficiencias físicas, sensoriales o intelectuales las variables implicadas, sino que su funcionamiento depende en gran medida de las barreras y facilitadores con los que se encuentre en su entorno. Cuando esta interacción da lugar a un desequilibrio que tiene un impacto en su participación plena y efectiva en la sociedad, se produce la discapacidad<sup>8</sup>.

### Generalidades, mecanismos etiológicos

Los trastornos del desarrollo intelectual o discapacidad intelectual afectan al 0.7-1.5% de la población, mayormente al sexo masculino y los casos más frecuentes son de afectación leve. Sigue manteniéndose la constante de que las causas idiopáticas constituyen el 30 a 50% de los casos y de estos alrededor de 1 a 4% son de origen genético. Las causas son de carácter heterogéneo y multifactorial, las que son posibles determinar están asociadas generalmente a los déficit leves y moderados. Factores etiológicos no especificados son causantes de los casos de afectación más grave y profunda<sup>8,9</sup>. Las condiciones socioeconómicas y el abordaje precoz determinan la variabilidad evolutiva de la afectación.

La DI raramente constituye el único problema que afecta al paciente; se asocia, por el contrario, a una elevada comorbilidad, tanto mayor cuanto más grave es el nivel de DI. Incluye epilepsia, parálisis cerebral, trastornos sensoriales, trastorno del espectro autista y otros trastornos psiquiátricos<sup>10,11</sup>. Establecer la causa de la DI es esencial para el pronóstico, el manejo y el proceso de asesoramiento genético. Las causas genéticas se pueden clasificar como alteraciones cromosómicas, trastornos monogénicos o multifactoriales. Atendiendo a las manifestaciones clínicas asociadas, se subdivide en DI sindrómica: cuando se asocia a rasgos dismórficos, neurológicos, bioquímicos o conductuales específicos y no sindrómica o inespecífica: cuando la DI es el único rasgo evidente de la enfermedad<sup>9</sup>.

En cuanto a la gravedad, la etiología puede establecerse en el 60-75% de los casos como DI grave (CI < 50) y en el 35-50% moderada (CI entre 50 - 70). La Asociación Americana de Discapacidad Intelectual clasifica a las personas en base a la intensidad de los apoyos que necesita para su desempeño en la comunidad. Este desempeño

se refiere a la eficacia con que las personas afrontan las exigencias de la vida cotidiana y al nivel de destreza esperado para alguien del mismo grupo de edad, origen sociocultural y comunidad<sup>9</sup>.

## Genética

Se estima que un 25-50% de los casos de DI grave son de origen genético, un 10% de las personas con un trastorno del desarrollo intelectual presenta una alteración cromosómica visible mediante un cariotipo. Aparte de las ya conocidas aneuploidías identificables por técnicas citogenéticas convencionales, ejemplo de esto las trisomías 21, 13 o 18<sup>11,12</sup>, las alteraciones estructurales que dan lugar a deleciones y duplicaciones parciales constituyen una causa importante de (DI) sindrómica.

De los posteriores avances tecnológicos ha sido de gran importancia el hallazgo de alteraciones cromosómicas crípticas, específicamente subteloméricas o intersticiales como causa de discapacidad intelectual idiopática (DII), con hallazgos clínicos constantes como la microcefalia, dismorfias faciales y crecimiento fetal restringido. Un 5-7% de los casos de DI se debe a reordenamientos subteloméricos, afectando a varios genes, provocando los síndromes de genes contiguos, siendo 50% heredables. Entre los síndromes asociados a reordenamiento intersticial involucrados se mencionan: el síndrome de Digeorge, la deleción de 22q11, el síndrome de Williams-Beuren, deleción de 7q-11,23, monosomía 7, por pérdida del material genético en el cromosoma 7, el síndrome de Smith-Magenis, deleción 17p -11-2. Otras anomalías que se pueden apreciar frecuentemente en la DI son las deleciones terminales, como las observadas en la deleción de 4p asociada al síndrome de Wolf-Hirschhorn, deleción del 17 p en el síndrome de Miller Dieker o la monosomía 1p3<sup>12</sup>. Las mutaciones *de novo* de gran efecto podrían explicar la mayoría de los casos de discapacidad intelectual en la población<sup>11</sup>.

Las mutaciones en el cromosoma X están implicadas aproximadamente en el 25-30% de la discapacidad intelectual. Se han detectado en poco más de 26 genes ligados al cromosoma X causantes de DI, X *linked intellectual disability* (XLID) sindrómicos y 96 genes responsables de XLID no sindrómicos, resaltando el síndrome de X frágil como la causa más frecuente de DI y en el *MECP2* cuya mutación al X origina el síndrome de Rett, que constituye la causa más frecuente de discapacidad intelectual (DI) profunda en mujeres. Si este gen está duplicado, da lugar a una discapacidad intelectual profunda en varones y otras mutaciones en este mismo gen puede dar lugar a DI no sindrómica<sup>13</sup>. El mayor número de alteraciones identificadas en general están localizadas en el cromosoma X, razón que explica que la incidencia de la DI sea mayor en el sexo masculino. Las funciones del cerebro tales como

el aprendizaje y la memoria, son procesos biológicos con formas muy complejas de regulación debido a que involucran múltiples mecanismos moleculares que están íntimamente ligados. Las bases moleculares de la DI son muy complejas<sup>14</sup>.

## Epigenética

Los mecanismos epigenéticos (ME) tienen gran relación con trastornos del neurodesarrollo, a través de la modificación de la expresión de los genes sin alterar el código genético, cambiando los componentes y la estructura de la cromatina, utilizando mecanismos como acetilación y fosforilación de histonas, metilación de ADN e histonas, acciones que pueden activar o silenciar la transcripción de genes. Los ME son reversibles, dinámicos, se producen a lo largo de la vida, se pueden revertir incluso en las células del cerebro, siendo influenciado por diversas condiciones ambientales con repercusión en la expresión fenotípica.

Los ME incluyen a la impronta genómica donde la modificación se lleva a cabo en los genomas maternos y paternos presentes en el cigoto, relacionado con la regulación de transferencia de nutrientes de la madre al feto y al recién nacido, lo que explica la teoría de que los genes improntados afectan el crecimiento intrauterino y la conducta después del nacimiento<sup>15</sup>. La desregulación de genes improntados son responsables de la DI que ocurre en el síndrome de Angelman y en el síndrome de Prader Willi<sup>16</sup>.

## Fenotipo y genotipo

Es preciso mencionar terminología genética relacionada a la descripción de la expresión de los trastornos del neurodesarrollo, como el fenotipo conductual y cognitivo, conductas características de determinado síndrome y fenocopias, condición en la cual el fenotipo de un sujeto, secundario a factores ambientales, se asemeja al observado en una alteración genética<sup>17</sup>. Los factores genéticos específicos que subyacen en estos trastornos permanecen indefinidos para una proporción de individuos afectados. A partir del acceso a la secuenciación del genoma completo, se ha logrado un cambio de paradigma, ya que ahora es posible interrogar toda la secuencia del genoma humano (codificación y no codificación) para completar la heredabilidad faltante de trastornos complejos. El 3UT Rome es una región del genoma no codificante que cumple con los criterios de estudio con esta técnica, y es de gran interés cuando se busca la variación patogénica relacionada con trastornos complejos del neurodesarrollo. La evidencia sugiere que el estudio de 3UT Rome conducirá a la identificación de nuevos factores de riesgo, nuevos genes de enfermedades candidatas y una mejor

comprensión de los mecanismos moleculares que contribuyen a los trastornos del neurodesarrollo<sup>18,19</sup>.

### Etiología estructural-ambiental

Los factores que impidan una adecuada maduración funcional del cerebro y la sinaptogénesis pueden provocar DI, estableciéndose de acuerdo a la etapa evolutiva en que ocurre. En la etapa prenatal, anomalías cromosómicas, errores metabólicos como fenilcetonuria, infecciones TORCH, zika, exposición a fármacos y tóxicos, como la ingestión de anticonvulsivantes (AVP7DHI), síndrome de alcoholismo fetal, exposición a radiación, antineoplásicos, radiación, plomo, mercurio, desnutrición grave. En la etapa perinatal, la prematuridad extrema, cardiopatías congénitas, hipoxia, incompatibilidad de grupo-factor sanguíneo, crecimiento fetal restringido, trauma obstétrico, parto instrumental, distocias obstétricas, hemorragia del SNC.

En el período postnatal, las infecciones del SNC, encefalopatía asociada al Sida, accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos, traumatismos craneoencefálicos, trastornos degenerativos metabólicos, intoxicación por metales pesados, hipotiroidismo, desnutrición y privación ambiental como pobreza, abuso, abandono, hipo estimulación, retraso en el diagnóstico y abordaje y la educación especial inadecuada. Es destacable el maltrato físico y psicológico a edades tempranas como causa de impacto socioemocional<sup>20,21</sup>.

Actualmente se realizan estudios sobre los efectos de la contaminación atmosférica durante la vida fetal en la morfología cerebral y la función cognitiva<sup>22</sup>. La alteración del neurodesarrollo temprano y las incapacidades derivadas constituyen las complicaciones más frecuentes<sup>23</sup>.

### Trastorno del desarrollo intelectual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno del espectro autista. Rasgos superpuestos

Los dos primeros años de la vida humana representan el período de mayor transformación del cerebro, la densidad de la sinapsis, que refleja especialización cerebral y depende de la experiencia, se cuadruplica en el primer año de vida, estando asociada en esta etapa la expresión génica longitudinal a la sinaptogénesis, lo que indica la importancia de un buen desarrollo cerebral temprano<sup>23</sup>. El neurodesarrollo es el proceso de crecimiento anatómico y de capacitación funcional del sistema nervioso que sucede durante los primeros años de vida por el que un ser básicamente dependiente e indefenso se convertirá en un adulto autónomo y se produce por la interacción entre la herencia genética y el ambiente en el que se desenvuelve. Algunos estudios han demostrado una

heredabilidad compartida entre los diferentes trastornos del neurodesarrollo (TND)<sup>18</sup>.

DI/TDI, TDAH y TEA forman parte de las siete entidades que según el DSMV conforman los trastornos del neurodesarrollo<sup>2</sup>. Se ha descrito la implicación de diferentes regiones o *loci* genéticos en TND distintos y fenotipos muy diferentes en alteraciones genéticas idénticas. Esto podría explicar la ausencia de límites claros y definidos entre uno y otros trastorno, la elevada frecuencia de trastornos comórbidos sumado a la ausencia de marcadores biológicos, que dificultan en ocasiones el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo<sup>18</sup>.

### ¿Qué tienen en común estos trastornos?

Además de originarse de una desviación del desarrollo evolutivo temprano del cerebro, pues existen otros puntos en común, la etiología es multifactorial. Derivan genéricamente de un complejo de interacciones entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales, de un estado de vulnerabilidad particular frente a injurias prenatales, perinatales y postnatales. También de cuadros de síntomas de enorme heterogeneidad, con manifestaciones clínicas superpuestas y limitaciones en la comunicación, características de distintas personas de similar edad y cultura.

Existen limitaciones sensoriales y conductuales, habilidades intelectuales y comportamiento adaptativo con un parecido sustrato neurobiológico y anatómico. Todo ello sin dejar de mencionar que todos los TND se benefician del apoyo grupal e individualizado, con la particularidad de que cuanto más precoz sea el diagnóstico y la atención temprana, mucho mejor será el pronóstico evolutivo. El solapamiento de los trastornos del neurodesarrollo es esperable al poseer tantos puntos etiológicos y clínicos en común. Las deficiencias cognitivas superpuesta se mantienen en permanente estudio. La teoría de la mente, la meta cognición de raíces psicológicas, definida como la capacidad de los seres humanos de razonar las ideas, aplicar el pensamiento y la reflexión, así como de auto regular los procesos de aprendizaje, ha sido asociada a las funciones ejecutivas y la disfunción relacionada con el TDAH y el TEA<sup>24</sup>.

En los niños con TDAH se plantea compromiso de la memoria de trabajo y el control inhibitorio y en el TEA con la presencia de rigidez cognitiva y dificultades en la planificación<sup>25</sup>. Algunos autores expresan que los componentes metacognitivos explican un 12% de la varianza en las habilidades de la vida diaria y un 13% en las habilidades de socialización<sup>26</sup>. La alteración de la teoría de la mente también ha sido relacionada con la cognición social y la falta de empatía en los pacientes con TEA<sup>27</sup>. Numerosos estudios han establecido la prevalencia de TDAH en el 8-16% de los pacientes con discapacidad intelectual<sup>18,28</sup>.

A su vez la prevalencia de discapacidad intelectual en los TEA se estima en torno al 38%<sup>17,28</sup>.

Planteándose hipotéticamente que la alteración social temprana limitaría la estimulación social del cerebro en desarrollo, y la reducción de *inputs* recibidos afectaría el desarrollo cognitivo<sup>28,29</sup>, esto apoyaría las teorías de la alta co-heredabilidad de estos trastornos. Explicar el grado de afectación de la cognición en cada uno de estos trastornos aún es un reto, considerando que no basta la aplicación de pruebas psicométricas para evaluar coeficiente intelectual sino profundizar más en el funcionamiento adaptativo<sup>2,17</sup>.

En los últimos intentos con respecto al funcionamiento en TDAH plantean el término de mente errante, característica central del estado mental, debido a una desregulación de la red de modo predeterminado que actúa sobre el sistema cerebral, el cual permanece desactivado durante tareas que requieren atención al mundo exterior<sup>30</sup>. Así mismo se destaca con respecto al TEA la mayor gravedad del compromiso socio-comunicativo, los signos de alarma precoces y, lo más relevante en estudio, sobre el patrón disarmónico de la inteligencia que acarrea más dificultad a la hora de aplicar test estandarizados en pro de realizar el diagnóstico cognitivo<sup>17</sup>.

En conclusión, la definición de los trastornos del desarrollo intelectual es dinámica, activa, cambiante, mutable y depende de los eventos socioculturales del momento. Finalizando el siglo XX y durante el siglo XXI han ocurrido grandes avances con múltiples modificaciones en la nomenclatura, descubrimiento de agentes etiológicos, grandes adelantos en métodos diagnósticos genéticos, neuropsicológicos, imagenológicos y tecnológicos, amplitud y abordajes psico y fisioterapéuticos y grandes cambios en la visión social de los trastornos del desarrollo intelectual o discapacidad intelectual. El futuro dependerá de la continuidad en los avances en la genética molecular, en el progreso de las neurociencias, en los adelantos de los estudios de neuroimagen y en hallazgos de biomarcadores específicos que puedan dilucidar las múltiples incógnitas y los correlatos biológicos que expliquen las diferencias individuales en las habilidades cognitivas<sup>6</sup>. Todo ello sin abandonar la corriente que apoya la protección del desarrollo cerebral temprano y la ampliación de métodos que potencien la plasticidad cerebral<sup>23</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Verdugo MA. Un enfoque integrador de la discapacidad intelectual. *Siglo Cero* 2018; 1: 9-21.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition (DSM-5). Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Cristóbal L, Alcedo M, Gómez L. Duelo en discapacidad intelectual: los avances de una década. *Revista Española de Discapacidad* 2017; 5: 53-72.
- Bayes A, Van de Lagemaat L, Collins M, et al. Characterization of the proteome, diseases and evolution of the human postsynaptic density. *Nature Neurosci* 2011; 14: 19-21.
- Martínez M, Quesada M, Bueno C, Martínez S. Bases neurobiológicas del trastorno del espectro autista y del trastorno por déficit de atención / hiperactividad: diferenciación neural y sinaptogénesis. *Rev Neurol* 2018; 66: 97-102.
- Sastre S, Ortiz T. Neurofuncionalidad ejecutiva: estudio comparativo en las altas capacidades. *Rev Neurol* 2018, 66 (supl 1): 551-6.
- Vickerman, P. Severe Learning Difficulties. *Teacher Training Resource Bank* 2014; 1: 10-8.
- Martín S, González O, Garicano E, et al. Análisis de estado nutricional en personas con discapacidad intelectual. *Rev Neurol* 2016; 62: 493-501.
- Tirado M, Jiménez M, Romero C, Galbe J, et al. Retraso mental de causa genética. Estudio observacional en una zona de salud. *Rev Ped Atención Primaria* 2015; 68: 309-15.
- Martínez L, Salvador C, Reus M, et al. La salud en personas con discapacidad intelectual en España: estudio europeo POMONA-II. *Rev Neurol* 2011; 53: 406-14.
- Eiris P. Aportación de la genética y de los estudios neuro-metabólicos al diagnóstico del retraso mental. *Rev Neurol* 2006; 43: 177-80.
- Zrnová E, Vranová V, Slamová I, et al. Analysis of chromosomal aberrations in patients with mental retardation using the Array-CGH technique. A single Czech Centre Experience. *Folia Biol Prah* 2011; 57: 206-15.
- Van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Ann Rev Genet* 2011; 45: 81-104.
- Vindas S, Cuenca B, Brenes P, Castro V. Tamizaje mediante inmunohistoquímica del cromosoma X frágil en una población de niños y adolescentes costarricenses. *Acta Medica Costarricense* 2011; 53: 93-8.
- Murgatroyd Ch, Spengler D. Epigenetic of early child development. *Frontiers Psychiatry* 2011; 2: 1-16.
- Bedregal P, Shand B, Santos M, Ventura P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Med Chilena* 2010; 138: 366-72.
- Martos J, Freire S, Llorente M, Ayuda R. Autismo y cociente intelectual: ¿estabilidad? *Rev Neurol* 2018; 66 (supl 1): 39-44.
- Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone A, et al. Neurodesarrollo y fenocopias del trastorno por déficit de atención /hiperactividad: diagnóstico diferencial. *Rev Neurol* 2018, 66: 103-7.
- Wanke K, Devanns P, Verna S. Understanding neurodevelopmental disorders: the promise of regulatory variation in the 3UT Rome. *Biol Psychiatry* 2017; 83: 10.
- González G, Raggio V, Voidi M. Avances en la identificación etiológica del retraso mental. *Rev Neurol* 2013; 57: 75-83.
- Deambrosio M, Gutiérrez M, Filipetti A. Efectos del maltrato en la neurocognición. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales de Niños y Juventud* 2018; 1: 239-53.
- Guxema M, Malgorzata M, Lubezynska J, Muetzel R, Dalmau A. Air pollution exposure during fetal life, brain morphology and cognitive function in school age children. *Biol Psychiatry* 2018; 1: 1-18.
- Kiln A, Jones W. Una agenda para el desarrollo del siglo XXI: lecciones aportadas por el autismo. *Rev Neurol* 2018; 66: 3-15.
- Karalunas S, Hawkey E, Gustafsson H. Overlapping and distinct cognitive impairments in attention deficit/hyperactivity and autism spectrum disorder without intellectual disability. *J Abnormal Child Psychology* 2018; 46: 1-12.

25. Mulas F, Roca P. Concordancia entre los trastornos del espectro del autismo y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2018; 66: 591-2.
26. Roselló B, Berenguer C, Miranda A. Conducta adaptativa y aprendizaje en niños con trastornos del neurodesarrollo (TEA / TDAH). Efectos del funcionamiento ejecutivo. *Rev Neurol* 2018; 66: 127-32.
27. Hervás A, Rueda I. Alteraciones de la conducta en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2018; 66: 31-8.
28. Warriar V, Toro R, Chakrabari B, et al. Genome wide analyses of self-reported empathy: correlations with autism, schizophrenia, and anorexia nervosa. *Translational Psychiatry* 2018; 35: 1-10.
29. Imran N, Azeem M, Sattar A, Bhatti M. Frequency of CD-10 psychiatric diagnosis in children with intellectual disability in Lahore. *Med Sci* 2015; 31: 285-9.
30. Asherson P. ADHD and the wandering mind: A new perspective on inattention in ADHD. New ways of thinking about ADHD and cognition at the 2018 APSARD Annual Meeting, Washington, DC, USA. En: <https://shar.es/an-8QvK> ; consultado junio 2018.